



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

Sport Physiology

Journal homepage: <https://spj.ssric.ac.ir>



Original Article

Effects of High-Intensity Interval Training and High-Fat Diet on Hepatic Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Male C57BL/6 Mice

Pooyan Sabet¹, Fahimeh Esfarjani^{2*}, Seyed Mohammad Marandi³

1. Ph.D.Student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
2. Associate Professor in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
3. Professor in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

Received: 15-Mar-2025 | Accepted: 24-Sep-2025 | Online Published: 1-Nov-2025

*Corresponding Author: Fahimeh Esfarjani, E-mail: f.esfarjani@spr.ui.ac.ir

How to Cite: Sabet, P; Esfarjani, F; Marandi SM. (2025). Effects of High-Intensity Interval Training and High-Fat Diet on Hepatic Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Male C57BL/6 Mice. *Sport Physiology*, 17(67):47-60. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2025.17788.2357](https://doi.org/10.22089/spj.2025.17788.2357)

Extended Abstract

Background and Purpose

The liver is a vital organ with essential roles in metabolism, energy storage, and detoxification. Oxidative stress and inflammation are critical factors that can severely compromise liver health. Oxidative stress occurs when the production of reactive oxygen species (ROS) exceeds the body's capacity to neutralize them with its antioxidant defenses. This imbalance can activate various transcription factors, which in turn regulate the expression of genes involved in inflammatory pathways. Inflammatory markers, which are part of the body's response to injury and infection, are closely linked to liver tissue damage. Key genes involved in these processes include HMOX1 (heme oxygenase 1), NFE2L2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, or Nrf2), and NOS2 (inducible nitric oxide synthase). HMOX1 is a protective enzyme that counteracts oxidative damage and helps control inflammation. NFE2L2 is a master regulator of the antioxidant response and also helps reduce inflammation. The expression of NOS2 is induced by inflammatory stimuli like cytokines and microbial products, leading to nitric oxide production during inflammation. The dysregulated expression of these genes is a common feature of liver diseases, highlighting their role in pathogenesis and progression. High-fat diets (HFD) are known to exacerbate oxidative stress and activate inflammatory pathways, contributing to conditions such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, diabetes, and cardiovascular disorders, although the precise mechanisms are not fully understood. Conversely, high-intensity



Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

interval training (HIIT) has gained recognition for its cardiovascular and metabolic benefits, including the ability to reduce oxidative stress by improving oxygen consumption and enhancing antioxidant defenses. This study investigates the combined effects of HIIT and a high-fat diet on hepatic oxidative stress and the expression of inflammatory genes in C57BL/6J mice.

Materials and Methods

Of course. Here is the native and polished version of your text: Forty male C57BL/6 mice (approximately one month old, weighing 14 ± 1 g) were housed under controlled conditions, including a 12-hour light/dark cycle, 50-60% humidity, and a temperature of 24°C, with free access to food and water. The mice were randomly divided into four experimental groups for a 10-week period: 1) normal diet (50% carbohydrate, 30% protein, 20% fat) without exercise; 2) normal diet with HIIT; 3) high-fat diet (60% fat, 20% protein, 20% carbohydrate) without exercise; and 4) high-fat diet combined with HIIT. The HIIT protocol was performed on a treadmill. Following a one-week acclimation period with incremental speeds, the formal training began. The protocol consisted of five 40-minute sessions per week, each including a 3-minute warm-up, 35 minutes of interval running, and a 2-minute cooldown. The training intensity started at 15 m/min and was increased by 2 m/min every two weeks, reaching a final speed of 23 m/min in the last week. To evaluate molecular outcomes, mRNA expression levels of the HMOX1, NFE2L2, and NOS2 genes were quantified using real-time PCR, while NOS2 protein expression was analyzed by Western blotting. All data were analyzed using ANOVA, with a significance threshold of $P < 0.05$.

Results

After 10 weeks, mice fed a high-fat diet demonstrated significant metabolic and hepatic alterations compared to those on a normal diet. We observed pronounced increases in fasting blood glucose (73.34%, $P=0.0001$), liver weight (22.67%, $P=0.0001$), and liver enzymes, with AST rising by 101% and ALT by 58.46% ($P=0.0001$ for both). At the molecular level, the high-fat diet markedly upregulated hepatic gene expression of HMOX1 and NOS2 by 173.62% ($P=0.0001$) and 125.30% ($P=0.0003$), respectively. Conversely, NFE2L2 gene expression was significantly suppressed, decreasing by 50.52% ($P=0.0008$). This change was consistent with a 130.52% increase in NOS2 protein expression ($P=0.0002$). The addition of exercise to the high-fat diet regimen elicited a significant restorative effect. Compared to the sedentary high-fat diet group, the exercise group showed increased expression of NFE2L2 (21.66%, $P=0.0008$), HMOX1 (7.63%, $P=0.0001$), and the NOS2 gene (13.90%, $P=0.0003$), along with a 12.32% rise in NOS2 protein levels ($P=0.0002$).

Conclusion

High-intensity interval training (HIIT) demonstrates a capacity to mitigate hepatic oxidative stress and inflammation, independent of weight loss. The underlying mechanisms involve HIIT's role in enhancing hepatic lipid and carbohydrate metabolism, which reduces fat accumulation and improves insulin sensitivity. Furthermore, HIIT suppresses hepatic lipogenesis and adipose tissue lipolysis, while modulating key signaling pathways such as TLR4/NF- κ B, leading to decreased production of pro-inflammatory cytokines like TNF- α and IL-6. These collective actions reduce inflammatory cytokine production and limit hepatocyte necrosis, thereby promoting overall liver health. As a result, integrating HIIT with a balanced diet presents a promising non-

pharmacological strategy to counter high-fat diet-induced hepatic dysfunction. These findings highlight the essential synergy between nutrition and physical activity in preventing chronic diseases and point toward valuable directions for future research.

Key Words: High-Intensity Interval Training, High-Fat Diet, Oxidative Stress, Inflammatory Markers

Article Message

A high-fat diet promotes hepatic oxidative stress and inflammation, leading to tissue damage and functional impairment. High-intensity interval training (HIIT) represents an effective strategy to counteract these adverse effects.

Ethical Considerations

This study was conducted in strict accordance with ethical guidelines and received approval from the Research Ethics Committee of Isfahan University (Approval code : [IR.U.I.REC.1403.151](#)). No funding was received from public, commercial, or nonprofit sources.

Authors' Contributions

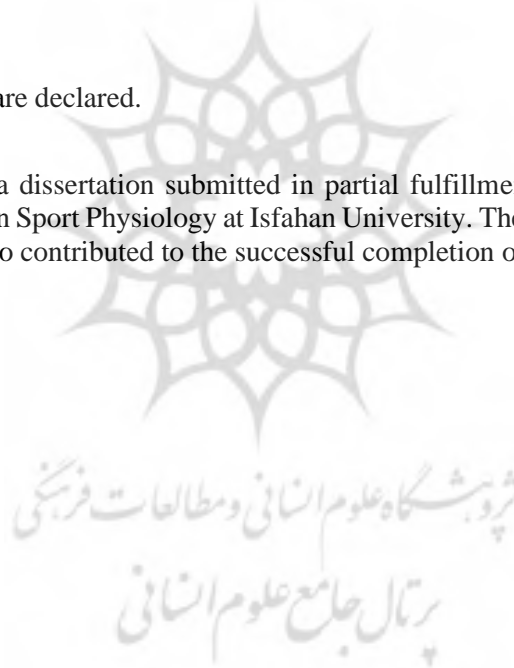
All authors equally contributed to the study's design, execution, and manuscript preparation.

Conflict of Interest

No conflicts of interest are declared.

Acknowledgments

This work is based on a dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for a Professional Doctorate in Sport Physiology at Isfahan University. The authors extend their sincere gratitude to all those who contributed to the successful completion of this research.





Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



مقاله پژوهشی

اثر تمرین تناوبی شدید و رژیم غذایی پرچرب بر استرس اکسیداتیو و مارکرهای التهابی در کبد موش‌های نر C57BL/6

پویان ثابت^۱، فهیمه اسفرجانی^{۲*}، سید محمد مرندي^۳

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۲۵ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۰۲ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۰۸/۱۰

*نویسنده مسئول: فهیمه اسفرجانی، ایمیل: f.esfarjani@spr.ui.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: ثابت، پویان؛ اسفرجانی، فهیمه؛ مرندي، سیدمحمد. (۱۴۰۴). اثر تمرین تناوبی شدید و رژیم غذایی پرچرب بر استرس اکسیداتیو و مارکرهای التهابی در کبد موش‌های نر C57BL/6. فیزیولوژی ورزشی، ۱۷(۶۷): ۴۷-۶۰.

چکیده

هدف: استرس اکسیداتیو و مارکرهای التهابی می‌توانند به طور درخور توجهی بر عملکرد کبد تأثیر بگذارند و منجر به بروز بیماری‌های مزمن شوند. در این پژوهش به اثرات تمرین تناوبی شدید و رژیم غذایی پرچرب بر این عوامل در کبد موش‌های C57BL/6 پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۴۰ موش نر (یک‌ماهه با وزن 14 ± 1 گرم) به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: گروه بی‌تحرك به همراه دریافت رژیم پرچرب؛ گروه تمرین تناوبی شدید به همراه دریافت رژیم پرچرب؛ گروه بی‌تحرك به همراه دریافت رژیم غذایی عادی؛ گروه تمرین تناوبی شدید به همراه دریافت رژیم غذایی عادی. پروتکل تمرین شامل ۱۰ هفته، برای پنج روز در هفته و هر جلسه تمرینی ۴۰ دقیقه تمرین تناوبی شدید بود. برای بررسی بیان ژن‌های HMOX1، NOS2 و NFE2L2 از روش Real-time PCR و برای اندازه‌گیری بیان پروتئین NOS2 از وسترن بلات استفاده شد. یافته‌ها با استفاده از تحلیل واریانس و در سطح معناداری $P < 0.05$ تحلیل شدند.

یافته‌ها: رژیم غذایی پرچرب سبب افزایش آنزیم‌های HMOX1 ($P = 0.001$) و NOS2 ($P = 0.003$)، کاهش آنزیم NFE2L2 ($P = 0.008$) و افزایش بیان پروتئین NOS2 ($P = 0.002$) شد؛ در حالی که تمرین تناوبی شدید سبب بهبود NFE2L2، HMOX1، NOS2 و بیان پروتئین NOS2 شد.

نتیجه‌گیری: رژیم غذایی پرچرب سبب افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب در کبد موش‌ها می‌شود، اما تمرین تناوبی شدید می‌تواند این اثرات منفی را کاهش دهد.

واژگان کلیدی: تمرین تناوبی شدید، رژیم غذایی پرچرب، استرس اکسیداتیو، مارکرهای التهابی



مقدمه

کبد به‌عنوان یکی از اندام‌های حیاتی بدن، نقش کلیدی در متابولیسم، ذخیره‌سازی انرژی و سم‌زدایی ایفا می‌کند. استرس اکسیداتیو و مارکرهای التهابی از جمله عواملی هستند که به طور چشمگیری سلامت کبد را تهدید می‌کنند (۱). استرس اکسیداتیو وضعیتی است که در آن تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) از توانایی سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی بدن برای خنثی‌سازی آن‌ها بیشتر است (۲). همچنین استرس اکسیداتیو می‌تواند عوامل مختلف رونویسی را فعال کند که منجر به بیان افتراقی برخی از ژن‌های درگیر در مسیرهای التهابی می‌شود (۳). مارکرهای التهابی نشان‌دهنده پاسخ‌های التهابی بدن، آسیب‌ها و عفونت‌ها هستند که موجب تخریب بافت کبدی می‌شوند (۴).

HMOX1، NFE2L2 و NOS2 همگی ژن‌هایی هستند که در استرس اکسیداتیو و مسیرهای التهابی نقش دارند (۵). HMOX1 (هم‌اکسیژناز ۱) یا HO-1 به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل کرده و مولکول‌هایی مانند بیلی‌وردین (BV)^۲، بیلی‌روبین (BR)^۳ و مونوکسیدکربن (CO) را تولید می‌کند و برای کنترل التهاب و محافظت از سلول‌ها در برابر آسیب‌های اکسیداتیو مدنظر قرار می‌گیرد (۸-۶). بیان NFE212 (فاکتور هسته‌ای مرتبط با اریثروئید ۲)^۴ یا Nrf2 نشان‌دهنده ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها است (۹). NOS2 (نیتریک اکسید سنتاز القایی)^۵ در پاسخ به محرک‌های التهابی مانند سایتوکین‌ها، محصولات میکروبی یا دیگر عوامل فعال‌کننده بیان می‌شود (۱۰). اختلال در بیان HMOX1، NFE2L2 و NOS2 در بیماری‌های کبدی مشاهده شده است که نشان‌دهنده دخالت آن‌ها در پاتوژنز و پیشرفت این شرایط است؛ البته به انجام تحقیقات بیشتری برای درک کامل رابطه پیچیده بین این ژن‌ها و بیماری‌های کبدی نیاز است (۱۱-۱۳).

رژیم غذایی پرچرب تأثیرات متفاوتی بر فاکتورهای التهابی و غیرالتهابی دارد. رژیم‌های غذایی پرچرب قادرند سبب افزایش استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای التهابی شوند که به بیماری‌های مختلف مرتبط با التهاب مانند کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)^۶، فیروز^۷، سیروز^۸، سرطان کبد، دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی منجر می‌شود؛ هرچند هنوز به طور دقیق مشخص نیست که رژیم غذایی پرچرب چگونه بر بیان ژن‌های مربوط به تعادل اکسیداسیونی-کاهشی و مسیرهای التهابی تأثیر می‌گذارد (۱۴-۱۶).

در سال‌های اخیر، تمرینات تناوبی شدید (HIIT)^۹ به‌عنوان روشی مؤثر برای بهبود سلامت قلبی عروقی و متابولیسمی مدنظر قرار گرفته‌اند. این نوع تمرینات با افزایش مصرف اکسیژن و بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن می‌توانند نقش مهمی در کاهش استرس اکسیداتیو ایفا کنند (۱۷، ۱۸)؛ بر این اساس، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثرات ترکیبی

1. Reactive Oxygen Species
2. Biliverdin
3. Bilirubin
4. Nuclear Factor (Erythroid-Derived2)-Like2
5. Nitric Oxide Synthase2 (Inducible)
6. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
7. Fibrosis
8. Cirrhosis
9. High Intensity Interval Training

تمرین تناوبی شدید و رژیم غذایی پرچرب بر استرس اکسیداتیو و مارکرهای التهابی در کبد موش‌های C57BL/6 طراحی و اجرا شد. نتایج این مطالعه می‌تولند به درک بهتر مکانیسم‌های زیربنایی تأثیرات تمرین و رژیم غذایی بر سلامت کبد کمک کند و راهکارهای جدیدی برای پیشگیری و درمان بیماری‌های کبدی ارائه دهد.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی کاربردی به صورت چندگروهه پس‌آزمون بود. تعداد ۴۰ سر موش نر از نژاد C57BL/6 (یک‌ماهه، با وزن 14 ± 1 گرم) با مشابهت‌های ژنتیکی کاملاً یکسان از پژوهشکده رویان اصفهان خریداری شده و به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: ۱. گروهی که به مدت ۱۰ هفته رژیم غذایی عادی دریافت کردند و تحت هیچ‌گونه فعالیتی قرار نگرفتند؛ ۲. گروهی که به مدت ۱۰ هفته با مصرف رژیم غذایی عادی تحت تمرین تناوبی قرار گرفتند؛ ۳. گروهی که به مدت ۱۰ هفته رژیم غذایی پرچرب دریافت کردند و تحت هیچ‌گونه فعالیت بدنی قرار نگرفتند؛ ۴. گروهی که به مدت ۱۰ با مصرف رژیم غذایی پرچرب تحت تمرین تناوبی قرار گرفتند (جدول ۱). تمامی موش‌ها در شرایط استاندارد که شامل چرخه‌های ۱۲ ساعته نور و تاریکی، دمای ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبتی بین ۵۰ تا ۶۰ درصد بود، در آزمایشگاه ژنتیک پژوهشکده رویان اصفهان نگهداری شدند. طی انجام این پژوهش، موش‌ها آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. آن‌ها تحت رژیم‌های غذایی پرچرب متشکل از ۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد پروتئین و ۲۰ درصد کربوهیدرات و عادی شامل ۵۰ درصد کربوهیدرات، ۳۰ درصد پروتئین و ۲۰ درصد چربی قرار داشتند (۱۹).

جدول ۱- گروه‌های پژوهش | Table 1- Research Groups

وضعیت Condition	اختصار گروه‌ها Abbreviation of the groups
رژیم غذایی عادی Normal diet	ND
رژیم غذایی عادی با تمرین Normal diet with exercise	ND.Ex
رژیم غذایی پرچرب High-fat diet	HD
رژیم غذایی پرچرب با تمرین High-fat diet with exercise	HD.Ex

پروتکل تمرینی این پژوهش شامل ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید روی تردمیل پنج‌کاناله شرکت بیوتیک مبین‌ساخت ایران بود. به‌منظور آشنایی موش‌ها با دوییدن روی تردمیل، به مدت یک هفته روزانه روی تردمیل دوییدند. در این مدت، تمرین تناوبی آن‌ها که با شدت هفت متر بر دقیقه با شیب صفر درصد و به مدت ۲۰ دقیقه در روز بود، به شدت ۱۶ متر بر دقیقه و مدت‌زمان ۴۰ دقیقه افزایش یافت. در پژوهش حاضر برای سازگاری موش‌ها با فرایند تمرین از شوک الکتریکی با شدت ۱ میلی‌آمپر و مدت‌زمان کوتاه استفاده شد تا صرفاً به‌عنوان محرک حرکتی عمل کند. این میزان شوک مطابق با پروتکل استاندارد است و سبب ایجاد استرس پایدار نمی‌شود. پس از آن برنامه تمرینی آغاز شد؛ به طوری که هر هفته شامل پنج جلسه ۴۰ دقیقه‌ای و هر جلسه تمرینی متشکل از سه دقیقه گرم کردن، ۳۵ دقیقه تمرین تناوبی و دو دقیقه سرد کردن بود (جدول ۲) (۱۹).

جدول ۲- پروتکل تمرین | Table 2- Exercise Protocol

استراحت بین تناوب ها (دقیقه)	مدت هر تناوب (دقیقه)	تعداد تناوب	سرعت (متر بر دقیقه)	تعداد جلسات	هفته
Rest intervals (min)	Duration of each interval (min)	Intervals	Speed (m/min)	Sessions	Week
2	4	10	16	5	1-2
2	4	10	18	5	3-4
2	4	10	20	5	5-6
2	4	10	22	5	7-8
2	4	10	24	5	9-10

سه آنزیم شامل HMOX1، NFE2L2 و NOS2 برای آنالیز تغییرات بیان ژنی در موش‌ها انتخاب شدند. چهل‌وهشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از شش ساعت ناشتایی، موش‌ها وزن شدند و با تزریق درون‌صفاقی ماده بی‌هوشی ترکیبی از کتامین (۳۰-۵۰ mg/kg) و زایلازین (۳-۵ mg/kg) بی‌هوش شدند. پس از تأیید بی‌هوشی و کشتن موش‌ها، بافت کبد جدا شد و وزن کل کبد توسط ترازوی دیجیتالی اندازه‌گیری شد. سپس بافت کبد به نیتروژن مایع منتقل شد و برای استخراج mRNA و پروتئین در فریزر -۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. تجزیه و تحلیل گلوکز خون ناشتا (FBS) با استفاده از دستگاه گلوکومتر (Parsippany, Zoetis, TRAK) صورت گرفت. برای بررسی تأثیر مداخلات بر بیان ژن‌های مذکور از روش Real-time PCR استفاده شد. ژن 18s RNA به‌عنوان ژن خانه‌گردان به کار رفت. برای استخراج RNA از بافت کبد از محلول تراپزول استفاده شد. سپس میزان غلظت RNA توسط دستگاه اسپکتروفتومتر (Nano Drop) سنجیده شد. همچنین cDNA با استفاده از کیت بایوتکریت (Biotechrabbit GmbH) اجرا شد. برای انجام بررسی‌های مربوط به بیان ژنی از پرایمرهای جدول ۳ با بهره‌گیری از دستگاه (Amplicon, Brighton) و میکروتیوب‌های چهارتایی Real-time PCR (شرکت Corbett) دارای در جدا و استریل استفاده شد.

جدول ۳- طراحی پرایمرها | Table 3- Design of primers

نام پرایمر Primer	توالی پرایمر Primer sequence
18s	F CGGACACGGACAGGATTG R TCGCTCCACCAACTAAGAAC
NFE2L2	F TTTACTAAACACAAGTCCCAGT R CAGGGGCACTATCTAGCTCT
HMOX1	F GCCAGAAGAGGCTAAGACCG R AGCTCCTGCAACTCCTCAA
NOS2	F GCTCTACACCTCCAATGTGACC R CTGCCGAGATTGAGCCTCATG

F= Forward; R= Reverse

بیان پروتئین NO2 با روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد. این روش چهار مرحله دارد: ۱. استخراج و دناتوره کردن پروتئین؛ ۲. جداسازی با توجه به اندازه آن‌ها (در کیلودالتون) با ژل الکتروفورز دناتوره‌کننده؛ ۳. انتقال الکتريکی پروتئین‌ها از درون ژل به سطح نیتروسولولز یا غشاهای PVDF؛ ۴. شناسایی و به تصویر کشیدن پروتئین مدنظر با استفاده از پادتن

اولیه که به پروتئین پیوند می‌شود و پادتن ثانویه‌ای که به پادتن اولیه متصل می‌شود و به تصویر کشیدن را ممکن می‌کند.

در این پژوهش، نتایج مربوط به وزن بافت کبد، وزن بدن و گلوکز به صورت میانگین نمونه‌ها ارائه شده است. برای تجزیه و تحلیل آماری نتایج، از آزمون تحلیل واریانس یک‌سویه استفاده شد. همه مراحل تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۱۰.۲.۳.۴۰۳ انجام شد و سطح معناداری به صورت $P < 0.05$ تعیین شد. این پژوهش با شماره کد (IR.UI.REC.1403.151) به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان رسید.

نتایج

مقادیر وزن موش‌های چهار گروه به تفکیک در جدول ۴ نشان داده شده است.

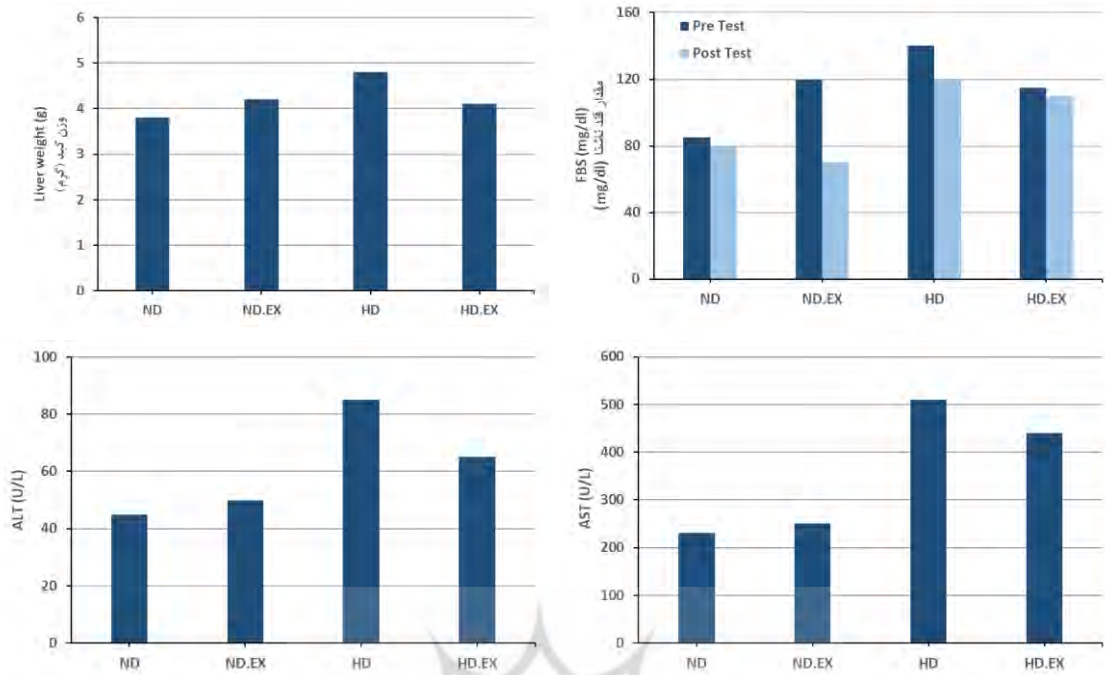
جدول ۴- مقادیر وزن (گرم) موش‌ها | Table 4- Weight values (g) of mice

کل Total	HD.Ex	HD	ND.Ex	ND	متغیر Variable
14.51±0.48	15.20±0.45	13.90±0.43	14.71±0.62	14.24±0.36	وزن پیش آزمون Weight pre
28.52±1.49	26.55±1.35	30.68±1.52	27.95±1.76	28.92±1.28	وزن پس آزمون Weight post

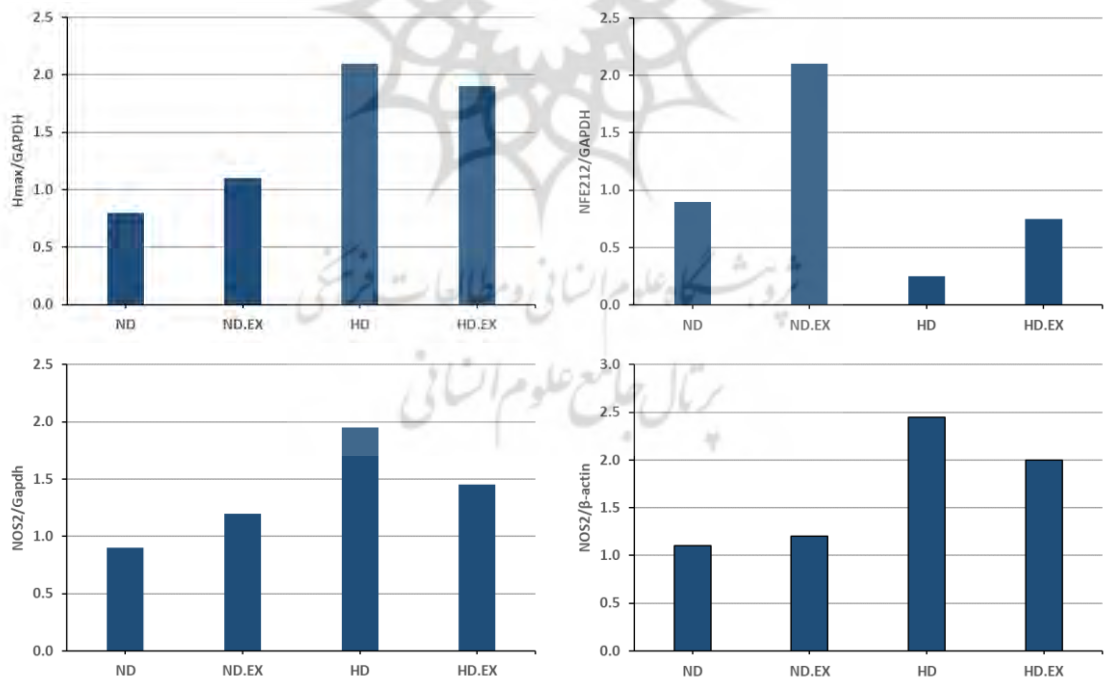
نتایج اندازه‌گیری وزن موش‌ها نشان دهنده افزایش ۱۰۳/۰۸ درصدی در موش‌های بی‌تحرك مصرف‌کننده ی ND؛ افزایش ۱۲۰/۷۱ درصدی در موش‌های بی‌تحرك مصرف‌کننده ی HD؛ افزایش ۹۰/۰ درصدی در موش‌های دریافت‌کننده ی ND.Ex و افزایش ۷۴/۶۷ درصدی در موش‌های دریافت‌کننده ی HD.Ex است. بیشترین درصد تغییرات وزنی در موش‌های بی‌تحركی بود که HD مصرف کردند.

یافته‌ها نشان می‌دهد، در موش‌های بی‌تحركی که HD مصرف کردند، در مقایسه با موش‌های بی‌تحركی که ND دریافت کردند، قندخون ناشتا (۷۳/۳۴ درصد)، وزن بافت کبد (۲۲/۶۷ درصد) و آنزیم‌های کبدی (AST: ۱۰۱ درصد، ALT: ۵۸/۴۶ درصد) افزایش یافت. همچنین مقایسه ی موش‌های دریافت‌کننده HD.Ex با موش‌های بی‌تحرك مصرف‌کننده HD نشان دهنده ی بهبودی ۷/۲۷ درصدی قند خون ناشتا، ۸/۹۲ درصدی وزن بافت کبد و ۹/۱۳ درصدی آنزیم کبدی AST و ۲۶/۷۶ درصدی آنزیم کبدی ALT بود. مقایسه ی بین گروه‌ها نشان می‌دهد HD به صورت معناداری سبب افزایش قند خون ناشتا، وزن بافت کبد و آنزیم‌های کبدی می‌شود و HIIT تاثیر سودمندی بر کاهش متغیرهای مذکور دارد. (شکل ۱).

در موش‌هایی که HD مصرف کردند، در مقایسه با موش‌هایی که ND دریافت کردند، میزان آنزیم‌های HMOX1 (۱۷۳/۶۲ درصد) و NOS2 (۱۲۵/۳۰ درصد) افزایش و آنزیم NFE2L2 (۵۰/۵۲ درصد) کاهش داشت و بیان پروتئین NOS2 (۱۳۰/۵۲ درصد) افزایش یافت. (شکل ۲).



شکل ۱- میانگین گلوکز خون ناشتا، وزن کبد و آنزیم‌های کبدی در چهار گروه
 Figure 1- Average of fasting blood glucose, liver weight, and liver enzymes



شکل ۲- تغییرات ژن‌های مورد نظر در بافت کبد
 Figure 2- changes in the studied genes in liver tissue

شکل ۲ اثر HIIT و HD بر بیان مارکرها و مقایسه بین گروه‌ها را نشان می‌دهد؛ به این صورت که موش‌هایی که HD.Ex داشتند، بهبودی ۲۱/۶۶ درصدی NFE2L2، ۷/۶۳ درصدی HMOX1، ۱۳/۹۰ درصدی NOS2 و ۱۲/۳۲ درصدی پروتئین NOS2 در مقایسه با موش‌هایی که فقط HD مصرف کردند، نشان دادند.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، HD تأثیرات درخور توجهی بر استرس اکسیداتیو و مارکرهاى التهابی در کبد موش‌های C57BL/6 دارد. این نتایج با مطالعه مروری سیستماتیک هاساین که درباره اثرات مداخله سبک زندگی بر بیومارکرهاى استرس اکسیداتیو در بیماری‌های غیرواگیر (۴) و مطالعه دانگ و همکاران که در زمینه اثرات HD بر بیماری‌های التهابی روده انجام شد (۹)، همسوست. HD می‌تواند منجر به افزایش تولید ROS و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی شود. این وضعیت ممکن است موجب آسیب سلولی و افزایش التهاب شود (۲۰). افزایش ۷۳/۳۴ درصدی قندخون ناشتا در موش‌های دریافت‌کننده HD در مقایسه با موش‌های دریافت‌کننده ND نشان‌دهنده تأثیرات منفی این رژیم بر سلامت متابولیک است. HD معمولاً با افزایش مصرف کالری و چربی‌های اشباع همراه است که می‌تواند موجب مقاومت به انسولین شود. مقاومت انسولینی سبب کاهش توانایی سلول‌ها در جذب گلوکز از خون می‌شود که در نتیجه سطح قندخون ناشتا افزایش می‌یابد. این وضعیت ممکن است موجب بروز دیابت نوع دو شود که یکی از عوامل خطرزای اصلی برای بیماری‌های قلبی‌عروقی است (۲۱). از طرفی نتایج نشان داد، HD منجر به افزایش ۲۲/۶۷ درصدی وزن بافت کبد در مقایسه با ND نیز می‌شود. مصرف طولانی‌مدت HD می‌تواند موجب تجمع چربی در کبد شود که به‌عنوان استئاتوز کبدی یا کبد چرب شناخته می‌شود. این وضعیت می‌تواند موجب التهاب و آسیب کبدی شده و در نهایت به بیماری NAFLD تبدیل شود. افزایش وزن بافت کبد نشان‌دهنده تجمع چربی و التهاب در این بافت است که می‌تواند عملکرد کبد را مختل کند (۲۲). این نتایج با مطالعه جامیول-میلک و همکاران که حمایت تغذیه‌ای برای بیماری‌های کبدی را بررسی کرد (۱۴) و مطالعه زنگ و همکاران در مورد نقش اصلاح رژیم غذایی در پیشگیری و مدیریت بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک (۱۳)، همخوانی دارد. در بررسی‌های آنزیم‌های کبدی، نتایج نشان داد، HD در مقایسه با ND منجر به افزایش ۱۰۱/۶۸ درصدی AST و ۵۸/۴۶ درصدی ALT می‌شود. آنزیم‌های کبدی مانند ALT و AST معمولاً به‌عنوان نشانگرهای آسیب کبدی استفاده می‌شوند. افزایش سطح این آنزیم‌ها در خون نشان‌دهنده آسیب به سلول‌های کبدی است. HD می‌تواند سبب التهاب و آسیب به سلول‌های کبدی شود که منجر به افزایش سطح این آنزیم‌ها می‌شود. این وضعیت ممکن است موجب بروز بیماری‌های جدی‌تری مانند فیروز کبدی و سیروز شود (۲۳، ۲۴).

افزایش ۱۷۳/۶۲ درصدی HMOX1 و ۱۲۵/۳۰ درصدی NOS2 و کاهش ۵۰/۵۲ درصدی NFE2L2 و افزایش ۱۳۰/۵۲ درصدی بیان پروتئین NOS2، در موش‌های دریافت‌کننده HD در مقایسه با موش‌های مصرف‌کننده ND، نشان‌دهنده فعال شدن مسیرهای مولکولی مرتبط با استرس اکسیداتیو و التهاب در موش‌های دریافت‌کننده HD است. HMOX1 همراه با محصولات واکنش آنزیمی آن نقش یک واسطه مفید دارد و ویژگی‌های ضدالتهابی، تنظیم

سلول‌های چربی و پیشگیری از لیپوتوکسیستی ارائه می‌کند. محصولات آن، مانند BR و BV، به‌عنوان آنتی‌اکسیدان قوی در سلول‌ها و سرم عمل می‌کنند. تولید دیگر آن، CO، می‌تواند فرایندهای ضدالتهابی مانند کاهش مهاجرت نوتروفیل‌ها و تولید سایتوکین‌های پرو-التهابی ماکروفاژ را تحریک کند که در شرایط مختلف همچون آسیب کبدی اثر محافظتی ایجاد می‌کنند. بیان HMOX1 تحت‌تنظیم عامل مرتبط با NFE2L2 قرار دارد و توسط پروتئین Bach-1 به صورت وابسته به هم، تنظیم معکوس می‌شود (۲۵). بیان بیش از حد یا تنظیم‌نشده NOS2 در بسیاری از بیماری‌ها از جمله مسمومیت خون، سرطان و انواع درد نقش دارد. مقدار چشمگیری از NO تولیدشده به دفاع در برابر عوامل بیماری‌زا کمک می‌کند و در نتیجه برای پاسخ التهابی و سیستم ایمنی حیاتی است. از سویی، غلظت‌های بیش از حد NO که ناشی از بیان بیش از حد یا تنظیم‌نشده iNOS است، می‌تواند اثرات سمی داشته باشد؛ بنابراین فعالیت دوگانه NO مرتبط با iNOS (مفید در برابر مضر) به‌شدت وابسته به غلظت است (۲۶). همچنین NOS2 در تولید نیتریک اکسید سنتاز ۱ (NOX1) نقش دارد که یکی از اعضای خانواده آنزیم‌های NADP اکسیداز است. NADP اکسیداز در تولید ROS نقش دارد؛ بنابراین آنزیم NOX1 می‌تواند به‌عنوان یک سیگنال سلولی عمل کند و در فرایندهای سلولی مانند پاسخ‌های ایمنی و التهابی دخالت کند. مهار NOX1 به کاهش محیط‌زیست پرو-التهابی و پرو-توموری در مدل‌های تجربی کارسینومای هیپاتوسلولار (از رایج‌ترین اشکال سرطان کبد) کمک می‌کند. بیماری‌های کبدی مانند هپاتیت و سیروز، اغلب با افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب همراه هستند (۲۷، ۲۸). این یافته‌ها با مطالعات پیشین (۷، ۸) و مطالعه هو و همکاران که اثر لاکتوفرین را بر تعدیل مسیرهای NFE2L2 در کبد و کاهش استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی بررسی کرد (۵) همسوست. HD سبب ایجاد ROS می‌شود و تجمع ROS منجر به اکسیداسیون پروتئین و لیپید شده و التهاب ایجاد می‌شود. در پاسخ به التهاب، میزان بیان HMOX1 و NOS2 افزایش و آنزیم NFE2L2 کاهش می‌یابد. این امر سبب کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و افزایش آسیب اکسیداتیو می‌شود؛ زیرا HMOX1 به دلیل خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضدآپوپتوزی در هموستاز ردوکس نقش دارد و منجر به کاهش چشمگیر آسیب اکسیداتیو سلولی می‌شود (۲۹). NFE2L2 به‌عنوان یک فاکتور رونویسی، پاسخ آنتی‌اکسیدانی را تنظیم می‌کند و مسیرهای سلولی محافظت‌کننده در برابر استرس اکسیداتیو را ارتقا می‌دهد. تنظیم بیان ژن HMOX1 در پاسخ به عوامل استرس‌زا عمدتاً توسط NFE2L2 انجام می‌شود. همچنین NOS2 در بسیاری از بیماری‌ها نقش مهمی در فرایندهای التهابی دارد و به‌عنوان میانجی کلیدی در فعال‌سازی ایمنی و التهاب محسوب می‌شود (۳۰-۳۲).

نتایج این مطالعه نشان داد، در موش‌هایی که HD.Ex دریافت کردند، در مقایسه با موش‌هایی که تنها HD مصرف کردند، بیان ژن‌های NFE2L2، HMOX1، NOS2 و بیان پروتئین NOS2 به‌ترتیب ۲۱/۶۶ درصد، ۷/۶۳ درصد، ۱۳/۹۰ درصد و ۱۲/۳۲ درصد بهبود یافت. این نتایج با مطالعات پیشین (۱۶، ۱۹)، مطالعه مارتلند و همکاران که اثر HIIT را بر بهبود سلامت جسمی و روانی بررسی کرد (۱۸) و پژوهش وو و همکاران که اثر HIIT را بر سلامت قلبی ریوی، ترکیب بدن، آمادگی جسمانی و پارامترهای متابولیک در افراد مسن مطالعه کرد (۱۷)، همسوست. HIIT حتی بدون کاهش وزن، با افزایش سوخت‌وساز چربی و کربوهیدرات کبد، کاهش انباشت چربی، بهبود حساسیت انسولینی،

کاهش لیپوژنز در کبد و لیپولیز در آدیپوسیت‌ها سبب کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شود و مسیرهای سیگنالینگ مانند TLR4/NF- κ B/TNF- α /IL6 را فعال می‌کند که این امر موجب کاهش تولید سایتوکین‌های التهابی و نکروز و در نتیجه بهبود سلامت کبد می‌شود (۳۳، ۳۴).

بنابراین ترکیب تمرین تناوبی شدید با رژیم غذایی مناسب می‌تواند به‌عنوان راهبردی مؤثر برای کاهش خطرات مرتبط با رژیم‌های پرچرب بررسی شود. این یافته‌ها اهمیت توجه به تغذیه، سبک زندگی و به‌ویژه ورزش را در پیشگیری از بیماری‌های مزمن نشان می‌دهد و نیاز به انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه را برجسته می‌کند.

پیام مقاله

HD می‌تواند منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب در کبد شود. استرس اکسیداتیو و التهاب می‌توانند سبب آسیب بافتی و اختلال در عملکرد کبد شوند. تمرین تناوبی شدید را می‌توان به‌عنوان روشی مؤثر برای کاهش اثرات نامطلوب HD در نظر گرفت.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با کد اخلاق [IR.UJ.REC.1403.151](https://doi.org/10.1515/IR.UJ.REC.1403.151) در کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان به ثبت رسیده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش تمام بخش‌های این مطالعه مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از تمامی عزیزانی که در انجام این پژوهش نقش داشتند، سپاسگزاری می‌شود.

منابع

1. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. Physiology, liver. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571059/>
2. Singh AK, Rana HK, Pandey AK. The oxidative stress: causes, free radicals, targets, mechanisms, affected organs, effects, indicators. *Antioxidants Effects in Health*. 2022;33-42. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819096-8.00012-4>
3. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*. 2023;97(10):2499-574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
4. Husain S, Hillmann K, Hengst K, Englert H. Effects of a lifestyle intervention on the biomarkers of oxidative stress in non-communicable diseases: a systematic review. *Frontiers in Aging*. 2023;4:1085511. <http://doi.org/10.3389/fragi.2023.1085511>
5. Hu P, Liu Y, Li S, Zhao Y, Gu H, Zong Q, et al. Lactoferrin relieves Deoxynivalenol-induced oxidative stress and inflammatory response by modulating the Nrf2/MAPK pathways in the liver. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2023;71(21):8182-91. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c01035>
6. Fanaei H, Mard SA, Sarkaki A, Goudarzi G, Khorsandi L. Gallic acid protects the liver against NAFLD induced by dust exposure and high-fat diet through inhibiting oxidative stress and repressing the

- inflammatory signaling pathways NF- κ B/TNF- α /IL-6 in Wistar rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2021;11(5):527. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1515172>
7. Tsopmejio ISN, Yuan J, Diao Z, Fan W, Wei J, Zhao C, et al. *Auricularia polytricha* and *Flammulina velutipes* reduce liver injury in DSS-induced Inflammatory Bowel Disease by improving inflammation, oxidative stress, and apoptosis through the regulation of TLR4/NF- κ B signaling pathways. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2023;111:109190. <https://doi.org/10.1016/j.jnbo.2021.101426>
 8. Zhang C-h, Xiao Q, Sheng J-q, Liu T-t, Cao Y-q, Xue Y-n, et al. Gegen Qinlian Decoction abates nonalcoholic steatohepatitis associated liver injuries via anti-oxidative stress and anti-inflammatory response involved inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;126:110076. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1066053>
 9. Dang Y, Ma C, Chen K, Chen Y, Jiang M, Hu K, et al. The effects of a high-fat diet on inflammatory bowel disease. *Biomolecules*. 2023;13(6):905. <https://doi.org/10.3390/biom13060905>
 10. Yoo W, Zieba JK, Foegeding NJ, Torres TP, Shelton CD, Shealy NG, et al. High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine N-oxide. *Science*. 2021;373(6556):813-8. <https://doi.org/10.1126/science.aba3683>
 11. El-Emam SZ, Soubh AA, Al-Mokaddem AK, Abo El-Ella DM. Geraniol activates Nrf-2/HO-1 signaling pathway mediating protection against oxidative stress-induced apoptosis in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of Pharmacology*. 2020;3:58-93:1849. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01887-1>
 12. Huang J, Shen X-D, Yue S, Zhu J, Gao F, Zhai Y, et al. Adoptive transfer of heme oxygenase-1 (HO-1)-modified macrophages rescues the nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf2) antiinflammatory phenotype in liver ischemia/reperfusion injury. *Molecular Medicine*. 2014;20:448-55. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00103>
 13. Zeng X-F, Varady KA, Wang X-D, Targher G, Byrne CD, Tayyem R, et al. The role of dietary modification in the prevention and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international multidisciplinary expert consensus. *Metabolism*. 2024;161:156028. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024>
 14. Jamioł-Milc D, Gudan A, Kaźmierczak-Siedlecka K, Hołowko-Ziółek J, Maciejewska-Markiewicz D, Janda-Milczarek K, Stachowska E. Nutritional support for liver diseases. *Nutrients*. 2023;15:3640(16). <https://doi.org/10.3390/nu15163640>
 15. Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology*. 2021;160(3):912-8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.051>
 16. You Y, Li W, Liu J, Li X, Fu Y, Ma X. Bibliometric review to explore emerging high-intensity interval training in health promotion: a new century picture. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:697633. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.697633>
 17. Wu Z-J, Wang Z-Y, Gao H-E, Zhou X-F, Li F-H. Impact of high-intensity interval training on cardiorespiratory fitness, body composition, physical fitness, and metabolic parameters in older adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Experimental Gerontology*. 2021;150:111345. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111345>
 18. Martland R, Mondelli V, Gaughran F, Stubbs B. Can high-intensity interval training improve physical and mental health outcomes? A meta-review of 33 systematic reviews across the lifespan. *Journal of Sports Sciences*. 2020;38(4):430-69. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa029.707>
 19. Abdollahi M, Marandi SM, Ghaedi K, Safaeinejad Z, Kazeminasab F, Shirkhani S, et al. Insulin-related liver pathways and the therapeutic effects of aerobic training, green coffee, and chlorogenic acid supplementation in prediabetic mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2. <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0265>

20. Tan BL, Norhaizan ME. Effect of high-fat diets on oxidative stress, cellular inflammatory response and cognitive function. *Nutrients*. 2019;11(11):2579. <https://doi.org/10.3390/nu11112579>
21. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in health and disease*. 2015;14(1):121. doi:10.1186/s12944-015-0123-1
22. Lian C-Y, Zhai Z-Z, Li Z-F, Wang L. High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms. *Chemico-Biological Interactions*. 2020;330:109199. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109199>
23. Vancells Lujan P, Vinas Esmel E, Sacanella Meseguer E. Overview of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the role of sugary food consumption and other dietary components in its development. *Nutrients*. 2021;13(5):1442. <https://doi.org/10.3390/nu13051442>
24. Consoli V, Sorrenti V, Grosso S, Vanella L. Heme oxygenase-1 signaling and redox homeostasis in physiopathological conditions. *Biomolecules*. 2021;11(4):589. <https://doi.org/10.3390/biom11040589>
25. Campbell NK, Fitzgerald HK, Dunne A. Regulation of inflammation by the antioxidant haem oxygenase 1. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(7):411-25. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00491-x>
26. Ryter SW. Heme oxygenase-1: an anti-inflammatory effector in cardiovascular, lung, and related metabolic disorders. *Antioxidants*. 2022;11(3):555. <https://doi.org/10.3390/antiox11030555>
27. Minhas R, Bansal Y, Bansal G. Inducible nitric oxide synthase inhibitors: a comprehensive update. *Medicinal Research Reviews*. 2020;40(3):823-55. <https://doi.org/10.1002/med.21636>
28. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Medicinal Research Reviews*. 2020;40(1):158-89. <https://doi.org/10.1002/med.215599>
29. Basu P, Averitt DL, Maier C, Basu A. The effects of nuclear factor erythroid 2 (NFE2)-related factor 2 (Nrf2) activation in preclinical models of peripheral neuropathic pain. *Antioxidants*. 2022;11(2):430. <https://doi.org/10.3390/antiox11020430>
30. Francisqueti-Ferron FV, Ferron AJT, Garcia JL, Silva CCvda, Costa MR, Gregolin CS, et al. Basic concepts on the role of nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) in age-related diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(13):3208. <https://doi.org/10.3390/ijms20133208>
31. Seminotti B, Grings M, Tucci P, Leipnitz G, Saso L. Nuclear factor erythroid-2-related factor 2 signaling in the neuropathophysiology of inherited metabolic disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021;15:785057. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1264842>
32. Smolková K, Mikó E, Kovács T, Leguina-Ruzzi A, Sipos A, Bai P. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in regulating cancer metabolism. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020;33(13):966-97. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8024>
33. Ma Y, Wu Z, Gao M, Loo J. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 antioxidant response element pathways protect bovine mammary epithelial cells against H₂O₂-induced oxidative damage in vitro. *Journal of Dairy Science*. 2018;101(6):5329-44. <https://doi.org/10.31168/jds.2017-14128>
34. Atakan MM, Li Y, Koşar ŞN, Turnagöl HH, Yan X. Evidence-based effects of high-intensity interval training on exercise capacity and health: a review with historical perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(13):7201. <https://doi.org/10.3390/ijerph18137201>