

## تأثیر یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی با شدت بالا بر شاخص هایپوکسی و التهاب در بافت چربی موش های چاق نر ویستار

### مریم نورشاهی<sup>۱</sup>، نازنین ابوذری<sup>۲</sup>، فریبا خداقلی<sup>۳</sup>

۱. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی

۲. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی\*

۳. دانشیار مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۲۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۴/۲۸

#### چکیده

هدف از انجام این تحقیق بررسی تأثیر یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی با شدت بالا بر سطوح HIF-1 $\alpha$  و TNF- $\alpha$  در بافت چربی موش های چاق نر ویستار بود. آزمودنی ها شامل ۳۰ سر موش ۱۶ هفته ای چاق بود که به مدت هشت هفته از رژیم پرچرب استفاده کرده بودند. آزمون وامانده ساز پیش بین حداکثر اکسیژن مصرفی برای تعیین شدت فعالیت انجام شد. سپس حیوانات به گروه های کنترل، فعالیت تداومی و HIIIE تقسیم شدند. فعالیت HIIIE شامل پنج وهله دو دقیقه ای با شدت  $vVO_{2max}$  ۱۰۰٪ که به وسیله چهار وهله دو دقیقه ای با شدت  $vVO_{2max}$  ۳۰٪ از هم جدا شده بودند. فعالیت تداومی شامل دویدن با شدت  $vVO_{2max}$  ۶۵٪ بود و زمان دویدن بر اساس میزان جابه جایی در گروه تناوبی با شدت بالا محاسبه شد. مقادیر پروتئین توسط روش وسترن بلات در بافت چربی احشایی و زیربوستی اندازه گیری و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS انجام شد. میزان پروتئین HIF-1 $\alpha$  در چربی احشایی گروه تداومی نسبت به کنترل، ۳۳/۵٪ و در گروه HIIIE ۴۵٪ کاهش معنی دار داشت ( $P < 0.001$ ). همچنین میزان پروتئین TNF- $\alpha$  در هر دو گروه تجربی نسبت به کنترل کاهش داشت و کاهش در گروه تداومی نسبت به HIIIE به طور معنی دار بیشتر بود ( $P < 0.001$ ). با توجه به نتایج می توان گفت فعالیت ورزشی، به ویژه HIIIE که انجام آن برای افراد چاق سخت یا خطرناک به نظر می آید، احتمالاً منجر به افزایش هایپوکسی و التهاب بافت چربی نشده و احتمال افزایش التهاب سیستمی و مشکلات به دنبال آن را در یک جلسه فعالیت ورزشی شدید رد می کند.

**واژگان کلیدی:** هوازی تداومی، اینتروال، فاکتور القاء کننده هایپوکسی<sup>۱</sup>، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا، چاقی

## مقدمه

فقدان فعالیت بدنی کافی و چاقی، یک بیماری همه گیر در سراسر جهان ایجاد کرده و هزینه‌های فراوان بر نظام سلامتی کشورها تحمیل کرده است. شیوع چاقی در طول نیمه دوم قرن اخیر، بافت چربی را در مرکز توجه تحقیقات قرار داده است. مطالعه‌ای در سال ۱۳۷۹ در تهران انجام شد و گزارش کرد ۳٪ افراد چاقی شدید و ۵۲٪ دارای شاخص توده بدنی<sup>۱</sup> بالاتر از حد طبیعی بوده‌اند(۱). گسترش بافت چربی در نتیجه هایپرتروفی و هایپرپلازی ادیپوسیت‌ها اتفاق می‌افتد. از طرفی برای فراهم شدن رشد بافت چربی با غذا و اکسیژن، عروق از طریق افزایش سایز و یا تعداد رگ‌های خونی پاسخ می‌دهند. در افراد چاق افزایش بافت چربی سریع و بدون رشد عروق متناسب با آن اتفاق می‌افتد که این منجر به اختلال در اکسیژن‌رسانی مناسب به ادیپوسیت می‌شود. مکانیسم این اختلال عدم توانایی اکسیژن برای نفوذ کامل به داخل سلول چربی است، زیرا اکسیژن تنها تا فاصله ۱۰۰ میکرومتر می‌تواند نفوذ کند، این در حالی است که قطر ادیپوسیت‌ها در افراد چاق بین ۱۵۰-۲۰۰ میکرومتر است. این اختلال در نهایت ممکن است منجر به هایپوکسی و عدم عملکرد بافت شود (۲). علل احتمالی هایپوکسی در بافت چربی ممکن است شامل کاهش جریان خون، کاهش چگالی مویرگی، افزایش انقباض عروق، کاهش تزریق عروقی و افزایش سایز ادیپوسیت باشد (۴). فاکتور القاء کننده هایپوکسی-<sup>۲۱</sup> از یک زیر واحد اکسیژن-تنظیمی به نام HIF-1 $\alpha$  و یک زیر واحد ویژه به نام HIF-1 $\beta$  تشکیل شده است. زیر واحد  $\beta$  به سطوح اکسیژن حساس نیست در حالی که زیر واحد  $\alpha$  به عنوان عامل حسگر اکسیژن سلولی شناخته می‌شود. HIF-1 $\alpha$  به طور مداوم در حضور اکسیژن سنتز می‌شود و از طریق سیستم پروتئوزومی به سرعت از بین می‌رود (۵). فعالیت فاکتور رونویسی HIF-1 $\alpha$  در هنگام چاقی در بافت چربی افزایش پیدا می‌کند و در التهاب مزمن هنگام چاقی شرکت می‌کند (۶). عنوان شده است که هایپوکسی یک فاکتور خطرزا برای التهاب مزمن در چاقی است زیرا هایپوکسی سلولی منجر به تصفیه ماکروفاژها به سمت بافت چربی می‌شود که توانایی برای تولید پروتئین‌های التهابی را افزایش می‌دهد. به عنوان نتیجه منطقی بافت چربی در افراد چاق میزان بیشتری از پروتئین‌های التهابی شامل: TNF- $\alpha$ ، IL-6 و ICAM نسبت به افراد لاغر تولید می‌کند. این پروتئین‌های التهابی می‌توانند به داخل گردش خون آزاد شوند و باعث التهاب درجه پایین شوند (۷). از بین فاکتورهای التهابی متعددی که در روند چاقی درگیر هستند به نظر می‌رسد که TNF- $\alpha$  نقش مهم‌تری را بازی می‌کند. نشان داده شده است که TNF- $\alpha$  ترشح و فعالیت سایر سایتوکاین‌ها را کنترل و هماهنگ می‌کند، همچنین بیان و سنتز پروتئین آن در بافت چربی حیوانات چاق افزایش می‌یابد (۸).

1. Body Mass Index (BMI)

2. Hypoxia Inducible Factor -1alpha (HIF-1 $\alpha$ )

فعالیت بدنی به عنوان درمان غیردارویی چاقی معرفی می‌شود و تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که فعالیت جسمانی یک محرک کلیدی برای کاهش توده چربی، حفظ و یا افزایش توده بدون چربی است (۹-۱۱). از میان انواع مدل‌های تمرینی برای کاهش وزن تمرینات تداومی و اخیراً تمرینات تناوبی با شدت بالا<sup>۱</sup> مورد توجه تحقیقات بوده است. نشان داده شده است که تمرینات منظم تداومی با شدت متوسط آثار قابل توجهی در زمینه سلامتی فراهم می‌کند (۱۲) از طرفی تمرینات تناوبی با شدت بالا دارای این پتانسیل هستند که به شیوه‌ای مقرون به صرفه از نظر زمان، فوایدی را در زمینه سلامتی فراهم آورند. نشان داده شده است که زمان صرف شده برای رسیدن به فواید قلبی-عروقی و متابولیکی ناشی از سازگاری به تمرین، از طریق تمرینات تناوبی با شدت بالا در حدود ۶۰-۵۰٪ زمان صرف شده در تمرینات تداومی هوازی است (۱۳).

از مسائل مهم در زمینه ارتباط بافت چربی با ورزش، نحوه توزیع جریان خون در حین ورزش است. این مطلب هنوز به طور قطعی مشخص نیست که آیا جریان خون بافت چربی به موازات افزایش شدت فعالیت و بسیج چربی آزاد افزایش می‌یابد یا نه؟ این فرضیه ارائه شده که فعالیت‌های بسیار شدید منجر به انقباض عروق ناشی از کاتوکولامین‌ها و متعاقب آن کاهش در جریان خون بافت چربی می‌شوند و این امر، کاهش بسیج چربی‌های آزاد از بافت چربی را در شدت‌های بالای ورزش توجیه می‌کند. این تغییر منجر به حفظ جریان خون عضلات فعال می‌شود (۱۴). نتایج تحقیقی نشان داد که جریان خون بافت چربی شکمی در حین فعالیت هوازی دوچرخه با شدت ۵۰٪ حداکثر ظرفیت هوازی به مدت ۶۰ دقیقه، نسبت به حالت استراحت افزایش داشت (۱۵). فعالیت ورزشی با شدت متوسط جریان خون به بافت چربی را دو برابر می‌کند در حالی که منجر به افزایش ۱۰ برابری در جریان خون عضلات فعال می‌شود (۱۶). از طرفی گروه دیگری از محققان برون‌ده قلبی و جریان خون اکثر بافت‌ها را در میمون‌های جوان نر به دنبال یک فعالیت پویا در پا سنجیدند. بعد از گذشت ۲ دقیقه از فعالیت در جریان خون عضلات تحت فعالیت در پا و میوکارد افزایش دیده شد. همچنین جریان خون پوست تنه و اندام‌ها و بافت چربی کاهش معنی‌دار یافت (۱۷). متأسفانه این تحقیقات از لحاظ اجرایی دارای محدودیت هستند و تلاش‌های کمی برای تعیین جریان خون بافت چربی در طول فعالیت‌های شدید وجود داشته است و این تحقیقات عموماً به صورتی انجام گرفته است که تنها یک عضو فعالیت داشته است بنابراین انتظار می‌رود حین فعالیتی که کل بدن درگیر می‌شود جریان خون بافت چربی، به‌ویژه بافت چربی احشایی بیشتر دست‌خوش تغییرات شود و میزان اکسیژن‌رسانی و فعالیت‌های التهابی را تحت تأثیر قرار دهد. از طرف دیگر با وجود اینکه شواهد نشان می‌دهند که فعالیت جسمانی منظم به طور معکوس با التهاب سیستمیک با درجه پایین در ارتباط است و منجر

## 1. High Intensity Interval Training (HIIT)

به افزایش مقاومت در برابر عفونت می‌شود، فعالیت شدید ممکن است منجر به یک التهاب سیستمیک خفیف و گذرا و افزایش سطوح سایتوکاین‌ها شود که این اثر سوء، به شدت و مدت فعالیت ورزشی ارتباط دارد. همچنین پس از فعالیت طولانی مدت و شدید جسمی، عملکرد سیستم ایمنی برای چند ساعت مختل می‌شود. گروهی از محققان نشان دادند که در حین فعالیت ورزشی و پس از آن میزان فاکتورهای التهابی در خون افزایش می‌یابد (۱۸). از سوی دیگر اگرچه افزایش فاکتورهای ضدالتهابی، منجر به کاهش میزان و مدت زمان التهاب می‌شود، میزان افزایش فاکتورهای التهابی ارتباط مستقیمی با شدت و مدت فعالیت ورزشی دارد و نشان داده شده است که فعالیت شدید منجر به افزایش دو برابری در TNF- $\alpha$  و افزایش ۵۰ برابری در IL-6 شده است (۱۹، ۲۰). با توجه به این مطالب به نظر می‌رسد فعالیتی مانند HIIE که از شدت بالایی برخوردار است و احتمالاً میزان جریان خون در بافت چربی حین ورزش در آن کمتر است، تغییرات هایپوکسی و التهابی متفاوتی را ایجاد کند.

بنابراین با توجه به این که تحقیقات بیشتر اثر تمرین طولانی مدت بر تغییرات التهابی را مورد بررسی قرار داده‌اند و اثر یک جلسه فعالیت بر میزان تغییرات اکسیژن، ایجاد هایپوکسی، التهاب متعاقب آن و خطرات احتمالی این موقعیت برای فرد چاق مستعد از نظر دور مانده است، ضروری به نظر می‌رسد تا با اندازه‌گیری HIF-1 $\alpha$  به عنوان شاخص کمبود اکسیژن در بافت چربی و TNF- $\alpha$  به عنوان شاخصی برای تغییرات التهابی در بافت چربی زیرپوستی و احشایی به دنبال یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی با شدت بالا (HIIE) در موش‌های چاق نر ویستار، تحقیقی به منظور روشن‌سازی این امر انجام شود.

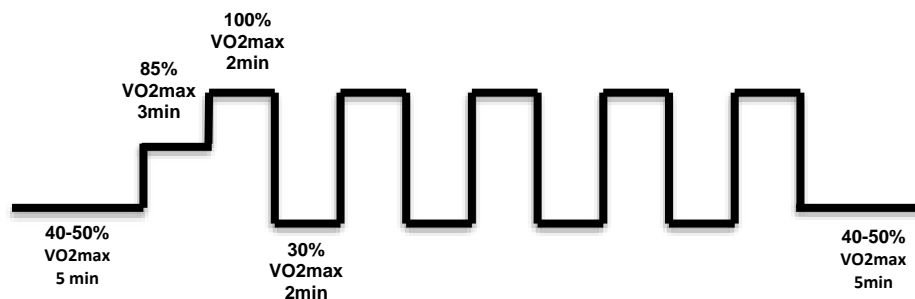
## روش پژوهش

جامعه آماری در این پژوهش شامل ۴۵ سر موش نر از نژاد ویستار بود که از هشت هفته‌گی وارد این تحقیق شدند. موش‌ها از مرکز تحقیقات گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی تهیه و پس از تقسیم‌بندی در گروه‌های پنج‌تایی، در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات و در محیطی با میانگین دمای  $22 \pm 1/4$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت  $4 \pm 55\%$  و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ نگه‌داری شدند. سپس به مدت هشت هفته با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند (۲۴-۲۱). قد، وزن بدن و وزن غذا به صورت هفتگی محاسبه شد. از پایان هفته ششم موش‌ها به مدت دو هفته با تردمیل آشنا شدند. پس از پایان هشت هفته رژیم غذایی پرچرب، حیواناتی که شاخص توده بدنی آنها بیشتر از  $0/68$  گرم بر مجذور سانتی متر بود، ۳۰ سر موش ۱۶ هفته‌ای بودند که به منظور انجام پروتکل انتخاب شدند (۲۵). رژیم غذایی پرچرب شامل ۲۰٪ کل رژیم روزانه چربی و ۸۰٪ پلیت عادی بود. از ۲۰٪ چربی استفاده شده در پلیت ۸۰٪ آن روغن حیوانی و ۲۰٪ آن روغن گیاهی بود. برای کم کردن بوی چربی غذا، به مخلوط حاصل وانیل بدون شکر اضافه شد. انرژی حاصل از غذای پایه موش معادل (۳/۵۷)

کیلوکالری / گرم) و انرژی حاصل از غذای جدید معادل (۴/۶۹ کیلوکالری / گرم) بود (انرژی رژیم غذایی برای القاء چاقی در رت‌ها معمولاً بین ۳/۷ کیلوکالری / گرم تا ۵/۴ کیلوکالری / گرم است (۲۶)). پس از انجام یک دوره یک ماهه آزمایشی برای رژیم غذایی پرچرب، نهایتاً رژیم پرچرب با درصد‌های ذکر شده به منظور استفاده در این تحقیق برای حیوانات تهیه شد. آزمون فعالیت وامانده‌ساز به منظور تعیین حداکثر اکسیژن مصرفی انجام شد که شامل ۱۰ مرحله سه دقیقه‌ای بود. سرعت در مرحله اول ۰/۳ متر بر دقیقه بود و در مراحل بعدی ۰/۳ متر به سرعت نوارگردان اضافه شد و شیب تردمیل در همه مراحل صفر بود. در هر مرحله از آزمون که حیوان دیگر قادر به ادامه کار نبود، سرعت در آن مرحله معادل سرعت حیوان در حداکثر اکسیژن مصرفی در نظر گرفته شد (۲۷).

بعد از گذشت ۲۴ ساعت از آزمون حداکثر اکسیژن مصرفی، گروه‌های تجربی فعالیت تداومی و HIIE را انجام دادند. لازم به ذکر است که حیوانات در طی این ۲۴ ساعت از غذای پرچرب استفاده نکردند. برای فعالیت HIIE ابتدا موش‌ها با سرعت ۱۳-۱۶ متر / دقیقه (معادل ۵۰-۴۰٪  $VO_{2max}$ ) به مدت پنج دقیقه گرم کردند. بعد از آن مرحله آماده‌سازی برای ورود به ست‌های تناوبی با شدت بالا، به مدت سه دقیقه با سرعت ۱۷-۲۱ متر / دقیقه (معادل ۸۵٪  $VO_{2max}$ ) دویدند. مرحله بعد ست‌های اینتروال شامل پنج ست دو دقیقه‌ای با سرعت ۲۵-۲۰ متر / دقیقه (معادل ۱۰۰٪  $VO_{2max}$ ) و چهار ست با سرعت ۶-۷ متر / دقیقه (معادل ۳۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی) بود که به صورت تناوبی قرار گرفتند (۲۸). در انتها حیوانات با سرعت ۵۰-۴۰٪  $VO_{2max}$  به مدت پنج دقیقه سرد کردند (شکل ۱). در گروه تمرین تداومی شدت فعالیت برابر با سرعتی معادل ۶۵٪  $VO_{2max}$  بود و مدت زمان دویدن بر اساس میزان جابجایی در گروه HIIE محاسبه شد (بین ۱۶-۱۹ دقیقه). به این صورت که جابجایی‌ها در زمان سرد کردن و گرم کردن از مسافت کل کم شد و مسافت جابجا شده در هر نه ست اصلی با شدت بالا و پایین محاسبه و با توجه به سرعت مورد نظر (معادل ۶۵٪  $VO_{2max}$ ) زمان برای پروتکل تداومی مشخص شد.

بلافاصله پس از انجام پروتکل تحقیق موش‌ها بیهوش، تشریح و بافت‌برداری شدند. بافت چربی احشایی از چربی بین صفاقی و بافت چربی زیرپوستی از سمت راست شکم و قسمت پایینی ناف نزدیک به کشاله ران برداشته شد. برای تعیین مقادیر پروتئین  $HIF-1\alpha$  و  $TNF-\alpha$  از روش وسترن بلات و برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و روش آماری تحلیل واریانس یک سویه استفاده شد.



شکل ۱. پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا

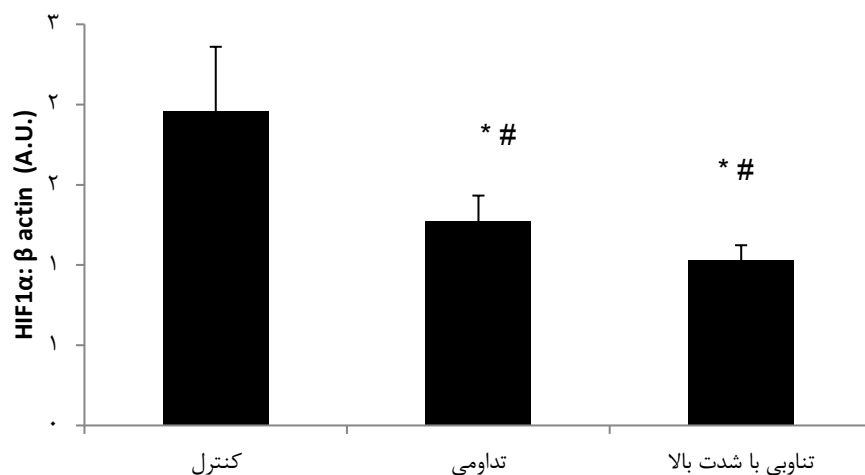
جدول ۱- میانگین و انحراف معیار وزن آزمودنی‌ها (گرم)

هفته	نمونه	میانگین	انحراف استاندارد
هفته هشتم	۸	۲۰۹/۸۲	۸/۴۰
هفته نهم	۸	۲۱۰/۰۵	۸/۱۷
هفته دهم	۸	۲۲۹/۰۵	۷/۲۸
هفته یازدهم	۸	۲۴۷/۰۰	۱۰/۳۲
هفته دوازدهم	۸	۲۶۲/۶۱	۱۲/۸۲
هفته سیزدهم	۸	۲۷۶/۲۰	۱۰/۹۷
هفته چهاردهم	۸	۲۹۱/۰۵	۱۳/۲۸
هفته پانزدهم	۸	۳۰۵/۵۹	۱۰/۰۰
هفته شانزدهم	۸	۳۲۰/۲۶	۱۴/۹۸

## نتایج

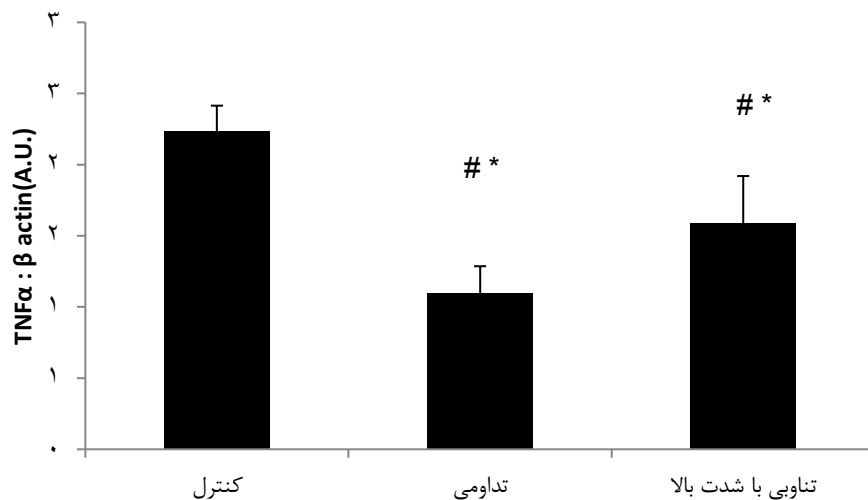
نتایج تجزیه و تحلیل آماری حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک سویه نشان داد که میان سطوح HIF-1 $\alpha$  در بافت چربی احشایی موش‌های چاق در بین سه گروه تحقیق تفاوت معنادار وجود دارد ( $F_{2,6}=10.569$  و  $P=0.011$ ). با مراجعه به نتایج آزمون تعقیبی مشخص شد که سطوح HIF-1 $\alpha$  در گروه‌های فعالیت ورزشی نسبت به گروه کنترل کاهش داشت ( $P=0.000$ ) و میزان کاهش در گروه HIIIE نسبت به تداومی بیشتر بود ( $P=0.000$ ) و یک جلسه فعالیت تداومی یا HIIIE بر سطوح HIF-1 $\alpha$  در بافت چربی احشایی موش‌های چاق تأثیر دارد (شکل ۲).

نتایج تجزیه و تحلیل آماری حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک سویه نشان داد که میان سطوح TNF- $\alpha$  در بافت چربی احشایی موش‌های چاق در بین سه گروه تحقیق تفاوت معنادار وجود دارد (P = 0.004 و  $F_{2,6} = 16.376$ ). با مراجعه به نتایج آزمون تعقیبی مشخص شد که بین گروه کنترل و گروه‌های فعالیت ورزشی (P=0.000) و همچنین بین گروه فعالیت تداومی و HIIIE (P=0.000) تفاوت معنادار وجود دارد و یک جلسه فعالیت تداومی یا HIIIE منجر به کاهش سطوح TNF- $\alpha$  در بافت چربی احشایی موش‌های چاق شد. همچنین میزان کاهش در گروه تداومی بیشتر از HIIIE بود (شکل ۳). سطوح HIF-1 $\alpha$  و TNF- $\alpha$  در بافت چربی زیرپوستی در تحقیق حاضر قابل اندازه‌گیری نبود که ممکن است ناشی از خطای نمونه‌برداری و یا غلظت بسیار پایین این پروتئین‌ها در بافت چربی زیرپوستی حیوانات در این تحقیق باشد.



شکل ۲- میانگین و انحراف معیار پروتئین HIF-1 $\alpha$  در چربی احشایی موش‌های چاق

\* نشان دهنده تفاوت گروه‌ها با گروه کنترل و # نشان دهنده تفاوت دو گروه تجربی با هم است (P<0.05)



شکل ۳- میانگین و انحراف معیار پروتئین TNF- $\alpha$  در چربی احشایی موش های چاق

\* نشان دهنده تفاوت گروه‌ها با گروه کنترل و # نشان دهنده تفاوت دو گروه تجربی با هم است ( $P < 0.05$ )

### بحث و نتیجه‌گیری

هدف از انجام تحقیق حاضر بررسی تأثیر یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی با شدت بالا بر سطوح TNF- $\alpha$  و HIF-1 $\alpha$  در بافت چربی موش‌های چاق نر نژاد ویستار بود. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سطوح HIF-1 $\alpha$  در بافت چربی احشایی در گروه فعالیت تداومی ۳۳/۵٪ و در گروه فعالیت تناوبی با شدت بالا ۴۵٪ در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. کاهش میزان HIF-1 $\alpha$  در این تحقیق احتمالاً نشان‌دهنده خون‌رسانی کافی به بافت چربی هنگام فعالیت و بلافاصله بعد از فعالیت حاد است. نتایج پژوهش حاضر با نتایج تحقیقات هینونن و همکاران (۲۰۱۲ و ۲۰۱۴) و استالکنت و همکاران (۲۰۰۷) همسو است. این تحقیقات نیز نشان دادند که به دنبال فعالیت ورزشی جریان خون بافت چربی زیرپوستی در نزدیکی عضلات فعال افزایش می‌یابد (۲۹-۳۱). همچنین جیانگ پینگ‌یه در تحقیقی عنوان کرد که جریان خون بافت چربی حین استرسی مانند ورزش افزایش پیدا می‌کند (۴). از طرفی هوهیمر و همکاران (۱۹۸۳) و رومین و همکاران (۱۹۹۳) نشان دادند که جریان خون بافت چربی در نتیجه فعالیت ورزشی کاهش می‌یابد (۱۷، ۳۲) که با نتایج پژوهش حاضر ناهمسو است. هرچند نتایج تحقیق حاضر در بافت چربی احشایی بوده است و پژوهش‌های گذشته چربی زیرپوستی را مد نظر داشته‌اند، همچنین تحقیقات یاد شده به طور مستقیم جریان خون بافت چربی را اندازه‌گیری کرده‌اند. با توجه به نتایج به‌دست آمده از این تحقیق و کاهش HIF-1 $\alpha$  به عنوان شاخص کاهش اکسیژن



می‌توان گفت که احتمالاً جریان خون بافت چربی احشایی به دنبال یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی با شدت بالا افزایش یافته است که با افزایش اکسیژن‌رسانی به ادیپوسیت منجر به یوبیکوتینه شدن و تجزیه HIF-1 $\alpha$  توسط پروتئوزوم پروتئولیز 26s شده است (۶, ۲۱). گفته شد که جریان خون بافت چربی حین استرسی مانند ورزش افزایش پیدا می‌کند پس با افزایش جریان خون بافت چربی در گروه فعالیت تناوبی با شدت بالا که شدت زیادی دارد و احتمالاً خون‌رسانی به آن به علت تولید گرما بیشتر است (۲۹) هایپوکسی کمتر رخ داده و در گروه کنترل که فعالیت بدنی انجام نداده‌اند هایپوکسی به علت سلول‌های چربی هایپرتروفی شده بیشتر است (۳۳). از طرفی به نظر می‌رسد که اثرات تمرین ورزشی بر متابولیسم انرژی در مصرف اکسیژن پس از ورزش توسط شدت تمرین تحت تأثیر قرار می‌گیرد و تمرین شدیدتر منجر به افزایش مصرف اکسیژن پس از فعالیت ورزشی می‌شود (۳۴). در نتیجه احتمالاً جریان خون برای اکسیژن‌رسانی بیشتر، در فعالیت تناوبی با شدت بالا که در پژوهش حاضر به کار رفته است بیشتر خواهد بود که کمتر بودن سطوح HIF-1 $\alpha$  در گروه HIIE را در مقایسه با فعالیت تداومی توجیه می‌کند.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد TNF- $\alpha$  در بافت چربی احشایی به دنبال یک جلسه فعالیت تداومی و HIIE، در هر دو گروه تجربی به ترتیب ۴۸/۵٪ و ۲۷/۵٪ کمتر از گروه کنترل بوده است. نتایج پژوهش حاضر با تحقیق همایی و همکاران (۲۰۱۴)، جنز برون و همکاران (۲۰۰۶)، ملانی لیگیت و همکاران (۲۰۱۲) همسو و با نتایج تریسی بینارد و همکاران (۲۰۱۲) ناهمسو بود. تریسی بینارد و همکاران نشان دادند که میزان التهاب در هیچ یک از گروه‌ها تغییری نکرد. از طرفی میزان VEGF در بافت چربی به عنوان شاخص رگ‌زایی در این تحقیق اندازه‌گیری شده بود که پس از شش هفته مداخله افزایش یافته بود، بنابراین یکی از علت‌های احتمالی برای عدم تغییر فاکتورهای التهابی افزایش رگ‌زایی بافت شناخته شده که یک پاسخ جبرانی برای افزایش التهاب ناشی از چاقی و رژیم پرچرب تلقی می‌شود (۳۵). فرایند رگ‌زایی و افزایش مویرگ در بافت چربی در پاسخ به یک جلسه فعالیت برای کاهش التهاب منطقی به نظر نمی‌رسد و توجیه مناسبی برای کاهش سطوح TNF- $\alpha$  در گروه‌های تجربی این پژوهش نیست. اگرچه مداخله در تحقیق همایی و همکاران علاوه بر تمرین ورزشی، رژیم کم کالری بود، ولی نتایج نشان داد که تمرین ورزشی بر سطوح پروتئین‌های التهابی مؤثر است و منجر به کاهش CRP خون شده است (۳۶). از سوی دیگر جنز برون و همکاران نشان دادند که میزان بیان فاکتورهای التهابی در بافت چربی کاهش یافته است و علت را تغییر در تعداد ماکروفاژهای مستقر در بافت چربی عنوان کردند (۳۷). فعالیت ورزشی در این تحقیق ۱۵ هفته بوده است، این در حالی است که پژوهش حاضر تأثیر یک جلسه فعالیت ورزشی را بررسی کرده است. همچنین تغییر در تعداد ماکروفاژها از آثار تمرین ورزشی است نه فعالیت ورزشی؛ بنابراین تغییر در تعداد ماکروفاژهای مستقر

در بافت چربی نمی‌تواند دلیل متقاعد کننده‌ای برای کاهش التهاب در گروه‌های تجربی در پژوهش حاضر باشد. همچنین ملانی لیگیت و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که با وجود کاهش میزان IL-6 در بافت چربی میزان در گردش آن تغییری نداشته است که احتمالاً به علت عدم تغییر در میزان ترشح آن به داخل خون بوده است (۷). در تحقیق حاضر نیز میزان فاکتور التهابی (TNF- $\alpha$ ) در بافت چربی کاهش یافته است، ولی میزان التهاب در پلاسما اندازه‌گیری نشده است. از طرفی با فرض افزایش جریان خون به بافت چربی این احتمال وجود دارد که التهاب موجود در بافت چربی، ترشح شده و به جریان خون سیستمی منتقل شده باشد که این امر علت کاهش التهاب در هر دو گروه تجربی را توجیه می‌کند. همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که میزان TNF- $\alpha$  در گروه تمرین تناوبی در مقایسه با تمرین تناوبی با شدت بالا به طور معنادار کمتر بوده است. با توجه به این که فعالیت ورزشی منجر به ایجاد وضعیت التهابی حین ورزش شده و این وضعیت با شدت فعالیت ورزشی ارتباط مستقیم دارد، می‌توان احتمال داد که پاسخ التهابی به فعالیت و میزان TNF- $\alpha$  تولید شده، حین فعالیت تناوبی با شدت بالا بیشتر بوده است و جریان خون افزایش یافته به بافت چربی (با وجود بیشتر بودن نسبت به تمرین تناوبی) برای ترشح TNF- $\alpha$  به جریان خون سیستمی، این التهاب بیشتر در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا را جبران نکرده است. همچنین برون جنز و همکاران در تحقیقی عنوان کردند که تمرین طولانی مدت با شدت متوسط به تنهایی تأثیری بر فاکتورهای پیش التهابی ندارد (۳۷). پس دلیل احتمالی دیگر برای پایین تر بودن سطوح TNF- $\alpha$  در گروه فعالیت تناوبی را می‌توان عدم تأثیر فعالیت با شدت متوسط بر فاکتور پیش التهابی TNF- $\alpha$  پیش‌بینی کرد.

تحقیقاتی که جریان خون بافت چربی زیرپوستی را حین فعالیت ورزشی اندازه‌گیری کرده‌اند نشان داده‌اند که جریان خون زیرپوستی در نزدیکی عضلات درگیر در فعالیت افزایش یافته است، در حالی که جریان خون در نواحی عضلات غیرفعال (پای در حال استراحت) تغییری نکرده است (۳۰، ۳۱). بنابر این نتایج انتظار می‌رود جریان خون بافت چربی احشایی که از عضلات درگیر در فعالیت فاصله دارد تغییری نکند یا به علت توزیع مجدد جریان خون کاهش یابد. این در حالی است که نتایج تحقیق حاضر با احتمالات گفته شده مخالف است و جریان خون به بافت چربی احشایی احتمالاً افزایش یافته است. اگرچه ممکن است جریان خون بافت چربی احشایی حین فعالیت ورزشی برای توزیع مجدد جریان خون کاهش یابد، ولی می‌توان احتمال داد که پس از پایان فعالیت، جریان خون برای کاهش التهاب و افزایش برداشت اسید چرب آزاد (که از آثار مفید تمرین ورزشی بر کاهش وزن و وضعیت التهابی موجود در افراد چاق است) به بافت چربی احشایی افزایش یابد.

سطوح HIF-1 $\alpha$  و TNF- $\alpha$  در بافت چربی زیرپوستی در تحقیق حاضر قابل اندازه‌گیری نبود که ممکن است ناشی از خطای نمونه‌برداری و یا غلظت بسیار پایین این پروتئین‌ها در بافت چربی زیرپوستی

حیوانات در این تحقیق باشد. ملانی لیگیت و همکاران در تحقیقی نشان دادند که  $TNF-\alpha$ ،  $IL-10$  و  $MCP-1$  در بافت چربی زیرپوستی قابل مشاهده نبوده است که نشان می‌دهد منبع اصلی التهاب، بافت چربی احشایی است که در تحقیقات دیگر دیده شده است (۷). همچنین محمدعلی و همکاران (۱۹۹۷) عنوان کردند که با وجود ترشح  $IL-6$ ، ترشح  $TNF-\alpha$  در بافت چربی زیرپوستی اتفاق نمی‌افتد و احتمالاً منبع اصلی ترشح  $TNF-\alpha$  بافت چربی احشایی است (۳۸). ولی در زمینه فاکتور  $HIF-1\alpha$  تحقیق مشابهی یافت نشد.

به طور کلی نتایج این پژوهش نشان داد که یک جلسه فعالیت ورزشی تداومی یا تناوبی با شدت بالا منجر به کاهش سطوح  $HIF-1\alpha$  در بافت چربی موش‌های چاق می‌شود. با توجه به روند رو به رشد چاقی در جوامع امروزی و نظر به این که بافت چربی احشایی منبع مهم ترشح ادیپوکاین‌های پیش-التهابی است و کاهش جریان خون و متعاقب آن افزایش هایپوکسی از محرک‌های اصلی ترشح ادیپوکاین‌ها است می‌توان گفت که فعالیت ورزشی، به ویژه فعالیت تناوبی با شدت بالا که انجام آن برای فرد چاق و دارای اضافه وزن سخت و یا خطرناک به نظر می‌آید منجر به افزایش هایپوکسی بافت چربی نشد و احتمال افزایش التهاب سیستمی و مشکلات به دنبال آن را در یک جلسه فعالیت ورزشی شدید در آزمودنی‌های حیوانی رد می‌کند. از طرفی نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سطوح  $TNF-\alpha$  نیز به دنبال یک جلسه تمرین تداومی و تناوبی با شدت بالا در بافت چربی احشایی در گروه‌های فعالیت ورزشی کاهش یافت که تأییدی بر نتایج به دست آمده در مورد سطوح  $HIF-1\alpha$  است. همچنین می‌توان گفت که اگرچه تحقیقات نشان داده‌اند که سازگاری به تمرین ورزشی منجر به کاهش التهاب بافت چربی می‌شود ولی نتایج این پژوهش نشان داد که سطوح التهابی بافت چربی حتی به دنبال یک جلسه فعالیت تداومی و یا تناوبی با شدت بالا در موش‌ها کاهش می‌یابد. بنابراین می‌توان گفت که احتمالاً فعالیت تناوبی با شدت بالا برای فرد چاق یا دارای اضافه وزن، از نظر افزایش سطوح التهابی خطرناک نیست و می‌توان فعالیت ورزشی به شکل تداومی و یا تناوبی با شدت بالا را برای کاهش وزن و التهاب ناشی از چاقی برای افراد مربوطه تجویز کرد. با توجه به کاهش قابل توجه هایپوکسی در گروه تناوبی با شدت بالا و رابطه بسیار قوی بین هایپوکسی و التهاب، احتمالاً این نوع فعالیت موجب انتشار بیشتر جریان خون به بافت چربی پس از فعالیت می‌شود و از این طریق موجب کاهش سطوح التهابی بافت چربی گردد. با این وجود لازم است که تحقیقاتی از این دست، در نمونه‌های انسانی انجام شود تا بتوان نتایج را با اطمینان بیشتری تعمیم داد.

**پیام مقاله:** پژوهش حاضر نشان داد که یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی با شدت بالا منجر به کاهش هایپوکسی و التهاب در بافت چربی موش‌های چاق می‌شود که بیانگر آثار مثبت فعالیت بر بافت چربی است. با توجه به اهمیت التهاب در افراد چاق و از طرفی رواج اشکال تمرینی جدید از این دست بررسی سایر جنبه‌های فیزیولوژیکی آن نیز ضروری به نظر می‌آید.

### منابع

1. Ardeshir Larijani MB, Ghaneie M, Khalegh Nejjhad, Baradar Jalili R. The study of body mass index in a selected population of Iran in 1379. SID. 1380 summer;3. (In persian).
2. Cullberg KB, Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Effect of weight loss and exercise on angiogenic factors in the circulation and in adipose tissue in obese subjects. *Obesity*. 2013;21(3):454-60.
3. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiological Reviews*. 2013;93(1):1-21.
4. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *International Journal of Obesity*. 2008;33(1):54-66.
5. Ohno H, Shirato K, Sakurai T, Ogasawara J, Sumitani Y, Sato S, et al. Effect of exercise on HIF-1 and VEGF signaling. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2012; 1(1):5-16.
6. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1 $\alpha$  activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011;300(5):E877-E85.
7. Leggate M, Carter WG, Evans MJ, Vennard RA, Sribala-Sundaram S, Nimmo MA. Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. *Journal of Applied Physiology*. 2012;112(8):1353-60.
8. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity research*. 2003;11(4):525-31.
9. Ballor DL, Poehlman ET. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1994;18(1):35-4.
10. Stiegler P, Cunliffe A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Medicine*. 2006;36(3):239-62.
11. Millstein RA. Measuring outcomes in adult weight loss studies that include diet and physical activity: a systematic review. *Journal of nutrition and metabolism*. 2014;2014.

12. Swain DP, Franklin BA. VO<sub>2</sub> reserve and the minimal intensity for improving cardiorespiratory fitness. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2002; 34(1):7-15.
13. Keating SE, Machan EA, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, Caterson ID, et al. Continuous exercise but not high intensity interval training improves fat distribution in overweight adults. *Journal of obesity*. 2014;2014
14. Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiological reviews*. 2012;92(1):157-91.
15. Racette SB, Coppack SW, Landt M, Klein S. Leptin Production during Moderate-Intensity Aerobic Exercise 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(7):2275-7.
16. Akbarnejad A, Soori R, Sayyah M, Bigdeli M, Ehteram H, Amirshagghi F. The Comparison of the Effects of Intermittent and Continuous Training Programs on Some Selected Cardiovascular Risk Factors in Obese Young Females. *SPORT BIOSCIENCES*. 2011; 3(9): 77 - 93.(in persian).
17. Hohimer Ar, Rowell L, Smith O, Hales J. Regional distribution of blood flow during mild dynamic leg exercise in the baboon. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1983;55:1173-7.
18. Nielsen H, Secher N, Kappel M, Hanel B, Pedersen B. Lymphocyte, NK and LAK cell responses to maximal exercise. *International journal of sports medicine*. 1996;17(1):60-5.
19. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiological reviews*. 2000;80(3):1055-81.
20. Espersen G, Toft E, Ernst E, Kaalund S. THE RAT. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 1990;98:395-400.
21. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56(4):901-911
22. Svenson K.L. (2004) Identification of Mouse Models of Cardiovascular Disease Using Mutagenesis. In: Ince C. (eds) *The Physiological Genomics of the Critically Ill Mouse*. Basic Science for the Cardiologist, vol 16. Springer, Boston, MA
23. Saidpour A, Kimiagar M, Zahediasl S, Vafa M, Ghasemi A, Abadi A, et al . Effects of high-fat diets based on butter or soybean, olive or fish oil on insulin resistance and plasma desacyl-ghrelin in rats. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2011; 6 (3) :39-48. (in persian).
24. Ghorbanzadeh B, Shahriari A, Fatemi Tabatabaei S.R. Preventive effect of Iranian green and black tea on diet induced obesity in rats. *J.Vet.Res*. 2012; 67(2): 143-148. (in persian).
25. Novelli E, Diniz Y, Galhardi C, Ebaid G, Rodrigues H, Mani F, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals*. 2007;41(1):111-9.
26. Von Diemen V, Trindade EN, Trindade MRM. Experimental model to induce obesity in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2006;21(6):425-9.

27. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhas-De-Castro R, De-Castro Cb, Curi R, Et Al. Aprogram Of Moderate Physical Training For Wistar Rats Based On Maximal Oxygen Consumption. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2007;21(3):751-6.
28. Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MØ, Al-Share QY, Waldum HL, et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. *Cardiovascular research*. 2009;81(4):723-32.
29. Stallknecht B, Dela F, Helge JW. Are blood flow and lipolysis in subcutaneous adipose tissue influenced by contractions in adjacent muscles in humans? *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;292(2):E394-E9.
30. Heinonen I, Kempainen J, Kaskinoro K, Knuuti J, Boushel R, Kalliokoski KK. Capacity and hypoxic response of subcutaneous adipose tissue blood flow in humans. *Circulation Journal*. 2014;78(6):1501-6.
31. Heinonen I, Bucci M, Kempainen J, Knuuti J, Nuutila P, Boushel R, et al. Regulation of subcutaneous adipose tissue blood flow during exercise in humans. *Journal of applied physiology*. 2012;112(6):1059-63.
32. Romijn J, Coyle E, Sidossis L, Gastaldelli A, Horowitz J, Endert E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1993;265(3):380-91.
33. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;293(4):1118-28.
34. Bahr R, Sejersted OM. Effect of intensity of exercise on excess postexercise O<sub>2</sub> consumption. *Metabolism*. 1991;40(8):836-41.
35. Baynard T, Vieira-Potter VJ, Valentine RJ, Woods JA. Exercise training effects on inflammatory gene expression in white adipose tissue of young mice. *Mediators of inflammation*. 2012;2012.
36. Homae HM, Moradi L, Azarbayjani MA, Peeri M. Effect of high intensity exercise training (HIIT) and endurance training on weight loss and C-reactive protein in obese men.
37. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006;290(5):961-7.
38. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz D, Miles J, Yudkin J, et al. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6 ,But Not Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , in Vivo 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4196-200

## ارجاع دهی

نورشاهی مریم، ابوذری نازنین، خداقلی فریبا. تأثیر یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی با شدت بالا بر شاخص هایپوکسی و التهاب در بافت چربی موش‌های چاق نر ویستار. فیزیولوژی ورزشی. زمستان ۱۳۹۶؛ ۹(۳۶): ۷۳-۸۸. شناسه دیجیتال: 10.22089/spj.2018.2303.1311

Nourshahi M, Aboozari N, Khodaghali F. Effect of Single Bout of Continuous Exercise and High Intensity Interval Exercise on HIF-1 $\alpha$  and TNF $\alpha$  Levels in Adipose Tissue of Obese Male Wistar Rats. Sport Physiology .Winter 2018; 9(36): 73-88. (In Persian). DOI: 10.22089/spj.2018.2303.1311

## Effect of Single Bout of Continuous Exercise and High Intensity Interval Exercise on HIF-1 $\alpha$ and TNF- $\alpha$ Levels in Adipose Tissue of Obese Male Wistar Rats

M. Nourshahi<sup>1</sup>, N. Aboozari<sup>2</sup>, F. Khodagholi<sup>3</sup>

1. Associated Professor of Sport Physiology, Shahid Beheshti University
2. Ph.D. Student in Sport Physiology, Shahid Beheshti University\*
3. Associated Professor at Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

Received: 2016/03/16

Accepted: 2017/07/19

---

### Abstract

The purpose of this study was to determine the effect of single bout of continuous exercise and high intensity interval exercise on Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) levels in adipose tissue of obese male Wistar rats. Subject was 30 obese male Wistar rat that intake high fat diet for 8 weeks. Subject done an exhaustive test to assess VO<sub>2max</sub> for determine the exercise intensity then divided into three groups: Control, continuous and High Intensity Interval Exercise (HIIE). The HIIE protocol was five 2min sets of high intensity exercise (100% vVO<sub>2max</sub>) which separated whit four sets of low intensity exercise (30% vVO<sub>2max</sub>). Continues group intensity was 65% vVO<sub>2max</sub> and the running time measured by interval sets distance in HIE group. Western blotting analysis use for determine protein levels in visceral and subcutaneous adipose tissue and data analysis was performed with SPSS software. Based on data HIF-1 $\alpha$  level reduce significantly 33.5% and 45% in continues and HIIE group respectively (P<0.001). Also, TNF- $\alpha$  level was reduce significantly in both experimental group compare to control and reduction significantly lower in continues group compare to HIIE group (P<0.001). In conclusion exercise specially HIIE that seems to be harmful for obese people, probably does not induce increase in hypoxia an inflammation in adipose tissue and reject the possibility of systemic inflammation and subsequently problem after a bout of intense exercise.

**Keywords:** Continuous Aerobic, Interval, Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Obesity

---

---

\*Corresponding Author

Email: n.aboozari7@gmail.com