

Research Paper

The effect of four weeks of aerobic training and pistachio peel extract on gene expression of tol-like receptors 2 and 4 in the soleus muscle of female rats fed a high-fat diet

Hadi Barshan¹, Mohammad Ali Azarbaijani^{2*}, Saleh Rahmati Ahmadabad³, Maqhsood Piri⁴

1-Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2-Department of Sports Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3-Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4-Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

PP:1-12

Use your device to scan and read the article online

**Keywords:**

Obesity (MeSH), Pistachio peel extract (MeSH), Aerobic activity (MeSH), Toll-like receptors (MeSH), Soleus muscle (MeSH)

Abstract

Introduction: High-fat diet plays an important role in stimulating oxidative and inflammatory pathways in obese people by activating toll-like receptors (TLRs). In line with the design and identification of environmental interventions affecting obesity, this research has investigated the effect of four weeks of aerobic exercise and pistachio skin extract on TLR-2 and TLR-4 gene expression in obese female rats.

Methods: In this experimental study, 30 twelve-week-old female Wistar rats were randomly divided into 5 groups: control, fattened, aerobic exercise, PP extract, and aerobic exercise-PP extract. In order to induce obesity in the target groups, 0/5 ml of high-fat diet per 100 grams of body weight was used by gavage for 4 weeks (5 days a week). After determining the maximum oxygen consumption, an aerobic activity program including 4 weeks of 20-minute running with an intensity of 50% in the first week and 65% in the last week was implemented. The program of the extract group also included 4 weeks of gavage of Mg 60 per kilogram of body weight in 5 times. After eliminating the acute effect of the interventions and isolating the soleus muscle tissue, real-time PCR technique was used to determine the gene expression level of inflammatory receptors TLR-2 and TLR-4. Finally, the data were analyzed by independent t-test and two-way analysis of variance at a significance level of 0/05.

Results: The results showed that a period of using a high-fat diet caused a 6-fold increase in the gene expression of toll-like receptors 2 ($P=0/001$) and 4 ($P=0/001$). Based on the results of two-way analysis of variance, four weeks of aerobic exercise, receiving pistachio peel extract and the interactive effect of aerobic exercise and extract caused a significant decrease in the expression of toll-like receptor 2 and 4 in the soleus muscle of rats compared to the obese control group. However, statistically, no significant difference was observed between the three interventions on TLR-2 expression in soleus muscle ($P=0/063$); While the most significant decrease in TLR-4 expression was observed during aerobic exercise or its combination with pistachio peel extract ($P=0/009$).

Conclusion: These results indicate the decrease in gene expression of specific receptors of inflammatory indicators in obese mice after four weeks of isolated aerobic activity and consumption of pistachio peel extract. Despite these results, we need more studies on how to combine these effective interventions.

Citation: Barshan Hadi, Azarbaijani Mohammad Ali, Rahmati Ahmadabad Saleh, Piri Maqhsood. The effect of four weeks of aerobic training and pistachio peel extract on gene expression of tol-like receptors 2 and 4 in the soleus muscle of female rats fed a high-fat diet. *Res Sport Sci Med Plants*. 2023; 4 (2):1-13

Corresponding author: Mohammad Ali Azarbaijani

Address: Department of Sports Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Tell:

Email: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

مقاله پژوهشی

اثر چهار هفته تمرین هوازی و عصاره پوست پسته بر بیان ژن گیرنده‌های شبه تول ۲ و ۴ عضله نعلی رت‌های ماده تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب

هادی برشان^۱، محمدعلی آذربایجانی^{۲*}، صالح رحمتی احمدآباد^۳، مقصود پیری^۴

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

شماره صفحات: ۱۲-۱

چکیده

مقدمه: رژیم غذایی پرچرب با فعال‌سازی گیرنده‌های شبه تول (TLRs) نقش مهمی در تحریک مسیرهای اکسیداتیو و التهابی افراد چاق بازی می‌کند. در راستای طراحی و شناسایی مداخلات محیطی تأثیرگذار بر چاقی، این پژوهش اثر چهار هفته تمرین هوازی و عصاره پوست پسته را بر بیان ژن TLR-2 و TLR-4 موش‌های ماده صحرایی چاق شده بررسی کرده است.

روش‌شناسی: در این مطالعه تجربی، ۳۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار ۱۲ هفته‌ای پس از مطابقت وزنی بصورت تصادفی در ۵ گروه کنترل، چاق شده، تمرین هوازی، عصاره PP و تمرین هوازی - عصاره PP قرار گرفتند. جهت القای چاقی گروه‌های هدف از ۰/۵ میلی‌لیتر به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن رژیم غذایی پرچرب به روش گاواژ به مدت ۴ هفته (۵ روز در هفته) استفاده گردید. پس از تعیین حداکثر اکسیژن مصرفی، برنامه فعالیت هوازی شامل ۴ هفته دویدن ۲۰ دقیقه‌ای با شدت ۵۰٪ در هفته اول و ۶۵٪ در هفته آخر اجرا شد. برنامه گروه عصاره نیز شامل ۴ هفته گاواژ کردن ۶۰ Mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ۵ نوبت بود. پس از حذف اثر حاد مداخلات و جداسازی بافت عضله نعلی، از تکنیک Real-time PCR جهت تعیین سطح بیان ژن گیرنده‌های التهابی TLR-2 و TLR-4 استفاده شد. در نهایت داده‌ها توسط آزمون‌های آماری تی تست مستقل و آنالیز واریانس دو طرفه در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد یک دوره استفاده از رژیم غذایی پرچرب سبب افزایش حدود ۶ برابری بیان ژن گیرنده‌های شبه تول ۲ ($P=0/001$) و ۴ ($P=0/001$) شد. براساس نتایج تحلیل واریانس دو راهه، چهار هفته تمرین هوازی، دریافت عصاره پوست پسته و اثر تعاملی تمرین هوازی و عصاره سبب کاهش معنادار بیان گیرنده شبه تول ۲ و ۴ عضله نعلی رت‌ها نسبت به گروه کنترل چاق شد. با اینحال، از نظر آماری بین میزان اثرگذاری سه مداخله بر بیان TLR-2 عضله نعلی تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0/063$)؛ در حالیکه بیشترین کاهش معنادار بیان TLR-4 در هنگام انجام تمرین هوازی یا تلفیق آن با عصاره پوست پسته مشاهده گردید ($P=0/009$).

بحث و نتیجه‌گیری: این نتایج بیانگر میزان کاهش بیان ژن گیرنده‌های اختصاصی شاخص‌های التهابی موش‌های چاق پس از چهار هفته فعالیت مجزای هوازی و مصرف عصاره پوست پسته است. علی‌رغم این نتایج، در مورد چگونگی تلفیق این مداخلات اثربخش نیازمند مطالعات بیشتری هستیم.

از دستگاه خود برای اسکن و خواندن مقاله به صورت آنلاین استفاده کنید



واژه‌های کلیدی:

چاقی (MeSH)، عصاره پوست پسته (MeSH)، فعالیت هوازی (MeSH)، گیرنده‌های شبه تول (MeSH)، عضله نعلی (MeSH)

* نویسنده مسؤول: محمدعلی آذربایجانی

نشانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تلفن:

پست الکترونیکی: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

مقدمه

امروزه با تغییر سبک زندگی جوامع بشری، شیوع سندروم‌های متابولیک از جمله چاقی فراگیر شده است. در واقع، افزایش جهانی بیماری چاقی نه تنها اثرات منفی بر کیفیت زندگی بشر گذاشته است، بلکه هزینه‌های اقتصادی عوارض آن چندین برابر شده است. براساس مطالعات علمی یک رابطه معکوس بین میزان چربی بدن، چاقی احشایی و نشانگرهای دفاعی آنتی‌اکسیدانی ماهیچه‌های اسکلتی افراد چاق دیده می‌شود (۱). در فرآیند چاقی، تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) شامل رادیکال هیدروکسیل، پراکسید هیدروژن و رادیکال سوپراکسید سبب بروز استرس اکسیداتیو شده که با ایجاد اختلال در موازنه مواد اکسیدکننده و آنتی‌اکسیدان‌ها اثرات مخربی بر سلول‌ها دارد. در این روند، اسیدهای چرب آزاد (FFA) اضافی با انتقال به چرخه اسید سیتریک باعث افزایش سطح استیل کوآنزیم آ و تولید نیکوتین آمید آدنین دینوکلوئید دهیدروژناز می‌شوند. علاوه بر این، افزایش قند خون داخل سلولی با تولید بیش از حد NADH و دینوکلوئید آدنوزین فلاوین باعث ایجاد رادیکال‌های سوپراکسید می‌شود. این افزایش روند استرس اکسیداتیو در افراد چاق با افزایش سطح نشانگر پراکسیداسیون لیپیدها (MDA) به عنوان یک محصول جانبی آسیب سلولی و کاهش قابل توجه فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتیون پراکسیداز همراه است (۲).

افزون بر موارد فوق، در پاتوژنز چاقی افزایش سطح استرس اکسیداتیو به شدت با توسعه فرایندهای التهابی مرتبط است. در علم پاتولوژیک، مفهوم التهاب به معنای پاسخ تطبیقی کم درجه، مزمن و آسیب‌تیک به اختلال عملکرد بافت یا عدم تعادل هموستاز تحت تأثیر محرک‌ها و شرایط مضر است. بر اساس این تعریف، از آنجایی که عوارض متابولیکی مرتبط با چاقی شامل توسعه مقاومت به انسولین، اختلالات عملکرد اندوتلیال و عروق است، با توسعه یک حالت التهابی مزمن روبرو هستیم (۳). در این اختلال، هیپوکسی و استرس شبکه آندوپلاسمی یک رژیم غذایی پرچرب (HFD)^۱ سبب افزایش نفوذ ماکروفاژهای نوع ۱ (M1) در سلول‌های بافت چربی سفید بدن (WAT)^۲ می‌شود. در ادامه، این سلول‌های چربی هیپرتروفی شده به عنوان منبع قابل توجهی از ROS عمل کرده و با تغییر در تولید آدیپوکین اختلال درون سلولی را بصورت قابل توجهی افزایش می‌دهند (۴). در این شرایط، پیامد فعال‌سازی سیستم ایمنی ذاتی بدن دیکته کردن پروفایل التهابی (تولید سیتوکین‌های پیش التهابی،

تب، استفاده بیش از حد گلوتامین، عدم جذب اسید آمینه‌ها و کاهش عملکردهای تولیدی) از طریق فعال شدن گیرنده‌های شبه تول (TLRs)^۳ خواهد بود. در واقع، بیان و فعال‌سازی گیرنده‌های ایمنی نوع TLR-2 و TLR-4 در سلول‌های مختلف به ویژه در غشای سلول‌های عضلانی (میوسیت‌ها) و ماکروفاژها به وضعیت التهاب مزمن چاقی و سندروم متابولیک منجر می‌شود (۵). از طرفی، این گیرنده‌ها توانایی اتصال به لیگاندهایی مانند پروتئین شوک حرارتی ۷۰ کیلو دالتون (HSP70) به عنوان شاخص خارج سلولی استرس متابولیک را دارند (۵). بر اساس مطالعات حوزه آسیب‌شناسی، پس از شناسایی این تغییرات، سیگنالینگ TLR ها از طریق مسیر وابسته به MyD88 و مسیر اینترفرون القا کننده آداپتور IFN β صورت می‌گیرد که با انتقال NF-kB باعث فعال شدن P38 و JNK می‌گردد. طی این پاسخ التهابی، ترشح عامل نکروز فاکتور آلفا (TNF- α) سبب آزادسازی و انتشار سایتوکاین‌های پیش التهابی IL-8، IL-1 β و IL-6 می‌شود. TNF- α یک سایتوکاین پیش التهابی است که با القای تب، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، تکثیر ویروس و پاسخ به عفونت در بروز التهاب سیستمیک نقش اساسی ایفا می‌کند. در این زمینه، هان و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که افزایش این شاخص در سلول‌های میکروگلیا موجب کاهش بیان BDNF در هیپوکمپ افراد چاق می‌شود (۶).

براساس موارد مطرح شده، نقش مرکزی TLR در تشخیص و شناسایی الگوی التهاب مزمن درجه پایین، توسعه علائم بیماری‌های متابولیک از قبیل مقاومت انسولینی و رونویسی از سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها بسیار حائز اهمیت است (۷). مجموع این نکات، محققان را به این سمت سوق داده است که هرگونه مداخله محیطی ضد چاقی باید بر کاهش فعالیت گیرنده‌های TLRs یا سایر میانجی گره‌های شاخص‌های اکسیداتیو و التهابی متمرکز باشد (۸). با اینحال، این موضوع تاکنون مورد توجه جدی پژوهشگران قرار نگرفته است. در این راستا، انجام فعالیت‌های منظم بدنی همواره به عنوان یک راهکار مداخله‌ای ویژه جهت بهبود آمادگی قلبی عروقی، کاهش میزان حساسیت به انسولین و مدیریت پروفایل لیپیدی افراد چاق مطرح بوده است. تصور می‌شود عضلات اسکلتی این افراد در پاسخ به تمرینات ورزشی با تولید و ترشح چندین سایتوکاین به درون فضای میان بافتی باعث افزایش سطح اسیدهای چرب خارج سلولی، سرکوب پروتئولیتیک، آنژیوژنز و تنظیم گلیکوژن

1 High-fat diet

2 White adipose tissue

3Toll like receptors

عضلانی می‌شود. در این مکانیسم پیشنهادی ضدالتهابی، به دنبال ورزش منظم افزایش سطوح گردشی IL-6 موجب تحریک بلندمدت دو سایتوکاین ضدالتهابی IL-1ra و IL-10 می‌گردد (۹). با اینحال به نظر می‌رسد میزان بهبود استرس متابولیک و تغییرات شاخص‌های التهابی مرتبط با چاقی تابعی از نوع، شدت و مدت ورزش، وضعیت آمادگی جسمانی، وضعیت تغذیه و عوامل محیطی است (۱۰). تصور می‌شود هنگام تمرینات شدید حاد و طولانی مدت میزان تجمع لاکتات، فسفات غیرآلی (Pi) و یون‌های هیدروژن (+H)، هیپوکسی، تورم سلول و تولید گونه‌های واکنش اکسیژن به شکل منفی تغییر می‌یابد. این فعالیت‌ها با افزایش سایتوکاین‌های مختلف موجب افزایش آبشارهای التهابی از جمله TNF- α و IL-1 β می‌شوند (۱۱). همچنین در تمرینات قدرتی، پروتکل‌های تمرینی با تکرار بالا (افزایش پاسخ لاکتات خون، هورمون رشد، انسولین و کورتیزول) در مقایسه با پروتکل‌های تمرینی با شدت بالا (افزایش میوگلوبین و لاکتات دهیدروژناز خون) منجر به استرس متابولیک بیشتری می‌گردد (۱۲). از طرفی، پیاده‌روی سریع یا دویدن هوازی کم شدت با استرس متابولیکی کمی در سیستم‌های هورمونی و قلبی عروقی همراه است. این فعالیت‌ها با تحریک اکسیداسیون گلیکوژن و تری اسید گلیسرول درون عضلانی سبب تنظیم افزایشی در فعالیت و بیان پروتئین MnSOD می‌شوند. در این زمینه برخی مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده است که تنها هشت هفته تمرین دوچرخه سواری با متوسط بر می‌تواند اثرات مثبتی بر سایتوکاین‌های مرتبط با مقاومت به انسولین داشته باشد (۱۳). ظاهراً فعالیت‌های استقامتی یا هوازی با چندین سازوکار از جمله نشت اکسیژن از زنجیره انتقال الکترونی، سوخت و ساز پروستانوئیدی، فعالیت گزانتین اکسیدازها و افزایش فعالیت کاتکولامین‌ها بر فرآیندهای بروز فشار اکسایشی اثرگذار هستند. همچنین چندین گزارش وجود دارد که این فعالیت‌ها بر اسیدهای چرب غیر استری (NEFA) فعال‌کننده مسیرهای سیگنالی اکسایشی و التهابی اثرگذار هستند. در این مسیر گیرنده‌های TLR-2 و TLR-4 پروتئین کینازهای مرتبط با گیرنده اینترلوکین ۱ را از طریق آداپتورهای خاص جذب می‌کنند (۱۴). علی‌رغم این نتایج مثبت، نقش تمرینات هوازی در سرکوب التهاب سیستمی درجه پایین و عواقب سندروم متابولیک به ویژه در هنگام تمرکز بر میزان بیان گیرنده‌های شبه تول به طور کامل مشخص نیست. در این زمینه، برخی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی قادر به کاهش بیان TLRs

1 Nonesterified fatty acids

سطح سلولی هستند (۱۵). با این وجود، از آنجا که چندین لیگاند درون‌زای TLR وجود دارد که ممکن است تحت تأثیر عوامل خارجی به اشکال مختلفی پاسخ دهد، باید نقش تمرینات هوازی در تنظیم آن‌ها به دقت بررسی شود. در کنار نقش فعالیت‌های هوازی، امروزه نقش برخی از مکمل‌های گیاهی در شروع، پیشرفت و درمان بیماری‌های اکسایشی و التهابی توجه بسیاری از محققین را به خود معطوف ساخته است. این توجه برخاسته از نتایج مبتنی بر این موضوع است که مصرف درست مکمل‌های غذایی قادر به تغییر مسیرهای مولکولی و وضعیت متابولیکی بافت‌های مختلف تا حدود ۳۵ درصد است (۱۶). از جمله اولین پیامدهای این تغییرات، افزایش توانایی سیستم ایمنی بدن برای محافظت از بدن در مقابل التهاب است. یکی از این مکمل‌های گیاهی، عصاره حاصل از پوسته سبز درخت پسته با نام علمی *Pistacia atlantica* از گیاهان تیره آناکاردیاسه است (۱۷). تصور می‌شود این پوسته به عنوان یک منبع ارزان، دارای مقادیر قابل توجهی از ترکیبات هیدروکربن الفینیک طبیعی است که علاوه بر خواص ضد التهابی و ضد درد، کنترل‌کننده وزن بدن نیز است. در تأیید این مطلب ماندالاری و همکاران (۲۰۲۲) بیان کردند عصاره پوست پسته به طور بالقوه از انتشار اکسید نیتریک (NO) و گونه‌های اکسیژن فعال در سلول‌های ماکروفاژ تحریک شده با لیپوپلی ساکارید جلوگیری می‌کند (۱۸). همچنین چندین مطالعه دریافتند که بسته به میزان فعالیت MPO روغن ماستیک عصاره پوست پسته، غلظت سرمی TNF- α و IL-6 قابل تنظیم است (۱۹). با اینحال، تاکنون تحقیقات خارجی و داخلی اندکی در رابطه با اثرات مفید پوست پسته بر بیان گیرنده‌های شبه تول و شاخص‌های مسیر سیگنالیینگ آن‌ها در افراد دارای اضافه وزن و چاق در دسترس است. اینکه این مکمل تا چه حد می‌تواند از طریق کاهش فعالیت یا بیان این گیرنده‌ها با اثرات نامطلوب فشار اکسایشی و التهابی ناشی از چاقی مقابله کند، باید به صورت دقیق بررسی شود (۲۰). از طرفی اثرات ترکیب تمرینات هوازی و مکمل پوست پسته بر متغیرهای فعال‌کننده التهاب افراد چاقی شاید چشمگیر و معنی‌دار باشد. بنابراین، در راستای لزوم نیاز برای یافتن ترکیبات و روندهای مؤثر در درمان چاقی با عوارض کمتر، این پژوهش اثرات چهار هفته فعالیت هوازی و استفاده از عصاره پوست پسته را بر گیرنده‌های شبه تول ۲ و ۴ عضله نعلی موش‌های صحرایی چاق مورد بررسی قرار داده است. این فرضیات بواسطه تغییرات متابولیکی از جمله بهبود حساسیت به انسولین، چربی خون یا استئاتوز کبدی تحت تأثیر مداخلات کاهش‌دهنده ROS قابل حمایت است (۲۱). در

صورت مثبت بودن نتایج این پژوهش، متخصصان می‌تواند کارایی آن را به جوامع دارای اضافه وزن تعمیم دهند.

روش تحقیق

در یک مگا پروژه تجربی با طرح پس‌آزمون / گروه کنترل ابتدا تعداد ۳۰ موش صحرایی ماده جوان نژاد ویستار با سن ۱۲ هفته و وزن ۱۸۰-۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور تهران خریداری و در پانسیون آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز در دمای محیطی 25 ± 5 درجه و رطوبت نسبی 10 ± 5 درصد با چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲ ساعته در قفس‌های پلی کربنات شفاف به ابعاد 32×15 سانتی‌متر نگهداری شدند. این آزمودنی با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه (شرکت خوراک دام به پرور کرج) در پنج گروه کنترل، رژیم غذایی پرچرب، تمرین هوازی، عصاره پوست پسته (PP)، تمرین هوازی و عصاره پوست پسته (تعاملی) قرار گرفتند. کلیه مراحل آزمایشگاهی براساس دستورالعمل تشکیل، سطح‌بندی و شرح وظایف کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی با کد IR.IAU.SARI.REC.1403.139 انجام شد.

به منظور ایجاد مدل چاقی، تمامی رت های هدف به مدت ۴

هفته (پنج روز در هفته) ۰/۵ میلی‌لیتر به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن از رژیم غذایی پرچرب خوراکی به روش گاواژ استفاده کردند. این رژیم تهیه شده از شرکت پارس خوراک شامل درشت مغذی‌هایی به شکل ۲۵/۳٪ کربوهیدرات (۱۸/۲٪ کیلو کالری)، ۲۵/۲٪ پروتئین (۱۸٪ کیلو کالری)، ۴۹/۵٪ چربی (۶۳/۸٪ کیلو کالری) و ارزش سوخت فیزیولوژیکی ۴/۸۰ کیلو کالری بر گرم بود. منابع کربوهیدراتی شامل مالتودکسترین و ساکارز، منابع پروتئینی شامل کازئین و آل سیستین و منابع چربی شامل چربی گوشت خوک و روغن سویا می‌شد. این جیره غذایی همچنین حاوی سلولز (۶۴/۶ گرم بر کیلوگرم)، کربنات کلسیم (۷/۱ گرم بر کیلوگرم)، دی کلسیم فسفات (۱۶/۸ گرم بر کیلوگرم)، سیترات پتاسیم (۲۱/۳ گرم بر کیلوگرم) و کولین بی تارتارات (۲/۶ گرم بر کیلوگرم) بود. از طرفی، گروه کنترل سالم در طول دوره آزمایش با رژیم غذایی دارای چربی معمولی (۱۰ درصد) تغذیه شدند (۲۲). تغییرات وزنی آزمودنی‌ها به تفکیک هر گروه در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- مشخصات وزنی موش‌های ماده صحرایی گروه‌های پژوهش

متغیر	کنترل	چاق	تمرین هوازی	مکمل PP	تمرین / مکمل
وزن ابتدایی	۲۱۱/۵۲±۹/۲	۲۱۴/۶۲±۱۱/۴	۲۱۱/۹۹±۱۲/۰	۲۱۲/۵۵±۱۱/۹	۲۱۳/۱۵±۱۳/۴
وزن انتهایی	۲۱۰/۸۸±۱۰/۳	۲۶۷/۵۱±۹/۹	۱۵۳/۰۸±۱۰/۳	۱۶۶/۸۹±۱۰/۵	۱۶۱/۱۱±۱۲/۰
وزن عضله	۰/۸۸±۰/۰۵	۰/۹۶±۰/۰۴	۰/۷۹±۰/۰۶	۰/۸۵±۰/۰۷	۰/۸۲±۰/۰۶

از طرفی، برنامه تمرین هوازی به مدت ۴ هفته (پنج روز در هفته) با شدت متوسط (MET) بر روی نوارگردان الکترونیکی هوشمند انجام شد. بدین منظور، موش‌های صحرایی در طول ۵ جلسه تمرین ابتدایی با سرعت ۹ متر در دقیقه و زمان ۲۰ دقیقه سازگار شدند. در مرحله بعد، حداکثر اکسیژن مصرفی هر یک از آزمودنی‌های هدف پس از ۵ تا ۱۰ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۵-۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر درجه بصورت پروتکل غیرمستقیم برآورد شد. در این فرآیند، بعد از شروع دویدن، سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه یکبار به میزان 0.3 m/s ($1/8 \text{ m/min}$ تا ۲) افزایش یافت تا حیوان دیگر قادر به دویدن نباشد (ملاک ۳ بار افتادن یا خروج از نوار نوارگردان بود). در پایان، سرعت رسیدن به واماندگی به‌عنوان سرعت $\text{Vo}_{2\text{max}}$ ثبت گردید. در ادامه، طبق برنامه تمرینی تعدیل‌شده ایتو^۱ و

1 Ito

همکاران (۲۰۱۹) شدت تمرین در هفته اول ۵۰٪ و در هفته آخر ۶۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی تنظیم شد. در این پروتکل که مدت زمان آن ۲۰ دقیقه بود، شدت تمرین در روز اول ۱۶ متر در دقیقه بود که پس از افزایش 2.5 m/s هفتگی به ۲۶ متر در دقیقه در هفته آخر رسید. همچنین در دوره‌های استراحت فعال، سرعت دویدن از ۱۱ تا ۱۶ متر بر دقیقه در هفته متغیر بود. در انتهای برنامه تمرینی، جهت سرد کردن ۵ دقیقه دویدن با سرعت ۵ متر در دقیقه انجام گردید (۲۳).

در مرحله تهیه عصاره، ابتدا پوست گیاه پسته خوراکی با نام علمی *Pistacia vera* از منابع معتبر تهیه و توسط گیاه‌شناس مورد تأیید قرار گرفت. سپس طبق فرمولاسیون اختصاصی تهیه شده در پژوهشگاه گیاهان دارویی تهران مقادیر کافی از گیاه خشک شده، آسیاب گردید. پس از آن، ۱۰۰ گرم از پودر تهیه شده در دستگاه پرکولاتور ریخته و عصاره گیری بوسیله اتانول ۵۰٪ به میزان ۵۰۰ میلی‌لیتر در سه بار تکرار انجام گرفت.

عصاره‌های تجمع شده پس از ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰، جهت آزمایش‌های بعدی در یخچال نگهداری گردید. جهت تعیین مقدار ماده خشک موجود در عصاره مایع میزان مشخصی از آن در آون خشک شد که مقدار آن برابر ۱۵ درصد بود. همچنین ترکیبات مؤثره آن شامل آلفا پینن، بتا پینن، بتا توژن، میرسن و ۱۸ سینئول بود. در نهایت عصاره ترکیب شده با آب مقطر با دوز ۶۰ Mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴ هفته (۵ نوبت در هفته) به روش گاواژ تزریق شد (۲۴). چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه مداخله، تمامی موش‌های صحرایی بعد از ۸ تا ۱۰ ساعت ناشتایی و قبل از شروع بافت‌برداری، وزن کشی شدند. بی‌هوشی به صورت استنشاقی و با ماده کلروفورم طبق معاهده حقوق حیوانات هلسینکی انجام شد. پس از اطمینان از عدم هوشیاری، بافت عضله نعلی به سرعت از بدن موش‌ها خارج و با بافر فسفات سالین (PBS) تمیز شدند. پس از قرارگیری بافت‌ها در میکرو تیوب‌های کدگذاری شده، آن‌ها در فریز ۸۰- درجه درون تانک ازت نگهداری شدند. در مرحله آنالیز سلولی برش‌های ۵

میکرونی بافت روی لام شیشه‌ای آغشته به چسب سیلان جهت رنگ‌آمیزی H&E قرار گرفت (۲۵). در نهایت، میزان بیان ژن‌های TRL-2 و TRL-4 بافت عضله با استفاده از کیت‌های شرکت دنا- زیست آسیا طبق روش Real-time PCR ارزیابی شد. در این روش، یک مرحله اضافی تبدیل RNA به DNA توسط آنزیم نسخه‌بردار معکوس ۱ یا Real-time نیاز بود. در مرحله آماده‌سازی پس از آن که کل RNA موجود در نمونه بافت استخراج شد، پرایمرهایی برای ژن متغیرهای وابسته از آزمایشگاه تحقیقاتی ژنیران سفارش داده شد. در مرحله باز کردن RNA با افزایش دما تا ۶۷ درجه سانتی‌گراد در طول ۵ دقیقه، ساختارهای ثانویه و پیچ‌وتاب‌های RNA های هر نمونه از همدیگر باز شد. همچنین غلظت RNA استخراج شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری تعیین و با استفاده از آنزیم کپی‌برداری معکوس به cDNA تبدیل شد. در نهایت cDNA حاصل جهت حذف مقادیر ژنومی با آنزیم DNase I تیمار و به مرحله تکثیر رسید (جدول ۲).

جدول ۲- توالی آغازگرهای مورد استفاده جهت سنجش بیان ژن گیرنده‌های شبه تول

نام ژن	توالی ژن
TRL ₂ F	GGATCTTGATGGCTGTGATAGG
TRL ₂ R	CGAGGGAATAGA GGTGAAA GAC
TRL ₄ F	ACCAAGACCATCCAACTCATC
TRL ₄ R	GTCAGGTCGTTGAGGTTA GAA G

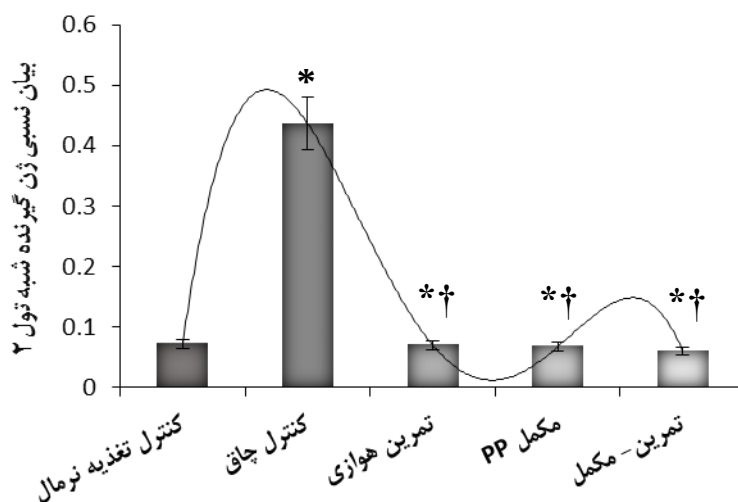
یافته‌ها

جهت توصیف داده‌های گردآوری شده از شاخص‌های میانگین و انحراف استاندارد و جهت تعیین میزان طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف استفاده شد. اثر القای چاقی بر متغیرهای وابسته از طریق مقایسه میانگین نمرات گروه‌های کنترل و غذای پرچرب توسط آزمون t مستقل انجام گرفت. در ادامه، آزمون فرضیه‌ها شامل اثر اصلی تمرین، عصاره پوست پسته و اثر تعاملی تمرین و عصاره با استفاده از تحلیل واریانس دوراهه و آزمون تعقیبی بونفرونی مورد تحلیل قرار گرفت.

کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام و نتایج به همراه با اشکال و جداول در سطح معناداری ۰/۰۵ ارائه شد.

نتایج بررسی القای چاقی نشان داد که چهار هفته رژیم غذایی پرچرب نسبت به رژیم معمولی موجب افزایش معنادار بیان ژن TRL-2 (MD=۰/۳۶، t=۳۲/۰۳، P=۰/۰۰۱) و TRL-4 (MD= ۰/۲۷، t=۲۷/۲۲، P=۰/۰۰۱) شد.

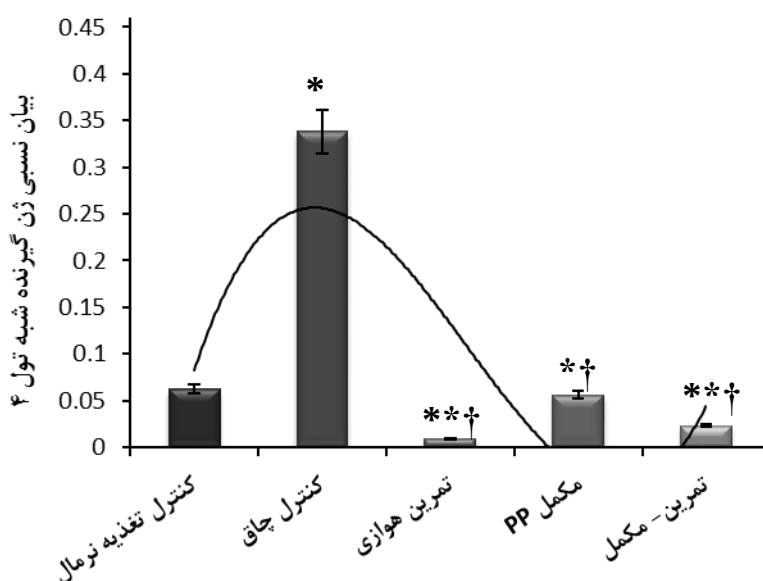
براساس نتایج تحلیل واریانس دو راهه، چهار هفته تمرین هوازی (F=۱۳/۹۹، P=۰/۰۰۲، η=۰/۶۷۵)، دریافت عصاره پوست پسته (F=۱۵/۰۵، P=۰/۰۰۲، η=۰/۷۰۳) و اثر تعاملی تمرین هوازی* عصاره (F=۱۸/۶۳، P=۰/۰۰۰، η=۰/۸۱۲) سبب کاهش معنادار بیان گیرنده شبه تول ۲ عضله نعلی رت‌ها نسبت به گروه کنترل چاق شد. با اینحال، از نظر آماری بین میزان اثرگذاری سه مداخله تمرین هوازی، عصاره PP و تمرین- عصاره بر بیان گیرنده شبه تول ۲ عضله نعلی تفاوت معناداری مشاهده نشد (P=۰/۰۶۳) (شکل ۱).



شکل ۱- میانگین تغییرات بیان ژن گیرنده شبه تول ۲ عضله نعلی در گروه‌های مورد پژوهش
* افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل تغذیه نرمال
† کاهش معنادار نسبت به گروه کنترل چاق

سه مداخله تمرین هوازی، عصاره PP و تمرین - عصاره بر بیان گیرنده شبه تول ۴ عضله نعلی تفاوت معناداری مشاهده شد؛ بطوریکه بیشترین کاهش معنادار در هنگام انجام تمرین هوازی یا تلفیق آن با عصاره پوست پسته مشاهده شد ($P=0/009$). (شکل ۲).

در رابطه با بیان ژن TLR-4، اثرات اصلی تمرین هوازی، عصاره پوست پسته ($F=20/52$, $P=0/001$, $\eta^2=0/841$) و اثر تعاملی تمرین * عصاره ($F=16/39$, $P=0/004$, $\eta^2=0/675$) نیز نسبت به گروه کنترل چاق کاهشی بود. همچنین، از نظر آماری بین میزان اثرگذاری



شکل ۲. میانگین تغییرات بیان ژن گیرنده شبه تول ۴ عضله نعلی در گروه‌های مورد پژوهش
* افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل تغذیه نرمال
† کاهش معنادار نسبت به گروه کنترل چاق
** کاهش معنادار نسبت به سایر گروه‌ها

بحث و نتیجه‌گیری

رژیم پرچرب انجام شد. نتایج بخش اول نشان داد میانگین بیان ژن فاکتورهای TLR-2 و TLR-4 پس از القای چاقی به ترتیب حدود ۶ و ۵ برابر گروه کنترل افزایش یافته است. علی‌رغم

این تحقیق با هدف بررسی اثر ۴ هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره پوست سبز پسته بر بیان ژن گیرنده‌های شبه تول بافت عضله نعلی موش‌های ماده صحرایی تغذیه شده با

اینکه این یافته برای اولین بار تغییرات افزایشی برخی گیرنده‌های سیگنال دهنده التهاب را پس از مواجهه کوتاه‌مدت با HFD گزارش می‌دهد؛ اما پیشینه نظری شامل پژوهش‌های کثیری در رابطه با تغییرات سایر مؤلفه‌های التهابی است که بصورت مستقیم تأیید کننده ارتباط استرس اکسیداتیو با پاتوژن چاقی است. ظاهراً این دوره رژیم غذایی می‌تواند با افزایش میزان چربی بدن عاملی برای ایجاد اختلال در رهاش و عملکرد هورمون‌های مؤثر در هموستاز انرژی و به تبع آن زمینه‌ساز بروز بیماری‌های سندروم متابولیک باشد (۲۶). در این زمینه قاضی‌زاده و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که بین سطوح سرمی نشانگرهایی مانند تعادل پرواکسیدانی - آنتی‌اکسیدانی (PAB)، پروتئین واکنش گر C، MDA و GGT با BMI همبستگی مثبت و معنی‌داری وجود دارد (۲۷). از این‌رو، افزایش بیان گیرنده‌های شبه تول دلالت خوبی از حالت ملتهب است که می‌تواند نقش کلیدی در ایجاد مقاومت به انسولین و سایر بیماری‌های مرتبط داشته باشد. از نظر برخی محققان بیان ژن و تولید سایتوکین‌های پیش التهابی به کاهش فعال‌سازی پروتئین PPAR γ و غیر فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای عضلات اسکلتی مرتبط است (۲۸). در این راستا، نتایج آندریک (۲۰۱۹) نشان داد چاقی ناشی از یک رژیم غذایی پرچرب کوتاه‌مدت، هموستاز متابولیک عضله سولئوس را بصورت کاهش ۲۵ درصدی سطح گلوکاتایون (GSH) و افزایش ۴۵ برابری در بیان سایتوکین اینترلوکین ۶ (IL-6) پیش التهابی تغییر می‌دهد (۲۹). همچنین میزان تغییر مشابهی در سایر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی خانواده اینترلوکین-۱ از جمله تحریک بیان IL-1 β در عضله جانبی پهن موش‌ها پس از یک دوره مصرف HFD گزارش شده است (۳۰). اگرچه در مطالعه حاضر، اثرات این دوره بر مکانیسم‌های مشروح ارزیابی نشده است، اما ظاهراً تغییرات قابل توجه آن‌ها مسبب تغییرات متابولیک اولیه عضله از جمله ایجاد اختلال در متابولیسم لیپید و گلوکز است.

دیگر یافته این پژوهش نشان داد که چهار هفته تمرین هوازی سبب کاهش حدود ۶ برابری بیان ژن گیرنده شبه تول ۲ و کاهش حدود ۳۶ برابری بیان ژن گیرنده شبه تول ۴ عضله نعلی رت های چاق نسبت به گروه کنترل شده است. هم‌راستا با این یافته گزارش‌هایی در مورد اثر تمرینات ورزشی منظم بر کاهش بیان گیرنده‌های TLR-2 و TLR-4 سطوح مونوسیت افراد درگیر التهاب وجود دارد. در همین راستا، اکبری و همکاران (۲۰۱۹)، مکانیسم اصلی کاهش TNF- α را القای کاهش TLR-4 بیان کردند. طبق این مسیر فعال‌سازی، TLR-4 همزمان با افزایش اسیدهای چرب آزاد موجب تحریک سیگنالینگ NF- κ B و بیان TNF- α در آدیپوسیت‌ها می‌گردد

(۳۱). در نتیجه احتمالاً یکی از علت‌های سرکوب TNF- α ناشی از فعالیت هوازی تنظیم کاهشی TLR-4 باشد. همچنین شیروانی و همکاران (۲۰۲۱) در مقایسه میزان بیان TLR-2 و TLR-4 رت های اسپراگ سه گروه بی‌تحرک، تمرین شنا و رژیم غذایی پرچرب نشان دادند که سطح بیان آن‌ها در گروه تمرین نسبت به سایر گروه‌ها کمتر است (۳۲). مغایر با این یافته‌ها، تحلیل فروغی و همکاران (۲۰۲۳) در رابطه با تأثیر چهار هفته پیش آماده‌سازی با تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و تداومی با شدت متوسط (MICT) بر مقادیر TNF- α و TLR-4 مغز رت های صحرایی نر نشان داد که این متغیرها تغییر معناداری نسبت به گروه کنترل نداشتند (۱۵). احتمالاً دلیل اصلی این تفاوت، اختلاف در میزان سلامت آزمودنی‌های مورد استفاده باشد. به عبارت دیگر، تنها در پژوهش‌هایی که از آزمودنی‌های مبتلا به بیماری چاقی استفاده کرده‌اند یا شرایط بروز التهاب در آن‌ها فراهم بوده مداخلات ورزشی موجب کاهش بیان التهاب شده است.

در تفسیر این نتایج می‌توان گفت که اولاً بررسی اثر انواع پروتکل‌های ورزشی بر نشانگرهای التهابی نشان داده است که ورزش هوازی به عنوان یک تنظیم‌کننده مثبت نشانگرهای التهابی در زمینه چاقی و اضافه وزن ظاهر می‌شود. به صورت اختصاصی فعالیت هوازی سطوح CRP و IL-6 را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد، در حالیکه تأثیر ورزش مقاومتی بر آن‌ها جزئی است. با اینحال، از نظر کاهش سطوح TNF- α ، ظاهراً هیچ کدام از پروتکل‌های ورزشی اثر قابل‌توجهی ندارند (۱۳). این یافته ممکن است به چندین مکانیسم فیزیولوژیکی کلیدی مربوط باشد. اولاً در شرایط چاقی ارتباط نزدیک فاکتور نکروز تومور آلفا، اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱-بتا و پروتئین واکنشی C با گیرنده‌های TLR تحت تأثیر فعالیت عصب واگ قرار دارد. ظاهراً فعالیت هوازی دارای شدت متوسط می‌تواند با افزایش فعالیت عصب واگ اثرات ضد التهابی سایتوکین‌هایی مانند اینترلوکین ۱۰- را افزایش دهد (۳۳). دوماً، به نظر می‌رسد تولید سایتوکین‌های پیش التهابی ارتباط نزدیکی با مصرف گلیکوژن و وضعیت متابولیک دارد. از آنجاییکه ورزش هوازی عموماً با اکسیداتیو قابل توجه گلیکوژن همراه است، هم‌راستا با افزایش حساسیت به انسولین، میزان مقاومت به انسولین و سطوح التهاب کاهش می‌یابد. علاوه بر این، ورزش هوازی با تقویت متابولیسم اکسیداتیو اسیدهای چرب، میزان آزادسازی اینترلوکین ۶ و CRP از سلول‌های چربی افراد چاق را کاهش می‌دهد (۳۴). جدا از موارد مطرح شده، با اینکه یک همبستگی منفی بین سطوح فعالیت هوازی و بروز شاخص‌های CRP، IL-6 و TNF- α قابل طرح است؛ برخی گزارش‌ها در مورد افزایش این شاخص

متعاقب فعالیت‌های ورزشی هوازی شدید طولانی مدت بدلیل تغییر مسیرهای متابولیکی، مسیر کالسی نورین و انقباض عضله وجود دارد (۳۵). با جمع‌بندی این موارد، می‌توان توضیح داد که چرا چهار هفته ورزش هوازی سبب کاهش قابل توجهی در سطوح TLR-2 و TLR-4 شده است. با اینحال در مورد اثرات تمرینات مختلف بر بیان ژن شاخص‌های مذکور در افراد چاق نیازمند پژوهش‌های بیشتری هستیم زیرا وانگ و همکاران (۲۰۲۲) در یک مطالعه متا آنالیز مربوط به اثربخشی تمرینات هوازی (AE)، تمرین مقاومتی (RT)، تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی (CT) و تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر ترکیب بدن و سطوح سایتوکین های التهابی افراد دارای اضافه وزن و چاق نشان داد که تمرینات ترکیبی بیشترین تأثیر را در کاهش BMI، WC، %BF، IL-6 و TNF-a دارد (۳۶).

در رابطه با اثر اصلی عصاره پوست پسته، یافته‌های این پژوهش نشان‌دهنده کاهش حدود ۷ برابری بیان ژن گیرنده شبه تول ۲ و کاهش حدود ۶ برابری بیان ژن گیرنده شبه ۴ نسبت به گروه کنترل چاق بود. در مقام مقایسه مداخلات، این نتایج گویای برتری اثر فعالیت هوازی در کاهش بیان گیرنده شبه تول ۴ است، در حالیکه بین میزان اثرگذاری دو مداخله بر بیان گیرنده شبه تول ۲ اختلاف معناداری وجود نداشت. اگرچه نتایج مشابهی در این حوزه یافت نشد، همراستا با برخی از استدلال‌ها، کاظمی پور و همکاران (۲۰۲۲) در بررسی اثر ترکیبی چهار هفته تمرین هوازی همراه با عصاره پوست پسته بر بیان شاخص‌های التهابی بافت قلب موش‌های صحرایی چاق نشان داد که انجام این مداخلات موجب کاهش بیان IL-1 و IL-6 می‌شود در حالیکه اثری بر سطوح TNF-a ندارد (۲۴). در تبیین این نتایج می‌توان به نقش مهم پسته بر تنظیم مسیر ژن‌های پروتئینی واسطه‌گر التهاب (NF-kB) اشاره داشت. در واقع، ترکیبات پسته با تأثیرگذاری بر مسیرهای انتقال پیام حساس به ردوکس قادر به تعدیل فعالیت NF-kB و در نهایت تنظیم کاهشی بیان iNOS و COX-2 هستند (۳۷). تصور می‌شود این مکانیسم ترکیب میکروبیوتای عضلات و بافت‌ها را با افزایش تعداد آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان تغییر دهد. ظاهراً این تأثیرات مربوط به کاهش گونه‌های میکروبی دسولفوویبریو^۱ است. این گونه التهابی که مسئول ۶۰ درصد کل تولید سولفید هیدروژن (H₂S) بافت‌ها بزرگ است با مهار تنفس میتوکندری سلول‌های اپیتلیال، سطح انتشار اکسیژن و انرژی مورد نیاز برای بتا اکسیداسیون را کاهش می‌دهد. بنابراین این احتمال وجود دارد که

کاهش باکتری‌های تولیدکننده H₂S توسط پسته، موجب افزایش خروجی اسیدهای چرب زنجیره کوتاه از جمله بوتیرات شود (۳۸). از طرفی تأثیرات پروبیوتیکی ناشی از مصرف پسته ممکن است به غنی‌سازی اسیدهای چرب، فاونوئیدها یا فیبر مربوط باشد. در این زمینه گزارش شده است که با افزایش جذب تریکوت های رژیم غذایی پسته یکپارچگی عضلات افزایش می‌یابد (۳۹).

یافته آخر تحقیق نشان داد که ترکیب تمرین هوازی با مصرف عصاره پسته افزون بر تأثیرات جداگانه خود، موجب کاهش حدود ۷ برابری بیان گیرنده شبه تول ۲ و حدود ۱۵ برابری بیان گیرنده شبه تول ۴ نسبت به گروه چاق شده است. این نتایج گویای این است که تلفیق این مداخلات اثربخش دارای برتری نسبت به تمرین هوازی نیست، زیرا در اکثر شاخص‌های التهابی شاهد کاهش بیشتری در گروه تمرین هوازی بوده‌ایم. با اینحال، در شاخص گیرنده شبه تول ۴ تلفیق چهار هفته تمرین هوازی با عصاره پوست پسته می‌تواند اثربخشی بیشتری داشته باشد. این تفسیر که با یافته‌های بنی طالبی (۱۳۹۵) در مورد اثر تمرین هوازی و گریس و همکاران (۲۰۱۶) در مورد اثر پسته همخوانی دارد (۴۰، ۴۱)، سبب بیان این فرضیه می‌شود که اثر مداخلات طراحی شده بر شاخص‌های مورد ارزیابی احتمالاً تخصصی بوده و باید بر حسب اهداف ویژه مورد توجه قرار گیرند. در تأیید این موضوع، به دنبال ترکیب پروتکل‌های تمرین استقامتی، مقاومتی یا پروتکل تمرین شدید (HIT) با عصاره‌های دارچین و پسته مقادیر IL-1β در چندین مطالعه کاهش نشان داده است (۱۳، ۲۱، ۴۲). عدم توانایی تعمیم این نتایج به دلیل ارزیابی نکردن سایر شاخص‌های مجموعه سیستم دفاعی بدن از جمله محدودیت‌های پژوهش محسوب می‌شود.

مشارکت نویسندگان

نویسندگان مشارکت یکسانی در نگارش مقاله داشته اند.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش گزارش نکرده اند.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از نتایج رساله دکتری در سال ۱۴۰۳ بوده که به تأیید معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد واحد تهران مرکزی رسیده است. مراتب قدردانی خود را از همکاران و اساتید محترم اعلام می‌داریم.

1 Desulfovibrio

Reference

1. Cota-Magaña AI, Vazquez-Moreno M, Rocha-Aguado A, Ángeles-Mejía S, Valladares-Salgado A, Díaz-Flores M, et al. Obesity Is Associated with Oxidative Stress Markers and Antioxidant Enzyme Activity in Mexican Children. *Antioxidants*. 2024;13(4):457. [DOI:10.3390/antiox13040457](https://doi.org/10.3390/antiox13040457)
2. Milano W, Carizzzone F, Foia M, Marchese M, Milano M, Saetta B, et al. Obesity and Its Multiple Clinical Implications between Inflammatory States and Gut Microbiotic Alterations. *Diseases*. 2022;11(1). [DOI:10.3390/diseases11010007](https://doi.org/10.3390/diseases11010007)
3. Ali H. Characterization of the oxidative stress and inflammatory markers in healthy obese individuals. *Al-Kufa University Journal for Biology*. 2023;15:28-35. [DOI:10.36320/ajb/v15.i3.13174](https://doi.org/10.36320/ajb/v15.i3.13174)
4. Asghar A, Akhtar T, Batool T, Khawar M, Nadeem S, Mehmood R, et al. High-fat diet-induced splenic, hepatic, and skeletal muscle architecture damage: cellular and molecular players. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021;476. [DOI:10.1007/s11010-021-04190-6](https://doi.org/10.1007/s11010-021-04190-6)
5. Renovato-Martins M, Moreira-Nunes C, Atella GC, Barja-Fidalgo C, Moraes JAd. Obese Adipose Tissue Secretion Induces Inflammation in Preadipocytes: Role of Toll-Like Receptor-4. *Nutrients*. 2020;12(9):2828. [DOI:10.3390/nu12092828](https://doi.org/10.3390/nu12092828)
6. Han R, Liu Z, Sun N, Liu S, Li L, Shen Y, et al. BDNF Alleviates Neuroinflammation in the Hippocampus of Type 1 Diabetic Mice via Blocking the Aberrant HMGB1/RAGE/NF-κB Pathway. *Aging and disease*. 2019;10(3):611-25. [DOI:10.14336/ad.2018.0707](https://doi.org/10.14336/ad.2018.0707)
7. Zhang G, Li R, Li W, Yang S, Sun Q, Yin H, et al. Toll-like receptor 3 ablation prevented high-fat diet-induced obesity and metabolic disorder. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2021;95:108761. [DOI:org/10.1016/j.jnutbio.2021.108761](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108761)
8. Shahouzehi B, Moinaldini S, Allahyari M, Fallah H. Evaluation of the effect of interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK) inhibitor on PPAR γ and GLUT4 genes expression in muscle tissue of insulin resistant mice. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2023;28(2):1-11. [DOI:10.61186/sjku.28.2.1](https://doi.org/10.61186/sjku.28.2.1)
9. Jorquera G, Meneses-Valdes R, Rosales-Soto G, Valladares D, Campos C, Silva-Monasterio M, et al. High extracellular ATP levels released through pannexin-1 channels mediate inflammation and insulin resistance in skeletal muscle fibres of diet-induced obese mice. *Diabetologia*. 2021;64. [DOI:10.1007/s00125-021-05418-2](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05418-2)
10. Silva CMS, Vieira-Junior RC, Trombeta JCR, Lima TR, Fraga GA, Sena MS, et al. Effects of aerobic and resistance training of long duration on pro- and anti-inflammatory cytokines in rats. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*. 2017;10(4):170-5. [DOI:org/10.1016/j.ramd.2016.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ramd.2016.02.005)
11. Van Alsten SC, Rabkin CS, Sawada N, Shimazu T, Charvat H, Yamaji T, et al. Metabolic Syndrome, Physical Activity, and Inflammation: A Cross-Sectional Analysis of 110 Circulating Biomarkers in Japanese Adults. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2020;29(8):1639-46. [DOI:10.1158/1055-9965.epi-19-1513](https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-1513)
12. Gonzalez A, Hoffman J, Townsend J, Jajtner A, Boone C, Beyer K, et al. Intramuscular anabolic signaling and endocrine response following high volume and high intensity resistance exercise protocols in trained men. *Physiological reports*. 2015;3. [DOI:10.14814/phy2.12466](https://doi.org/10.14814/phy2.12466)
13. 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. *Frontiers in Physiology*. 2024;15. [DOI:10.3389/fphys.2024.1405094](https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1405094)
14. Li N, Shi H, Guo Q, Gan Y, Zhang Y, Jia J, et al. Aerobic Exercise Prevents Chronic Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscle of High-Fat Diet Mice. *Nutrients*. 2022;14(18). [DOI:10.3390/nu14183730](https://doi.org/10.3390/nu14183730)
15. Foroughi Pordanjani A, Salesi M, Rezaei R, Nemati J. Effect of 4 Weeks Preconditioning with High Intensity Interval Training and Moderate Intensity Continuous Training on Brain Levels of TNF-A and TLR4 in Male Wistar Rats. *The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2023;30(10):6000-12. [DOI:10.18502/ssu.v30i10.11451](https://doi.org/10.18502/ssu.v30i10.11451)
16. Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guamer-Lans V. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):1786. [DOI:10.3390/ijms22041786](https://doi.org/10.3390/ijms22041786)
17. Karati D, Varghese R, Mahadik K, Sharma R, Kumar D. Plant Bioactives in the Treatment of Inflammation of Skeletal Muscles: A Molecular Perspective. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;2022. [DOI:10.1155/2022/4295802](https://doi.org/10.1155/2022/4295802)
18. Mandalari G, Barreca D, Gervasi T, Roussel MA, Klein B, Feeney MJ, et al. Pistachio Nuts (*Pistacia vera* L.): Production, Nutrients, Bioactives and Novel Health Effects. *Plants*. 2022;11(1):18. [DOI:10.3390/plants11010018](https://doi.org/10.3390/plants11010018)
19. Azadedel s, Hanachi P, Saboor A. Investigation on antioxidant activity of pistachio (*Pistacia vera* L.) skin extraction. *Journal of Plant Research (Iranian Journal of Biology)*. 2018;30(4):722-31. [DOI:plant.ijbio.ir/article_983_en.html](https://doi.org/10.3390/plant.ijbio.ir/article_983_en.html)

20. Bouriche H, Saidi A, Ferradji A, Belambri S, Senator A. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of Pistacia lentiscus extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2016;6:140-6. DOI:10.7324/JAPS.2016.60721
21. Noruzi H, Aziz-Aliabadi F, Imari ZK. Effects of different levels of pistachio (*Pistachia vera*) green hull aqueous extract on performance, intestinal morphology and antioxidant capacity in *Eimeria* challenged broilers. *Poultry Science*. 2024;103(6):103667. DOI:org/10.1016/j.psj.2024.103667
22. Khalafi M, Mohebbi H, Karimi P, Faridnia M, Tabari E. The Effect of High Intensity Interval training and Moderate Intensity Continuous Training on Mitochondrial Content and PGC-1 α of Subcutaneous Adipose Tissue in Male Rats with High Fat Diet Induced Obesity. *Journal of Sport Biosciences*. 2018;10(3):297-315. DOI:org/10.1016/j.psj.2024.103667
23. Ito S. High-intensity interval training for health benefits and care of cardiac diseases - The key to an efficient exercise protocol. *World journal of cardiology*. 2019;11(7):171-88. DOI:10.4330/wjc.v11.i7.171
24. Kazemipour 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. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2022;15(4):93-102. DOI:10.52547/joeppa.15.4.93
25. Mokhtarzade M, Motl R, Negaresh R, Zimmer P, Khodadoost M, Baker JS, et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. *Neuropeptides*. 2018;70:93-100. DOI:org/10.1016/j.npep.2018.05.010
26. Leduc-Gaudet J-P, Reynaud O, Chabot F, Mercier J, Andrich DE, St-Pierre DH, et al. The impact of a short-term high-fat diet on mitochondrial respiration, reactive oxygen species production, and dynamics in oxidative and glycolytic skeletal muscles of young rats. *Physiological Reports*. 2018;6(4):e13548. DOI:org/10.14814/phy2.13548
27. Ghazizadeh H, Mansoori A, Sahranavard T, Nasrabadi M, Hadiloo K, Andalibi NS, et al. The associations of oxidative stress and inflammatory markers with obesity in Iranian population: MASHAD cohort study. *BMC Endocrine Disorders*. 2024;24(1):56. DOI:10.1186/s12902-024-01590-9
28. Nishiyama K, Fujita T, Fujimoto Y, Nakajima H, Takeuchi T, Azuma Y-T. Fatty acid transport protein 1 enhances the macrophage inflammatory response by coupling with ceramide and c-Jun N-terminal kinase signaling. *International Immunopharmacology*. 2018;55:205-15. DOI:org/10.1016/j.intimp.2017.12.003
29. Andrich DE, Melbouci L, Ou Y, Auclair N, Mercier J, Grenier JC, et al. A Short-Term High-Fat Diet Alters Glutathione Levels and IL-6 Gene Expression in Oxidative Skeletal Muscles of Young Rats. *Front Physiol*. 2019;10:372. DOI:10.3389/fphys.2019.00372
30. Collins KH, Hart DA, Reimer RA, Seerattan RA, Waters-Banker C, Sibole SC, et al. High-fat high-sucrose diet leads to dynamic structural and inflammatory alterations in the rat vastus lateralis muscle. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;34(12):2069-78. DOI:org/10.1002/jor.23230
31. Akbari A, Mohebbi H, Khalafi M, Moghaddami K. The Effect of Two Types of High Intensity and Moderate Intensity Continuous Training on Serum Levels of TNF- α and IL-10 in Obese Male Rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2019;6(1):86-93. DOI:10.22049/jassp.2019.26655.1268
32. 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. DOI:org/10.1016/j.gene.2021.145441
33. Schoenfeld BJ, Ogborn D, Krieger JW. Dose-response relationship between weekly resistance training volume and increases in muscle mass: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*. 2017;35(11):1073-82. DOI:10.1080/02640414.2016.1210197
34. 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. *Experimental gerontology*. 2016;84:80-7. DOI:10.1016/j.exger.2016.09.005
35. Del Rosso S, Baraquet L, Bergero G, Muñoz F, Mazzocco YL, Aoki MP, et al. Associations between objectively measured physical activity, sedentary time, and cardiorespiratory fitness with inflammatory and oxidative stress markers and heart rate variability. *Journal of Public Health Research*. 2022;11(2):22799036221106580. DOI:10.1177/22799036221106580
36. Wang S, Zhou H, Zhao C, He H. Effect of Exercise Training on Body Composition and Inflammatory Cytokine Levels in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. DOI:10.3389/fimmu.2022.921085
37. Terzo S, Mulè F, Caldara G, Baldassano S, Puleio R, Vitale M, et al. Pistachio Consumption Alleviates Inflammation and Improves Gut Microbiota Composition in Mice Fed a High-Fat

- Diet. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21:365. [DOI:10.3390/ijms21010365](https://doi.org/10.3390/ijms21010365)
38. Dufoo-Hurtado E, Olvera-Bautista R, Wall-Medrano A, Loarca-Piña G, Campos-Vega R. In vitro gastrointestinal digestion and simulated colonic fermentation of pistachio nuts determine the bioaccessibility and biosynthesis of chronobiotics. Food & Function. 2021;12(11):4921-34. [DOI:10.1039/D0FO02708A](https://doi.org/10.1039/D0FO02708A)
39. Özdikicierler O, Öztürk-Kerimoğlu B. Bioactive Phytochemicals from Pistachio (*Pistachia vera* L.) Oil Processing By-products. In: Ramadan Hassanien MF, editor. Bioactive Phytochemicals from Vegetable Oil and Oilseed Processing By-products. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 577-94. [DOI:10.1007/978-3-030-91381-6_27](https://doi.org/10.1007/978-3-030-91381-6_27)
40. Bani Talebi IR, Tahira; Noorian, Maryam and Bagheri, Laleh. The effect of combined aerobic exercise training and green tea extract on serum TNF- α and IL-6 levels in obese women with type 2 diabetes. Daneshvar Medicine. 2016;24(2):11-20. [DOI:daneshvarmed.shahed.ac.ir/article_1726.html](https://doi.org/10.22034/daneshvarmed.shahed.ac.ir/article_1726.html)
41. Grace MH, Esposito D, Timmers MA, Xiong J, Yousef G, Komarnytsky S, et al. Chemical composition, antioxidant and anti-inflammatory properties of pistachio hull extracts. Food Chem. 2016;210:85-95. [DOI:10.1016/j.foodchem.2016.04.088](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.088)
42. Mahboob A, Samuel SM, Mohamed A, Wani MY, Ghorbel S, Miled N, et al. Role of flavonoids in controlling obesity: molecular targets and mechanisms. Front Nutr. 2023;10:1177897. [DOI:10.3389/fnut.2023.1177897](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1177897)