

اثر تمرین هوازی و امگا-۳ بر عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو بافت قلب موش‌های سالمند تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب

قاسم ترابی پلت کله^۱، احمد عبدی^۲، آسیه عباسی دلویی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: افزایش سن و چاقی با التهاب سیستمیک و افزایش استرس اکسیداتیو همراه است. فعالیت ورزشی هوازی و امگا-۳ نقش مهمی در تعدیل استرس اکسیداتیو و التهاب دارند. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین هوازی و امگا-۳ بر عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو بافت قلب موش‌های سالمند تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (میانگین وزن $26/95 \pm 31/32$) در پنج گروه رژیم غذایی نرمال (ND (Normal diet)، رژیم غذایی پرچرب (High-fat diet-omega3)، رژیم غذایی پرچرب-تمرین (HFDT (High-fat diet-training)، رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳ (High-fat diet-omega3)، تمرین-رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳ (High-fat diet-training-omega3) قرار گرفتند. گروه‌های مکمل، طی دوره‌ی مداخله، روزانه ۱ گرم امگا-۳ (به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) را به صورت خوراکی دریافت کردند. برنامه‌ی تمرین هوازی شامل دویدن روی تردمیل با شدت ۶۰-۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max)، پنج روز هفته به مدت هشت هفته اجرا شد. غلظت بافتی گلوتاتیون پراکسیداز (GPX (Glutathione peroxidase)، کاتالاز (CAT (Catalase)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD (Superoxide dismutase) و مالون‌دی‌آلدئید (MDA (Malondialdehyde) به روش الایزا با استفاده از کیت‌های مخصوص موش‌های صحرایی، اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: بیان ژن $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ و $NF-\kappa B$ در گروه‌های HFDT و HFD $\omega 3$ و HFD $\omega 3$ کاهش معنی‌داری داشت. این کاهش در گروه‌های HFDT $\omega 3$ نسبت به HFDT و HFD $\omega 3$ نیز مشاهده شد. همچنین کاهش معنی‌داری در مقادیر MDA مشاهده گردید. افزایش معنی‌دار در مقادیر Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 = Nrf2، SOD، GPX و کاتالاز در گروه‌های تجربی، نسبت به گروه HFD مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی همراه با امگا-۳ ممکن است با کاهش التهاب و فشار اکسایش، باعث بهبود آسیب قلبی ناشی از HFD در موش‌های سالمند شود.

واژگان کلیدی: فعالیت ورزشی؛ اسید چرب امگا-۳؛ التهاب؛ استرس اکسیداتیو؛ پیری و چاقی

ارجاع: ترابی پلت کله قاسم، عبدی احمد، عباسی دلویی آسیه. اثر تمرین هوازی و امگا-۳ بر عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو بافت قلب

موش‌های سالمند تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۱۶): ۲۸۶-۲۷۷

افزایش نفوذ ماکروفاژها در بافت‌های محیطی مشخص می‌شود (۲). التهاب مزمن در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی (آترواسکلروز، بیماری دریچه‌ی آنورت، انفارکتوس میوکارد، نارسایی قلبی) و اختلالات متابولیک قلبی، چاقی و مقاومت به انسولین نقش دارد (۳). فعال شدن فاکتور هسته‌ای $NF-\kappa B$ (Nuclear factor kappa-B) عامل $NF-\kappa B$ (light-chain-enhancer of activated B cells) یک عامل مهم در اختلالات قلبی طی پیری است (۴). مسدود کردن مسیر

مقدمه

بر اساس گزارش سازمان ملل در سال ۲۰۲۵، از هر شش نفر در سراسر جهان، یک نفر بالای ۶۵ سال سن خواهد داشت (۱). با افزایش سن، خطر چاقی به طور قابل توجهی بیشتر می‌شود. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ نیمی از جمعیت سالمند در ایالات متحده چاق شوند. هم پیری و هم چاقی با التهاب سیستمیک مزمن با درجه پایین همراه است که با افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی بافت چربی و

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: احمد عبدی؛ دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

توجه به اثرات فیزیولوژیکی، کاهش خطر آسیب و پایداری به ادامه تمرین تنظیم شده و الگوی مناسب تمرین در افراد سالمند و چاق می‌تواند در جلوگیری و کاهش بسیاری از بیماری‌های مربوط به قلب و عروق نقش داشته باشد. علاوه بر فعالیت ورزشی، نشان داده شده که رژیم‌های غذایی حاوی امگا-۳ نقش مهمی در کنترل التهاب و استرس اکسیداتیو دارد.

Amos و همکاران نشان دادند که تغذیه با رژیم غذایی غنی شده با امگا-۳ باعث افزایش کاتالاز و Nrf2 در موش‌های HFD می‌شود (۱۴). همچنین بیان شده که اسیدهای چرب غیراشباع امگا-۳ و مشتقات آن‌ها ممکن است از طریق فعال‌سازی Nrf2 و حفظ هموستاز ردوکس سلولی، باعث محافظتی در برابر آسیب‌های مرتبط با سن شوند (۱۵).

با توجه به روند افزایش جمعیت پیری و همچنین چاقی، در این دوره‌ی سنی، شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی افزایش می‌یابد. بنابراین راه‌کارهای غیر دارویی و همچنین استفاده از برخی مکمل‌ها از قبیل امگا-۳ می‌تواند از بروز اختلالات ناشی از مصرف داروها جلوگیری کند. همچنین در بررسی‌های انجام شده توسط محققین این پژوهش، مطالعات اندکی اثر هم‌زمان تمرین هوازی و مکمل امگا-۳ را بر عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو در این گروه مورد بررسی قرار داده‌اند. لذا در این پژوهش سعی شده به این سؤال پاسخ داده شود که استفاده‌ی هم‌زمان تمرین هوازی و امگا-۳ چه اثری بر عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو بافت قلب موش‌های سالمند تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب دارد؟

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، از نوع آزمایشگاهی و تجربی است. در این پژوهش همه‌ی آزمایش‌های مربوط به حیوانات با توجه به سیاست‌های مربوط به حمایت از حیوانات (بر اساس خط‌مشی‌های قرارداد هلسینگی) انجام شد و قوانین راهنمای مؤسسه ملی سلامت در نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است.

حیوانات: تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر ۲۴ هفته‌ای با نژاد ویستار و میانگین وزن $26/95 \pm 311/32$ گرم از مؤسسه‌ی پاستور تهیه شد و به آزمایشگاه حیوانی منتقل گردید. حجم نمونه بر اساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معنی‌داری ۵ درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۹۵ درصد (خطای نوع دوم) و با استفاده از نرم‌افزار G-Power (۸ سر در هر گروه) تعیین شد. حیوانات مورد آزمایش به صورت جداگانه در قفس‌های پلی‌کربنات نگهداری شدند. دمای محیط $1/4 \pm 22$ درجه‌ی سانتی‌گراد و چرخه‌ی روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت $4 \pm 55/6$ درصد بود. تمامی حیوانات به آب

NF-kB، می‌تواند نقش مهمی در کنترل التهاب در افراد مسن چاق داشته باشد. در موش‌های تراریخته با مهار NF-kB علاوه بر بازسازی بطن چپ، بیان سایتوکاین التهابی، فیروز و آپوپتوز نیز کاهش یافت (۵). فاکتور نکروز توموری α (Tumor necrosis factor α)، یکی دیگر از سایتوکاین‌های التهابی است که توسط NF-kB تنظیم می‌شود (۶). علاوه بر التهاب، استرس اکسیداتیو به عنوان مکانیسم احتمالی در زمینه‌ی آسیب‌شناسی‌های مرتبط با پیری در نظر گرفته شده است. مطالعات نشان داده که سطوح سوپراکسید و محصولات پراکسیداسیون لیپیدی در کاردیومیوسیت‌های افراد مسن افزایش می‌یابد (۷). بیشتر مسیرهای درون سلولی که در پاسخ به استرس‌های التهابی و اکسیداتیو فعال می‌شوند و به عنوان تعدیل‌کننده‌های مهم پیری و بیماری‌های مرتبط با افزایش سن شناخته شده‌اند، مربوط به NF-kB و (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) است (۸). Nrf2 بیان ژن‌های کدکننده آنزیم‌های سیتوزولی، هسته‌ای و میتوکندریایی را تنظیم می‌کند که برای تولید و بازسازی گلوکوتایون پراکسیداز GSH-Px (Glutathione peroxidase) و همچنین ژن‌های مورد نیاز برای از بین بردن گونه‌های فعال اکسیژن ROS (Reactive oxygen species) یا کاهش پروتئین‌های اکسید شده ضروری است (۹). بنابراین، Nrf2 تنظیم‌کننده‌ی اصلی پاسخ‌های ضد اکسیداتیو می‌باشد.

با افزایش سن، میزان و اتصال Nrf2 به DNA در کبد، عروق و قلب کاهش می‌یابد (۱۰). کاهش Nrf2 ناشی از سن در سیستم قلبی-عروقی با کاهش عملکرد آنتی‌اکسیدانی و افزایش ROS همراه است (۱۱). با این حال، Nrf2 می‌تواند در حیوانات مسن دوباره فعال شود. فعال‌سازی Nrf2 از سلول‌های عضلانی در برابر پیری و اختلالات متابولیکی محافظت می‌کند. در مطالعه‌ی حیوانی نشان داده شده که اختلال عملکرد Nrf2 ناشی از افزایش سن که منجر به استرس اکسیداتیو می‌گردد، به دنبال فعالیت ورزشی با شدت متوسط بهبود یافت (۱۱). همچنین تمرین با شدت متوسط باعث کاهش NF-kB و افزایش Nrf2 در عضلات اسکلتی موش‌های دیابتی می‌شود (۱۲). مطالعات قبلی نشان داده که فعالیت ورزشی هوازی با شدت کم قادر به کاهش فعالیت NF-Kb و التهاب در موش‌های مسن (۱۲) و همچنین افزایش فعالیت Nrf2/HO-1 و بهبود وضعیت اکسیداتیو در موش‌های چاق (۱۳) است. بر این اساس، مهار NF-kB و فعال‌سازی Nrf2 یک رویکرد جالب برای بهبود سلامت قلبی-عروقی در سالمندان می‌باشد. از آنجایی که تحمل تمرین در این افراد مسن و چاق کم بوده و فعالیت ورزشی با شدت بالا ممکن است با آسیب‌هایی همراه باشد، تمرین هوازی با شدت متوسط، روش تمرینی مناسب برای این افراد است. با این وجود، شدت تمرین با

مصرف امگا-۳: امگا-۳ از شرکت سیگما آلمان خریداری (شماره محصول: F8020) شد. امگا-۳ شامل ۱۳۶ میلی گرم بر میلی لیتر تری دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA (Tri-docosahexaenoic acid) و ۱۳۹ میلی گرم بر میلی لیتر ایکوزاپنتانوییک اسید (EPA (Eicosapentaenoic acid) بود. در پژوهش حاضر حیوانات روزانه ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن امگا-۳ دریافت کردند (۱۸).

روش نمونه‌گیری از بافت قلب: پس از اعمال متغیر مستقل، تمام نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، به منظور از بین بردن اثرات حاد تمرین و مکمل) با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بی‌هوش شدند. بافت مورد نظر بلافاصله پس از جداسازی، وزن‌کشی و شستشو با سالین فورا به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد.

روش اندازه‌گیری بیان ژن‌ها: اثر تمرین هوازی و امگا-۳ بر عوامل التهابی بافت قلب موش‌های سالمند تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب با استفاده از روش کمی RT-PCR اندازه‌گیری شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج گردید و به cDNA تبدیل شد. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت.

طراحی و آماده‌سازی پرایمر: جدول ۲ الگوی پرایمر را نمایش می‌دهد.

انجام Real time-PCR ۲۰ میلی‌گرم از بافت با استفاده از اسکالپر خرد و وارد میکروتیوپ شده، سپس با استفاده از محلول تیزول، RNA کل سلول‌ها استخراج و خالص‌سازی شد. به cDNA سنتز شده و جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. cDNA سنتز شده با استفاده از SYBR Green master mix (Thermo Scientific, USA) و آغازگرهای ذکر شده در جدول ۲ تکثیر شدند. واکنش Real-time PCR با استفاده از دستگاه SYBR Green qPCR Master Mix انجام شد. پروتکل چرخه‌ای حرارتی مورد استفاده Real time-PCR شامل: ۹۵° به مدت ۱۰ دقیقه و به دنبال آن ۴۰ سیکل ۲۰ ثانیه‌ای در حرارت ۹۵°، ۳۰ ثانیه در ۶۰° و ۵۰ ثانیه در دمای ۷۲° بود.

و غذای ویژه‌ی موش دسترسی آزاد داشتند. بعد از سازگاری موش‌ها با شرایط محیطی جدید (پس از یک هفته)، موش‌ها به پنج گروه هشت سری شامل ۱- رژیم غذایی نرمال (ND (Normal diet)، ۲- رژیم غذایی پرچرب (HFD (High-fat diet)، ۳- رژیم غذایی پرچرب-تمرین (HFDT (High-fat diet-training)، ۴- رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳ (HFD ω 3 (High-fat diet-omega3)، ۵- رژیم غذایی پرچرب-تمرین-امگا-۳ (HFDT ω 3 (High-fat diet-training-omega3) قرار گرفتند. موش‌های گروه ND به مدت هشت هفته با غذای استاندارد (۲۳ درصد پروتئین، ۶۵ درصد کربوهیدرات و ۱۲ درصد چربی) تغذیه شدند. در همین مدت، موش‌های گروه HFD از رژیم غذایی پرچرب استفاده کردند. غذای پرچرب شامل ۱۷ درصد پروتئین، ۴۳ درصد کربوهیدرات و ۴۰ درصد چربی بود (۱۶). از شاخص‌لی برای ارزیابی میزان چاقی حیوانات استفاده شده و مقادیر بالای ۳۱۰ به عنوان موش چاق در نظر گرفته شد.

پروتکل تمرینی: قبل از شروع تمرین اصلی و به منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط نوارگردان، موش‌ها در یک هفته طی پنج جلسه، به مدت پنج دقیقه با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. تمرین هوازی با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، شیب صفر درجه، به مدت ۱۵ دقیقه در هر جلسه آغاز شد. سرعت و مدت زمان به تدریج به ۱۶ متر در دقیقه و ۵۰ دقیقه در آخرین جلسه افزایش یافت. این شدت تمرین معادل ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO₂max) بود. تمرین ورزشی به مدت ۸ هفته و پنج روزه هفته اجرا شد (۱۷) (جدول ۱). جهت تعیین توان هوازی موش‌ها، بعد از ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۰/۰۳ m/s (۱/۸m/min)، سرعت نوارگردان هر سه دقیقه یک بار به میزان ۱/۸m/min افزایش یافت، حداکثر سرعت بیشینه زمانی است که موش‌های صحرائی حداقل ۱/۳ دقیقه نتوانند با یک سرعت ثابت بدونند و بلافاصله پس از آن با افزایش سرعت قادر به دویدن نباشند (شیب ترمیم صفر درجه است). رسیدن به سرعت بیشینه با غلظت لاکتات بالاتر از ۶ میلی‌مول در لیتر و نسبت تنفسی VCO₂/VO₂ معادل ۱/۵ است، ارتباط بالایی بین سرعت نوارگردان و VO₂max موش‌ها وجود دارد، از این رو می‌توان با توجه به سرعت بیشینه‌ی دویدن، میزان VO₂max موش‌ها را بدست آورد. شدت‌ها با توجه به این سرعت بدست آمده، تنظیم شد.

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
شدت (متر)	۱۰	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶
مدت (دقیقه)	۱۵	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰

جدول ۲. الگوی پرایمر

Genes	Forward primers	Reverse primers
NF-κB	5'-ACAGCCCACTGCTATCTCTG-3'	5'-CGATGCAATGGACTGTCAG-3'
TNF-α	5'-AGTCCGGGCAGGTCTACTTT-3'	5'-GCACCTCAGGGAAGAGTCTG-3'
IL-1β	5'-ATAAGCCCACTCTACACCTCTGA-3'	5'-ATTGGCCCTGAAAAGGAGAGAGA-3'
Nrf2	5'-TTGTAGATGACCATGAGTCGC-3'	5'-TGTCTGCTGTATGCTGCTT-3'
GAPDH	5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3'	5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'

یافته‌ها

میانگین وزن و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در جدول ۳ ارائه شده است.

نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات Nrf2 ($F = 9/287, P = 0/0001$)، SOD ($F = 10/935, P = 0/0001$)، CAT ($F = 7/423, P = 0/0001$)، GPx ($F = 13/649, P = 0/0001$) و MDA ($F = 14/967, P = 0/0001$) بافت قلب موش‌های صحرایی چاق وجود دارد. آزمون Tukey نشان داد، میزان Nrf2 ($P = 0/002$)، SOD ($P = 0/0001$)، CAT ($P = 0/0001$) و GPx ($P = 0/0001$) به دنبال القای چاقی کاهش معنی‌دار داشت، اما میزان MDA ($P = 0/0001$) افزایش یافت. همچنین افزایش معنی‌داری در میزان بیان Nrf2، SOD و GPx در گروه‌های HFDT (به ترتیب $P = 0/036, P = 0/029$ و $P = 0/024$)، HFDω3 (به ترتیب $P = 0/033, P = 0/031$ و $P = 0/024$) و HFDω3 (به ترتیب $P = 0/0001, P = 0/0001$ و $P = 0/0001$) نسبت به HFD و HFDω3 نسبت به HFD (به ترتیب $P = 0/041$ و $P = 0/048$) و HFDω3 (به ترتیب $P = 0/048$ و $P = 0/036$) مشاهده شد. افزایش CAT فقط در گروه‌های HFDT ($P = 0/028$)، HFDω3 ($P = 0/048$) و HFDω3 ($P = 0/001$) نسبت به HFD معنی‌دار شد. همچنین آزمون Tukey نشان داد، میزان MDA در گروه‌های HFDT ($P = 0/037$)، HFDω3 ($P = 0/034$) و HFDω3 ($P = 0/0001$) نسبت به HFD و HFDω3 نسبت به گروه‌های HFDT ($P = 0/033$) و HFDω3 ($P = 0/035$) کاهش معنی‌داری داشت (جدول ۳).

نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه‌ای چرخه‌ای آستانه (Threshold cycle) CT مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای نرمال‌سازی بیان ژن از فرمول (کنترل) $ct - \Delta ct = \Delta ct$ استفاده گردید. پس از محاسبه تغییرات بیان ژن‌ها با Δct ، برای کمی کردن نتیجه حاصل از تغییرات ct نمونه‌ها، این عدد در فرمول $2^{-\Delta ct}$ وارد و نتایج حاصل بین گروه‌ها مقایسه شد.

روش اندازه‌گیری شاخص‌های اکسیداتیو: غلظت بافتی GPx، SOD، CAT و مالون‌دی‌آلدئید (MDA) (Malondialdehyde) به روش الایزا با استفاده از کیت‌های مخصوص موش‌های صحرایی (شرکت ZellBio GmbH آلمان) اندازه‌گیری شد. دامنه‌ی تغییرات و حساسیت اندازه‌گیری به ترتیب برای GPx، ۲۰-۵۰۰ U/mL و SOD، ۵ U/mL برای CAT، ۱-۱۰۰ U/mL و برای MDA، ۱۰۰-۲۰ U/mL و ۵ U/mL بود.

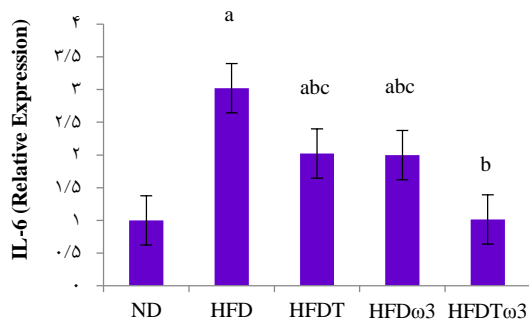
تجزیه و تحلیل آماری: برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون Shapiro-Wilk استفاده شد. جهت بررسی مقایسه‌ی میانگین تغییرات متغیرهای تحقیق از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. سطح معنی‌داری در همه‌ی موارد $P < 0/05$ در نظر گرفته شد. کلیه‌ی عملیات آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) به اجرا درآمد. این مطالعه با تأیید کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله املی با کد IR.IAU.AMOL.REC.1401.115 انجام شد.

جدول ۳. نتایج تغییرات مربوط به وزن و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در گروه‌های مختلف پژوهش

گروه‌ها	ND (n = 8)	HFD (n = 8)	HFDT (n = 8)	HFDω3 (n = 8)	HFDTω3 (n = 8)
وزن (گرم)	327/75 ± 29/60	577/00 ± 44/28	573/88 ± 45/04	576/13 ± 47/13	570/50 ± 47/43
بیان نسبی Nrf2	1 ± 0/28	0/458 ± 0/15 ^a	0/858 ± 0/24 ^{abc}	0/862 ± 0/23 ^{abc}	1/24 ± 0/36 ^b
SOD (U/mg.T)	33/68 ± 12/27	10/81 ± 13/27 ^a	24/58 ± 7/74 ^{abc}	24/38 ± 8/83 ^{abc}	37/75 ± 9/79 ^b
GPx (U/mg.T)	37/39 ± 8/61	10/80 ± 5/07 ^a	24/01 ± 10/22 ^{abc}	23/59 ± 7/33 ^{abc}	36/00 ± 9/28 ^b
CAT (U/mg.T)	148/93 ± 30/95	80/46 ± 26/86 ^a	123/77 ± 22/93 ^{ab}	120/53 ± 17/90 ^{ab}	142/06 ± 36/27
MAD (nmol/g)	16/17 ± 4/7	64/29 ± 11/55 ^a	43/14 ± 22/49 ^{abc}	42/91 ± 17/1 ^{abc}	21/62 ± 6/22 ^b

a تفاوت با گروه ND، b تفاوت با گروه HFD، c تفاوت با HFDω3.

ND: رژیم غذایی نرمال، HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFDT: رژیم غذایی پرچرب-تمرین، HFDω3: رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳ و HFDTω3: تمرین-رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳.

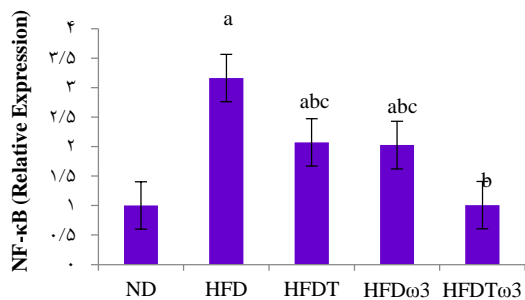


شکل ۲. تغییرات بیان IL-6 عضله قلبی در گروه‌های مختلف با آزمون

آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح $P < 0.05$)

a تفاوت با گروه ND، تفاوت با گروه HFD، تفاوت با HFD ω 3 با تفاوت با گروه ND: رژیم غذایی نرمال، HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFDT: رژیم غذایی پرچرب-تمرین، HFD ω 3: رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳ و HFDT ω 3: تمرین-رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳

همچنین کاهش معنی‌داری در گروه‌های HFDT ($P = 0.026$)، HFD ω 3 ($P = 0.019$) و HFDT ω 3 ($P = 0.001$) نسبت به گروه HFD و گروه HFDT ω 3 نسبت به گروه‌های HFDT ($P = 0.031$) و HFDT ω 3 ($P = 0.043$) مشاهده شد (شکل ۳).



شکل ۳. تغییرات بیان NF-κB عضله قلبی در گروه‌های مختلف با آزمون

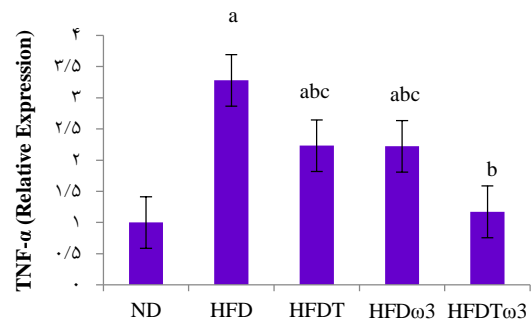
آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح $P < 0.05$)

a تفاوت با گروه ND، تفاوت با گروه HFD، تفاوت با HFD ω 3 با تفاوت با گروه ND: رژیم غذایی نرمال، HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFDT: رژیم غذایی پرچرب-تمرین، HFD ω 3: رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳ و HFDT ω 3: تمرین-رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳

بحث

در پژوهش حاضر نشان داده شد که القای چاقی در موش‌های مسن باعث افزایش شاخص‌های التهابی NF-κB، TNF-α و IL-6 (Interleukin 6) در بافت قلب شد. همچنین سطوح شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش معنی‌داری داشت. استرس اکسیداتیو و التهاب، دو فرایند نزدیک به هم بوده و وابستگی متقابل

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات بیان TNF-α بافت قلب بین گروه‌های مختلف وجود دارد (شکل ۱). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، افزایش معنی‌داری در میزان تغییرات TNF-α در گروه‌های HFD ($P = 0.001$)، HFDT ($P = 0.013$) و HFD ω 3 ($P = 0.014$) نسبت به ND وجود دارد. همچنین کاهش معنی‌داری در گروه‌های HFDT HFDT ($P = 0.048$)، HFD ω 3 ($P = 0.045$) و HFDT HFDT ω 3 ($P = 0.001$) نسبت به HFD و HFDT HFDT ω 3 ($P = 0.044$) و HFD ω 3 ($P = 0.047$) مشاهده شد (شکل ۱).



شکل ۱. تغییرات بیان TNF-α عضله قلبی در گروه‌های مختلف با آزمون

آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح $P < 0.05$)

a تفاوت با گروه ND، تفاوت با گروه HFD، تفاوت با HFD ω 3 با تفاوت با گروه ND: رژیم غذایی نرمال، HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFDT: رژیم غذایی پرچرب-تمرین، HFD ω 3: رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳ و HFDT ω 3: تمرین-رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳

همچنین تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات بیان IL-6 بافت قلب بین گروه‌های مختلف وجود دارد (شکل ۲). نتایج آزمون تعقیبی نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار میزان تغییرات IL-6 در گروه‌های HFD ($P = 0.001$)، HFDT ($P = 0.035$) و HFD ω 3 ($P = 0.043$) نسبت به گروه ND بود. همچنین کاهش معنی‌داری در گروه‌های HFDT HFDT ($P = 0.042$)، HFD ω 3 ($P = 0.034$) و HFDT ω 3 ($P = 0.001$) نسبت به HFD و گروه HFDT ω 3 نسبت به گروه‌های HFDT HFDT ω 3 ($P = 0.039$) و HFD ω 3 ($P = 0.047$) مشاهده شد (شکل ۲).

در نهایت تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات بیان NF-κB بافت قلب بین گروه‌های مختلف وجود دارد (شکل ۳). نتایج آزمون تعقیبی، افزایش معنی‌داری را در میزان تغییرات بیان NF-κB بافت قلب گروه‌های HFDT HFDT ($P = 0.029$)، HFDT HFDT ω 3 ($P = 0.041$) و HFDT ω 3 ($P = 0.001$) نسبت به ND نشان داد.

با این وجود Rami و همکاران نشان دادند که تمرین تناوبی با شدت بالا، تأثیر معنی‌داری بر پروتئین NF-kB در موش‌های دیابتی ندارد (۲۴). احتمالاً اختلاف در یافته‌ها به خاطر تفاوت در شدت تمرین و نوع حیوانات مورد بررسی باشد. از آنجایی که استرس اکسیداتیو، تأثیر مستقیمی بر فعالیت NF-kB دارد، احتمالاً تمرین تناوبی با شدت بالا به علت مصرف اکسیژن بیش از حد، منجر به تولید (Reactive nitrogen species) RNS و NADPH (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) اکسیداز که مسؤل تولید ROS هستند، شده (۲۵) و در نتیجه باعث افزایش NF-KB شد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مصرف امگا-۳ باعث کاهش شاخص‌های التهابی و بهبود وضعیت اکسیداتیو در موش‌های صحرایی سالمند چاق شد. Golpour و همکاران نیز نشان دادند که مکمل امگا-۳ بیان ژن Nrf2 را افزایش داده و ظرفیت کلی آنتی‌اکسیداتیو را بهبود می‌بخشد (۲۶). همچنین در پژوهش دیگری نشان داده شد که امگا-۳ با تنظیم بیان ژن (Peroxisome proliferator- activated receptor gamma) PPAR- γ دارای خواص ضد التهابی بوده و باعث مهار استرس اکسیداتیو می‌شود (۲۷). مکانیزم تنظیم سیگنالینگ PPAR- γ توسط امگا-۳ هنوز به وضوح درک نشده است، با این وجود شواهد نشان می‌دهد که اسیدهای چرب امگا-۳ یکی از لیگاندهای اصلی و فعال‌کننده‌ی PPAR- γ می‌باشد. ممکن است اثرات ضد التهابی اسیدهای چرب امگا-۳ به دلیل اتصال به DNA باشد، که با مهار تولید پروتئین شیمی‌جذب مونوسیتی MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) توسط مسیر NF-kB از طریق فعال‌سازی PPAR γ انجام شود (۲۸).

Huang و همکاران، نشان دادند که درمان با اسیدهای چرب امگا-۳ قادر به کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی از طریق فعال‌سازی PPAR γ می‌باشد (۲۹). همچنین نتایج ما اثر ضد التهابی امگا-۳ را بیشتر نشان داد، زیرا نشان دادیم که مصرف آن به طور قابل توجهی بیان ژن IL-6 و TNF- α را نیز کاهش می‌دهد. با این حال، به دلیل تعداد محدود مطالعات، ما نتوانستیم اثر قابل توجهی از اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی سایر سایتوکاین‌های التهابی، مانند IL-8، IL-6 و TNF- α پیدا کنیم. چندین فرضیه پیشنهاد کرده‌اند که مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ بیان ژن عوامل التهابی را بهبود بخشیده و بیان پروتئین NF-kB را مهار می‌کند (۳۰). NF-kB یک فاکتور رونویسی تعدیلی است که بیان انواع ژن‌های التهابی از جمله IL-6 و TNF- α را تنظیم می‌کند (۳۱). در مطالعات با انسان‌های سالم که اسید چرب امگا-۳ مصرف کردند، نشان داده شد که بسیاری

آن‌ها به طور مداوم گزارش شده است. ROS می‌تواند آبشار پیش التهابی درون سلولی را آغاز کرده و افزایش سایتوکاین‌های التهابی، استرس اکسیداتیو را تحریک و یک چرخه‌ی معیوب را ایجاد می‌کند (۱۹).

استرس اکسیداتیو و التهاب با بیماری‌های ناشی از پیری و چاقی مرتبط هستند. نشان داده شده که در پیری و چاقی بیان NF-kB افزایش یافته و یکی از عوامل اصلی در اختلالات قلبی است (۴). محققان دریافتند که غلظت پروتئین NF-KB در عضلات انسان‌های مسن چهار برابر بیشتر از جوانان است (۲۰). علاوه بر این، سیگنالینگ NF-kB با افزایش فاکتورهای التهابی مانند IL-6، رزیستین، TNF- α و تولید ROS همراه است. NF-KB یک مجموعه پروتئینی و تنظیم‌کننده‌ی چند منظوره رونویسی DNA، عملکرد ایمنی، التهاب، بقای سلولی و پاسخ‌های تکثیری است (۲۱).

Li و همکاران، در موش‌های صحرایی نشان دادند که HFD باعث افزایش معنی‌دار در COX-2، TNF- α ، IL-6، MDA و NF-kB می‌شود. همچنین سطوح Nrf2، GSH-Px، گلوپتایون ردوکتاز (GR (Glutathione reductase) و گلوپتایون (GSH) و SOD به دنبال HFD کاهش معنی‌داری داشت (۲۲). همه‌ی این نتایج نشان داد که افزایش سن و HFD باعث افزایش شاخص‌های التهابی شده و سیستم آنتی‌اکسیداتیو را تضعیف کرده و در نتیجه باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود. با این وجود نتایج پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی قادر است تا حد زیادی اثرات ناشی از افزایش سن و پیری را بر التهاب و استرس اکسیداتیو بافت قلبی معکوس کند. ثابت شده است که مداخلات فعالیت بدنی و فعالیت ورزشی برای کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در سطح سلول و بافت، اختلالات قلبی - عروقی و اسکلتی ناشی از استرس اکسیداتیو و التهاب مفید است. هم راستا با پژوهش حاضر، Liu و همکاران نشان دادند که فعالیت ورزشی با شدت متوسط باعث افزایش پروتئین‌های بازدارنده NF-kB شده و به دنبال آن با کاهش فعالیت مسیر NF-kB، سطوح بیان شاخص‌های التهابی از قبیل IL-6، IL-1 β و TNF- α در موش‌های چاق کاهش می‌یابد (۱۲).

حسین‌زاده و همکاران نیز نشان دادند که تمرین هوازی ممکن است از طریق تنظیم افزایشی مسیر Nrf2/HO-1 و بهبود وضعیت اکسیداتیو، بتواند آسیب قلبی ناشی از HFD را مهار کند (۱۳). اثر تمرین هوازی بر بهبود نشانگرهای استرس اکسیداتیو بافت قلب در موش‌های صحرایی HFD (۲۳) توسط محققین دیگر نیز تأیید شد. پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی هوازی از طریق کنترل مسیرهای استرس اکسیداتیو و التهابی بافت قلب در موش‌های سالمند تغذیه شده با HFD، نقش مهمی در جلوگیری از آسیب قلبی دارد.

تمرین و روغن ماهی به تنهایی دارد (۳۸). همچنین ساعدموچشی و همکاران نشان دادند که ترکیب تمرین هوازی منظم همراه با امگا-۳ در مقایسه با گروه تمرین و مکمل باعث کاهش بیشتر در غلظت IL-6 و CRP در زنان سالمند چاق شد (۳۹). با این وجود Montazer و همکاران بیان کردند که ترکیب تمرین هوازی و امگا-۳ اثر هم‌افزایی بر شاخص‌های التهابی (CRP) و استرس اکسیداتیو (MDA) در زنان دارای اضافه وزن و چاق ندارد (۴۰). در پژوهش حاضر به نظر می‌رسد ترکیب تمرین هوازی با مکمل امگا ۳ دارای اثر هم‌افزایی بوده و توانست باعث کاهش شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو بافت قلب موش‌های صحرایی سالمند چاق گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که افزایش سن و رژیم‌های غذایی پرچرب با افزایش شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو بافت قلب همراه بوده و فعالیت ورزشی هوازی و مصرف امگا-۳ قادر است این روند را معکوس کند. با توجه به نقش این شاخص‌ها در متابولیسم و عملکرد سلولی، به نظر تغییر سطوح این شاخص‌ها به دنبال فعالیت ورزشی هوازی و استفاده از مکمل امگا-۳ می‌تواند تا حدی از بروز بسیاری از اختلالات قلبی ناشی از افزایش سن و چاقی جلوگیری کند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با تأیید کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی با کد IR.IAU.AMOL.REC.1401.115 و در قالب رساله‌ی دکتری (کد ۱۶۲۶۹۳۹۵۲) انجام شد. بدین‌وسیله، نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از این واحدهای دانشگاهی اعلام می‌دارند.

از عوامل التهابی از جمله IL-1 و TNF- α کاهش معنی‌داری داشت (۳۲). مکانیسم‌های احتمالی که ممکن است اثرات اسیدهای چرب امگا-۳ را بر واسطه‌های التهابی توضیح دهد، مربوط به سنتز ایکوزانویدها (Eicosanoids) است، زیرا اسیدهای چرب امگا-۳ پیش‌ساز چندین مورد از این مولکول‌ها است. در واقع، فعالیت ضد التهابی اسیدهای چرب امگا-۳ از طریق کاهش ایکوزانویدهای التهابی مانند LTB4 (leukotriene B4) و Prostaglandin E2 (PGE2) توضیح داده می‌شود (۳۳). علاوه بر این، اسیدهای چرب امگا ۳ آنزیم‌های سیکلوآکسیژناز (Cyclooxygenase) COX و لیبواکسیژناز (Lipoxygenase) LOX را تنظیم کرده تا بیان ژن ایکوزانویدهای ضد التهابی را تعدیل کند و تولید آنزیم‌های التهابی را کاهش دهند (۳۴). به عنوان مثال، لکوترین B4 (leukotriene B4) B4، یک ماده‌ی شیمیایی جذب‌کننده‌ی لکوسیتی قوی است که از اسید آراشیدونیک مشتق شده است (۳۵). نشان داده شده که کاهش LTB4 ناشی از امگا-۳ پتانسیل کاهش میزان نشانگرهای التهابی آزاد شده توسط لکوسیت‌ها را دارد (۳۶). همچنین اسیدهای چرب امگا-۳ ممکن است بیان گیرنده‌های جذب‌کننده‌های شیمیایی را بر روی غشای لکوسیت‌ها کاهش دهد (۳۷). در پژوهش حاضر اثرات ضد التهابی و اکسایشی تمرین همراه با امگا-۳ نسبت به هر گروه به تنهایی بیشتر بود. مطالعات محدودی اثر همزمان تمرین هوازی و امگا-۳ را بر التهاب و استرس اکسیداتیو در نمونه‌های سالمند چاق بررسی کرده‌اند. در محدود مطالعه‌ای که توسط Veras و همکاران، روی موش‌های صحرایی چاق انجام شد نشان دادند، ترکیب مصرف روغن ماهی با تمرین هوازی اثر بیشتری بر افزایش بیان CAT، SOD و همچنین کاهش بیان TNF- α ، IL-6 و NF- κ B نسبت به

References

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143(8): e254-743.
2. Pérez LM, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Emanuele E, Lucia A, Gálvez BG. 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J Physiol* 2016; 594(12): 3187-207.
3. Fiordelisi A, Iaccarino G, Morisco C, Coscioni E, Sorriento D. NF-kappaB is a key player in the crosstalk between inflammation and cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci* 2019; 20(7): 1599.
4. Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, Ungvari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF- κ B. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 105(4): 1333-41.
5. Hamid T, Guo SZ, Kingery JR, Xiang X, Dawn B, Prabhu SD. Cardiomyocyte NF- κ B p65 promotes adverse remodelling, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress in heart failure. *Cardiovasc Res* 2011; 89(1): 129-38.
6. Zhu B, Zhang L, Liang C, Liu B, Pan X, Wang Y, et al. Stem cell-derived exosomes prevent aging-induced cardiac dysfunction through a novel exosome/lncRNA MALAT1/NF- κ B/TNF- α signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 9739258.
7. Rizvi F, Preston CC, Emelyanova L, Yousuffuddin M, Viqar M, Dakwar O, et al. Effects of aging on cardiac oxidative stress and transcriptional changes in pathways of reactive oxygen species generation and clearance. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(16): e019948.
8. Zhang L, Yousefzadeh MJ, Suh Y, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Signal transduction, ageing and disease. *Subcell Biochem* 2019; 91: 227-47.
9. Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional

- regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal* 2018; 29(17): 1727-45.
10. Shih PH, Yen GC. Differential expressions of antioxidant status in aging rats: the role of transcriptional factor Nrf2 and MAPK signaling pathway. *Biogerontology* 2007; 8(2): 71-80.
 11. Gounder SS, Kannan S, Devadoss D, Miller CJ, Whitehead KS, Odelberg SJ, et al. Impaired transcriptional activity of Nrf2 in age-related myocardial oxidative stress is reversible by moderate exercise training. *PLoS One* 2012; 7(9): e45697.
 12. Liu HW, Chang SJ. Moderate exercise suppresses NF- κ B signaling and activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α Axis to attenuate muscle loss in diabetic db/db mice. *Front Physiol* 2018; 9: 636.
 13. Hoseinzadeh I, Abdi A, Abbassi Dalooi A. Protective effect of aerobic training and royal jelly on oxidative stress in cardiomyocytes in obese rats [in Persian]. *J Mazandaran Uni Med Sci* 2022; 31(206): 30-42.
 14. Amos D, Cook C, Santanam N. Omega 3 rich diet modulates energy metabolism via GPR120-Nrf2 crosstalk in a novel antioxidant mouse model. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2019; 1864(4): 466-88.
 15. Davinelli S, Medoro A, Intrieri M, Saso L, Scapagnini G, Kang JX. Targeting NRF2-KEAP1 axis by Omega-3 fatty acids and their derivatives: Emerging opportunities against aging and diseases. *Free Radic Biol Med* 2022; 193(Pt 2): 736-50.
 16. Mostafavian M, Abdi A, Mehrabani J, Barari A. Effect of eight weeks of aerobic progressive training with capsaicin on changes in PGC-1 α and UPC-1 expression in visceral adipose tissue of obese rats with diet [in Persian]. *Complement Med J* 2020; 10(2): 106-17.
 17. Ji N, Luan J, Hu F, Zhao Y, Lv B, Wang W, et al. Aerobic exercise-stimulated Klotho upregulation extends life span by attenuating the excess production of reactive oxygen species in the brain and kidney. *Exp Ther Med* 2018; 16(4): 3511-7.
 18. de Andrade AM, da Cruz Fernandes M, de Fraga LS, Porawski M, Giovenardi M, Guedes RP. Omega-3 fatty acids revert high-fat diet-induced neuroinflammation but not recognition memory impairment in rats. *Metab Brain Dis* 2017; 32(6): 1871-81.
 19. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem* 2012; 68(4): 701-11.
 20. Meng SJ, Yu LJ. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2010; 11(4): 1509-26.
 21. Seo DY, Hwang BG. Effects of exercise training on the biochemical pathways associated with sarcopenia. *Phys Act Nutr* 2020; 24(3): 32-8.
 22. Li Y, Shi B, Dong F, Zhu X, Liu B, Liu Y. Effects of inflammatory responses, apoptosis, and STAT3/NF- κ B-and Nrf2-mediated oxidative stress on benign prostatic hyperplasia induced by a high-fat diet. *Aging (Albany NY)* 2019; 11(15): 5570-78.
 23. Davaran M, Abdi A, Mehrabani J, Dalooi AA. Response of cardiac tissue oxidative stress after aerobic exercise and capsaicin administrations in rats fed high-fat diet. *Zahedan J Res Med Sci* 2022; 24(1): e107861.
 24. Rami M, Azimpour M, Khoramipour K. The effect of 8 weeks of high intensity interval training on the levels of Wnt and NF- κ B proteins in the heart tissue of male wistar rats with type 2 diabetes [in Persian]. *J Sport Exe Physiol* 2022; 15(4): 19-30.
 25. Wang L, Lavier J, Hua W, Wang Y, Gong L, Wei H, et al. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training attenuate oxidative damage and promote myokine response in the skeletal muscle of ApoE KO mice on high-fat diet. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(7): 992.
 26. Golpour P, Nourbakhsh M, Mazaherion M, Janani L, Nourbakhsh M, Yaghmaei P. Improvement of NRF2 gene expression and antioxidant status in patients with type 2 diabetes mellitus after supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids: A double-blind randomised placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108120.
 27. Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma. *Eur J Pharmacol* 2016; 785: 44-9.
 28. Fang IM, Yang CH, Yang CM. Docosahexaenoic acid reduces linoleic acid induced monocyte chemoattractant protein-1 expression via PPAR γ and nuclear factor- κ B pathway in retinal pigment epithelial cells. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(10): 2053-65.
 29. Huang CH, Hou YC, Yeh CL, Yeh SL. A soybean and fish oil mixture with different n-6/n-3 PUFA ratios modulates the inflammatory reaction in mice with dextran sulfate sodium-induced acute colitis. *Clin Nutr* 2015; 34(5): 1018-24.
 30. Natto ZS, Yaghtmoor W, Alshaeri HK, Van Dyke TE. Omega-3 fatty acids effects on inflammatory biomarkers and lipid profiles among diabetic and cardiovascular disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019; 9(1): 18867.
 31. Patterson III WL, Georgel PT. Breaking the cycle: the role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in inflammation-driven cancers. *Biochem Cell Biol* 2014; 92(5): 321-8.
 32. Trebble T, Arden NK, Stroud MA, Wootton SA, Burdge GC, Miles EA, et al. Inhibition of tumour necrosis factor- α and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. *Br J Nutr* 2003; 90(2): 405-12.
 33. Von Schacky C, Kiefl R, Jendraschak E, Kaminski WE. n-3 fatty acids and cysteinyl-leukotriene formation in humans in vitro, ex vivo, and in vivo. *J Lab Clin Med* 1993; 121(2): 302-9.
 34. Volpato M, Ingram N, Perry SL, Spencer J, Race AD, Marshall C, et al. Cyclooxygenase activity mediates colorectal cancer cell resistance to the omega-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021; 87(2): 173-84.
 35. Jala VR, Bodduluri SR, Satpathy SR, Chheda Z, Sharma RK, Haribabu B. The yin and yang of leukotriene B4 mediated inflammation in cancer.

- Semin Immunol 2017; 33(1): 58-64.
36. Yang M, Bair JA, Hodges RR, Serhan CN, Dartt DA. Resolvin E1 reduces leukotriene B4-induced intracellular calcium increase and mucin secretion in rat conjunctival goblet cells. *Am J Pathol* 2020; 190(9): 1823-32.
37. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese III J, Spur BW, et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312(19): 1217-24.
38. Veras ASC, Gomes RL, Almeida Tavares ME, Giometti IC, Cardoso APMM, da Costa Aguiar Alves B, et al. Supplementation of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and aerobic exercise improve functioning, morphology, and redox balance in prostate obese rats. *Sci Rep* 2021; 11(1): 6282.
39. Saedmocheshi S, Saed L, Saiedi A, Vahabzade Z. Effect of aerobic exercise training along with omega-3 supplementation on CRP and IL-6 in obese older women [in Persian]. *Med J Tabriz Uni Med Sci Health Ser* 2019; 41(4): 49-55.
40. Montazer S, Gholami M, Azarbayjani MA, Abed Natanzi H. Effects of aerobic training and omega-3 supplementation on the levels of CRP, MDA and lipid profile in overweight and obese women. *J Bas Res Med Sci* 2021; 8(4): 60-70.

The Effect of Aerobic Exercise and Omega-3 on Inflammatory and Oxidative Stress in the Heart Tissue of Elderly HFD Rats

Ghasem Torabi Palat Kaleh¹, Ahmad Abdi², Asieh Abbassi Dalooi²

Original Article

Abstract

Background: Aging and obesity are associated with systemic inflammation and increased oxidative stress. Aerobic exercise and omega-3 play an important role in modulating oxidative stress and inflammation. The purpose of this study is to investigate the effect of aerobic exercise and omega-3 on inflammatory and oxidative stress in the heart tissue of elderly rats fed a high-fat diet.

Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats (mean weight 311.32 ± 26.95) were divided into 5 groups: Normal Diet (ND), High-Fat Diet (HFD), High-Fat Diet-Training (HFDT), High-Fat Diet-Omega3 (HFD ω 3) and High-Fat Diet-Training-Omega3 (HFDT ω 3). The supplement groups received 1 g of Omega3 (per kg of body weight) orally during the intervention period. An aerobic exercise program including running on a treadmill with an intensity of 50-60% maximal oxygen consumption (VO₂max), was performed 5 days a week for eight weeks. The tissue concentration of glutathione peroxidase (GPX), catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) was measured by ELISA method using special kits for rats.

Findings: Significant decrease were seen in TNF- α , IL-6, and NF- κ B gene expression levels in HFDT, HFD ω 3, and HFDT ω 3. This decrease was also observed in the HFDT ω 3 group compared with the HFDT group and HFD ω 3 group. Also, significant decrease was observed in MDA values. Findings showed significant increase in Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, SOD, GPX, and CAT in experimental groups compared with HFD.

Conclusion: Combining aerobic exercise with omega-3 may ameliorate HFD-induced heart damage in elderly rats by reducing inflammation and oxidative stress.

Keywords: Exercise; Omega-3 fatty acid; Inflammation; Oxidative stress; Aging and obesity

Citation: Torabi Palat Kaleh G, Abdi A, Abbassi Dalooi A. **The Effect of Aerobic Exercise and Omega-3 on Inflammatory and Oxidative Stress in the Heart Tissue of Elderly HFD Rats.** J Isfahan Med Sch 2023; 41(716): 277-86.

1- PhD Candidate, Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

2- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

Corresponding Author: Ahmad Abdi, Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran; Email: a.abdi58@gmail.com