

Original Research

The Effect of Aerobic Exercise and Probiotic Intervention on HMGB1-RAGE Gene Expression in Visceral Adipose Tissue of Obese Rats

Mahta Meshkinfam¹ , Ahmad Kaki^{2*} , Elaheh Larki Ghorbani³ 

¹ Department of Sport Physiology, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran. ² Department of Sport Physiology, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran.

³ Department of Sport Physiology, Shushtar Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran.

Abstract

Background and Objective: Chronic inflammation caused by obesity is one of the key factors in the development of metabolic disorders. The HMGB1-RAGE signaling pathway is recognized as a crucial molecular axis in the initiation and persistence of metabolic inflammation in visceral adipose tissue. This study aimed to investigate the effects of aerobic exercise and probiotic supplementation on the gene expression levels of HMGB1 and RAGE in the visceral adipose tissue of obese male Wistar rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats were divided into two groups: standard diet and high-fat diet containing fructose. After 24 weeks of obesity induction, they were assigned to five subgroups: control, obese, obese + exercise, obese + probiotic, and obese + exercise + probiotic. Aerobic exercise was performed on a treadmill for 8 weeks, and probiotics were administered orally. At the end of the study, gene expression levels of HMGB1 and RAGE in visceral adipose tissue were measured using Real-Time PCR.

Results: The results showed that the high-fat and fructose diet significantly increased the expression of HMGB1 and RAGE genes compared to the healthy group ($P < 0.001$). In contrast, aerobic exercise, probiotic supplementation, and especially their combination significantly reduced the expression of these genes ($P < 0.05$). Additionally, anthropometric indices and lipid profiles improved in the intervention groups.

Conclusion: Aerobic exercise and probiotics, particularly when combined, can reduce obesity-induced chronic inflammation by inhibiting the HMGB1-RAGE inflammatory pathway in visceral adipose tissue. These findings emphasize the effectiveness of non-pharmacological lifestyle interventions in preventing and managing obesity-related metabolic complications.

Keywords: HMGB1, RAGE, Aerobic Exercise, Probiotic, Visceral Adipose Tissue

* Corresponding Author: Ahmad Kaki E-mail: ahvaz.kaki@yahoo.com



Received 25 Jul. 2025
Final Revision 10 Oct. 2025
Accepted 18 Nov. 2025
Published Online 21 Dec. 2025

Cite this article as: Meshkinfam M, Kaki A, Larki Ghorbani E. The Effect of Aerobic Exercise and Probiotic Intervention on HMGB1-RAGE Gene Expression in Visceral Adipose Tissue of Obese Rats. Daneshvar Medicine 2025; 33(2): 13-22. [Article in Persian]

 10.22070/daneshmed.2025.20743.1621



تأثیر مداخله تمرین هوازی و مصرف پروبیوتیک بر بیان ژن های HMGB1-RAGE در بافت چربی احشایی موش های چاق

مهتا مشکین فام^۱، احمد کاکي^{۲*}، الهه لركي قرباني^۳

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران. ^۲ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران.

^۳ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران.

چکیده

مقدمه و هدف: التهاب مزمن ناشی از چاقی، یکی از عوامل کلیدی در بروز اختلالات متابولیکی است. مسیر سیگنالینگ HMGB1-RAGE به عنوان یک محور مولکولی مهم در ایجاد و تداوم التهاب متابولیکی در بافت چربی احشایی شناخته شده است. هدف این پژوهش، بررسی تأثیر تمرین هوازی و مصرف پروبیوتیک بر میزان بیان ژن های HMGB1 و RAGE در بافت چربی احشایی موش های صحرایی نر چاق بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش نر ویستار به دو گروه رژیم استاندارد و پرچرب حاوی فروکتوز تقسیم و پس از ۲۴ هفته القای چاقی، به پنج گروه فرعی شامل: کنترل، چاق، چاق + تمرین، چاق + پروبیوتیک و چاق + تمرین + پروبیوتیک تخصیص یافتند. تمرینات هوازی به مدت ۸ هفته روی تردمیل انجام شد و پروبیوتیک نیز به صورت خوراکی تجویز گردید. در پایان، میزان بیان ژن های HMGB1 و RAGE در بافت چربی احشایی با روش Real-Time PCR سنجش شد.

نتایج: نتایج نشان داد که رژیم پرچرب همراه با فروکتوز موجب افزایش معنادار بیان ژن های HMGB1 و RAGE نسبت به گروه سالم شد ($P < 0.001$). در مقابل، هر دو مداخله تمرین هوازی، پروبیوتیک و ترکیبی به طور جداگانه توانستند بیان این ژن ها را کاهش دهند ($P < 0.05$). همچنین، شاخص های تن سنجی و پروفایل لیپیدی نیز در گروه های مداخله بهبود یافتند.

نتیجه گیری: تمرین هوازی و پروبیوتیک، به ویژه به صورت ترکیبی، می توانند با مهار مسیر التهابی HMGB1-RAGE در بافت چربی احشایی، موجب کاهش التهاب مزمن ناشی از چاقی شوند. یافته های این مطالعه بر کارایی مداخلات غیردارویی سبک زندگی در پیشگیری و کنترل عوارض متابولیکی مرتبط با چاقی تأکید دارد.

واژه های کلیدی: HMGB1، RAGE، تمرین هوازی، پروبیوتیک، بافت چربی احشایی



* نویسنده مسؤول: احمد کاکي، پست الکترونیکی: ahvaz.kaki@yahoo.com

استناد به این مقاله: مشکین فام، م، کاکي، ا، لركي قرباني، ا. تأثیر مداخله تمرین هوازی و مصرف پروبیوتیک بر بیان ژن های HMGB1-RAGE در بافت چربی احشایی موش های چاق. دانشور پزشکی: نشریه پژوهشی پایه و بالینی ۱۴۰۴؛ ۳۳ (۲): ۱۳-۲۲. [مقاله فارسی]

وصول
اصلاح نهایی
پذیرش
انتشار
۱۴۰۴/۰۵/۰۳
۱۴۰۴/۰۷/۱۸
۱۴۰۴/۰۸/۲۷
۱۴۰۴/۰۹/۳۰

10.22070/daneshmed.2025.20743.1621



مقدمه

چربی هدف قرار دهد. با وجود اهمیت این مسیر در فیزیولوژی چاقی و پتانسیل هر دو مداخله، تاکنون پژوهش های اندکی به بررسی تأثیر همزمان تمرین هوازی و پروبیوتیک بر بیان ژن های HMGB1 و RAGE در بافت چربی احشایی پرداخته اند، به ویژه در مدل های تجربی حیوانی. در این راستا، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی منظم و مصرف مکمل پروبیوتیک بر میزان بیان ژن های HMGB1 و RAGE در بافت چربی احشایی موش های صحرایی نر چاق طراحی شده است. یافته های این مطالعه می تواند به درک بهتر نقش مداخلات غیر دارویی در تنظیم مسیر های التهابی چاقی کمک کرده و گامی مهم در جهت توسعه راهکار های پیشگیرانه یا درمانی مبتنی بر سبک زندگی باشد. بنابراین فرض تحقیق بر این است که آیا تمرین هوازی و مصرف پروبیوتیک، به صورت جداگانه یا ترکیبی، بر میزان بیان ژن های HMGB1-RAGE در بافت چربی احشایی موش های چاق تأثیر گذار است؟

مواد و روش ها

در این پژوهش تجربی، ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸ هفتهگی با محدوده وزنی 19.8 ± 5.2 گرم از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تهیه و در گروه های چهار تایی در قفس های استاندارد پلی کربنات در شرایط دمایی 22 ± 2 درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ۴۰ تا ۶۰ درصد، تحت چرخه ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی و با دسترسی آزاد به آب و غذای نگهداری شدند. بعد از گذشت دو هفته تطابق با محیط جدید آزمایشگاه و تغذیه از رژیم غذایی استاندارد (۲۰٪ کیلو کالری از چربی، ۲۰٪ پروتئین و ۶۰٪ کربوهیدرات که $3/1$ کیلو کالری به ازای هر گرم انرژی داشت)، موش ها به طور تصادفی به دو گروه رژیم غذایی استاندارد (۱۲ سر) و گروه رژیم غذایی پرچرب (۳۶ سر) تقسیم شدند در مرحله اول، ۲۴ هفته موش ها گروه رژیم غذایی پرچرب، تحت رژیم غذایی ۶۰ درصد چربی و ۲۵ درصد فروکتوز قرار گرفتند. سپس برای بررسی تأیید القاء چاقی، از هر گروه ۴ سر موش انتخاب و شاخص های تن سنجی و پارامتر های بیوشیمیایی خون مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از احراز چاقی، موش ها به طور تصادفی به پنج گروه ($n=8$)؛ گروه شاهد Normal (غذای استاندارد)، گروه رژیم غذایی پرچرب HFD و گروه رژیم غذایی تمرین هوازی THFD، گروه رژیم غذایی پرچرب و پروبیوتیک و گروه رژیم غذایی تمرین هوازی TPHFD دسته بندی شدند. تمام مراحل پژوهش، محققان با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات، طبق دستورالعمل های اخلاقی موسسات ملی برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (برابر با پروتکل هلسینکی ۲۰۰۶) مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز با کد (IR.IAU.AHVAZ.REC.1403.039) تصویب و انجام شد.

چاقی به عنوان یکی از مهم ترین چالش های بهداشت عمومی در قرن ۲۱، با طیف وسیعی از اختلالات متابولیکی، التهابی و قلبی-عروقی همراه است. افزایش بیش از حد توده چربی، به ویژه در ناحیه احشایی، منجر به تغییر عملکرد بافت چربی از یک جایگاه ذخیره سازی انرژی به یک بافت فعال متابولیکی و التهابی می شود که در آن، ترشح آدیپوکاین ها و مولکول های التهابی نقش کلیدی در ایجاد مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲ و آترواسکلروز دارد (۱، ۲). از منظر مولکولی، یکی از مسیر های مهم در فرآیند التهاب مزمن ناشی از چاقی، مسیر پیام رسانی HMGB1-RAGE است (۳). پروتئینی غیر هیستونی است که در شرایط فیزیولوژیک در هسته سلول حضور دارد، اما در پاسخ به استرس های متابولیکی، آسیب سلولی یا التهاب، به فضای خارج سلولی ترشح شده و به عنوان یک الگوی ملکولی وابسته به پاتورژن عمل می کند (۴). اتصال HMGB1 به گیرنده محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته^۱ موجب فعال سازی مسیر های سیگنالینگ التهابی از جمله NF- κ B شده و در نتیجه، القای پاسخ های التهابی مزمن را در پی دارد (۵). افزایش فعالیت این مسیر در بافت چربی احشایی افراد چاق به طور گسترده ای گزارش شده است (۶). فعال سازی مزمن مسیر HMGB1-RAGE موجب افزایش نفوذ ماکروفاژ ها، ترشح سیتوکین های التهابی (نظیر IL-6 و TNF- α) و تشدید مقاومت به انسولین می گردد (۶). در چنین شرایطی، یافتن مداخلاتی غیر دارویی که بتوانند به تنظیم این مسیر منجر شوند، از اهمیت بالایی برخوردار است یکی از تدابیر مؤثر، تمرینات هوازی منظم است. مطالعات نشان داده اند که تمرین هوازی با شدت متوسط، قادر است بهبود عملکرد متابولیکی، کاهش توده چربی احشایی و سرکوب مسیر های التهابی مرتبط با HMGB1 و RAGE را به همراه داشته باشد (۷، ۸). تمرین هوازی از طریق فعال سازی مسیر هایی چون AMPK و PGC-1 α ، وضعیت ضد التهابی بافت ها را تقویت می کند و احتمالاً با کاهش بیان HMGB1 یا مهار گیرنده RAGE در بافت چربی همراه است (۹). از سوی دیگر، پروبیوتیک ها نیز به عنوان ترکیبات زیستی مفید، در سال های اخیر توجه فراوانی را به خود جلب کرده اند. این ترکیبات از طریق بهبود تعادل میکروبیوتای روده، کاهش نفوذ پذیری روده و سرکوب سیگنال های التهابی ناشی از LPS می توانند در کاهش التهاب سیستمیک مؤثر باشند (۱۰). برخی از مطالعات نشان داده اند که پروبیوتیک ها قادرند سطح HMGB1 را در بافت های مختلف کاهش دهند یا پاسخ RAGE را تعدیل کنند (۱۱). ترکیب تمرین هوازی با مکمل پروبیوتیک، به عنوان یک مداخله چند جانبه و هم افزا، می تواند از طریق مکانیسم های متفاوت ولی هم راستا، مسیر HMGB1-RAGE را در بافت

1. High Mobility Group Box 1

2. Receptor for Advanced Glycation End Products

روزانه دریافتی موش، طبق اطلاعات درج شده روی ویال شامل: ۱ گرم پودر حاوی باسیلوس کوآگولانس، نیم گرم فروکتوالیگوساکارید، ۳ بیلیون CFU باکتری فعال و ۲ کیلوکالری انرژی بود (۱۳).

پروتکل تمرین هوازی: پس از حصول چاقی در موش‌ها، پروتکل تمرین هوازی به مدت ۸ هفته انجام شد. در پژوهش حاضر پروتکل تمرین هوازی، بر اساس مطالعه سیلویا روچا^۱ و همکاران (۲۰۱۶) استفاده شد؛ بدین صورت که گروه‌های تمرین در معرض تمرین نوار گردان، ۵ جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. تمام جلسات تمرینی در پایان سیکل خواب حیوانات و بین ساعت ۱۶ تا ۱۸ عصر برگزار شد. سرعت و مدت تمرین نوار گردان به تدریج افزایش یافته و از ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در هفته اول، ۱۶ متر در دقیقه برای ۳۵ دقیقه در هفته دوم، ۱۸ متر در دقیقه ۴۰ دقیقه در هفته سوم، ۲۰ متر در دقیقه برای ۴۵ دقیقه در هفته چهارم، به ۲۱ متر در دقیقه ۵۰ دقیقه در هفته پنجم و ۲۳ متر در دقیقه ۵۵ دقیقه در هفته ششم، ۲۵ متر در دقیقه ۶۰ دقیقه در هفته هفتم و هفته هشتم افزایش یافت. جهت رسیدن سازگاری‌های به دست آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته‌های پایانی ثابت نگه داشته شد (۱۴) (جدول ۱).

القاء چاقی: به منظور القای چاقی از رژیم غذایی ۶۰ درصد چربی حاوی ۲۵ درصد فروکتوز استفاده شد. برای ساخت ۱۰۰ کیلوگرم پلت پرچرب ۶۰ درصد (شرکت زیست فن آوران رویان اصفهان)، ۴۵ کیلوگرم پودر پلت استاندارد با ۳۰ کیلوگرم چربی حیوانی (حاصل از آب کردن دنبه گاو و روغن دانه سویا) ترکیب و به شکل پلت استاندارد قالب زده شد و تا پایان دوره تحقیق در اختیار گروه‌های رژیم پرچرب قرار گرفت. همچنین برای تهیه محلول ۲۵ درصد حجمی فروکتوز؛ از رابطه $(۱۰۰ \times \text{حجم محلول (میلی لیتر)} / \text{حجم حل شونده (میلی لیتر)}) = \text{درصد حجمی}$ استفاده شد ۲۵۰ میلی لیتر مایع فروکتوز را در ۷۵۰ میلی لیتر آب حل تا محلول ۲۵ درصد حجمی فروکتوز به دست آید. محلول فروکتوز، به صورت روزانه تهیه و به طور آزاد، از ابتدا تا پایان دوره پژوهش در اختیار موش‌ها گروه رژیم پرچرب قرار می گرفت (۱۲).

مصرف پروبیوتیک: پروبیوتیک مصرفی شامل باکتری پروبیوتیک باسیلوس کوآگولانس و فیبر پری بیوتیک فروکتوالیگوساکارید ساخت شرکت پارسی لاکت ایران بود. بعد از القاء چاقی، گروه‌های مصرف پروبیوتیک، از هفته ۲۴ ام تا پایان دوره پژوهش (۸ هفته) روزانه ۱ گرم از پروبیوتیک را به صورت محلول در آب مصرف می کردند. هر ویال پروبیوتیک سهم

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی

متغیر	آشنایی	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
شدت (متر بر دقیقه)	۱۰	۱۵	۱۶	۱۸	۲۰	۲۱	۲۳	۲۵	۲۵
مدت (دقیقه)	۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰	۵۵	۶۰	۶۰
تواتر در هفته	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵

محاسبه شد $(BMI = \frac{W(g)}{L^2(cm)})$. شاخص Lee: شاخص لی به عنوان شاخصی از ترکیب بدنی در جوندگان با استفاده از فرمول؛ ریشه مکعب وزن بدن به گرم تقسیم بر طول بدن از بینی تا مقعد به سانتی متر محاسبه شد $(Lee\ index = \frac{\sqrt[3]{W(g)}}{L\ (cm)})$.

سنجش پروفایل‌های لیپیدی: اندازه‌گیری سطوح سرمی پارامترهای بیوشیمیایی لیپیدی شامل؛ تری گلیسیرید^۲، کلسترول تام^۳، کلسترول HDL^۴ و کلسترول LDL^۵ بعد از ۲۴ هفته مصرف غذای پرچرب به همراه فروکتوز از گروه رژیم غذایی پرچرب (۴ سر) و گروه شاهد (۴ سر) اندازه‌گیری شد. ابتدا موش‌ها به مدت ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، توسط تزریق درون صفاقی ترکیب از کانامین ۹۰ (میلی گرم / کیلوگرم) و

اندازه‌گیری شاخص‌های تن سنجی: اندازه‌گیری شاخص‌های تن سنجی شامل؛ وزن، دور شکم، دور سینه، نسبت دور شکم به دور سینه، طول بدن، شاخص توده بدن و شاخص Lee در سه زمان؛ ابتدای دوره، هفته ۲۴ ام و پایان دوره، در یک روز مشخص، از همه حیوانات در تمام گروه‌ها انجام شد. **اندازه‌گیری وزن بدن (W):** برای اندازه‌گیری وزن موش‌ها از ترازوی دیجیتال موش آزمایشگاهی (شرکت کیمیا کهرای مبین، ساخت کشور ایران) جهت وزن کشی استفاده شد. **دور شکم (AC):** بلافاصله جلوی پای عقب در بخش بزرگترین ناحیه شکم، برای دور شکم به سانتی متر اندازه‌گیری شد. **دور سینه (TC):** بلافاصله پشت دست جلو به سانتی متر برای دور سینه اندازه‌گیری شد. **نسبت دور شکم به دور سینه (AC/TC):** اندازه دور شکم را بر اندازه دور سینه تقسیم و نسبت آن به دست آمد. **طول بدن (L):** طول بدن از نوک بینی تا مقعد به سانتی متر اندازه‌گیری شد. **شاخص توده بدن (BMI):** وزن بدن به گرم تقسیم بر طول بدن از بینی تا مقعد به سانتی متر به عنوان شاخص توده بدن

1. Silvia Rocha-Rodrigues
2. Lipid Profile
3. Triglyceride
4. Total cholesterol
5. HDL cholesterol
6. LDL cholesterol

زایلایزین ۱۰ (میلی گرم / کیلوگرم) بیهوش، سپس قفسه سینه حیوان شکافته و ۵ میلی لیتر نمونه خون به طور مستقیم از قلب موش ها گرفته شد و در لوله های پلاستیکی حاوی ژل Clot جمع آوری شد. پس از انعقاد خون، نمونه های خون با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید، سرم آن جداسازی و در اپندورف های مخصوص قرار داده شد. میزان تری گلیسیرید به روش آنزیماتیک (لیپاز برای تبدیل تری گلیسیرید به گلیسرول) و کلسترول به روش آنزیماتیک (کلسترول استراز (لیپاز برای تبدیل تری گلیسیرید به گلیسرول) و کلسترول HDL توسط روش رسوبی آنزیمی (همگی تست ها با به کارگیری کیت های تجاری شرکت بوتیک که مورد تایید آزمایشگاه مرجع سلامت ایران بود و با دستگاه اتوآنالایزر هیتاچی ژاپن تعیین شد) و کلسترول LDL توسط فرمول فریدوالد^۱ (TG/5) - (HDL-C) - (LDL-C) محاسبه شد.

استخراج نمونه و روش اندازه گیری: در پایان دوره بعد از اجرای هشت هفته برنامه تمرینی و مصرف پروبیوتیک، همه موش ها، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه، بی هوش، کشته و جراحی شدند. تحت شرایط استریل بافت چربی احشایی تشریح و استخراج گردید و پس از شستشو با نرمال سالین، با ترازوی دیجیتال (با دقت اندازه گیری ۰/۰۰۱ گرم) وزن شد، یک بخش از آن به عنوان نمونه، برای آزمایش های سلولی و مولکولی به روش **ریل تایم**، بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد و نمونه ها تا زمان انجام آزمایش های مولکولی در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

Real Time-PCR: حدود ۵۰ میلی گرم از بافت چربی احشایی جهت استخراج RNA کل به نسبت ۱ به ۱۰ با استفاده از کیت QIAzol Lysis Reagent هموژن گردید. به منظور برداشتن اجزای پروتئینی محصول در دمای ۴ درجه سانتی گراد، به مدت ۱۰ دقیقه، با دور ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ

شد. سپس به نسبت ۱ به ۵/۰ با محلول کروفرم مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه به شدت تکان داده شد. محصول در دمای ۴ درجه سانتی گراد، به مدت ۱۵ دقیقه، با دور ۱۲۰۰۰ (دور در دقیقه) سانتریفیوژ و بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند. بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت یک به نیم با محلول ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ده دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در دمای ۴ درجه سانتی گراد، به مدت ۱۰ دقیقه، با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ شد. Pellet حاوی RNA در محلول اتانول شستشو و در ۲۰ میکرولیتر آب RNase-free حل گردید. غلظت RNA مورد سنجش واقع شد طبق شرکت (Eppendorf - Germany) و به نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به عنوان تلخیص مطلوب تعریف گردید. سنتز cDNA تک رشته ای از پرایمر (Oligo dt MWG-Biotech, Germany) و آنزیم نسخه برداری معکوس (Fermentas) و بر اساس پروتکل مربوطه انجام شد. از تکنیک RT-qPCR جهت تأیید بیان ژن های HMGB1-RAGE به صورت کمی استفاده شد، هر واکنش PCR با استفاده از دستگاه (Applied Biosystems, Applied Biosystems Sequence Detection Systems. Foster City, CA) ABI Step One طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. ۴۰ سیکل برای هر چرخه Real-Time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی گراد برای ۲۰ ثانیه، ۶۰-۵۸ درجه سانتی گراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. ضمن اینکه از GAPDH به عنوان ژن مرجع استفاده گردید. نسبت بیان ژن های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه ای چرخه آستانه ۲ مورد ارزیابی قرار گرفتند. با استفاده از قرار دادن داده ها در فرمول $R = 2^{-(\Delta\Delta CT)}$ میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمالیز شده و بیان ژن های گروه سالم به عنوان کالیبراتور در نظر گرفته شد. (۱۵) مشخصات پرایمر های سنتز شده در **جدول ۲** ذکر شده است.

جدول ۲. مشخصات توالی پرایمر های ژن های مورد استفاده در پژوهش

نام ژن	شماره (Accession)	توالی رفت (Forward)	توالی معکوس (Reverse)	طول قطعه محصول (product length)
High Mobility Group Box 1 (HMGB1)	NM_012963.4	5'- CCAATGGTTCACCTCCTTCCA -3'	5'- TCTGTAGGCAGCAATATCCTTCTC -3'	۱۲۸
Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE)	XM_006256025.4	5'- CCAATGGTTCACCTCCTTCCA -3'	5'- TCAGACACACAGTCCCCACCT -3'	۲۰۲
ژن کنترل (GAPDH)	NM_017008.4	5'- GACATGCCGCCTGGAGAAAC -3'	5'- AGCCAGGATGCCCTTTAGT -3'	۹۲

نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف و برای مقایسه گروه ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و در صورت معناداری

2. Threshold Cycle(CT)

روش تجزیه و تحلیل داده ها: داده ها در این مطالعه به صورت «میانگین $\pm$ انحراف معیار» (Mean $\pm$ SD) گزارش شدند. همچنین برای بررسی

1. Friedewald equation

از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-22 در سطح معنی‌داری ($P < 0/05$) انجام شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از مقایسه شاخص‌های تن‌سنجی شامل وزن بدن، دور شکم، دور سینه، نسبت دور شکم به دور سینه، طول بدن، شاخص توده بدنی (BMI) و شاخص لی (Lee index) در دو بازه زمانی ابتدای مطالعه و هفته بیست و چهارم نشان داد که بین گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب (HFD) با رژیم غذایی نرمال (Normal) تفاوت معناداری وجود دارد. ($P=0/001$) این تفاوت معنادار بیانگر تأثیر رژیم غذایی پرچرب بر افزایش شاخص‌های تن‌سنجی در طول دوره مطالعه است. در هفته‌های پایانی مطالعه، نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که میانگین تغییرات شاخص‌های تن‌سنجی (شامل وزن بدن، دور شکم، دور سینه، نسبت دور شکم به دور سینه، طول بدن، شاخص توده بدنی و شاخص لی) در گروه‌های دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب همراه با تمرین هوازی (THFD)، رژیم غذایی پرچرب همراه با پروبیوتیک (PHFD) و رژیم غذایی پرچرب همراه با تمرین هوازی و پروبیوتیک (TPHFD)، در مقایسه با گروه دریافت‌کننده تنها رژیم پرچرب (HFD) به طور معناداری کمتر بود. ($P=0/001$) این نتایج نشان می‌دهد که مداخلات تمرین هوازی، مصرف پروبیوتیک و ترکیب این دو، اثر تعدیل‌کننده‌ای بر شاخص‌های تن‌سنجی ناشی از رژیم پرچرب داشته‌اند. (جدول ۳).

پس از القای چاقی از طریق مصرف رژیم غذایی پرچرب همراه با فروکتوز، سطوح سرمی شاخص‌های لیپیدی شامل تری‌گلیسیرید (TG)، کلسترول تام (TC)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) و لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C) در هفته بیست و چهارم در گروه‌های دریافت‌کننده رژیم پرچرب (HFD) و گروه شاهد (Normal) مورد سنجش قرار گرفت. نتایج تحلیل آماری نشان داد که سطوح تری‌گلیسیرید، کلسترول تام و LDL-C در گروه HFD به طور معناداری نسبت به گروه شاهد افزایش یافته‌اند، در حالی که میزان HDL-C کاهش معناداری نشان داد ($P=0/001$) (جدول ۴). این نتایج حاکی از بروز اختلال در پروفایل لیپیدی و افزایش ریسک فاکتورهای مرتبط با دیس‌لیپیدمی و بیماری‌های متابولیک در پی مصرف بلندمدت رژیم پرچرب همراه با فروکتوز می‌باشد بر اساس میانگین مقادیر نسبی بیان ژن HMGB1 مشخص شد که مصرف بلندمدت رژیم غذایی پرچرب همراه با فروکتوز موجب افزایش معنادار بیان این ژن در گروه HFD نسبت به گروه شاهد با رژیم نرمال شد ($P=0/001$). در مقابل، مداخله‌های ورزشی و تغذیه‌ای شامل تمرین هوازی (THFD)، پروبیوتیک (PHFD) و ترکیب آن‌ها (TPHFD) توانستند به طور معناداری از میزان بیان HMGB1 در مقایسه با گروه HFD بکاهند ($P=0/001$). این نتایج از نقش تعدیلگر این مداخلات بر مسیرهای التهابی مرتبط با چاقی حمایت می‌کند. (نمودار ۱)

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار شاخص‌های تن‌سنجی در موش‌های گروه‌های مختلف

متغیر	Normal				THFD				PHFD				TPHFD			
	ماه هشتم	ماه ششم	ابتدای دوره	ماه هشتم	ماه ششم	ابتدای دوره	ماه هشتم	ماه ششم	ماه ششم	ابتدای دوره	ماه هشتم	ماه ششم	ماه ششم	ابتدای دوره	ماه هشتم	ماه ششم
وزن (گرم)	۲۶۸/۵±۹/۸	۲۶۸/۸±۸/۱	۱۹۶/۳±۱۰/۳	۳۰۵/۶±۱۳/۲ [†]	۳۴۰/۳±۱۴/۶	۱۹۷/۱±۹/۸	۳۱۱/۱±۱۵/۱ [†]	۳۳۳/۹±۱۰/۱	۱۹۵/۵±۸/۲	۲۹۴/۳±۱۰/۲	۳۶۲/۵±۱۱/۳	۱۹۴/۰±۱۰/۴	۳۰۱/۰±۷/۴ [‡]	۳۴۹/۱±۱۵/۱ [‡]	۱۹۸/۳±۱۳/۷	۱۹۸/۳±۱۳/۷
دور شکم (سانتی‌متر)	۲۰/۹±۰/۵۸	۲۰/۷±۰/۱۸	۱۸/۵±۰/۱۶	۱۹/۶±۰/۱۶ [†]	۲۴/۵±۰/۱۳	۱۹/۵±۰/۱۸	۲۰/۵±۰/۱۸ [†]	۲۲/۶±۰/۱۱	۱۷/۸±۰/۱۲	۲۱/۹±۰/۱۲	۲۳/۸±۰/۱۲	۱۸/۹±۰/۱۵	۲۳/۶±۰/۱۷ [‡]	۲۲/۲±۰/۱۳ [‡]	۱۹/۱±۰/۱۳	۱۹/۱±۰/۱۳
دور سینه (سانتی‌متر)	۱۵/۸±۰/۲۶	۱۴/۶±۰/۵۷	۱۳/۹±۰/۳۸	۱۴/۸±۰/۱۶ [†]	۱۷/۵±۰/۱۶	۱۴/۳±۰/۱۹	۱۴/۵±۰/۱۸ [†]	۱۵/۳±۰/۱۱	۱۳/۷±۰/۲۱	۱۵/۳±۰/۱۶ [†]	۱۶/۸±۰/۱۵	۱۴/۶±۰/۱۳	۱۷/۹±۰/۱۱ [‡]	۱۶/۱±۰/۱۵ [‡]	۱۴/۲±۰/۲۱	۱۴/۲±۰/۲۱
نسبت دور شکم به دور سینه	۱/۳۳±۰/۰۲	۱/۳۳±۰/۰۲	۱/۳۳±۰/۰۲	۱/۳۷±۰/۰۴ [†]	۱/۳۴±۰/۰۸	۱/۳۳±۰/۰۳	۱/۳۴±۰/۰۲ [†]	۱/۵۵±۰/۰۶	۱/۲۶±۰/۰۱	۱/۳۳±۰/۰۲ [†]	۱/۴۲±۰/۰۳	۱/۲۹±۰/۰۳	۱/۳۶±۰/۰۱ [‡]	۱/۴۰±۰/۰۱ [‡]	۱/۳۵±۰/۰۶	۱/۳۵±۰/۰۶
طول بدن (سانتی‌متر)	۲۵/۹±۰/۱۲	۲۵/۱±۰/۷۵	۲۱/۷±۰/۳۴	۲۷/۸±۰/۹۴ [†]	۲۷/۹±۰/۷۱	۲۱/۶±۰/۰۹	۲۶/۲±۰/۰۵ [†]	۲۶/۳±۰/۰۴	۲۲/۵±۰/۰۹	۲۵/۸±۰/۱۲ [†]	۲۵/۸±۰/۱۲	۲۱/۹±۰/۱۵	۲۴/۵±۰/۰۹	۲۴/۱±۰/۱۵	۲۲/۵±۰/۱۳	۲۲/۵±۰/۱۳
شاخص توده بدنی BMI	۰/۴۱±۰/۰۹	۰/۴۱±۰/۰۳	۰/۳۱±۰/۰۲	۰/۵۹±۰/۰۵ [†]	۰/۶۰±۰/۰۲	۰/۵۵±۰/۰۸	۰/۴۵±۰/۰۴ [†]	۰/۶۴±۰/۰۷	۰/۴۶±۰/۰۸	۰/۴۶±۰/۰۸	۰/۴۶±۰/۰۸	۰/۴۰±۰/۰۲	۰/۵۷±۰/۰۵ [‡]	۰/۶۰±۰/۰۲	۰/۴۹±۰/۰۱	۰/۴۹±۰/۰۱
شاخص Lee	۰/۲۶±۰/۰۱	۰/۲۶±۰/۰۱	۰/۲۷±۰/۰۹	۰/۴۴±۰/۰۱ [†]	۰/۳۸±۰/۰۶	۰/۳۵±۰/۰۱	۰/۴۶±۰/۰۵ [†]	۰/۳۷±۰/۰۸	۰/۳۵±۰/۰۲	۰/۳۶±۰/۰۲	۰/۳۸±۰/۰۲	۰/۳۶±۰/۰۵	۰/۳۰±۰/۰۳ [‡]	۰/۳۰±۰/۰۳ [‡]	۰/۳۰±۰/۰۳	۰/۳۰±۰/۰۳

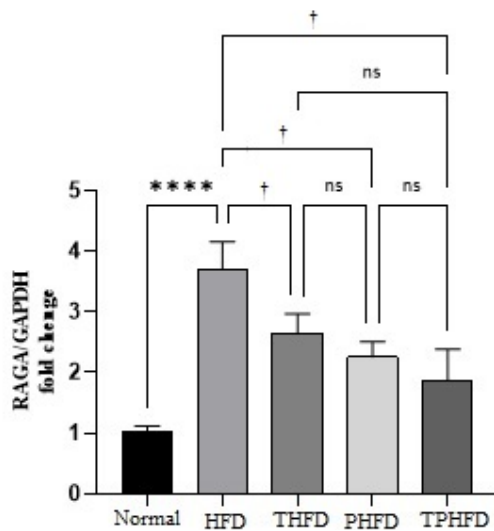
کلیه مقادیر جدول به صورت انحراف استاندارد میانگین می‌باشند. * اختلاف معنی‌دار با گروه رژیم غذایی پرچرب ($P < 0/001$)، † اختلاف معنی‌دار با گروه رژیم غذایی پرچرب همراه با پروبیوتیک (TPHFD)، ‡ گروه شاهد Normal

جدول ۴. میانگین و انحراف معیار پروفایل های لیپیدی، بعد از ۲۴ هفته مصرف غذای پر چرب به همراه فروکتوز در گروه رژیم غذایی پرچرب (۴ سر) و گروه شاهد (۴ سر)

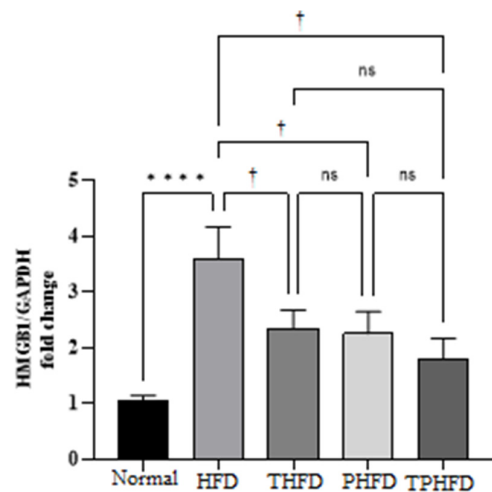
متغیر	گروه	
	Normal	HFD
Chol (میلی گرم در دسی لیتر)	۶۶/۱۱±۰/۰	۱۳۴/۱۵±۰/۱*
Tg (میلی گرم در دسی لیتر)	۷۵/۱۳±۳۳/۰۵	۱۸۵/۱۱±۳/۰۶*
HDL (میلی گرم در دسی لیتر)	۶/۱±۳۷/۴۲	۲/۰±۱۷/۷۴*
LDL (میلی گرم در دسی لیتر)	۳۷/۴±۵/۰۵	۸۶/۴±۷۳/۷۱*

کلیه مقادیر جدول به صورت انحراف استاندارد ± میانگین می باشند. * اختلاف معنی دار با گروه شاهد ($P < 0.05$)

گروه رژیم غذایی پرچرب HFD، گروه شاهد Normal، کلسترول تام Chol، تری گلیسرید Tg، لیپوپروتئین با چگالی بالا HDL و لیپوپروتئین با چگالی کم LDL



نمودار ۲: مقایسه میانگین تغییرات میزان بیان ژن RAGE در موش های گروه های مختلف * اختلاف معنی دار با گروه کنترل ($P < 0.05$) † اختلاف معنی دار با گروه رژیم غذایی پرچرب ($P < 0.05$) گروه رژیم غذایی پرچرب HFD، گروه رژیم غذایی پر چرب و تمرین هوازی THFD، گروه رژیم غذایی پرچرب و پروبیوتیک PHFD، گروه رژیم غذایی پرچرب و تمرین هوازی و پروبیوتیک TPHFD، گروه شاهد Normal



نمودار ۱: مقایسه میانگین تغییرات میزان بیان ژن HMGB1 در موش های گروه های مختلف * اختلاف معنی دار با گروه کنترل ($P < 0.05$) † اختلاف معنی دار با گروه رژیم غذایی پرچرب ($P < 0.05$) گروه رژیم غذایی پرچرب HFD، گروه رژیم غذایی پر چرب و تمرین هوازی THFD، گروه رژیم غذایی پرچرب و پروبیوتیک PHFD، گروه رژیم غذایی پرچرب و تمرین هوازی و پروبیوتیک TPHFD، گروه شاهد Normal

RAGE در بافت چربی احشایی موش های صحرایی نر چاق طراحی شد. نتایج حاصل از این مطالعه، شواهد معناداری از اثربخشی مداخلات مذکور در کاهش التهاب مزمن مرتبط با چاقی فراهم کرد. به طور کلی، داده های به دست آمده نشان داد که رژیم غذایی پر چرب همراه با فروکتوز موجب افزایش چشمگیر در بیان ژن های HMGB1 و RAGE، افزایش شاخص های تن سنجی (از جمله وزن، BMI، شاخص لی و دور شکم) و اختلال در پروفایل لیپیدی می گردد. در مقابل، تمرین هوازی و پروبیوتیک به تنهایی و به ویژه به صورت ترکیبی، اثرات تعدیل کننده معناداری بر این متغیرها اعمال نمودند. مسیر سیگنالینگ HMGB1-RAGE یکی از مسیرهای کلیدی در ایجاد و تداوم التهاب متابولیکی ناشی از چاقی به شمار می رود و به ویژه در بافت چربی احشایی اهمیت بالایی دارد (۱۶). این مسیر نه تنها نقش مهمی در تنظیم پاسخ های ایمنی و التهابی دارد، بلکه با تغییرات متابولیکی مرتبط با چاقی نظیر مقاومت به انسولین، اختلال در عملکرد آدیپوسیت ها و افزایش خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی در ارتباط

بررسی میانگین مقادیر نسبی بیان ژن RAGE نشان داد که مصرف بلندمدت رژیم غذایی پر چرب همراه با فروکتوز، به طور معناداری موجب افزایش بیان این ژن در گروه دریافت کننده رژیم پرچرب (HFD) در مقایسه با گروه کنترل دارای تغذیه نرمال گردید ($P=0.001$). در مقابل، مداخلات متمرکز بر فعالیت ورزشی و تغذیه ای، شامل تمرین هوازی (THFD)، مصرف پروبیوتیک (PHFD) و مداخله ترکیبی آن ها (TPHFD)، منجر به کاهش معنادار سطح بیان ژن RAGE نسبت به گروه HFD شدند ($P=0.001$). این یافته ها حاکی از آن است که مداخلات مذکور می توانند به عنوان عوامل تعدیل کننده مؤثر در کاهش فعال سازی مسیرهای التهابی مرتبط با چاقی ایفای نقش کنند.

بحث

پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر مداخله های تمرین هوازی و مصرف پروبیوتیک، به صورت جداگانه و ترکیبی، بر بیان ژن های HMGB1 و

تمرین هوازی در مهار التهاب ناشی از مسیر HMGB1-RAGE می‌باشد. همچنین، تمرین هوازی می‌تواند از طریق تقویت فعالیت PGC-1 α ، که یک کوفاکتور مهم در تنظیم متابولیسم میتوکندریال و استرس سلولی است، به کاهش پاسخ‌های التهابی در سطح ژن کمک نماید. به علاوه، کاهش چربی احشایی که خود منبعی غنی از سایتو کاین‌های التهابی است، می‌تواند یکی از نتایج مستقیم تمرینات منظم هوازی باشد که به‌طور غیرمستقیم بر بیان ژن‌های التهابی تأثیر گذاشته است (۳۳، ۳۴). در کنار تمرین هوازی در این پژوهش، مصرف پروبیوتیک نیز توانست به‌طور معناداری بیان ژن‌های HMGB1 و RAGE را کاهش دهد. نقش میکروبیوتای روده در تنظیم التهاب سیستمیک به‌ویژه در چاقی، امروزه به‌عنوان یک محور کلیدی در فیزیولوژی متابولیکی شناخته می‌شود. اختلال در ترکیب میکروبی روده موجب افزایش نفوذپذیری اپی‌تلیوم روده و ورود محصولات باکتریایی مانند LPS (لیپوپلی ساکارید) به جریان خون می‌شود که به نوبه خود منجر به فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی و افزایش بیان HMGB1 و RAGE در بافت‌های محیطی می‌شود (۳۵). پروبیوتیک‌ها با اصلاح ترکیب میکروبی، کاهش نفوذپذیری روده و مهار سیگنال‌دهی TLR4 که یکی از مسیرهای فعال‌سازی HMGB1 می‌باشد، می‌توانند پاسخ التهابی را مهار کنند (۳۶). در پژوهش حاضر از پروبیوتیک حاوی باسیلوس کوآگولان^۱ و فیبر FOS استفاده شد. این ترکیب نه تنها موجب کاهش بیان ژن‌های التهابی گردید، بلکه شاخص‌های تن‌سنجی و پروفایل‌های لیپیدی را نیز بهبود بخشید. مطالعه‌ای توسط کائو و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که تجویز پروبیوتیک موجب کاهش سطح سرمی HMGB1 و مهار پاسخ RAGE در مدل‌های حیوانی التهاب گردید (۳۷) که با نتایج این پژوهش مطابقت دارد. یکی از نوآوری‌های این مطالعه، بررسی هم‌زمان اثر تمرین هوازی و پروبیوتیک بود. نتایج نشان داد که مداخله ترکیبی، بیشترین کاهش را در بیان ژن‌های HMGB1 و RAGE نسبت به سایر گروه‌ها داشت. به نظر می‌رسد که اثر هم‌افزایی از تمرکز هم‌زمان بر کاهش توده چربی، کاهش استرس اکسیداتیو، مهار سیگنال‌های التهابی و تنظیم ترکیب میکروبی روده می‌باشد. در واقع، در حالی که تمرین هوازی عمدتاً از طریق مسیرهای متابولیکی و عضلانی اثر می‌گذارد، پروبیوتیک‌ها از طریق محور روده-مغز-جفت چربی عمل می‌کنند و این ترکیب می‌تواند مسیرهای متفاوت ولی مکمل را در کاهش التهاب هدف قرار دهد. پژوهش‌های مشابه نیز بر این اثر هم‌افزایی مداخلات ترکیبی تأکید دارند. برای مثال، در مطالعه‌ای توسط کرونین و همکاران (۲۰۱۷)، ترکیب تمرینات هوازی با مکمل‌های تغذیه‌ای، اثر بهتری در کاهش نشانگرهای التهابی نسبت به هر مداخله به‌تنهایی داشت (۳۸). همچنین مطالعه‌ای در مدل چاقی ناشی از رژیم پرچرب نشان

است (۶، ۱۷). HMGB1 پروتئینی غیرهستونی است که به‌طور طبیعی در هسته سلول‌ها وجود دارد و در تنظیم ساختار کروماتین و رونویسی ژن نقش دارد. با این حال، تحت شرایط استرس سلولی، آسیب بافتی، نکروز، یا تحریک متابولیکی ناشی از چاقی، HMGB1 به فضای خارج سلولی ترشح می‌شود و نقش یک مولکول DAMP یا الگوی ملکولی مرتبط با آسیب را ایفا می‌کند. هنگامی که HMGB1 به محیط خارج سلولی وارد می‌شود، به گیرنده RAGE متصل می‌شود، که این زنجیره‌ای از سیگنال‌های التهابی را فعال می‌کند که مهم‌ترین آن‌ها شامل مسیر NF- κ B و MAPK است (۱۸، ۱۹). این مسیرها موجب افزایش ترشح سیتوکین‌های التهابی مانند: IL-1 β ، MCP-1، IL-6، TNF- α و جذب ماکروفاژها به بافت چربی و تبدیل ماکروفاژهای نوع M2 به M1 (فنوتیپ التهابی) می‌گردد که خود به تشدید التهاب در بافت چربی احشایی کمک می‌کند (۲۰، ۲۱). لذا تحریک پاسخ‌های التهابی سیستمیک می‌تواند زمینه‌ساز ایجاد مقاومت به انسولین، اختلال در هموستاز گلوکز، و پیشرفت بیماری‌هایی نظیر دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی شود (۲۲، ۲۳). مطالعات زیادی این موضوع را مورد بررسی قرار داده اند سونگ، فی و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که در موش‌های چاق، بیان ژن‌های HMGB1 و RAGE در بافت چربی احشایی افزایش یافته و با افزایش سطح TNF- α و IL-6 همبستگی دارد (۶). اندرسون، یو، و تریسی، کی. جی. (۲۰۱۱). نیز تأکید کردند که مهار این مسیر می‌تواند التهاب مزمن را کاهش داده و عوارض متابولیکی ناشی از چاقی را تعدیل کند (۵). همچنین برخی مطالعات استفاده از آنتاگونیست‌های RAGE یا مهار ترشح HMGB1 را به‌عنوان اهداف درمانی جدید در درمان التهاب چاقی پیشنهاد داده‌اند (۶، ۲۴، ۲۵). بنابراین شناسایی، مهار یا تعدیل این مسیر التهابی، می‌تواند رویکردی نوین برای پیشگیری و کنترل عوارض ناشی از چاقی باشد. یافته‌های این پژوهش حاکی از آن بود که تمرین هوازی توانسته است به‌طور معناداری میزان بیان ژن‌های HMGB1 و RAGE را در بافت چربی احشایی کاهش دهد. تمرینات هوازی به‌عنوان یک راهکار غیر دارویی مؤثر در کنترل چاقی و عوارض متابولیکی آن، در مطالعات متعدد مورد تأیید قرار گرفته‌اند (۲۶، ۲۷، ۲۸). مکانیسم‌های متعددی برای اثر ضدالتهابی تمرین پیشنهاد شده است که از جمله آن‌ها می‌توان به کاهش توده چربی، بهبود پروفایل آدیپو کین‌ها، فعال‌سازی مسیر AMPK و تحریک تولید میو کاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 اشاره کرد (۲۹). تمرینات هوازی می‌توانند با کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود حساسیت انسولینی، از آزادسازی HMGB1 از هسته سلول جلوگیری نمایند و در نتیجه فعال‌سازی RAGE را کاهش دهند (۳۰، ۳۱). مطالعه‌ای توسط لیرا و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که تمرین هوازی در موش‌های چاق، موجب کاهش بیان HMGB1 در بافت چربی و مهار فعالیت NF- κ B می‌شود (۳۲). این نتایج با یافته‌های حاضر هم‌راستا هستند و نشان‌دهنده نقش

1. dysbiosis

2. Bacillus coagulans

و فیزیولوژیک مکمل بودن این دو مداخله در بهبود وضعیت التهابی و اکسیداتیو بافت چربی بود. این یافته‌ها بر اهمیت مداخلات غیردارویی در کنترل پیامدهای متابولیکی چاقی تأکید دارد و پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده، اثر ترکیبی تمرین و پروبیوتیک در دوره‌های مداخله طولانی‌تر و با شدت‌های متفاوت مورد بررسی قرار گیرد تا امکان آشکار شدن اثر هم‌افزایی واقعی فراهم گردد.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی است. نگارندگان از همکاری اعضای محترم هیئت علمی و کارشناسان آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز قدردانی می‌نمایند. همچنین پژوهش حاضر فاقد هرگونه حمایت مالی سازمانی می‌باشد.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافع علمی، مالی، سازمانی یا شخصی در ارتباط با انجام این پژوهش و انتشار نتایج آن وجود ندارد.

داد که ترکیب فعالیت بدنی با مداخلات تغذیه‌ای، منجر به کاهش بیشتر در نفوذ ماکروفاژها و سیتوکین‌های التهابی در بافت چربی می‌شود (۳۹). یافته‌های این پژوهش، تأییدی بر نقش کلیدی مسیر HMGB1-RAGE در پاتوفیزیولوژی چاقی و التهاب مزمن ناشی از آن است و نشان می‌دهد که مداخلات غیردارویی می‌توانند از طریق تنظیم بیان ژن‌های این مسیر، تأثیر مثبتی بر سلامت متابولیکی داشته باشند. از منظر کاربردی، ترکیب تمرین هوازی و پروبیوتیک به‌عنوان یک رویکرد چندجانبه، می‌تواند مبنای طراحی راهکارهای پیشگیرانه یا درمانی در جمعیت انسانی مبتلا به چاقی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، نتایج این پژوهش نشان داد که تمرین هوازی و مصرف پروبیوتیک، هر دو به‌صورت مستقل موجب کاهش بیان ژن‌های HMGB1 و RAGE در بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی چاق شدند. اگرچه مداخله ترکیبی (تمرین + پروبیوتیک) کاهش بیشتری در بیان این ژن‌ها ایجاد کرد، این تفاوت در مقایسه با مداخلات منفرد از نظر آماری معنادار نبود. با این وجود، الگوی تغییرات مشاهده‌شده نشان‌دهنده اثر هم‌جهت

References

- [1] Hotamisligil, G.S., *Inflammation and metabolic disorders*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 860–867.
- [2] Gregor, M.F. and G.S. Hotamisligil, *Inflammatory mechanisms in obesity*. Annual review of immunology, 2011. **29**(1): p. 415–445.
- [3] Feng, Z., et al., *Role of RAGE in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance*. Cell Death Discovery, 2021. **7**(1): p. 305.
- [4] Kang, R., et al., *HMGB1 in health and disease*. Molecular aspects of medicine, 2014. **40**: p. 1–116.
- [5] Andersson, U. and K.J. Tracey, *HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection*. Annual review of immunology, 2011. **29**(1): p. 139–162.
- [6] Song, F., et al., *RAGE regulates the metabolic and inflammatory response to high-fat feeding in mice*. Diabetes, 2014. **63**(6): p. 1948–1965.
- [7] Petersen, A.M.W. and B.K. Pedersen, *The anti-inflammatory effect of exercise*. Journal of applied physiology, 2005. **98**(4): p. 1154–1162.
- [8] Fu, P., et al., *Aerobic exercise promotes the functions of brown adipose tissue in obese mice via a mechanism involving COX2 in the VEGF signaling pathway*. Nutrition & Metabolism, 2021. **18**(1): p. 56.
- [9] Lira, V.A., et al., *PGC-1 α regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2010. **299**(2): p. E145–E161.
- [10] Plaza-Díaz, J., et al., *Evidence of the anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics in intestinal chronic diseases*. Nutrients, 2017. **9**(6): p. 555.
- [11] Chen, Y.-Y., et al., *Phyllanthus emblica L. polysaccharides ameliorate colitis via microbiota modulation and dual inhibition of the RAGE/NF- κ B and MAPKs signaling pathways in rats*. International Journal of Biological Macromolecules, 2024. **258**: p. 129043.
- [12] Milton-Laskibar, I., et al., *Gut microbiota induced by pterostilbene and resveratrol in high-fat-high-fructose fed rats: Putative role in steatohepatitis onset*. Nutrients, 2021. **13**(5): p. 1738.
- [13] Gómez-García, I., et al., *Oral Administration of an Opuntia ficus-indica Fruit Extract Induces Changes in Gut Microbiota Composition: Relationship with Its Anti-Obesity and Anti-Steatotic Effects in Rats Fed a High-Fat High-Fructose Diet*. Foods, 2025. **14**(16): p. 2891.
- [14] Rocha-Rodrigues, S., et al., *Effects of physical exercise on myokines expression and brown adipose-like phenotype modulation in rats fed a high-fat diet*. Life sciences, 2016. **165**: p. 100–108.
- [15] Livak, K.J. and T.D. Schmittgen, *Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the*

- 2- *ΔACT* method. methods, 2001. **25**(4): p. 402–408.
- [16] Feng, Z., L. Zhu, and J. Wu, *RAGE signalling in obesity and diabetes: focus on the adipose tissue macrophage*. Adipocyte, 2020. **9**(1): p. 563–566.
- [17] Vianello, E., et al., *The advanced glycation end-products (AGE)–receptor for AGE system (RAGE): An inflammatory pathway linking obesity and cardiovascular diseases*. International Journal of Molecular Sciences, 2025. **26**(8): p. 3707.
- [18] Zhang, J., et al., *HMGB1, an innate alarmin, plays a critical role in chronic inflammation of adipose tissue in obesity*. Molecular and cellular endocrinology, 2017. **454**: p. 103–111.
- [19] Guzmán-Ruiz, R., et al., *Alarmin high-mobility group B1 (HMGB1) is regulated in human adipocytes in insulin resistance and influences insulin secretion in β-cells*. International journal of obesity, 2014. **38**(12): p. 1545–1554.
- [20] Chylikova, J., et al., *M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2018. **162**(2): p. 79–82.
- [21] Li, X., et al., *Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases*. Frontiers in Immunology, 2023. **14**: p. 1153915.
- [22] Wu, H. and C.M. Ballantyne, *Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity*. Circulation research, 2020. **126**(11): p. 1549–1564.
- [23] Zatterale, F., et al., *Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes*. Frontiers in physiology, 2020. **10**: p. 1607.
- [24] Wilson, R.A., et al., *Pharmacological antagonism of receptor for advanced glycation end products signaling promotes thermogenesis, healthful body mass and composition, and metabolism in mice*. Obesity, 2023. **31**(7): p. 1825–1843.
- [25] Ishii, Y., et al., *Synthesized HMGB1 peptide prevents the progression of inflammation, steatosis, fibrosis, and tumor occurrence in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model*. Hepatology Research, 2022. **52**(12): p. 985–997.
- [26] Guo, Q., et al., *Aerobic Exercise Prevents High-Fat-Diet-Induced Adipose Tissue Dysfunction in Male Mice*. Nutrients, 2024. **16**(20): p. 3451.
- [27] Han, X., et al., *Aerobic exercise ameliorates insulin resistance in C57BL/6 J mice via activating Sestrin3*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2023. **1869**(1): p. 166568.
- [28] Guo, Y., et al., *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**: p. 1405094.
- [29] Pedersen, B.K. and M.A. Febbraio, *Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6*. Physiological reviews, 2008.
- [30] Bravo, G.M., et al., *High-Intensity Interval Training Decreases Circulating HMGB1 in Individuals with Insulin Resistance; Plasma Lipidomics Identifies Associated Cardiometabolic Benefits*. bioRxiv, 2024: p. 2024.08.21.608998.
- [31] Li, N., et al., *Aerobic exercise prevents chronic inflammation and insulin resistance in skeletal muscle of high-fat diet mice*. Nutrients, 2022. **14**(18): p. 3730.
- [32] Lira, F.S.d., et al., *Exercise training decreases adipose tissue inflammation in cachectic rats*. Hormone and Metabolic Research, 2012. **44**(02): p. 91–98.
- [33] Guo, Y., et al., *Depot-specific adaption of adipose tissue for different exercise approaches in high-fat diet/streptozocin-induced diabetic mice*. Frontiers in physiology, 2023. **14**: p. 1189528.
- [34] de Sousa Neto, I.V., et al., *Pleiotropic and multi-systemic actions of physical exercise on PGC-1α signaling during the aging process*. Ageing research reviews, 2023. **87**: p. 101935.
- [35] Zhao, L., *The gut microbiota and obesity: from correlation to causality*. Nature Reviews Microbiology, 2013. **11**(9): p. 639–647.
- [36] Hemarajata, P. and J. Versalovic, *Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation*. Therapeutic advances in gastroenterology, 2013. **6**(1): p. 39–51.
- [37] Cao, Z., et al., *Luteolin attenuates APEC-induced oxidative stress and inflammation via inhibiting the HMGB1/TLR4/NF-κB signal axis in the ileum of chicks*. Animals, 2022. **13**(1): p. 83.
- [38] Cronin, O., et al., *The effect of exercise interventions on inflammatory biomarkers in healthy, physically inactive subjects: a systematic review*. QJM: An International Journal of Medicine, 2017. **110**(10): p. 629–637.
- [39] Rocha-Rodrigues, S., et al., *Impact of physical exercise on visceral adipose tissue fatty acid profile and inflammation in response to a high-fat diet regimen*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2017. **87**: p. 114–124.
