

بررسی اثر چاقی و تمرینات مختلف بر بیان ژن عامل شبه فولیستاتین - ۱ (FSTL-1)، اینترلوکین - ۶ (IL-6) و عامل نکروز دهنده تومور آلفا (TNF-α) در بافت چربی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

الیاس سنگبری طرقي^۱، صادق چراغ بیرجندی^۲، علی یعقوبی^۳، مصطفی تیموری خروی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پروتئین اینترلوکین-۶ (IL-6) و عامل نکروز دهنده تومور آلفا (TNF-α) از پروتئین‌های التهابی و عامل شبه فولیستاتین - ۱ (FSTL-1) از پروتئین‌های ضدالتهابی در بافت چربی هستند. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر چاقی و تمرینات ورزشی بر پروتئین‌های التهابی و ضدالتهابی بافت چربی در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار بود.

روش‌ها: ۳۰ سر موش صحرایی به مدت هشت هفته از غذای پرچرب و شش سر دیگر از غذای معمولی تغذیه کردند. پس از هشت هفته، ۶ سر موش چاق شده با رژیم پرچرب و ۶ سر موش تغذیه شده با رژیم غذایی معمولی قربانی شده و مورد مقایسه قرار گرفتند. ۲۴ سر موش صحرایی چاق باقیمانده به چهار گروه عتایی شامل کنترل چاق، تمرین تناوبی شدید (با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت دویدن)، تمرین مقاومتی (با شدت ۳۰ تا ۲۰ درصد از وزن بدن) و تمرین استقامتی (با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد حداکثر سرعت دویدن) تقسیم شدند و به مدت هشت هفته، هفته‌ای پنج جلسه تمرین کردند. برای اندازه‌گیری بیان ژن FSTL-1، IL-6 و TNF-α از روش Real Time-PCR استفاده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و تعقیبی Tukey جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها در سطح معناداری $P < 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها: افزایش معنادار بیان ژن FSTL-1 در گروه تمرین مقاومتی، استقامتی و تناوبی شدید نسبت به گروه کنترل چاق ($P = 0.001$) و کاهش معنادار بیان ژن FSTL-1 در بافت چربی موش‌های صحرایی نر در گروه رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی دیده شد ($P = 0.001$). همچنین کاهش معنادار بیان ژن‌های IL-6 و TNF-α در گروه تمرین مقاومتی، استقامتی و تناوبی شدید نسبت به گروه کنترل چاق ($P = 0.001$) و افزایش معنادار بیان ژن‌های IL-6 و TNF-α در بافت چربی موش‌های صحرایی نر در گروه رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی گزارش شد ($P = 0.001$). بین گروه‌های تمرینی تفاوت معناداری دیده نشد ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر، به نظر می‌رسد تمرینات تناوبی شدید، استقامتی و مقاومتی با کاهش IL-6 و TNF-α و افزایش FSTL-1، موجب کاهش معنادار برخی از فاکتورهای التهابی و افزایش معنادار برخی از فاکتورهای ضدالتهابی می‌شود و همچنین می‌تواند یک راهکار مؤثر در کاهش عوامل التهابی مرتبط با اضافه وزن و چاقی باشد.

واژگان کلیدی: تمرین مقاومتی؛ تمرین تناوبی شدید؛ تمرین استقامتی؛ عامل شبه فولیستاتین - ۱؛ اینترلوکین - ۶؛ عامل نکروز دهنده تومور آلفا

ارجاع: سنگبری طرقي الیاس، چراغ بیرجندی صادق، یعقوبی علی، تیموری خروی مصطفی. بررسی اثر چاقی و تمرینات مختلف بر بیان ژن عامل شبه فولیستاتین - ۱ (FSTL-1)، اینترلوکین - ۶ (IL-6) و عامل نکروز دهنده تومور آلفا (TNF-α) در بافت چربی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۶۶): ۹۶۳-۹۷۳.

مقدمه

تعریف چاقی در طول قرن گذشته از یک دیدگاه ساده‌انگارانه به خوردن بیش از حد و تنبلی به یک بیماری پیچیده و چند عاملی با پیامدهای عمیق بهداشتی و اجتماعی به طور قابل توجهی تکامل یافته است (۱). شایع‌ترین نوع چاقی، چاقی چند ژنی (حدود ۹۵ درصد از

افراد چاق) است که ناشی از تعامل بین عوامل ژنتیکی و محیطی است (۲). علل اصلی چاقی چند ژنی با سبک زندگی، یعنی عدم فعالیت بدنی و دریافت انرژی بیش از حد مورد نیاز، مرتبط است. هنگامی که تعادل انرژی مختل می‌شود و بافت چربی اضافی به دلیل چاقی تجمع می‌یابد، فرایندهای مولکولی و مسیرهای سیگنالینگ تنظیم‌کننده

۱- دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران

۲- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران

نویسنده مسؤول: صادق چراغ بیرجندی؛ استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران

Email: s_birjandi2001@yahoo.com

متابولیسم، اشتها، پاسخ‌های التهابی و سایر فرایندها دستخوش تغییر می‌شوند. رابطه بین ورزش و چاقی در سال‌های اخیر توجه فزاینده‌ای را از سوی محققان در سراسر جهان به خود جلب کرده است. دانشمندان فرض می‌کنند که عدم فعالیت بدنی و سبک زندگی بی‌تحرك در افزایش بافت چربی و ایجاد فرآیندهای التهابی نقش دارند، در حالی که فعالیت بدنی و ورزش منظم واکنش‌های التهابی را سرکوب می‌کند، متابولیسم را افزایش می‌دهد و شاخص توده‌ی بدنی را کاهش می‌دهد (۲).

محققان تلاش‌های قابل توجهی برای درک مکانیسم‌های تنظیم هموستاتیک افراد سالم و چاق با مطالعه تعامل بین بافت‌ها و سلول‌ها، و همچنین عوامل و سایتوکاین‌های در گردش خون تازه کشف شده معروف به ارگانوکاین‌ها (مانند مایوکاین‌ها، هپاتوکاین‌ها و آدیپوکاین‌ها) انجام می‌دهند (۲). مطالعات نشان داد که عامل شبه فولیستاتین-۱ (FSTL-1) (Follistatin-Like Protein-1) یک مایوکاین است که در تداخل بافت عضله و چربی نقش دارد. FSTL-1 بسیج لیپید را در طول و پس از انواع مختلف ورزش، به ویژه ورزش‌های طولانی مدت، تسهیل می‌کند. مشخص شد که سطح سرمی FSTL-1 در طول ورزش استقامتی و در طول دوره ریکاوری به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و با لیپولیز و توده بدون چربی بدن مرتبط است. با این حال، با استفاده از مدل‌های حیوانی تراریخته، FSTL-1 در مسیرهای سیگنالینگ متعددی دخیل بوده و نقش آن در طول بیماری‌هایی مانند چاقی هنوز مشخص نیست. بنابراین، FSTL-1 پتانسیل استفاده به عنوان یک هدف درمانی برای درمان چاقی و بهبود سلامت متابولیک را دارد (۲). ارتباط نزدیکی بین چاقی و بیماری‌های مختلف وجود دارد. این ارتباط صرفاً به دلیل بار مکانیکی اضافه وزن نیست، بلکه بیشتر به دلیل حالت التهابی مزمن ناشی از چاقی است. مقاومت به انسولین (IR) و تکثیر چربی ناشی از چاقی منجر به ترشح واسطه‌های التهابی توسط سلول‌های چربی مانند ایتروکین-۶ (IL-6) (Interleukin-6)، عامل نکروزدهنده‌ی تومور آلفا (TNF- α) (Tumor Necrosis Factor-Alpha) و پروتئین واکنشی C (CRP) می‌شود. از یک طرف، IL-6 یک سایتوکاین حیاتی است که نقش کلیدی در پاسخ ایمنی بدن و فرآیندهای التهاب ایفا می‌کند. از سوی دیگر، سطوح بالای IL-6 معمولاً با شرایط التهابی مزمن مانند چاقی و سندرم متابولیک مرتبط است. علاوه بر این، IL-6 در تنظیم قند خون و متابولیسم لیپید نقش دارد و ارتباط نزدیکی با بروز و توسعه بیماری‌های مزمن مختلف دارد (۳، ۴). همچنین TNF- α نیز در پاتوژنز چاقی و سندرم متابولیک نقش دارد و با تنظیم التهاب در بافت چربی و مقاومت به انسولین بر وضعیت متابولیک بدن تأثیر می‌گذارد (۵).

تحقیقات در مورد اینکه آیا تمرینات مختلف ورزشی می‌توانند سطوح نشانگرهای التهابی را کاهش دهند یا خیر، همچنان مورد بحث

است. مجموعه‌ای از مطالعات از تأثیر مثبت ورزش بر کاهش نشانگرهای التهابی در افراد چاق حمایت می‌کند. این مطالعات نشان می‌دهد که ورزش متوسط و پایدار می‌تواند سیستم ایمنی را تعدیل کند، التهاب مزمن را کاهش دهد و به بهبود شرایط متابولیک مرتبط با چاقی کمک کند (۶). تمرینات استقامتی (ET) به‌طور خاص به فواید سلامتی متعددی منجر می‌شود و توصیه شده‌ترین نوع ورزش در درمان چاقی است (۷). پیشنهاد شده است که ET با ریکاوری کافی ممکن است با سازگاری‌های مثبت از جمله تعادل کافی بین پاسخ‌های پیش التهابی و ضد التهابی مرتبط باشد (۸). تمرینات مقاومتی (RT) همچنین در بهبود ترکیب بدن موثر است. مطالعات نشان داده‌اند که این تمرینات قادر به کاهش ناحیه چربی و درصد چربی بدن می‌باشد (۹). تمرینات تناوبی شدید (HIIT) نیز ممکن است یک روش مؤثر در زمان برای بهبود شاخص‌های سلامتی باشد. علاوه بر این، در مقایسه با تمرینات استقامتی، اگرچه HIIT مدت و حجم تمرین کمتری دارد، اما می‌تواند اثرات مشابه یا حتی بهتری بر شاخص‌های مرتبط با سلامتی داشته باشد (۱۰).

به عنوان مثال Babaeinejad و همکاران دریافتند که ۴ هفته تمرین مقاومتی و هوازی بیان ژن FSTL-1 را در موش‌های صحرایی تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب را افزایش داد (۱۱).

Vella و همکاران، یک مداخله آزمایشی هشت هفته‌ای با استفاده از تمرینات هوازی بر روی افراد چاق انجام دادند که نتایج حاکی از کاهش قابل توجه CRP و IL-6 بود، اگرچه TNF- α تغییر قابل توجهی نشان نداد (۱۲). در مقابل مطالعه‌ی دیگری یک مداخله هشت هفته‌ای با استفاده از تمرینات هوازی در افراد چاق و دارای اضافه وزن انجام داد که هیچ تغییر قابل توجهی در سطوح IL-6 نشان نداد، اما کاهش در سطوح CRP و TNF- α را نشان داد (۶).

Tomeleri و همکاران نیز از تمرینات مقاومتی در یک مداخله آزمایشی هشت هفته‌ای بر روی افراد چاق یا دارای اضافه وزن استفاده کردند که کاهش قابل توجهی در سطوح CRP، IL-6 و TNF- α را نشان داد (۱۳). بررسی تأثیر ورزش بر عوامل التهابی همیشه مورد توجه محققان بوده است. اثرات ضدالتهاب ناشی از ورزش می‌تواند با کاهش تجمع چربی به وجود آید. چنین فشار متابولیکی که توسط ورزش اعمال می‌شود با نوع، مدت و شدت تمرین در ارتباط است. از آنجا که تنوع فعالیت ورزشی از نظر شدت، مدت و اندام‌های درگیر متفاوت است، به نظر می‌رسد برنامه‌های تمرینی مختلف تأثیرات متفاوتی بر کاهش وزن و التهاب داشته باشند (۱۴).

لذا با توجه به محدود بودن تحقیقات و وجود تناقضات در مورد تأثیر تمرینات مختلف بر عوامل التهابی و ضدالتهابی و همچنین با توجه به روند روزافزون ابتلا به چاقی در سراسر جهان و اینکه

تمرینات ورزشی یکی از مداخلات مهم در مدیریت چاقی است، مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر چاقی و هشت هفته تمرینات استقامتی (ET)، مقاومتی (RT) و تناوبی شدید (HIIT) بر بیان ژن‌های IL-6، TNF- α ، FSTL-1 در بافت چربی موش‌های صحرایی نر چاق انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی آزمایشگاهی و کاربردی به منظور تعیین تعداد نمونه‌های مورد نیاز در پژوهش، باتوجه به دشواری‌های تعیین انحراف معیار و اندازه اثر در زمان‌هایی که بیش از سه گروه وجود دارد، توصیه شده است از نرم‌افزارهای آماری مانند G Power استفاده شود. پس از استفاده از این نرم‌افزار، با انتخاب آزمون F و سپس روش آماری تحلیل واریانس (اثرات اصلی و تعاملی)، اندازه‌ی اثر بزرگ یا قوی، میزان α معادل ۰/۰۵ و توان آماری ۰/۸ در نظر گرفته شد و در نهایت ۳۶ سر موش برای شش گروه تعیین شد (۱۵). موش‌ها با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزن $9/37 \pm 18/5$ گرم از انستیتو سرم‌سازی رازی مشهد خریداری شدند. نمونه‌ها در شرایط کنترل‌شده آزمایشگاهی در دمای 25 ± 3 درجه سانتی‌گراد و چرخه‌ی روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۳۵ تا ۵۵ درصد نگهداری شدند. یک هفته برای سازگاری موش‌ها با شرایط کنترل‌شده آزمایشگاه و رژیم غذایی خاص در نظر گرفته شد. پس از یک هفته موش‌ها در دو گروه رژیم غذایی معمولی (ND) (شش سر) و رژیم غذایی پرچرب (HFD) (۳۰ سر) قرار گرفتند. به مدت هشت هفته به گروه ND رژیم غذایی معمولی (۱۰ درصد چربی، ۷۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین) و به گروه HFD رژیم غذایی پرچرب (۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین)، تهیه شده توسط پلت‌سازی انستیتو سرم‌سازی رازی خوراندند (۹). در پایان این مرحله، ۱۲ سر موش شامل ۶ سر گروه ND و ۶ سر گروه HFD برای اندازه‌گیری‌های پایه قربانی شدند و ۲۴ سر دیگر از موش‌های چاق به‌طور تصادفی به چهار گروه شش تایی شامل گروه کنترل چاق (OC)، گروه تمرین استقامتی (ET)، گروه تمرین مقاومتی (RT)، و گروه تمرین تناوبی شدید (HIIT) تقسیم شدند و به مدت هشت هفته تمرینات را انجام دادند. از شاخص لی (ریشه سوم وزن بدن (گرم)/طول بدن (سانتی‌متر)) ضربدر ۱۰۰۰ برای ارزیابی میزان چاقی حیوانات استفاده شده و مقادیر بالای ۳۱۰ به عنوان موش چاق در نظر گرفته شد (۱۶). موش‌ها همراه با انجام تمرینات، رژیم غذایی پرچرب را ادامه دادند.

در برنامه‌ی تمرین مقاومتی از نردبان مقاومتی با یک متر ارتفاع و شیب ۸۵ درجه و میله‌هایی با دو سانتی‌متر فاصله استفاده شد. در هفته‌ی اول میزان وزنه‌های بسته شده به موش‌ها ۳۰ درصد وزن بدن

بود که به تدریج افزایش یافته و به حدود ۲۰۰ درصد وزن بدن آن‌ها در هفته‌ی پایانی رسید. یک تکرار موفق هنگامی بود که حیوان بتواند پله‌ها را کامل و در زمان حدود ۸۷ ثانیه بالا برود. تمرینات به‌صورت پنج جلسه در هفته بود که هر جلسه‌ی تمرین سه نوبت با پنج تکرار را شامل می‌شد. فاصله‌ی استراحت بین هر ست دو دقیقه و بین هر تکرار یک دقیقه بود. موش‌ها در ابتدا (فاصله بین تکرارها یک دقیقه) و پایان (فاصله‌ی بین تکرارها سه دقیقه) هر جلسه یک نوبت ۵ تکراری بدون وزنه با هدف گرم و سرد کردن انجام می‌دادند. در تمام مدت تمرین، موش‌ها برای بالا رفتن از نردبان با اشاره ملایم به دم تحریک می‌شدند و هیچ‌گونه محرک غذایی یا الکتریکی استفاده نمی‌شد (۱۷).

برنامه‌ی تمرین تناوبی شدید شامل سه قسمت گرم کردن، بدنه اصلی تشکیل شده از تکرارهای تناوبی و سرد کردن بود. جهت اندازه‌گیری حداکثر سرعت دویدن، در ابتدا موش‌ها جهت گرم کردن به مدت پنج دقیقه بر روی نوار گردان ۱۲ لاینه مخصوص جوندگان (ساخت ایران، شرکت یارمند سیستم شمال) با سرعت شش متر بر دقیقه و شیب صفر درجه دویدند. در ادامه سرعت نوار گردان هر سه دقیقه، سه متر بر دقیقه افزایش یافت تا هنگامی که موش‌ها به واماندگی رسیده و توان ادامه دادن را نداشته باشند (ملاک ۳ بار افتادن روی شوک یا خروج از نوار نوارگردان بود (۱۸)) سرعتی که در آن خستگی به وقوع پیوست به‌عنوان حداکثر سرعت دویدن در نظر گرفته شد و موش‌ها با درصدی از این سرعت به تمرین پرداختند (۱۹). تمرینات در مرحله گرم و سرد کردن به مدت سه دقیقه با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت دویدن برای موش‌ها در نظر گرفته شد. بدنه اصلی تمرین نیز در قالب دویدن روی نوار گردان با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت دویدن در چهار تا شش تکرار بود. همچنین، تناوب‌های دو دقیقه‌ای استراحت فعال که شامل دویدن‌های ادامه‌دار روی نوار گردان با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت دویدن بود که میان وهله‌های فعالیتی اعمال شد (۲۰).

در برنامه‌ی تمرین استقامتی موش‌ها طبق برنامه‌ی ورزشی، هشت هفته و پنج جلسه در هفته به تمرین پرداختند. تمرین به این شکل بود که بعد از ۵ تا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت دویدن روی نوار گردان مخصوص جوندگان، به مدت ۵۰ دقیقه با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد حداکثر سرعت دویدن به‌طور مداوم به تمرین پرداختند و در پایان نیز پنج دقیقه با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت دویدن سرد کردند و در همین زمان گروه کنترل هیچ تمرینی نداشت (۲۰). هرگاه موش‌ها در مدت ۱ دقیقه ۵ بار به دستگاه شوک در انتهای نوارگردان برخورد می‌کردند و یا بازتاب برگشت و ایستادن قائم بر روی پا را نشان می‌دادند، وامانده تلقی می‌شدند (۲۱).

جدول ۱. مشخصات آغازگرهای ژن‌ها

نام ژن	PCR Product	TM (°C)	Primer
FSTL-1	۱۶۳	۵۹/۶۴ ۵۸/۱۱	F: CGCGAGTACAACCTTCTTGC R: ATACCCACCATCACACCCTG
IL-6	۲۰۷	۵۸/۱۴ ۵۸/۹۰	F: GGGAGCATCTCTCGGTCTATG R: TATCTCAGCTACCCATCCAGG
TNF-α	۲۰۰	۵۹/۵۶ ۵۹/۰۸	F: GTGTGATGGTGGGTATGGGT R: GGTCATTGTAGAAAGTGTGGTG
Actin β	۲۰۴	۵۹/۵۳ ۵۸/۱۳	F: CTTTGTAGGGACCATTTCGAG R: GCAGAAGTAACCATGGGCATC

جدول ۳. برنامه دمایی برای انجام واکنش Real-time PCR

مرحله	دما (درجه)	زمان	سیکل
Hold	۹۵	۳ دقیقه	۱ بار
دنا تراسیون	۹۵	۳۰ ثانیه	
اتصال پرایمر	۵۸	۲۰ ثانیه	۴۵ بار تکرار
طول سازی	۷۲	۳۰ ثانیه	

میزان تغییرات ژن هدف در گروه تمرین ورزشی نسبت به گروه کنترل $\Delta\Delta CT = 2$

$$\Delta\Delta CT = \Delta CT_{\text{گروه تمرین ورزشی}} - \Delta CT_{\text{گروه کنترل}}$$

$$\Delta CT_{\text{گروه تمرین ورزشی}} = (CT_{\text{ژن هدف}} - CT_{\text{مرجع}})$$

$$\Delta CT_{\text{گروه کنترل}} = (CT_{\text{ژن هدف}} - CT_{\text{مرجع}})$$

داده‌ها به کمک نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) بررسی شدند؛ پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون Shapiro-Wilk، بررسی همگن بودن داده‌ها با آزمون لون انجام شد. در آمار استنباطی نیز برای بررسی و تجزیه تحلیل فرضیه‌های پژوهش، از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. آزمون فرضیه‌ها با سطح معناداری $P < 0.05$ انجام گرفت.

یافته‌ها

نتایج آزمون لون در جدول ۴ و میانگین وزن موش‌های صحرایی پیش و در دوره‌ی القای چاقی و همچنین پس از القای چاقی و انجام تمرینات مختلف در جدول ۵ نشان داده شده است.

تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌های پژوهش حاضر در مورد بیان ژن‌های FSTL-1، IL-6 و TNF-α در بافت چربی موش‌های نر تفاوت معناداری وجود دارد ($P = 0.001$). استفاده از آزمون تعقیبی Tukey بیانگر کاهش معنادار بیان ژن FSTL-1 در بافت چربی موش‌های نر در گروه HFD نسبت به گروه

موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با استفاده از تزریق درون صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند و بافت برداری چربی زیر جلدی (درون شکمی) انجام شد. نمونه‌ها برای تجزیه و تحلیل ابتدا در فریزر -۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری و سپس به آزمایشگاه منتقل شدند.

تست های مولکولی به منظور سنجش تغییرات بیان ژن‌های FSTL-1، IL-6، TNF-α با استفاده از روش qRT-PCR انجام شدند. بر اساس کیت استخراج RNA، Addbio Co, Korea، استخراج و سنتز cDNA انجام شد و در فریزر -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای بیان ژن‌های FSTL-1، IL-6، TNF-α پرایمر به صورت Exon junction-Exon توسط نرم افزارهای PRIMER3 و نرم افزار آنالیز IDT طراحی شده و جهت سنتز به شرکت مشهود ژن آزما سفارش داده شد. مسترمیکس PCR نیز ساخت شرکت آمپلیکن کشور دانمارک بود. توالی و مشخصات این پرایمرها در جدول ۱ بیان شده است. مقادیر مورد نیاز Real time qPCR برای ژن هدف FSTL-1، IL-6 و TNF-α مطابق با جدول ۲ انجام شد. برنامه‌ی دمایی شامل ۴ مرحله ذکر شده در جدول ۳ تنظیم شد. در انتها، داده‌های حاصل با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه و میزان بیان ژن‌های هدف با نتیجه حاصل از ژن رفرنس Actin β نرمالیزه شدند. روش محاسبه و استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ در ادامه ذکر شده است (۲۲).

جدول ۲. مقادیر مورد نیاز مواد لازم جهت انجام واکنش Real-time PCR

مواد لازم	حجم مورد استفاده (میکرو لیتر)
مستمیکس سایبر گرین	۱۰
مخلوط جفت پرایمر	۲
DNase free H2O	۶
cDNA	۲

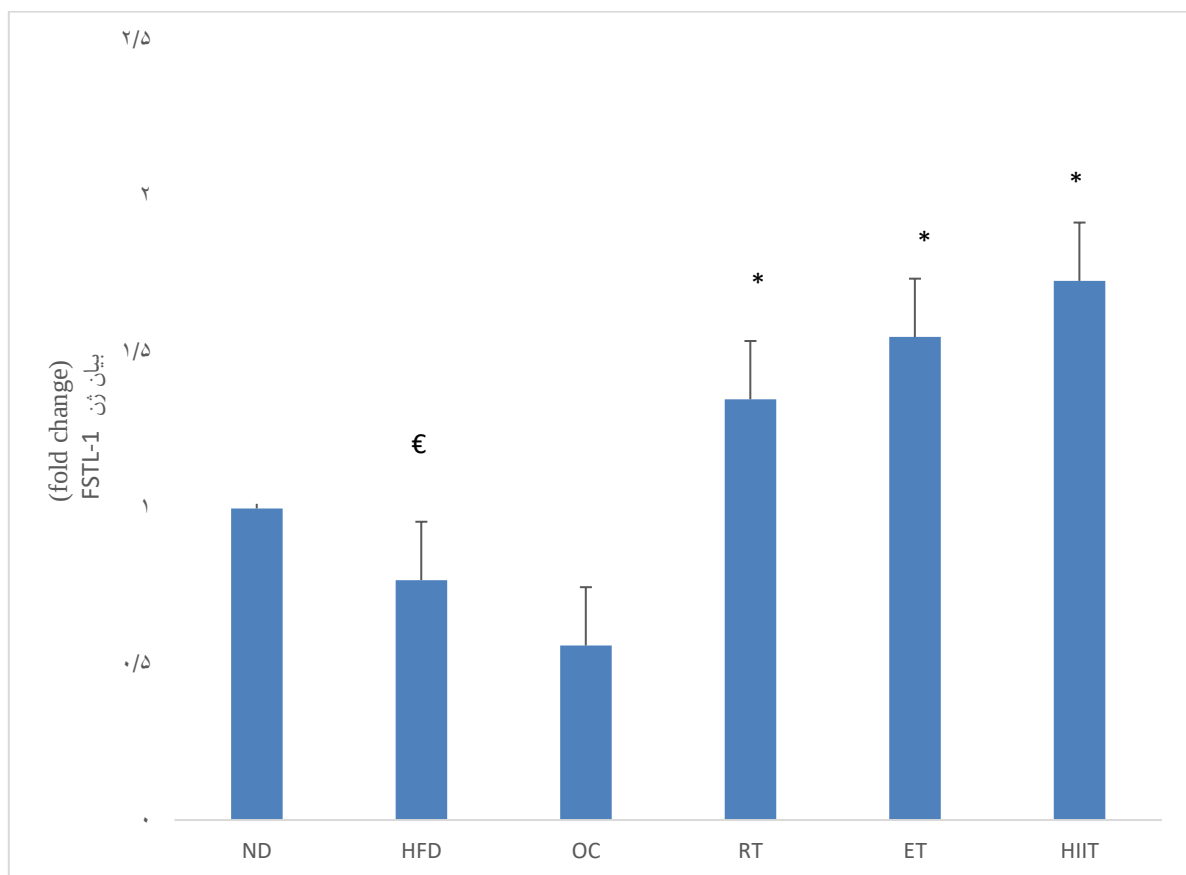
جدول ۴. نتایج آزمون لون

متغیر	آماره‌ی لون	سطح معنی‌داری
بیان ژن FSTL-1	۱/۸۱	۰/۱۸
بیان ژن IL-6	۸/۸۸	۰/۱۰۰
بیان ژن TNF- α	۱/۸۵	۰/۱۷

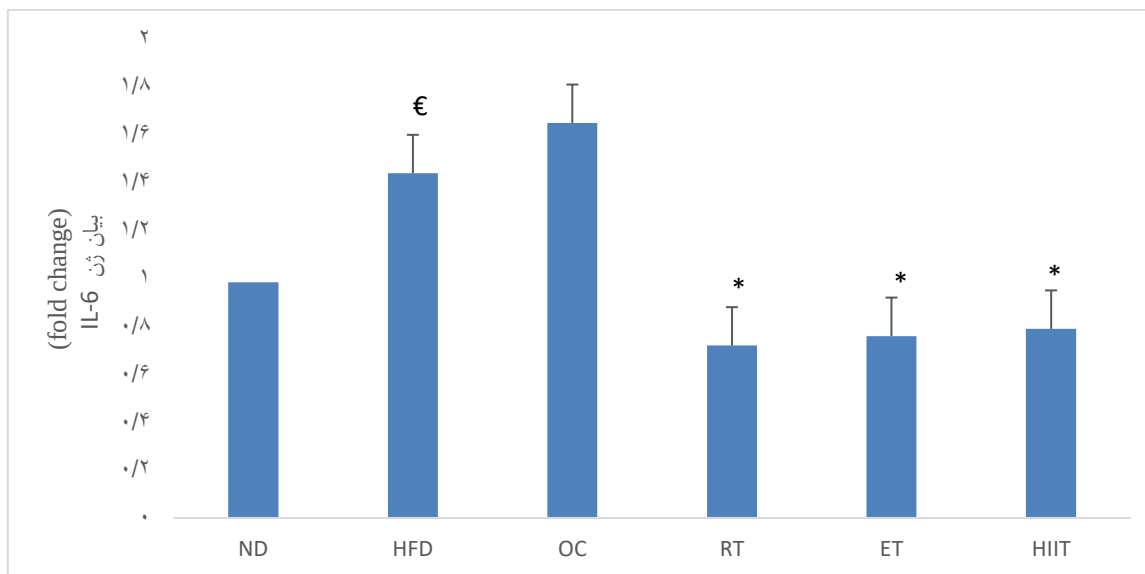
ND و بیانگر افزایش معنادر بیان ژن‌های IL-6 و TNF- α در بافت چربی موش‌های نر در گروه HFD نسبت به گروه ND بود. افزایش معنادر بیان ژن FSTL-1 در گروه‌های RT و ET و HIIT نسبت به گروه OC دیده شد ($P = ۰/۰۰۱$). همچنین کاهش معنادر بیان ژن‌های IL-6 و TNF- α در گروه‌های RT و ET و HIIT نسبت به گروه OC دیده شد ($P = ۰/۰۰۱$). در مورد ژن‌های FSTL-1، IL-6 و TNF- α بین گروه‌های تمرینی تفاوت معناداری دیده نشد ($P > ۰/۰۵$) (شکل ۱).

جدول ۵. میانگین $\pm$ انحراف استاندارد وزن موش‌های صحرایی (گرم)

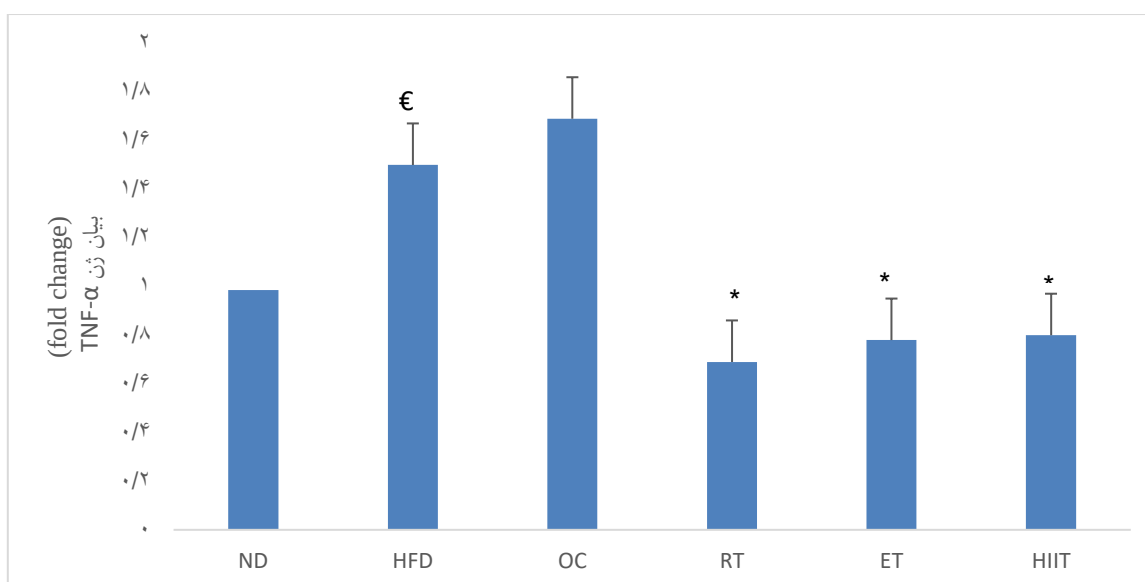
گروه‌ها	شروع رژیم	پس از هشت هفته رژیم	پس از هشت هفته تمرین
رژیم غذایی معمولی (ND)		270.1 ± 27.5	-
رژیم غذایی پرچرب (HFD)			-
کنترل چاق (OC)			461.11 ± 37.94
تمرین مقاومتی (RT)	187.5 ± 9.37	350.8 ± 41.0	335.14 ± 6.1
تمرین استقامتی (ET)			312.88 ± 38.95
تمرین تناوبی شدید (HIIT)			301.55 ± 32.94



شکل ۱. تغییرات بیان ژن FSTL-1 در گروه‌های مورد بررسی؛ ND رژیم غذایی معمولی؛ HFD رژیم غذایی پرچرب؛ OC کنترل؛ HIIT تمرین تناوبی شدید؛ RT تمرین مقاومتی؛ ET تمرین استقامتی؛ * تفاوت معنادار با گروه کنترل چاق (OC)؛ € تفاوت معنادار با گروه رژیم غذایی معمولی (ND)؛ سطح معناداری $P < ۰/۰۵$.



شکل ۲: تغییرات بیان ژن IL-6 در گروه‌های مورد بررسی؛ ND رژیم غذایی معمولی؛ HFD رژیم غذایی پرچرب؛ OC کنترل؛ HIIT تمرین تناوبی شدید؛ RT تمرین مقاومتی؛ ET تمرین استقامتی؛ * تفاوت معنادار با گروه کنترل چاق (OC)؛ € تفاوت معنادار با گروه رژیم غذایی معمولی (ND)؛ سطح معناداری $P < 0.05$.



شکل ۳: تغییرات بیان ژن TNF-α در گروه‌های مورد بررسی؛ ND رژیم غذایی معمولی؛ HFD رژیم غذایی پرچرب؛ OC کنترل؛ HIIT تمرین تناوبی شدید؛ RT تمرین مقاومتی؛ ET تمرین استقامتی؛ * تفاوت معنادار با گروه کنترل چاق (OC)؛ € تفاوت معنادار با گروه رژیم غذایی معمولی (ND)؛ سطح معناداری $P < 0.05$.

FSTL-1 در موش‌های صحرایی نر چاق می‌گردد، در ادامه نتایج مطالعه، حاکی از کاهش معنادار وزن موش‌های صحرایی چاق در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل بود (۲۳). همچنین طلوعی آذر و همکاران دریافتند که شش هفته تمرین استقامتی مقادیر FSTL-1 را در موش‌های صحرایی نر به‌طور معناداری افزایش داد (۲۴). Xi و همکاران نیز گزارش کردند که پس از چهار هفته تمرینات تناوبی هوازی بیان ژن FSTL-1 هم در

بحث

با توجه به نتایج به‌دست آمده افزایش معنادار بیان ژن FSTL-1 در گروه تمرین مقاومتی، استقامتی و تناوبی شدید نسبت به گروه کنترل چاق و کاهش معنادار آن در بافت چربی موش‌های صحرایی نر در گروه رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی گزارش شد. همسو با با پژوهش حاضر، قاسمی و همکاران نشان دادند که شش هفته تمرینات مقاومتی سبب افزایش معنادار سطوح

عضلات اسکلتی و هم در عضلات قلبی افزایش معنادار داشت (۲۵). FSTL-1 در اکثر مواقع نقش ضدالتهابی در التهاب حاد را ایفا می‌کند، اما در بیماری‌های مزمن دارای اثر پیش‌التهابی است که ممکن است از فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی مختلف توسط FSTL-1 ایجاد شود (۲۳). مثلاً این پروتئین ابتدا به عنوان یک پروتئین پیش‌التهابی القا شده توسط فاکتور رشدی تغییر شکل دهنده بتا (Transforming growth factor beta) در نظر گرفته شد و می‌تواند سنتز IL-6 را القا کند (۲۶). در واقع FSTL-1 سایتوکاینی است که به شکل عمومی بیان شده و در عضله اسکلتی، بافت قلب، چربی، ریه‌ها و کلیه به مقدار قابل توجهی وجود دارد.

مطالعات پیشین نشان دادند که افزایش در سطح FSTL-1 در پاسخ به تمریناتی مانند مقاومتی و هوازی رخ می‌دهد (۲۳). نتایج مطالعه‌ی Ji و همکاران بیانگر این بود که تمرینات مداوم با شدت بالا به طور مؤثری FSTL-1 سرم را در مقایسه با تمرینات مداوم با شدت متوسط در مردان جوان افزایش می‌دهد. بنابراین، ترشح اگزورکاین‌ها، از جمله FSTL-1، ممکن است وابسته به شدت تمرینات باشد. در واقع FSTL-1 یک اگزورکاین نسبتاً جدید و کمتر شناخته شده است. با توجه به دانش ما، اثرات حاد ورزش وابسته به شدت بر پاسخ FSTL-1 هم در مدل‌های حیوانی آزمایشی و هم در انسان بررسی نشده است. اما پیشنهاد شده است که FSTL-1 می‌تواند اثرات مفیدی بر هموستاز متابولیک و سیستم قلبی-عروقی داشته باشد (۲۷).

در این رابطه، Damay و همکاران گزارش کردند که ورزش با شدت متوسط به عنوان یک گام اولیه برای جلوگیری از بیماری‌های عروقی کرونر (CADs) با ترشح FSTL-1 تحریک شده به عنوان یک مایوکاین جدید برای بهبود عملکرد سلول‌های اندوتلیال، جلوگیری از سفتی شریان یا التهاب عروقی در نظر گرفته می‌شود. FSTL-1 یک مایوکاین یا آدیپوکاین است که با مکانیسم‌های مختلفی مانند بهبود عملکرد اندوتلیال، سرکوب تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف (SMCs) و کاهش ضخیم شدن شریان، نقش بالقوه‌ای در پیشگیری از تصلب شرایین ایفا می‌کند (۲۸). طبق بررسی‌های سیستماتیک، نشان داده شده است که FSTL-1 به عنوان یک مایوکاین یا آدیپوکاین از طریق مکانیسم‌هایی مانند موارد زیر در جلوگیری از پیشرفت تصلب شرایین نقش دارد: اول، FSTL-1 به عنوان سرکوب‌کننده تکثیر SMC‌ها از طریق مکانیسمی وابسته به AMPK علاوه بر این، FSTL-1 همچنین به عنوان یک پیش‌برنده در عملکرد سلول‌های اندوتلیال عمل می‌کند و از طریق توانایی خود در فعال کردن Akt-eNOS، رگ‌زایی مجدد را در پاسخ به ایسکمی تحریک می‌کند. فعالیت بدنی ممکن است ترشح FSTL-1 را در موش‌ها تحریک کند و با کاهش افزایش چربی، استئاتوز کبدی و بیان عامل جاذب شیمیایی مونوسیت ۱ (MCP-1)

چربی، از اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی جلوگیری کند (۲۸). مطالعات دیگر نشان دادند که FSTL-1 می‌تواند مصرف اکسیژن و جذب گلوکز در میوکارد را از طریق مسیر AMPK تحریک کند. اخیراً گزارش شده است که FSTL-1 آپوپتوز چربی را تسهیل می‌کند و در افراد چاق، سطح FSTL-1 در گردش کمتر از افراد غیر چاق است. این داده‌ها نشان می‌دهد که FSTL-1 ممکن است یک تنظیم‌کننده بالقوه متابولیسم باشد (۲۹). در واقع، FSTL-1 یک مایوکاین تنظیم‌شده توسط Akt1 است که اثرات غدد درون‌ریز مستقیمی بر بافت چربی برای تنظیم متابولیسم لیپید نشان می‌دهد (۳۰).

Ouchi و همکاران گزارش دادند که بیان بیش از حد Akt1 در عضله اسکلتی موش‌های ترا ریخته باعث هیپرتروفی عضلانی و افزایش غلظت سرمی FSTL-1 و همچنین بیان mRNA و پروتئین FSTL-1 در عضله اسکلتی می‌شود که نشان‌دهنده ترشح سیستمیک است (۳۱).

Nam و همکاران نشان داده‌اند که FSTL-1 باعث تولید GMP حلقوی (cGMP)، فعالیت لیپاز حساس به هورمون (HSL) و لیپولیز در سلول‌های چربی می‌شود (۳۲). این اثرات تا حدی از طریق همولوگ A پروتئین ۲ برهمکنش‌کننده دیسکو (disco-interacting protein 2) DIP2a (homolog A) واسطه‌گری می‌شوند، زیرا مهار DIP2a این اثرات را کاهش می‌دهد، که احتمالاً نشان‌دهنده تعاملات/سیگنالینگ گیرنده جایگزین است (۳۰). اگرچه درمان همزمان آدیپوسیت‌ها با اپی‌نفرین، لیپولیز تحریک‌شده توسط FSTL-1 را افزایش نداد، اما درمان با پپتید ناتریوریتیک دهلیزی (Atrial natriuretic peptide) ANP و FSTL-1 اثرات هم‌افزایی برای cGMP، فعال‌سازی HSL و لیپولیز نشان داد. این نشان می‌دهد که FSTL-1 لیپولیز القا شده توسط ANP را در آدیپوسیت‌ها افزایش می‌دهد. علاوه بر این، FSTL-1 هم فعال‌سازی Akt1 پلایه و هم تحریک‌شده توسط انسولین را در آدیپوسیت‌ها کاهش می‌دهد، که نشان می‌دهد FSTL-1 لیپوژن را مهار می‌کند در حالی که لیپولیز را افزایش می‌دهد (۳۰).

این اثرات هنوز برای FSTL-1 مشتق‌شده از عضلات اسکلتی در زمینه رشد عضلات و متابولیسم سیستمیک بررسی نشده است. همچنین نشان داده شده است که FSTL-1 گلیکوزیله شده، ترموژن بافت چربی قهوه‌ای (BAT) را از طریق سیگنالینگ β 3-آدرنرژیک فعال می‌کند، AMP حلقوی (cAMP) تولید می‌کند و پروتئین کیناز A (PKA)، PPAR γ و ژن‌های ترموژنیک را فعال می‌کند. با این حال، این موضوع در زمینه FSTL-1 مشتق از عضله نیز نامشخص است. علاوه بر این، کارهای محدودی برای تعیین اثرات غدد درون‌ریز FSTL-1 ترشح شده توسط عضلات اسکلتی در بافت‌هایی مانند بافت چربی و کبد با رشد عضلانی در مدل‌های چاقی و دیابت انجام شده است و به همین دلیل، کار بیشتری در این زمینه ضروری است (۳۰).

سطوح غیر طبیعی سایتوکاین‌های التهابی در بیماران چاق و دیابتی کاهش یابد (۴۰).

معظمی گودرزی و همکاران گزارش کردند که HFD سبب افزایش معناداری در بیان ژن IL-6 و TNF- α موش‌های صحرایی ماده‌ی چاق شده و چهار هفته تمرین هوازی بیان ژن‌های مذکور را کاهش داد. در واقع چاقی منجر به افزایش تولید IL-6 در بافت چربی سفید می‌گردد، کاهش وزن ناشی از محدودیت کالری با کاهش سطح Mma و پروتئین IL-6 در بافت چربی سفید زیر پوستی همراه است. از آن سو شواهد دیگر نشان می‌دهند تغذیه با غذای پرچرب موجب افزایش بیان ژن TNF- α بافت چربی سفید می‌شود. TNF- α یک سایتوکاین چندعملکردی است که می‌تواند بسیاری از فرایندهای سلولی و بیولوژیکی همچون عملکرد ایمنی، تمایز سلولی، تکثیر، آپوپتوز و متابولیسم انرژی را تنظیم کند (۴۱). ناهمسو با پژوهش حاضر Zwetsloot و همکاران بیان کردند که یک جلسه HIIT سبب افزایش معنادار TNF- α در مردان جوان فعال گردید. از علل ناهمسویی می‌توان به کوتاه مدت دوره تمرین، تفاوت شدت، آزمودنی و فاصله‌ی زمانی نمونه‌گیری پس از پایان تمرین نام برد (۴۲). می‌توان اینگونه بیان کرد که، تمرینات منظم (مزمین) (بیش از دو هفته، چه هوازی و چه مقاومتی) از طریق ترشح مایوکاین‌های مشتق از عضله همچون آدیپونکتین، امتن، واسپین و FSTL-1 مزایای محافظتی در برابر اثرات مضر آدیپوکاین‌های التهابی مانند لپتین، IL-6 و TNF- α ارائه می‌دهد (۲).

در این پژوهش نشان داده شد که بین گروه‌های تمرینی تفاوت معناداری وجود ندارد. همسو با این پژوهش، Kavosi Hasanabad و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید با کاهش وزن و شاخص لی در موش‌های نر چاق می‌تواند به‌عنوان راهکار مؤثر در زمینه افزایش لیپولیز و کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی در نظر گرفته شوند و بین گروه‌های تمرینی تفاوت معناداری مشاهده نشد (۴۳). اصغری و همکاران همچنین نشان دادند که تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی هوازی در افزایش لیپولیز در موش‌های نر نژاد ویستار تأثیر دارند و در جهت کاهش وزن استفاده می‌شوند و تفاوتی بین گروه‌های تجربی دیده نشد (۹). در مقابل نتایج پژوهشی دیگر از همین نویسنده نشان داد که تمرینات تناوبی شدید نسبت به تمرینات مقاومتی و استقامتی از مزیت بیشتری برخوردار است که این نتیجه ناهمسو با پژوهش حاضر است (۴۴).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد تمرینات تناوبی شدید، استقامتی و مقاومتی با کاهش معنادار برخی از عوامل التهابی مانند IL-6 و TNF- α و افزایش معنادار برخی از عوامل ضدالتهابی مانند

در پژوهش حاضر، همچنین کاهش معنادار بیان ژن‌های IL-6 و TNF- α در گروه تمرین مقاومتی، استقامتی و تناوبی هوازی نسبت به گروه کنترل و افزایش معنادار بیان آن‌ها در بافت چربی موش‌های صحرایی نر در گروه رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی گزارش شد. التهاب یک مکانیسم دفاعی فیزیولوژیکی ضروری است، اما التهاب طولانی مدت یا بیش از حد می‌تواند باعث بیماری شود. در واقع، التهاب سیستمیک و بافت چربی حل نشده منجر به بیماری قلبی عروقی مرتبط با چاقی و دیابت نوع دو می‌شود (۳۳). مطالعات متعددی گزارش کرده‌اند که تولید سایتوکاین‌های التهابی، از جمله TNF- α و IL-6، سبب التهاب ناشی از رژیم غذایی پرچرب می‌شود.

در مطالعه‌ی Ali و همکاران مشاهده شد که HFD می‌تواند به‌طور قابل توجهی بیان سایتوکاین‌های التهابی، به ویژه IL-6 و TNF- α را افزایش دهد (۳۴). IL-6 ابتدا به عنوان یک سایتوکاین پیش‌التهابی در نظر گرفته شد و به علت غلظت بالای آن در پلاسما در افراد مبتلا به سندروم متابولیک و به طور کلی به التهاب درجه پایین موجود در این اختلالات کمک می‌کند. محرک‌های بالادستی جهت ترشح IL-6 بر اساس نوع سلول متفاوت است. همچنین در سلول‌های ایمنی، TNF- α با فعال شدن مسیر سیگنال‌دهی فاکتور هسته‌ای κB (NF-Kb) موجب ترشح IL-6 می‌گردد (۳۵).

همسو با پژوهش حاضر زکوی و همکاران در مورد تأثیر مثبت تمرینات هوازی بر انفارکتوس قلبی در موش‌های صحرایی نر، کاهش سطوح پلاسمایی IL-6 و TNF- α را گزارش کردند (۳۶). کاظمی‌پور و همکاران نیز گزارش کردند که مصرف غذای پرچرب سبب افزایش بیان IL-6 و TNF- α در بافت قلب موش‌های صحرایی می‌شود. اما انجام تمرینات هوازی و مصرف عصاره پوست پسته ممکن است موجب کاهش بیان IL-6 و TNF- α گردد (۳۷).

نتایج مطالعه‌ی نصرتی هشی و همکاران نیز حاکی از کاهش معنادار سطوح سرمی شاخص‌های التهابی IL-6 و TNF- α در جودوکاران پس از یک دوره تمرین مقاومتی بود. در واقع می‌توان این گونه بیان کرد که در بین سایتوکاین‌های التهابی شناخته شده، IL-6 و TNF- α فاکتورهای حائز اهمیتی هستند (۳۸).

در مطالعه‌ی Shirvani و همکاران، هشت هفته تمرینات شنا باعث کاهش سایتوکاین‌های IL-6 و TNF- α می‌شود و همینطور موش‌های تغذیه شده با HFD سطوح بالاتری از IL-6 و TNF- α را در مقایسه با ND داشتند (۳۹). گزارش شده است که برخی از سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1 β و TNF- α در آسیب سلول‌های β نقش دارند و آبشارهای سیگنال‌دهی انسولین را در بافت‌های حساس به انسولین تنظیم می‌کنند و منجر به تخریب حساسیت به انسولین و هموستاز گلوکز می‌شود. بنابراین لازم است برای بهبود بیماری،

FSTL-1 می‌تواند یک راهکار موثر در کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی باشد.

با کد ۱۶۲۸۰۱۳۹۶ می‌باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد به تصویب رسیده و بدون حمایت مالی به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات اساتید محترم تقدیر و تشکر می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری رشته‌ی فیزیولوژی ورزشی

References

- Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Frühbeck G. The evolution of the understanding of obesity over the last 100 years. *Int J Obes (Lond)* 2025; 49(2): 168-76.
- Letukienė A, Hendrixson V, Ginevičienė V. Current knowledge and scientific trends in myokines and exercise research in the context of obesity. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1421962.
- Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Keller P, Keller C, Pedersen BK. Insulin stimulates interleukin-6 and tumor necrosis factor- α gene expression in human subcutaneous adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286(2): E234-E8.
- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(8): 457-65.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2409-15.
- Guo Y, Qian H, Xin X, Liu Q. Effects of different exercise modalities on inflammatory markers in the obese and overweight populations: unraveling the mystery of exercise and inflammation. *Front Physiol* 2024; 15: 1405094.
- Skrypnik D, Bogdański P, Mądry E, Karolkiewicz J, Ratajczak M, Kryściak J, et al. Effects of endurance and endurance strength training on body composition and physical capacity in women with abdominal obesity. *Obes Facts* 2015; 8(3): 175-87.
- Barros ES, Nascimento DC, Prestes J, Nóbrega OT, Córdova C, Sousa F, et al. Acute and chronic effects of endurance running on inflammatory markers: a systematic review. *Front Physiol* 2017; 8: 779.
- Asghari S, Cheragh-Birjandi S, Rezaei N, Rezaei V. The effect of high-fat diet and different training on the expression of Meteorin-Like hormone (Metrl) and Angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) genes in adipose tissue of male Wistar rats [in Persian]. *J Sport Exercise Physiol* 2024; 17(4): 56-70.
- Cao M, Tang Y, Li S, Zou Y. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on cardiometabolic risk factors in overweight and obesity children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(22): 11905.
- Babaeinejad M, Matinhomae H, Fatollahi H. Effect of the aerobic and resistance training on follistatin-like 1 and leukemia inhibitory factor muscle gene expression in rats fed with a high-fat diet. *Dis Diagn* 2023; 12(4): 174-9.
- Vella CA, Taylor K, Drummer D. High-intensity interval and moderate-intensity continuous training elicit similar enjoyment and adherence levels in overweight and obese adults. *Eur J Sport Sci* 2017; 17(9): 1203-11.
- Tomeleri CM, Ribeiro AS, Souza MF, Schiavoni D, Schoenfeld BJ, Venturini D, et al. Resistance training improves inflammatory level, lipid and glycemic profiles in obese older women: A randomized controlled trial. *Exp Gerontol* 2016; 84: 80-7.
- Ghaderi Goodarzi S, Abbassi Daloui A, Abdi A, Saeidi A. The effect of 12 weeks combined training and caffeine on plasma levels of interleukin-1 β and interleukin 10 in obese men. *Intern Med Today* 2021; 27(4): 450-65.
- Poursoltani Zarandi M, Sarshin A, Rahimi A, Feizolahi F. The effect of moderate-intensity interval training combined with nano-emulsified betaine supplementation on the expression of the inflammatory CD28 gene in hepatocytes, serum levels of urea, creatinine, and lipid profile in obese rats [in Persian]. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport* 2026; 14(37): 86-103.
- Dehghan F, Cheragh Birjandi S. Effect of obesity on skeletal muscle semaphorin 3c levels in male and female Wistar rats [in Persian]. *North Khorasan Univ Med Sci* 2022; 14(3): 92-9.
- Ghorbani Dasht Bayaz N, Donyaie A, Vosadi E. Comparing endurance and resistance training on the expression of senescence-related genes in the visceral adipose tissue of obese rats [in Persian]. *Journal of Sport Biosciences* 2023; 15(3): 51-60.
- Rostami N, Afroundeh R, Seifi-skishahr F. Effect of moderate intensity interval training on the expression of genes related to necroptosis of heart tissue in male heart attack model rats [in Persian]. *SSU_Journals*. 2024; 32(8): 8173-86.
- Ghasemian SO, Seyyed A, Bazdar Teshnizi M, Mostajir M, Karimi-Dehkordi M. Effect of high-intensity interval training on cardiac oxidative stress parameters and blood serum biochemical profile in ovariectomized aged rats [in Persian]. *Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology)* 2023; 36(3): 226-39.
- Bakhtiyari A, Pournemati P. Effect 12 week high-intensity interval training and Endurance intensity training on proteins of AMPK and ERR α , in elderly rats [in Persian]. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2021; 64(1): 2308-18.
- Ghasemian A, Parvizi A, Rahmani A. The effect of three months of zinc-magnesium supplementation

- along with intense endurance training on somatomedin c and endurance performance in mature female rats [in Persian]. *Qom Univ Med Sci J* 2018; 12(2): 19-27.
22. Khaledi M. Effect of a period of swimming exercise on Sirt1 and FoxO3a genes expression in lung tissue of wistar rats [in Persian]. *J Sabzevar Univ Med Sci* 2018; 25(2): 251-8.
 23. Ghasemi N, Roozbanani M, Shirvani H. The effect of a period of resistance training on Thrombospondin-1 and Follistatin-like-1 in heart tissue of obese male rats [in Persian]. *Journal of Sport and Exercise Physiology* 2024; 16(4): 89-97.
 24. Tolouei Azar J, Tofighi A, Arabzadeh E. The effect of 6 weeks endurance training on FSTL-1, NDNF, VEGF and vascular changes in healthy male rats [in Persian]. *Sport Physiology* 2019; 11(41): 169-86.
 25. Xi Y, Gong D-W, Tian Z. FSTL1 as a potential mediator of exercise-induced cardioprotection in post-myocardial infarction rats. *Sci Rep* 2016; 6: 32424.
 26. Qi C, Song X, Wang H, Yan Y, Liu B. The role of exercise-induced myokines in promoting angiogenesis. *Front Physiol* 2022; 13: 981577.
 27. Ji M, Cho C, Lee S. Acute effect of exercise intensity on circulating FGF-21, FSTL-1, cathepsin B, and BDNF in young men. *J Exerc Sci Fit* 2024; 22(1): 51-8.
 28. Damay VA, Setiawan S, Lesmana R, Akbar MR, Lukito AA. Effects of moderate intensity aerobic exercise to FSTL-1 regulation in atherosclerosis: a systematic review. *Int J Angiol* 2023; 32(1): 1-10.
 29. Xu X, Zhang T, Mokou M, Li L, Li P, Song J, et al. Follistatin-like 1 as a novel adipomyokine related to insulin resistance and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(12): e4499-e509.
 30. Sammut MJ, Thorne BR, Melling CJ. Skeletal muscle growth to combat diabetes and obesity: the potential role of muscle-secreted factors. *Obesity (Silver Spring)* 2025; 33(3): 435-51.
 31. Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, Higuchi A, Ikegami C, Izumiya Y, et al. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2008; 283(47): 32802-11.
 32. Nam JS, Park SJ, Ahn CW, Cho ES, Kim HJ, Kim Y. Follistatin-like 1 is a myokine regulating lipid mobilization during endurance exercise and recovery. *Obesity (Silver Spring)* 2024; 32(2): 352-62.
 33. Soták M, Clark M, Suur BE, Börgeson E. Inflammation and resolution in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2025; 21(1): 45-61.
 34. Ali G, Zeb A, Usman M, Al-Babili S. Walnut extract protects against hepatic inflammation and toxicity induced by a high-fat diet. *Food Sci Nutr* 2024; 12(10): 8340-52.
 35. Abbasi M, Kordi M, Daryanoosh F. The effect of eight weeks of high-intensity interval swimming training on the expression of PGC-1 α and IL-6 proteins and memory function in brain hippocampus in rats with non-alcoholic steatohepatitis induced by high fat diet [in Persian]. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2023; 13(1).
 36. Zakavi I, Broojeni JB, Keshavarz S, Eftekhari E. The effect of aerobic exercises and stragol consumption on plasma levels of IL-6, TNF- α and IL-10 following a myocardial infarction in male wistar rats [in Persian]. *Ebnesina*. 2023; 25(3): 82-8.
 37. Kazempour M, Matinhomae H, Farzanegi P. The effect of aerobic exercise with pistachio skin extract on the expression of IL-6, IL-1 and TNF- α in heart tissue of obese rats [in Persian]. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2023; 15(4): 93-102.
 38. Nosrati Hashi A, Bolboli L, Anoushiravani S, Farzadeh R. The effect of a period of resistance training with blood flow restriction on the level of IL-6, IGA and TNF- α in judokas [in Persian]. *Stud Med Sci*. 2022; 33(9): 661-75.
 39. Shirvani H, Mirnejad R, Soleimani M, Arabzadeh E. Swimming exercise improves gene expression of PPAR- γ and downregulates the overexpression of TLR4, MyD88, IL-6, and TNF- α after high-fat diet in rat skeletal muscle cells. *Gene* 2021; 775: 145441.
 40. Chen X, Sun X, Wang C, He H. Effects of exercise on inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020(1): 6660557.
 41. Moazami Goodarzi M, Gholamrezaei Darsara S, Azarbayani MA, Elmiye A. The simultaneous effect of aerobic exercise and rice bran extract consumption on inflammatory genes expression in white adipose tissue of obese female rats [in Persian]. *Journal of Sport Biosciences* 2023; 15(4): 5-20.
 42. Zwetsloot KA, John CS, Lawrence MM, Battista RA, Shanely RA. High-intensity interval training induces a modest systemic inflammatory response in active, young men. *Journal of inflammation research*. 2014;9-17.
 43. Kavosi Hasanabad H, Cheragh Birjandi S, rezaeian n, Yaghoubi A. The effect of endurance, resistance and high intensity interval training on lipocalin prostaglandin D synthase gene expression, weight and Lee index of obese rats. *Journal of Sports and Biomotor Sciences*. 2024;16(31):35-43.
 44. Asghari S, Cheragh Birjandi S, Rezaeian N, Rezaei V. Investigating the Effect of Obesity and Different Trainings on the Expression of Irisin, Uncoupled Protein Type 1 (UCP-1) and Beta-Aminoisobutyric Acid (BAIBA) Genes in Adipose Tissue of Male Wistar Rats. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences*. 2024;11(2):1532-43.

Studying the Effect of Obesity and Various Exercises on the Gene Expression of Follistatin-Like Factor-1 (FSTL-1), Interleukin-6 (IL-6), and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) in Adipose Tissue of Male Wistar Rats

Elyas Sangbari Toroghi¹, Sadegh Cheragh-Birjandi², Ali Yaghoubi², Mostafa Teymuri-Kheravi²

Original Article

Abstract

Background: Interleukin-6 (IL-6) and Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) are inflammatory proteins, and Follistatin-like factor-1 (FSTL-1) is an anti-inflammatory protein in adipose tissue. The aim of the present study was to investigate the effect of obesity and exercise training on inflammatory and anti-inflammatory proteins in adipose tissue in male Wistar rats.

Methods: Thirty rats were fed a high-fat diet for eight weeks and six were fed a normal diet. After eight weeks, six rats that had become obese on a high-fat diet and six rats that had been fed a normal diet were sacrificed and compared. The remaining 24 obese rats were divided into four groups of six each, including obese control, high-intensity interval training (85 to 90% of maximal sprinting speed), resistance training (30 to 200% of body weight), and endurance training (65 to 75% of maximal sprinting speed), and they trained five sessions per week for eight weeks. Real-Time-PCR was used to measure the expression of FSTL-1, IL-6, and TNF- α genes. One-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's post hoc test were used to determine the difference between groups at a significance level of $P < 0.05$.

Findings: A significant increase in FSTL-1 gene expression was observed in the resistance, endurance, and high-intensity interval training group compared to the obese control group ($P = 0.001$) and a significant decrease in FSTL-1 gene expression was observed in the adipose tissue of male rats in the high-fat diet group compared to the normal diet group ($P = 0.001$). Also, a significant decrease in IL-6 and TNF- α gene expression was observed in the resistance, endurance, and high-intensity interval training group compared to the obese control group ($P = 0.001$) and a significant increase in IL-6 and TNF- α gene expression was reported in the adipose tissue of male rats in the high-fat diet group compared to the normal diet group ($P = 0.001$). No significant difference was observed between the training groups ($P > 0.05$).

Conclusion: According to the results of the present study, it seems that intense, endurance, and resistance interval training, with a significant reduction in some inflammatory factors such as IL-6 and TNF- α and a significant increase in some anti-inflammatory factors such as FSTL-1, can be an effective strategy in reducing disorders related to overweight and obesity.

Keywords: Endurance Training; Resistance Training; High intensity interval Training; IL-6; TNF- α ; FSTL-1

Citation: Sangbari Toroghi E, Cheragh-Birjandi S, Yaghoubi A, Teymuri-Kheravi M. **Studying the Effect of Obesity and Various Exercises on the Gene Expression of Follistatin-Like Factor-1 (FSTL-1), Interleukin-6 (IL-6), and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) in Adipose Tissue of Male Wistar Rats.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(866): 963- 73.

1- PhD Candidate in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran

Corresponding Author: Sadegh Cheragh-Birjandi, Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran; Email: s_birjandi2001@yahoo.com