

The effect of 12 weeks of high-intensity interval training and vitamin D₃ supplementation on liver inflammation and function in male Sprague-Dawley rats fed a high-fructose diet

Behnaz Shokri¹, Hamid Mohebbi²¹, Javad Mehrabani³

- 1 .PhD candidate in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.
2. Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.
3. Associate Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.

Abstract

Background and Aim: Fructose intake contributes to fat buildup and systemic inflammation in the liver, which can impair its function and result in fibrosis. In contrast, physical activity and vitamin D₃ supplementation have demonstrated anti-inflammatory effects. This study aimed to assess the effects of High-Intensity Interval Training (HIIT), vitamin D₃ supplementation, and their combined influence on inflammation and liver function markers in male Sprague-Dawley rats subjected to a high-fructose diet. **Materials and Methods:** Forty rats were allocated into five groups (n = 8 each): Control with Standard Diet (CS), Control with High Fructose Diet (10% (w/v) fructose solution in tap water) (CF), High Fructose Diet with HIIT (high intensity interval training, corresponding to 85%–90% of the maximal speed) (FT), High Fructose Diet with Vitamin D₃ supplementation (FD), and High Fructose Diet with both HIIT and Vitamin D₃ (FTD). The intervention was conducted over 12 weeks. Various assays (ELISA, GOD-POD, auto analyzer, coagulation analyzer) and staining methods (Masson's trichrome, immunofluorescence) were utilized to assess levels of insulin, interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-10 (IL-10), fasting blood glucose, albumin, leukocytes, prothrombin time (PT), liver fibrosis, and macrophage polarization (M1 and M2). The data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) at a significance level of p<0.05. **Results:** Both HIIT and vitamin D₃ supplementation led to significant reductions in IL-1 β , IL-10, M1 and M2 macrophage polarization, leukocytes, PT, while significantly increasing serum albumin levels. HIIT proved to be more effective than vitamin D₃ in reducing cytokine levels and PT. The combined approach of HIIT and vitamin D₃ exhibited a greater impact on all measured factors. **Conclusion:** HIIT is more effective than vitamin D₃ supplementation in reducing hepatic inflammation and improving liver function. The combination of HIIT and vitamin D₃ supplementation offers additional protective benefits against the negative effects of a high-fructose diet.

Keywords: Inflammation, liver M1 and M2 macrophages, liver fibrosis, Prothrombin Time, High Intensity Interval Training.

¹ Corresponding Author, Address: Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht;
E mail: Mohebbi@guilan.ac.ir.



اثر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا و مکمل ویتامین D₃ بر التهاب و عملکرد کبد در رت‌های تغذیه

شده با رژیم غذایی سرشار از فروکتوز

بهناز شکری^۱، حمید محبی^۲، جواد مهربانی^۳

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

۳. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: مصرف فروکتوز منجر به تجمع چربی و التهاب سیستمیک در کبد، اختلال در عملکرد آن و فیبروز کبدی می‌شود و از طرفی هم، فعالیت بدنی و مکمل ویتامین D₃، دارای خواص ضد التهابی هستند. از این رو، در این مطالعه، تأثیر تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT)، مکمل ویتامین D₃ و اثرات ترکیبی آن‌ها، بر نشانگرهای التهاب و عملکرد کبد در رت‌های نر نژاد اسپراگ-داولی تغذیه شده با رژیم غذایی سرشار از فروکتوز، بررسی شد. **روش تحقیق:** تعداد ۴۰ سر رت نر به پنج گروه شامل گروه کنترل دارای رژیم غذایی استاندارد (CS)، کنترل دارای رژیم غذایی سرشار از فروکتوز (۱۰٪ وزنی-حجمی محلول فروکتوز در آب) (CF)، رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + HIIT (تمرین تناوبی شدید ۹۰-۸۵٪ حداکثر سرعت) (FT)، رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مکمل ویتامین D₃ (FD)، و رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + HIIT + ویتامین D₃ (FTD) تقسیم شدند. مداخلات به مدت ۱۲ هفته اجرا شدند. سطوح متغیرهای وابسته به روش‌های الایزا (انسولین، آلبومین، اینترلوکین-۱۰ (IL-10) و اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β))، آنالیزهای هماتولوژی خودکار (شمار کل گلبول‌های سفید و زمان پروترومبین)، گلوکز اکسیداز (گلوکز)، رنگ‌آمیزی تری کروم‌ماسون (فیبروز کبدی) و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی (فعالیت ماکروفاژهای M1 و M2)؛ اندازه‌گیری شدند؛ داده‌ها با تست تحلیل واریانس یک‌سویه در سطح معناداری P < ۰.۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. **یافته‌ها:** HIIT و ویتامین D₃ باعث کاهش معناداری در IL-1β، IL-10، فعال شدن ماکروفاژهای F4/80+CD206+، F4/80+CD11c+، لکوسیت‌ها، زمان پروترومبین و افزایش معناداری در میزان آلبومین شدند. HIIT به طور معناداری موثرتر از مکمل ویتامین D₃ در کاهش IL-1β، IL-10 و زمان پروترومبین بود. علاوه بر این، اثر ترکیبی تمرین و مکمل بر تمامی این عوامل تأثیر بیشتری داشت. **نتیجه‌گیری:** HIIT در کاهش التهاب کبد و بهبود عملکرد آن، مؤثرتر از مکمل ویتامین D₃ است و اثر ترکیبی آن‌ها، مزایای محافظتی بیشتری در برابر اثرات نامطلوب رژیم غذایی سرشار از فروکتوز ایجاد می‌کند.

واژه‌های کلیدی: التهاب، ماکروفاژهای M1 و M2 کبدی، فیبروز کبدی، زمان پروترومبین، تمرین تناوبی با شدت بالا.



مقدمه

التهاب کبد اغلب باعث بیماری‌های کبدی می‌شود و به عنوان یک عامل کلیدی در آسیب بافت کبدی شناخته شده است (لی و چوی، ۲۰۱۸). ماکروفاژهای کبد، شامل سلول‌های کوپفر (KCs) ساکن در کبد هستند که در میانجی‌گری التهاب کبد نقش اساسی دارند (کویاما و برنر، ۲۰۱۷). با آسیب سلول‌های کبدی، این سلول‌ها فعال می‌شوند و سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند (کویاما و برنر، ۲۰۱۷) که پاسخ‌های التهابی را تحریک می‌نمایند، باعث پیشرفت بیماری کبد چرب می‌شوند، نهایتاً این‌که، حساسیت کبدی به انسولین را مختل می‌کنند (دانگ^۴ و دیگران، ۲۰۲۰). به طور کلی، این ماکروفاژها را می‌توان به انواع M1 و M2 طبقه بندی کرد؛ ماکروفاژهای M1 دارای فعالیت‌های پیش‌التهابی و ماکروفاژهای M2، دارای خواص ضدالتهابی هستند. ماکروفاژهای M1 سایتوکاین-هایی مانند اینترلوکین-1β (IL-1β) را تنظیم می‌کنند، در حالی که ماکروفاژهای M2، سایتوکاین‌هایی مانند اینترلوکین-۱۰ (IL-۱۰) را تنظیم می‌نمایند که خواص ضدالتهابی دارند (پلگرین و سارپرانت، ۲۰۰۹). بر پایه شواهد موجود، عدم تعادل در پولاریزاسیون M1/M2 می‌تواند به التهاب کبد منجر شده و اغلب با بیماری‌های مختلف همراه است (لی و چوی، ۲۰۱۸).

علاوه بر موارد فوق، نتایج تحقیقات نشان از آن دارد که فروکتوز می‌تواند باعث التهاب سیستمیک در کبد شود (چنگ^۵ و دیگران، ۲۰۲۱). اعتقاد بر آن است که مصرف زیاد فروکتوز، منجر به تجمع لیپیدها در کبد و کاهش حساسیت به انسولین، همراه با افزایش معنادار نشانگرهای التهابی می‌شود (تدوریک^۶ و دیگران، ۲۰۲۰). مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که فروکتوز می‌تواند مستقیماً بر ماکروفاژها از طریق ناقل گلوکز پنج (GLUT5) تأثیر بگذارد و آنها را وادار به آزاد کردن سایتوکاین‌های التهابی کند. التهاب ایجاد شده، عملکرد کبد را مختل می‌کند (مک، ۲۰۱۷). علاوه بر این، فیروز در کبد می‌تواند از التهاب کبد و فعال شدن پاسخ ایمنی ذاتی بدن، ناشی شود (کویاما و برنر، ۲۰۱۷).

فعالیت‌های ورزشی به دلیل فواید ضد التهابی خود ممکن است به محافظت در برابر بیماری‌های مرتبط با التهاب مزمن کمک کنند. نشان داده شده است که تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر نشانگرهای التهابی تأثیر می‌گذارد (لیوا-والدرا^۷ و دیگران، ۲۰۲۱) و شاخص‌های پیش‌التهابی را کاهش می‌دهد؛ روندی که برای سیستم ایمنی مفید است (ونگ^۸ و دیگران، ۲۰۲۰). علاوه بر این، ویتامین D₃ با اعمال اثرات ضد التهابی بر کبد (رضایی و دیگران، ۲۰۲۱) و کنترل فیروز کبدی، یک مکمل غذایی ارزشمند برای درمان بیماری‌های کبدی محسوب می‌شود (ما^۹ و دیگران، ۲۰۱۹). بر اساس پیشینه تحقیقات، فرض بر این بود که مصرف رژیم غذایی با فروکتوز بالا، باعث افزایش التهاب کبد در نتیجه تجمع چربی در این اندام می‌شود. از سوی دیگر، HIIT و مصرف ویتامین D₃ به طور بالقوه می‌توانند نیمرخ التهابی را بهبود بخشند. تحقیقات انجام شده، اثر مستقل HIIT (شیخ و دیگران، ۲۰۲۳) و مکمل ویتامین D₃ (یاخچیان و دیگران، ۲۰۱۹) بر التهاب کبد در رت‌های بدون مصرف فروکتوز را نشان داده‌اند. علاوه بر این، مطالعاتی نیز اثرات مستقل مکمل ویتامین D₃ (هامودا^{۱۰} و دیگران، ۲۰۲۱) و HIIT (ولی‌نژاد و دیگران، ۲۰۲۳) بر نشانگرهای التهابی در رت‌ها

1 Lee & Choi
2 Kupffer cells
3 Koyama & Brenner
4 Dong
5 Interleukin-1 beta
6 Interleukin 10

7 Pelegrin & Surprenant
8 Cheng
9 Todoric
10 Glucose Transporter 5
1 Mack
1 High-intensity interval training

1 Leiva-Valderrama
1 Wang
1 Ma
1 Hamouda



با رژیم غذایی حاوی فروکتوز بالا را تایید نموده اند. این در حالی بوده که زمان مصرف فروکتوز، با اجرای مداخلات همزمان نبوده است. با این حال، هیچ یک از مطالعات انجام شده، اثر پیشگیرانه HIIT و ویتامین D₃ و همچنین اثر ترکیبی این دو مداخله بر التهاب کبد در رت‌های مصرف کننده همزمان رژیم غذایی سرشار از فروکتوز را بررسی نکرده اند. از این رو، در پژوهش حاضر به بررسی اثربخشی اجرای منظم HIIT و مصرف مکمل ویتامین D₃، در پیشگیری از التهاب کبد و بهبود عملکرد کبد رت‌ها، همزمان با مصرف رژیم غذایی سرشار از فروکتوز؛ پرداخته شده است. علاوه بر این، ضمن بررسی مقایسه اثر بخشی مداخلات تمرینی و تغذیه‌ای بر نشانگرهای التهاب و عملکرد کبد؛ ترکیب HIIT و مکمل ویتامین D₃ بر این نشانگرها در مقایسه با اثرات مستقل هریک از آن‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق

نمونه‌گیری از جوندگان آزمایشگاهی: تعداد ۴۰ سر رت نر بالغ نژاد اسپراگ-داولی، با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم و سن هفت هفته، از انستیتو پاستور کرج خریداری شدند. این حیوانات به طور تصادفی و به صورت دسته‌های چهارتایی (چهار رت در هر قفس) قرار داده شدند. تعداد نمونه‌ها به روش تساوی منابع و با در نظر گرفتن هر رت به‌عنوان یک واحد آزمون انجام شد؛ به گونه‌ای که تعداد مورد محاسبه پنج سر رت در هر گروه بود، اما با توجه به احتمال تلف شده حیوانات، تعداد هشت سر رت در هر گروه قرار داده شد. رت‌ها در یک محیط کنترل شده با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، چرخه نوراتریکی ۱۲ ساعت و رطوبت ۵۰ درصد؛ نگهداری شدند. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان، کلیه اقدامات مربوط به کار با این حیوانات را با شناسه IR.GUILAN.REC.1402.024 تایید کرد.

نحوه طراحی آزمایش: جوندگان با رژیم غذایی استاندارد که شامل ۲۱/۲۳ درصد پروتئین، ۱۱/۹۵ درصد چربی و ۶۶/۸۲ درصد کربوهیدرات بود، تغذیه شدند. این رژیم از توصیه‌های AIN-93M که توسط ریوز^۱ و دیگران (۱۹۹۳) منتشر شده است، پیروی می‌کرد. پس از یک هفته سازگاری، رت‌ها به‌طور تصادفی به پنج گروه و در هر گروه هشت رت، تقسیم شدند: گروه کنترل با رژیم غذایی استاندارد (CS)، گروه کنترل با رژیم غذایی سرشار از فروکتوز (CF)، گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله HIIT (FT)، گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله ویتامین D₃ (FD)، و گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + HIIT + ویتامین D₃ (FTD). دریافت مکمل ویتامین D₃ به روش تزریق داخل صفاقی، با دوز ۱۰۰۰۰ واحد بین‌المللی بر کیلوگرم در هفته (مایاسیلیانو^۲ و دیگران، ۲۰۱۹)، در طول به مدت ۱۲ هفته صورت گرفت. گروه‌های تغذیه شده با فروکتوز، رژیم غذایی استاندارد و محلول فروکتوز ۱۰٪ وزنی-حجمی در آب آشامیدنی دریافت کردند (توپ و جنتی^۴، ۲۰۱۶)؛ در حالی که به رت‌های گروه CS، غذای استاندارد و آب داده شد. تمام گروه‌های شرکت کننده، دسترسی نامحدود به غذا و نوشیدنی مخصوص داشتند.

نحوه اجرای آزمون عملکرد ورزشی: به دلیل عدم دسترسی به ابزار مستقیم مانند تجزیه و تحلیل گازهای تنفسی، حداکثر اکسیژن مصرفی (VO₂max) رت‌ها با توجه به پژوهش‌های انجام شده، با استفاده از آزمون عملکرد ورزشی برآورد شد. به منظور انجام آزمون، رت‌ها روی نوارگردان با شیب صفر درجه، به مدت پنج دقیقه با سرعت شش متر در دقیقه (با هدف گرم کردن) دویدند. سپس، سرعت هر دو دقیقه، دو متر در دقیقه (۰/۳ متر بر ثانیه) افزایش یافت تا زمانی که رت‌ها به نقطه خستگی برسند (چاوندل^۳ و دیگران، ۲۰۱۷). خستگی به‌عنوان نقطه‌ای در نظر گرفته شد که در آن رت‌ها، به‌جای دویدن روی نوارگردان، روی شوک دهنده‌هایی که برای سوق دادن رت‌ها به دویدن کار می‌کنند؛ برای بیش از ۱۰ ثانیه باقی بمانند (مارکینکو^۷ و دیگران، ۲۰۱۹). سرعت نوارگردان

¹ Sprague-Dawley

² Reeves

³ Maia-Ceciliano

⁴ Toop & Gentili

⁵ Maximum oxygen consumption

⁶ Chavanelle

⁷ Marcinko



وقتی رت به نقطه خستگی برسد؛ به عنوان سرعت حداکثر (ماکزیمم) در نظر گرفته شد (چاوندل و دیگران، ۲۰۱۷). ارتباط بالایی بین سرعت نوارگردان و VO_2max رت‌ها گزارش شده است (۹۴/۹۸-۰/۰) و اعتقاد بر آن است که سرعت دویدن به عنوان معیاری برای تنظیم شدت تمرین و همچنین برای تخمین VO_2max ، در طول برنامه تمرین عمل می‌کند (هایدل و دیگران، ۲۰۰۷). از این رو، استفاده از حداکثر سرعت دویدن به جای VO_2max دارای اعتبار است. آزمون عملکرد در ابتدا و انتهای پروتکل در همه گروه‌ها انجام شد؛ ضمن آن که برای گروه‌های تمرینی و به منظور تنظیم مجدد شدت تمرین، پس از پنج هفته تمرین، مجدداً تکرار گردید (چاوندل و دیگران، ۲۰۱۷).

نحوه اجرای پروتکل تمرینی: پروتکل HIIT شامل ۱۰ مرحله‌ی چهار دقیقه‌ای دویدن با ۹۰-۸۵ درصد حداکثر سرعت به دست آمده در آزمون عملکرد ورزشی (معادل ۹۰-۸۵ درصد VO_2max) به همراه مراحل ریکاوری فعال دو دقیقه‌ای با شدت ۵۰-۴۵ درصد حداکثر سرعت بود. سرعت نوارگردان به طور افزایشی هر هفته یک متر بر دقیقه در مراحل تمرینی و ریکاوری افزایش یافت و در دو هفته آخر، ثابت باقی ماند. پنج دقیقه گرم کردن و سرد کردن هم با شدت پایین (۵۰-۴۵ درصد) در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرینی در نظر گرفته شد. پروتکل اشاره شده به مدت ۱۲ هفته و با تکرار پنج روز در هفته انجام شد (هافستاد و دیگران، ۲۰۱۳).

نحوه جمع آوری نمونه‌ها: در پایان ۱۲ هفته، پس از یک دوره ناشتایی ۱۲ ساعته، جوندگان با استفاده از مخلوط کتامین-زایلازین (به ترتیب با ۶۰ و ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن، با تزریق داخل صفاقی) بیهوش شدند. بیهوشی ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین بود، تا هرگونه اثرات حاد ورزش را خنثی کند. نمونه‌گیری از خون به سرعت، از ورید اجوف تحتانی انجام شد. برای به دست آوردن پلاسما و سرم، خون در دو لوله جداگانه، یک لوله با ضد انعقاد (سیترات سدیم) برای تهیه پلاسما و دیگری بدون آن برای تهیه سرم جمع آوری شد. سپس این نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه، به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند تا پلاسما و سرم به دست آید. به طور همزمان، نمونه‌های کبد تشریح و جمع آوری شدند. لوب سمت راست نمونه‌های کبد، در فرمالین ۱۰ درصد برای تجزیه و تحلیل هیستوشیمی و ایمونوهیستوشیمی نگهداری گردید.

آنالیز بیوشیمیایی نمونه‌ها: سطوح گلوکز خون ناشتا^۴ (FBG) با استفاده از کیت‌های رنگ سنجی تجاری و بر اساس روش GOD-POD (گلوکز اکسیداز-پراکسیداز) تعیین شد. سطح انسولین سرم با استفاده از کیت مخصوص رت (با مشخصات: محصول آزمایشگاهی آمریکایی، Cat # 80-INSRTH-E01, E10، با حساسیت ۰/۵۲ نانوگرم/میلی لیتر) و با روش الایزا (ELISA) اندازه‌گیری شد. حساسیت به انسولین با شاخص QUICKI^۵ (که یک شاخص ساده و قوی برای حساسیت به انسولین است) از طریق فرمول زیر محاسبه شد: (چن و دیگران، ۲۰۲۳)

$$QUICKI = 1 \div [\log(\text{انسولین ناشتا}) + \log(\text{گلوکز ناشتا})]$$

نحوه اندازه‌گیری نشانگرهای التهابی: سطوح سرمی IL-10 و IL-1 β با استفاده از روش الایزا و با کیت‌های تجاری DY501-05 (با حساسیت ۶۲/۵ پیکوگرم بر میلی لیتر) و DY522-05 (با حساسیت ۶۲/۵ پیکوگرم بر میلی لیتر)؛ سیستم R&D، ساخت ایالات متحده، و پروتکل‌های ارائه شده توسط شرکت سازنده؛ اندازه‌گیری شدند. شمار کل گلبول‌های سفید شامل لنفوسیت، مونوسیت، نوتروفیل، بازوفیل و ائوزینوفیل‌ها؛ از طریق دستگاه شمارنده سلولی یا آنالایزرهای هماتولوژی خودکار اندازه‌گیری شد.

¹ Høydal

² Hafstad

³ Fasting blood glucose

⁴ The enzyme-linked immunosorbent assay

⁵ Quantitative insulin sensitivity check index

⁶ Chen



نحوه اندازه‌گیری نشانگرهای عملکرد کبد: سطح آلومین سرم با استفاده از یک اتوآنالایزر و طبق پروتکل‌های استاندارد، اندازه‌گیری شد. به منظور اندازه‌گیری زمان پروترومبین^۱ (PT)، نمونه آستراگالین^۲ با ۵۰ میکرولیتر پلاسما مخلوط شد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت سه دقیقه انکوبه گردید. سپس ۱۰۰ میکرولیتر تشخیص دهنده زمان پروترومبین اضافه شد و زمان لخته شدن؛ ثبت گردید. سنجش PT، توسط یک آنالایزر انعقادی خودکار انجام شد (گویال^۳ و دیگران، ۲۰۱۵).

رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی ماکروفاژها: رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس دبل F4/80 (نشانگر ماکروفاژ عمومی)، CD206 (نشانگر ماکروفاژهای M2)، و CD11c (نشانگر ماکروفاژهای M1) انجام شد. به طور خلاصه، مقاطع برش‌های کبدی با پارافورمالدئید^۴ چهار درصد، به مدت ۳۰ دقیقه تثبیت شدند و انسداد با آلومین سرم گاو^۵ ۱۰ درصد انجام شد. آنتی‌بادی‌های کونژوگه مورد استفاده عبارت بودند از: آنتی‌بادی ضد موش Alexa Fluor® 488 F4/80 (رقیق شده ۱:۱۰۰۰) و Alexa Fluor® 647 CD206 (MMR) (رقیق شده ۱:۱۰۰۰) کالیفرنیا، آمریکا) رنگ‌آمیزی شدند. تصویربرداری از اسلایدها با استفاده از میکروسکوپ فلورسانس BX50 (المپوس^۶، آلمان) و تجزیه و تحلیل تصویر با استفاده از نرم‌افزار ایمیج‌جی^۷ انجام شد (لیو^۸ و دیگران، ۲۰۰۹).

رنگ‌آمیزی هیستوشیمی فیبروز کبدی: قطعات بافتی به طور کامل در ضخامت پنج میکرومتر برش داده شدند. برش‌های کبدی یک شب، در فرمالین ۱۰ درصد تثبیت گردید و در پارافین جاسازی شدند. در ادامه این نمونه‌ها برای بررسی بافت‌شناسی رنگ‌آمیزی شدند. فیبروز به روش رنگ‌آمیزی تری کروم‌ماسون^۹ اجرا شد؛ روشی که موجب می‌شود تار عضلات به رنگ قرمز و رشته کلاژن به رنگ سبز یا آبی دیده شود. در این روش به طور خلاصه، تکه‌های بافتی بر روی لام‌های میکروسکوپی استاندارد قرار گرفتند و پس از پارافین‌زدایی و آب‌دهی مجدد، لام‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در محلول بوئن^۱ (سیگما آلدریج، HT 10132) در دمای ۵۶ درجه سانتی‌گراد؛ غوطه‌ور گردیدند. سپس لام‌ها به مدت پنج دقیقه با آب شسته شدند و برش‌ها به مدت پنج دقیقه در همتوکسیلین^۲ و ایگرت^۳ رنگ‌آمیزی گردیده و سپس، مجدداً به مدت پنج دقیقه با آب معمولی و سپس در آب مقطر؛ شسته شدند. سپس اسلایدها به مدت پنج دقیقه در بیبریچ اسکارلت^۴ رنگ‌آمیزی و در آب مقطر، شستشو شدند و به مدت پنج دقیقه در فسفوتنگستیک-فسفومولیبیدیک اسید^۵ انکوبه شدند. در ادامه، به مدت پنج دقیقه با آنیلین^۶ آبی، رنگ گردیده و به مدت دو دقیقه در اسید استیک یک درصد؛ ثابت شدند. در نهایت، لام‌ها در آب مقطر شسته شده و زیر میکروسکوپ مشاهده و رنگ‌آمیزی گردیدند (ریپو^۷ و دیگران، ۲۰۱۹).

روش‌های آماری: تمامی داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شدند. ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها و همگنی واریانس‌ها، به ترتیب با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک^۸ و آزمون لون^۹ بررسی شد و سپس با استفاده از روش تحلیل واریانس یک سویه و آزمون تعقیبی توکی^۱ نتایج استخراج گردید. کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۳) در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ صورت گرفت.

یافته‌ها

- 1 Prothrombin Time
- 2 Astragalin
- 3 Goyal
- 4 Paraformaldehyde
- 5 Vectashield
- 6 Vector
- 7 Olympus

- 8 Image J
- 9 Liu
- 1 Masson's trichrome
- 1 Bouin
- 1 Weigert's hematoxylin
- 1 Biebrich scarlet-acid

- 1 Phosphotungstic-phosphomolybdc acid
- 1 Aniline
- 1 Rieppo
- 1 Shapiro-Wilk
- 1 Levene
- 1 Tukey



تغییرات پارامترهای تغذیه‌ای: نتایج به‌دست آمده در جدول یک نشان می‌دهد که مصرف غذا در رت‌های تغذیه شده با فروکتوز در مقایسه با گروه CS، به طور معنی‌داری کاهش یافته است (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها)؛ اما تفاوت معنی‌داری در میزان مصرف آب/محلول فروکتوز در رت‌های گروه‌های CF، FT، FD و FTD با رت‌های تحت رژیم غذایی استاندارد، وجود ندارد (به ترتیب با $p=0/99$ ، $p=0/98$ ، $p=0/90$ ، $p=0/86$).

جدول ۱. مقایسه تغییرات ایجاد شده در پارامترهای تغذیه‌ای در رت‌ها

گروه‌ها					متغیرها/ گروه‌ها
CS	CF	FT	FD	FTD	
۲۲/۳۷±۱/۷۳	۱۴/۱۲±۱/۶۰ ^a	۱۵/۲۸±۲/۱۳ ^a	۱۴/۳۴±۱/۷۳ ^a	۱۴/۵۷±۲/۳۳ ^a	برداشت غذا (گرم/روز)
۴۷/۰۷±۷/۷۸	۴۸/۰۴±۶/۷۳	۴۸/۷۰±۵/۴۵	۴۹/۶۶±۴/۰۸	۴۴/۱۲±۵/۲۴	برداشت آب/محلول فروکتوز (میلی‌لیتر/روز)

CS: گروه کنترل دارای رژیم غذایی استاندارد. CF: گروه کنترل دارای رژیم غذایی با فروکتوز بالا. FT: گروه رژیم غذایی با فروکتوز بالا + مداخله HIIT. FD: گروه رژیم غذایی با فروکتوز بالا + مداخله ویتامین D₃. FTD: گروه رژیم غذایی با فروکتوز بالا + HIIT + ویتامین D₃. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. a: نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه CS در سطح $p<0.05$.

تغییرات آزمون عملکرد ورزشی: جدول دو تغییرات آزمون عملکرد ورزشی را در سه مرحله (آغازین، میانی و نهایی) در رت‌های گروه‌های تمرینی نشان می‌دهد. ۱۲ هفته HIIT منجر به افزایش معنی‌داری در زمان دویدن نسبت به گروه‌های CS، CF و FD (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها) شده است.

جدول ۲. تغییرات آزمون عملکرد ورزشی در رت‌های گروه‌های CS، CF، FT، FD و FTD

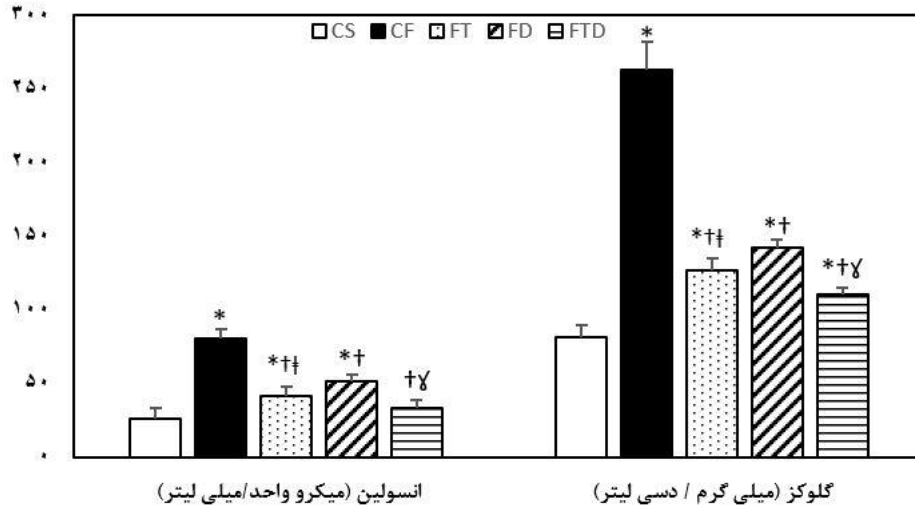
گروه‌ها					مرحله	متغیر
CS	CF	FT	FD	FTD		
۱۵/۵۰±۲/۰۷	۱۶/۰۰±۲/۳۹	۱۶/۵۰±۲/۰۷	۱۵/۵۰±۲/۳۲	۱۶/۲۵±۲/۷۱	آغازین	زمان دویدن (دقیقه)
-	-	۳۲/۲۵±۴/۴۶ ^b	-	۳۲/۰۰±۴ ^b	میانی	
۱۴/۵۰±۳/۳۳ ^a	۱۵/۲۵±۱/۴۸ ^a	۳۵/۵۰±۴/۱۰ ^b	۱۵/۵۰±۱/۷۷ ^a	۳۵/۵۰±۳/۶۶ ^b	نهایی	

CS: گروه کنترل دارای رژیم غذایی استاندارد. CF: گروه کنترل دارای رژیم غذایی با فروکتوز بالا. FT: گروه رژیم غذایی با فروکتوز بالا + مداخله HIIT. FD: گروه رژیم غذایی با فروکتوز بالا + مداخله ویتامین D₃. FTD: گروه رژیم غذایی با فروکتوز بالا + HIIT + ویتامین D₃. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. a: نشانه تفاوت معنی‌دار با FT و FTD؛ b: نشانه تفاوت معنی‌دار با مرحله قبل از خود در سطح $p<0.05$.

تغییرات متغیرهای بیوشیمیایی: نتایج به‌دست‌آمده (شکل یک) نشان داد که افزایش معنی‌داری در FBG در رت‌های تغذیه‌شده با فروکتوز در مقایسه با گروه CS، ایجاد شده است (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها). همچنین افزایش معنی‌داری در سطوح انسولین سرم در گروه‌های CF، FT و FD در مقایسه با گروه CS، مشاهده شد (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها). از طرف دیگر، کاهش معنی‌داری در FBG و انسولین سرم در گروه‌های FT و FD نسبت به گروه CF، دیده شد (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها)؛ به گونه‌ای که سطوح این



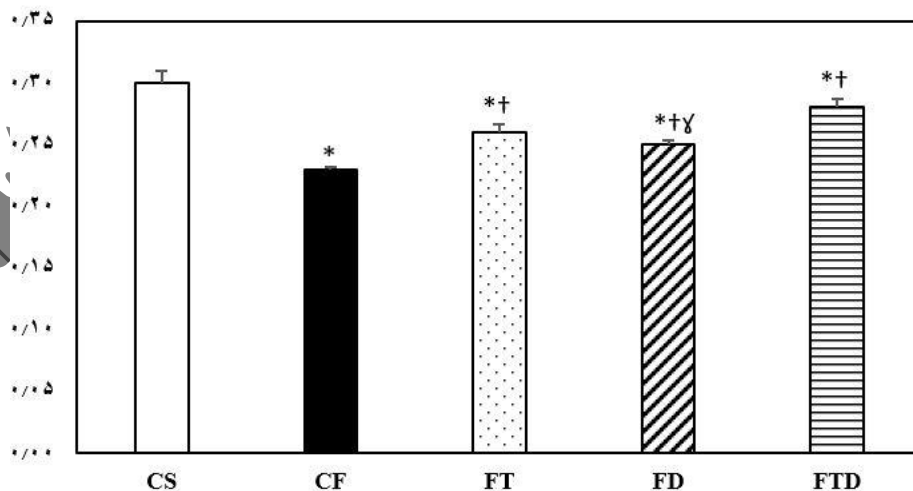
منغیرها در گروه FT به طور معنی‌داری کمتر از گروه FD بود (با $p=0/03$ در تمام گروه‌ها). علاوه بر این، سطوح FBG و انسولین در گروه FTD در مقایسه با گروه‌های FT و FD، به طور معنی‌داری کمتر بود (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها).



شکل ۱. آنالیز تغییرات انسولین و گلوکز در ۵ گروه از رت‌ها. CS: گروه کنترل دارای رژیم غذایی استاندارد. CF: گروه کنترل دارای رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + ویتامین D₃. FT: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله HIIT. FD: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله ویتامین D₃. FTD: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخلات HIIT + ویتامین D₃. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. *: نشانه تفاوت معنادار با CS. †: نشانه تفاوت معنادار با CF. ‡: نشانه تفاوت معنادار با FD و FT در سطح $p<0.05$.

شاخص حساسیت به انسولین: بر اساس نتایج بدست آمده (شکل دو)، کاهش معنی‌دار در شاخص حساسیت به انسولین در رت‌های تغذیه شده با فروکتوز، در مقایسه با گروه CS مشاهده شد (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها)؛ اما این شاخص، افزایش معنی‌داری در گروه‌های FT، FD و FTD نسبت به گروه CF، داشت (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها). به علاوه، این شاخص در گروه FTD به طور معنی‌داری بیشتر از گروه FD بود ($p=0/001$).

QUICKI



شکل ۲. تغییرات شاخص حساسیت به انسولین در ۵ گروه از رت‌ها. CS: گروه کنترل دارای رژیم غذایی استاندارد. CF: گروه کنترل دارای رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله ویتامین D₃. FTD: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخلات HIIT + ویتامین D₃. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. *: نشانه تفاوت معنادار با CS. †: نشانه تفاوت معنادار با CF. ‡: نشانه تفاوت معنادار با FTD در سطح $p < 0.05$.

تغییرات نشانگرهای التهابی: افزایش معنی‌داری در گروه‌های CF، FT و FD، در مقایسه با گروه CS، در سطوح لکوسیت‌ها (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها)، لنفوسیت‌ها (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها)، IL-1 β (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها) و IL-10 (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها) مشاهده شد. همچنین افزایش معنی‌داری در رت‌های گروه CF، در سطوح نوتروفیل‌ها ($p=0/001$) و مونوسیت‌ها ($p=0/006$) در مقایسه با گروه CS مشاهده شد. در مقابل، هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های CF، FT، FD و FTD در مقایسه با گروه CS در میزان اتوزینوفیل‌ها (به ترتیب با $p=0/99$ ، $p=0/98$ ، $p=0/96$ ، $p=0/99$) و بازوفیل‌ها (به ترتیب با $p=0/53$ ، $p=0/99$ ، $p=0/90$ ، $p=0/99$) دیده نشد. به علاوه در گروه‌های FT و FD در مقایسه با گروه CF، کاهش معنی‌داری در میزان لکوسیت‌ها ($p=0/001$ در تمام گروه‌ها)، لنفوسیت‌ها ($p=0/001$ در تمام گروه‌ها)، نوتروفیل‌ها (به ترتیب با $p=0/004$ ، $p=0/002$)، مونوسیت‌ها (به ترتیب با $p=0/02$ ، $p=0/01$)، IL-1 β (به ترتیب با $p=0/99$ ، $p=0/98$) و IL-10 (به ترتیب با $p=0/99$ ، $p=0/98$) دیده شد؛ اما تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های FT و FD در کاهش لکوسیت‌ها ($p=0/99$)، لنفوسیت‌ها ($p=0/13$)، نوتروفیل‌ها ($p=0/99$) و مونوسیت‌ها ($p=0/99$) دیده نشد. با این حال، سطوح IL-1 β و IL-10 در گروه FT نسبت به گروه FD، کاهش معنی‌داری پیدا کرد (به ترتیب با $p=0/01$ ، $p=0/01$)؛ در حالی که تفاوت معنی‌داری در میزان لکوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها، IL-1 β و IL-10 بین گروه‌های CS و FTD دیده نشد (به ترتیب با $p=0/07$ ، $p=0/45$ ، $p=0/71$ ، $p=0/20$) (جدول سه).

جدول ۳. مقایسه تغییرات ایجاد شده در نشانگرهای التهابی رت‌ها

گروه‌ها					نشانگرهای التهابی
CS	CF	FT	FD	FTD	
۹/۵۳±۱/۲۱	۱۴/۳۳±۰/۵۵*	۱۱/۴۵±۰/۶۳*†	۱۱/۸۹±۰/۶۰*†	۱۰/۰۰±۰/۴۲*†	لکوسیت‌ها (۱۰ ^۶ /میلی لیتر)
۷/۰۰±۰/۷۲	۹/۹۹±۰/۵۳*	۸/۳۸±۰/۳۹*†	۸/۹۶±۰/۱۶*†	۷/۴۰±۰/۳۷*†	لنفوسیت‌ها (۱۰ ^۶ /میلی لیتر)
۱/۶۹±۰/۵۲†	۲/۹۰±۰/۳۸	۲/۱۶±۰/۳۵†	۲/۱۲±۰/۲۳†	۱/۹۵±۰/۳۶†	نوتروفیل‌ها (۱۰ ^۶ /میلی لیتر)
۰/۶۶±۰/۲۱†	۱/۲۴±۰/۴۱	۰/۷۴±۰/۳۷†	۰/۷۰±۰/۲۹†	۰/۵۶±۰/۲۴†	مونوسیت‌ها (۱۰ ^۶ /میلی لیتر)
۰/۰۶±۰/۰۲	۰/۰۷±۰/۰۳	۰/۰۷±۰/۰۹	۰/۰۵±۰/۰۲	۰/۰۵±۰/۰۲	اتوزینوفیل‌ها (۱۰ ^۶ /میلی لیتر)
۰/۰۷±۰/۰۲	۰/۱۰±۰/۳۵	۰/۰۷±۰/۳۹	۰/۰۶±۰/۰۳	۰/۰۷±۰/۰۳	بازوفیل‌ها (۱۰ ^۶ /میلی لیتر)
۱۱۲/۴۸±۱۹/۰۸	۵۱۸/۰۱±۱۱۲/۹۱*	۲۳۷/۶۶±۲۴/۳۴*†	۳۳۲/۶۰±۴۵/۸۴*†‡	۱۴۸/۵۱±۲۴/۱۰*†	IL-1 β (پیکوگرم/میلی لیتر)
۲۲۵/۵۰±۷۶/۵۱	۹۳۱/۷۷±۵۸/۹۹*	۴۳۵/۷۶±۲۵/۵۹*†	۵۶۸/۲۶±۱۸/۱۳*†‡	۲۸۱/۴۸±۵۰/۴۰*†	IL-10 (پیکوگرم/میلی لیتر)

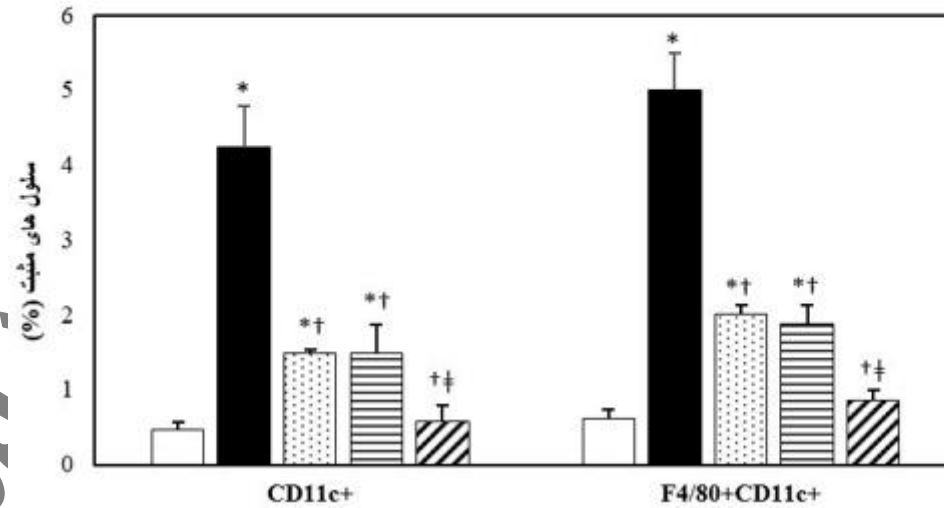
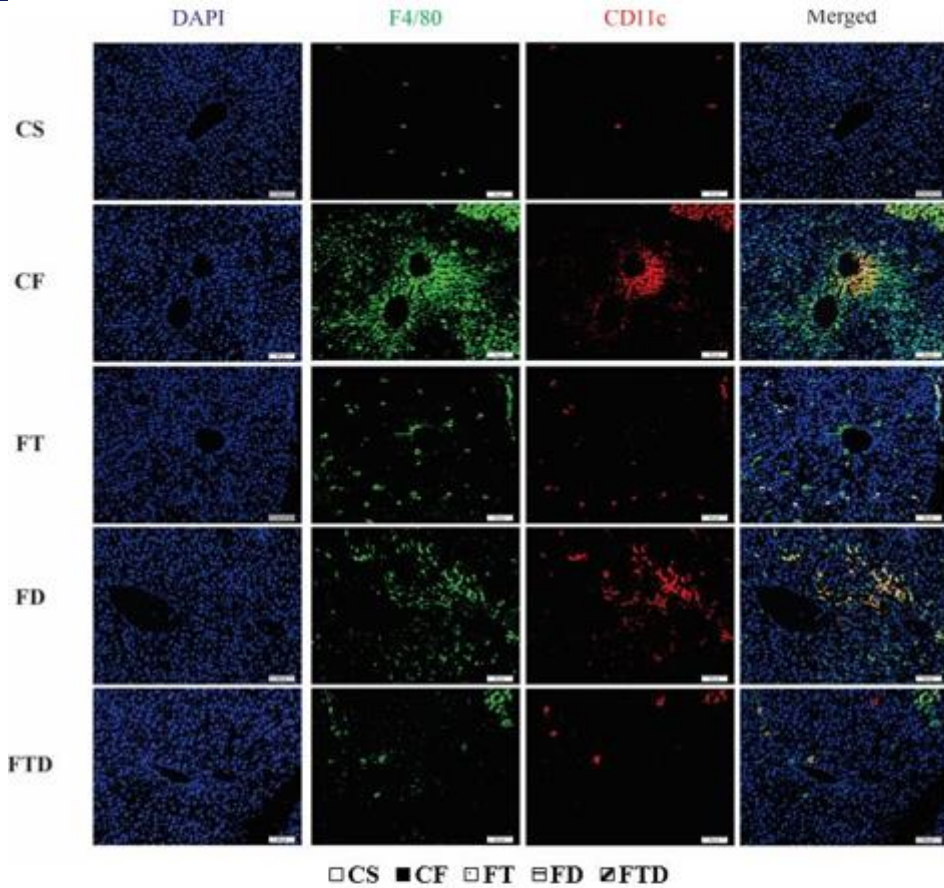
CS: گروه کنترل دارای رژیم غذایی استاندارد. CF: گروه کنترل دارای رژیم غذایی با فروکتوز بالا. FT: گروه رژیم غذایی با فروکتوز بالا + مداخله HIIT. FD: گروه رژیم غذایی با فروکتوز بالا + مداخله ویتامین D₃. FTD: گروه رژیم غذایی با فروکتوز بالا + مداخلات HIIT + ویتامین D₃. داده‌ها



بصورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است. *: نشانه تفاوت معنی دار با CS. †: نشانه تفاوت معنی دار با CF. ‡: نشانه تفاوت معنی دار با FT و FD. †: نشانه تفاوت معنی دار با FT در سطح $p < 0.05$.

تغییرات در فعال شدن ماکروفاژهای M1 و M2: افزایش معنی داری در کبد رت‌های گروه‌های CF، FT و FD، در فعالیت ماکروفاژهای M1 (به ترتیب با $p=0/001$ ، $p=0/009$ ، $p=0/005$) (شکل سه) و M2 (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها) (شکل چهار) نسبت به گروه CS، مشاهده شد. در مقابل، در گروه‌های FT و FD در مقایسه با گروه CF، به طور معنی داری کاهش فعالیت ماکروفاژهای کبدی M1 (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها) و ماکروفاژهای M2 (با $p=0/001$ در تمام گروه‌ها) مشاهده شد. تفاوت معنی داری بین گروه‌های FT و FD در کاهش فعالیت ماکروفاژهای M1 ($p=0/99$) و M2 ($p=0/96$) دیده نشد. علاوه بر این‌ها، تفاوت معنی داری بین گروه‌های CS و FT در فعال شدن ماکروفاژهای M1 ($p=0/93$) و M2 ($p=0/86$) وجود نداشت.

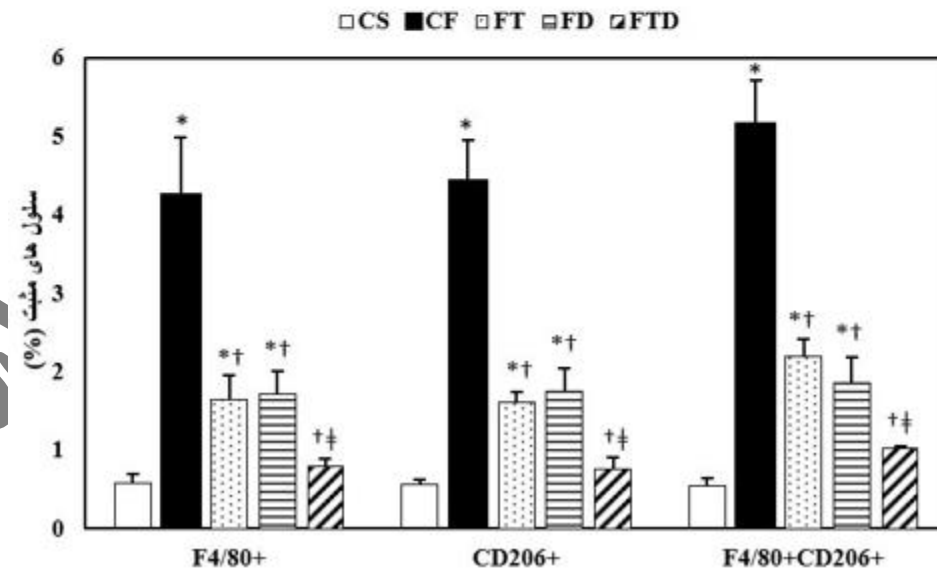
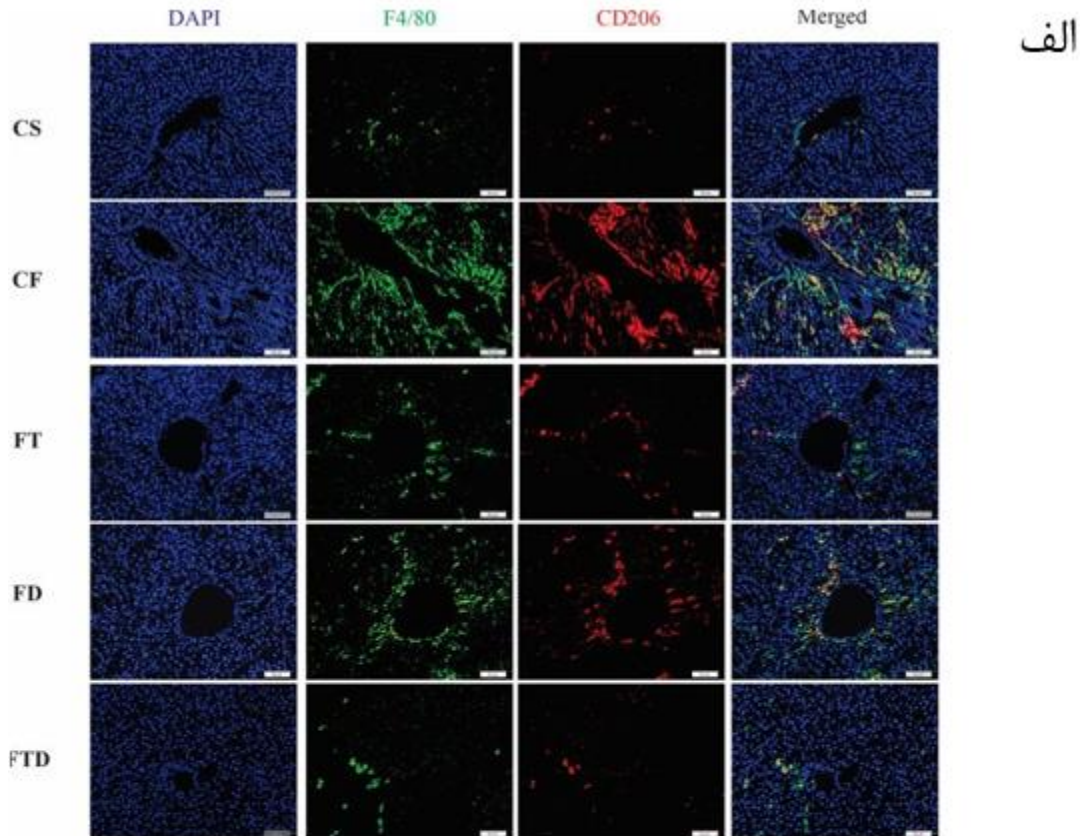
پیش از انتشار ویدئو آپشن نشده



شکل ۳. رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی فعال شدن ماکروفاژهای M1 در کبد ۵ گروه رت ها: (الف) تصاویری از رنگ آمیزی ایمونوفلورسانس برای F480 (سبز)، CD11c (قرمز)، DAPI (آبی) در مقیاس ۵۰ میکرومتر (ب) کمی سازی درصد سلول ها در گروه های CS: گروه کنترل دارای رژیم غذایی استاندارد. CF: گروه کنترل دارای رژیم غذایی سرشار از فروکتوز. FT: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله HIIT. FD: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله ویتامین D₃. FTD: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخلات HIIT + ویتامین D₃. داده ها



بصورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است. (۵ رت در هر گروه). کمی سازی با استفاده از نرم افزار Image J اندازه گیری شد. *: نشانه تفاوت معنادار با CS. †: نشانه تفاوت معنادار با CF. ‡: نشانه تفاوت معنادار با FT و FD در سطح $p < 0.05$.

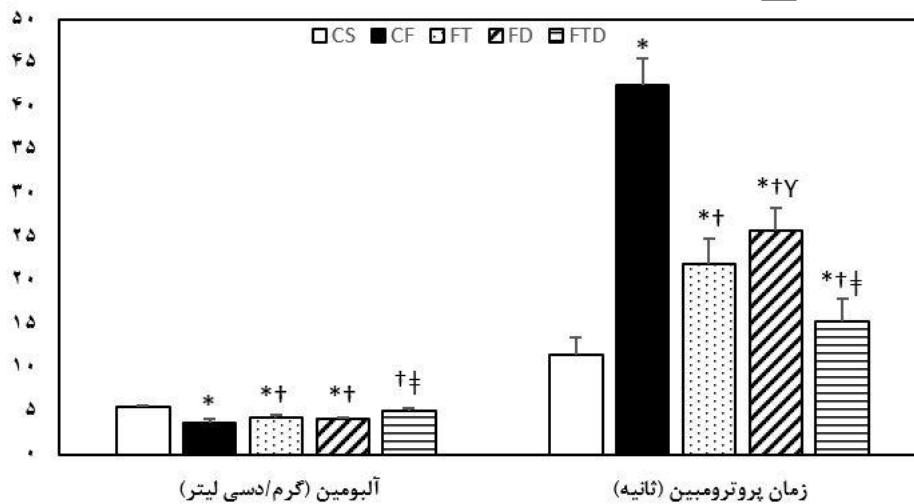


شکل ۴. رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی فعال شدن ماکروفاژهای M2 در کبد ۵ گروه رت‌ها: (الف) تصاویری از رنگ آمیزی ایمونوفلورسانس برای F480 (سبز)، CD206 (قرمز)، DAPI (آبی) در مقیاس ۵۰ میکرومتر (ب) کمی سازی درصد سلول‌ها در گروه‌های CS: گروه کنترل دارای



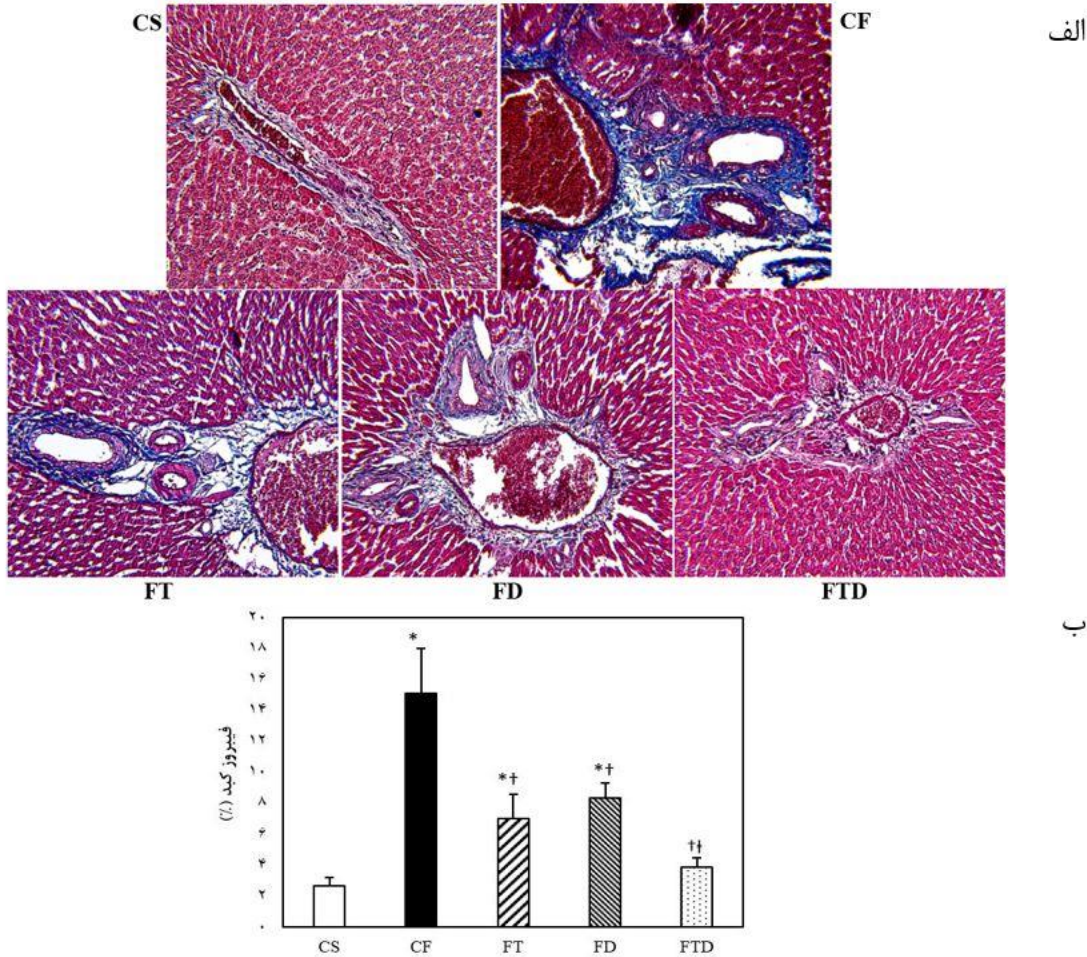
رژیم غذایی استاندارد. CF: گروه کنترل دارای رژیم غذایی سرشار از فروکتوز. FT: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله HIIT. FD: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله ویتامین D₃. داده‌ها بصورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است. (۵ رت در هر گروه). کمی سازی با استفاده از نرم افزار Image J اندازه گیری شد. *: نشانه تفاوت معنادار با CS. †: نشانه تفاوت معنادار با CF. ‡: نشانه تفاوت معنادار با FT و FD در سطح $p < 0.05$.

تغییرات در نشانگرهای عملکردی کبد: در رت‌های گروه‌های CF، FT و FD نسبت به گروه CS، افزایش معنی‌داری در زمان پروترومبین (با $p = 0.001$ در تمام گروه‌ها) و کاهش معنی‌داری در میزان آلبومین (با $p = 0.001$ در تمام گروه‌ها) مشاهده شد. در مقابل، در گروه‌های FT و FD در مقایسه با گروه CF، افزایش معنی‌داری در میزان آلبومین (به ترتیب با $p = 0.001$ ، $p = 0.006$) و کاهش معنی‌داری در زمان پروترومبین (با $p = 0.001$ در تمام گروه‌ها) مشاهده شد؛ با این تفاوت که زمان پروترومبین به طور معنی‌داری در گروه FT نسبت به گروه FD کمتر بود ($p = 0.04$). از طرف دیگر، تفاوت معنی‌داری در تغییرات سطوح آلبومین بین گروه‌های FT و FD ($p = 0.65$) و بین گروه‌های CS و FTD ($p = 0.05$) مشاهده نشد (شکل پنج).



شکل ۵. آنالیز تغییرات آلبومین و زمان پروترومبین در ۵ گروه از رت‌ها. CS: گروه کنترل دارای رژیم غذایی استاندارد. CF: گروه کنترل دارای رژیم غذایی سرشار از فروکتوز. FT: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله HIIT. FD: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله ویتامین D₃. داده‌ها بصورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است. *: نشانه تفاوت معنادار با CS. †: نشانه تفاوت معنادار با CF. ‡: نشانه تفاوت معنادار با FT و FD در سطح $p < 0.05$.

تغییرات فیبروز کبدی: همانطور که در شکل شش نشان داده شده است، به طور معنی‌داری فیبروز بیشتری در کبد رت‌های گروه‌های CF، FT و FD نسبت به گروه CS، وجود دارد (به ترتیب با $p = 0.001$ ، $p = 0.003$ ، $p = 0.001$). در مقابل، فیبروز کبد در گروه‌های FT و FD در مقایسه با گروه CF، به طور معنی‌داری کمتر بود (با $p = 0.001$ در تمام گروه‌ها). علاوه بر این‌ها، تفاوت معنی‌داری بین فیبروز گروه‌های FT و FD از یک طرف ($p = 0.68$)، و گروه‌های CS و FTD از دیگر سوی ($p = 0.75$) وجود نداشت.



شکل ۶. تجزیه و تحلیل کبد: (الف) رنگ آمیزی تری کروم ماسون، فیبروز در کبد رت‌ها را با رنگ آبی مشخص می‌کند. CS: گروه کنترل دارای رژیم غذایی استاندارد. CF: گروه کنترل دارای رژیم غذایی سرشار از فروکتوز. FT: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله HIIT. FD: گروه رژیم غذایی سرشار از فروکتوز + مداخله ویتامین D₃. (ب) کمی‌سازی نواحی فیبروز. داده‌ها بصورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است (۵ رت در هر گروه). درصد فیبروز کبد با استفاده از نرم افزار Image J اندازه گیری شد. تصاویر با بزرگ‌نمایی $\times 100$ نشان داده شده‌اند. * نشانه تفاوت معنادار با CS. † نشانه تفاوت معنادار با CF. ‡ تفاوت معنادار با FT و FD در سطح $p < 0.05$.

بحث

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، پس از ۱۲ هفته مصرف رژیم غذایی با فروکتوز بالا در رت‌ها، فیبروز کبد و نشانگرهای التهابی افزایش معنی‌داری داشتند. با این حال، مداخله HIIT و مصرف مکمل ویتامین D₃ توانستند با کاهش فیبروز کبدی و نشانگرهای التهابی؛ با اثرات فروکتوز مقابله کنند. نشان داده شده است که مصرف فروکتوز باعث التهاب در کبد می‌شود (کوروناتی^۱ و دیگران، ۲۰۲۲). فروکتوز می‌تواند به طور مستقیم فعالیت عوامل رونویسی تنظیم کننده دنوولپوژنز^۲ (DNL) را افزایش دهد (سافتیک^۳ و دیگران، ۲۰۱۶). فرآیند DNL، موجب تبدیل کربوهیدرات‌های اضافی رژیم غذایی، به اسیدهای چرب^۴ (FA) می‌شود (گیدی-فلوک و گربر^۵).

¹ Coronati

² De novo lipogenesis

³ Softic

⁴ Fatty acids

⁵ Geidl-Flueck & Gerber



۲۰۲۳). تجمع FA در کبد، منجر به سمیت چربی کبدی، شروع آزادسازی سیتوکاین‌های التهابی، فعال شدن و نفوذ ماکروفاژها و فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای کبدی (HSCs) می‌شود؛ تغییراتی که در مجموع، منجر به التهاب کبد، مقاومت به انسولین، و فیبروز می‌شوند (بای و لی، ۲۰۱۹). سیتوکاین‌های پیش‌التهابی، با ایجاد اختلال در سیگنال‌دهی انسولین و تداوم چرخه التهاب، از طریق القای آزادسازی بیشتر دیگر سیتوکاین‌ها، حساسیت کبدی به انسولین را کاهش می‌دهند (گهرک و دیگران، ۲۰۱۹). علاوه بر این، فروکتوز نیمرخ متابولیسم سلول‌های کبدی (هیپاتوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های کشنده طبیعی و غیره) را تغییر می‌دهد و به التهاب کبد، کمک می‌کند. مصرف بیش از حد فروکتوز، باعث گسترش بافت چربی احشایی نیز می‌شود و سلول‌های چربی هیپرتروفیک، سیتوکاین‌های پیش‌التهابی ترشح می‌کنند (یو و دیگران، ۲۰۲۱). ضمناً، متابولیت‌های تولید شده از متابولیسم فروکتوز، عمدتاً در روده کوچک و کبد قبل از ورود به گردش خون سیستمیک، منشا می‌گیرند. سطوح بالای از متابولیت‌های فروکتوز مانند اسید اوریک، اسیدهای چرب آزاد و لاکتات؛ رابطه نزدیکی با پاسخ‌های التهابی بافت‌ها دارند (چنگ و دیگران، ۲۰۲۲). بر این اساس، در مطالعه‌ای نشان داده شده است که تغذیه با فروکتوز بالا، باعث افزایش متابولیت‌های کربوهیدرات‌ها و استئاتوز کبدی در موش‌ها شد و اثرات نامطلوب متابولیسمی ایجاد شده، کاملاً به فعال‌سازی ژن‌های درگیر در مسیر دنوولپوژن کبدی وابسته بود (کیم و همکاران، ۲۰۱۶). در پژوهش دیگری موش‌ها به مدت هشت هفته به محلول‌های حاوی ۳۰ درصد گلوکز، فروکتوز، ساکارز، آب شیرین شده با شیرین کننده مصنوعی و آب معمولی دسترسی آزاد داشتند. در نتیجه‌ی پژوهش، تجمع چربی کبد و افزایش نشانگرهای التهابی در موش‌های مصرف کننده فروکتوز، در مقایسه با سایر گروه‌ها به طور معنی‌داری بالاتر بود (برقیم و همکاران، ۲۰۰۸). پژوهش ونگ و همکاران (۲۰۲۰) نیز نشان داد، مصرف فروکتوز می‌تواند اسید اوریک، سیتوکاین‌های پیش‌التهابی فاکتور نکروزدهنده تومور-آلفا (TNF- α) و اینترلوکین-۶ (IL-6) و تجمع لیپیدها در کبد را افزایش دهد.

از دیگر نتایج مطالعه حاضر، مقایسه اثرات تمرین و مکمل و مشخص شدن اثر بیشتر HIIT نسبت به مکمل ویتامین D₃؛ در کاهش نشانگرهای التهابی و بهبود عملکرد کبد بود. اجرای HIIT التهاب را از طریق مکانیسم‌های متعددی کاهش می‌دهد. HIIT فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) را افزایش می‌دهد و این شاخص هم، اثر مثبتی بر DNL کبدی می‌گذارد. علاوه بر این، HIIT فعال‌سازی پروتئین کیناز B (Akt) را افزایش می‌دهد؛ شاخصی که حساسیت کبد به انسولین را بهبود می‌بخشد (گهرک و دیگران، ۲۰۱۹). مطالعه حاضر نیز کاهش معنی‌داری در گلوکز خون ناشتا و سطح انسولین پس از ۱۲ هفته HIIT نشان داد. دیگر مکانیزم تاثیر ضد التهابی HIIT، کاهش فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت‌های بی فعال شده (NF- κ B p65) و محدود کردن جذب ماکروفاژها است (گهرک و دیگران، ۲۰۱۹). از آنجا که ماکروفاژهای فعال، سیتوکاین‌های التهابی مانند TNF- α و IL-1 β ترشح می‌کنند، اجرای HIIT با کاهش تجمع و فعال‌سازی ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت؛ از کبد محافظت می‌کند و ماکروفاژها را به سمت حالت التهابی کمتر، هدایت می‌نماید (فریدرکسون و دیگران، ۲۰۲۱). در مطالعه حاضر، HIIT درصد ماکروفاژهای F4/80+CD11c+ و ماکروفاژهای F4/80+CD206+ را در بافت کبد و همچنین IL-1 β و IL-10 را در سرم رت‌های تغذیه شده با رژیم غذایی سرشار از فروکتوز؛ کاهش داد. این نتایج بر اثربخشی HIIT در تعدیل سطوح IL-1 β و IL-10 در سرم رت‌ها تاکید می‌کند. در سطح مولکولی، ورزش با کاهش فعالیت عامل NF- κ B، تأثیر خود را اعمال می‌کند و در نتیجه، ترشح IL-10 را از

1 Hepatic stellate cells

2 Bai & Li

3 Gehrke

4 Yu

5 Cheng

6 Kim

7 Bergheim

8 Tumor necrosis factor- α

9 Interlukin-6

1 AMP-activated protein kinase- α 0

1 Protein kinase B 1

1 P65 subunit of NF-kappa B 2

1 Fredrickson 3



طریق مونسیت‌ها و سلول‌های T کمک کننده (مسیر Th2) کنترل می‌کند. مکانیسم بالقوه دیگری که بر ترشح IL-10 پس از ورزش منظم مطرح است، تعادل بین سیتوکاین‌های ترشح شده Th1 و Th2 است. ورزش منظم پتانسیل افزایش تولید سیتوکاین‌های آزاد شده توسط سلول‌های Th2 را دارد و در عین حال، کاهش نسبی سیتوکاین‌های ترشح شده توسط سلول‌های Th1 را تنظیم می‌کند. در نهایت، این فرآیند هماهنگ، منجر به تنظیم سیتوکاین‌های التهابی می‌شود (راش آ و دیگران، ۲۰۲۱). همسو با نتایج پژوهش حاضر، کاوانیشی^۱ و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که التهاب کبد، و فعالیت ماکروفاژهای ساکن کبد، در موش‌هایی که در کنار مصرف رژیم پرچرب و پرفروکتوز، به دویدن روی تردمیل پرداخته بودند، به طور معنی‌داری کمتر از موش‌های گروه کنترل بود. نتایج آنها تایید کرد که تمرین ورزشی با سرکوب نفوذ ماکروفاژها، التهاب کبدی را کاهش می‌دهد. در مطالعه‌ی دیگری به منظور مقایسه اثر HIIT و تمرین با شدت متوسط^۲ (MIT) نشان داده شد هر دو نوع تمرین با کاهش التهاب و فیبروز کبد همراه بودند. با این حال HIIT در کاهش التهاب و فیبروز کبد، بدون هیچ تغییری در وزن بدن، از MIT اثربخش‌تر بود (فریدرکسون و دیگران، ۲۰۲۱). در مطالعه‌ی گهرک و همکاران (۲۰۱۹) موش‌های نر تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب و پر کربوهیدرات تحت تمرین دویدن روی تردمیل قرار گرفتند نتایج نشان داد دویدن از التهاب کبدی، از طریق کاهش بیان سیتوکاین‌های پیش التهابی (TNF- α و IL-6) و نفوذ ماکروفاژهای کبدی محافظت کرد. اما نتایج کابرا^۳ سانتوس^۴ و همکاران (۲۰۱۵) با نتایج پژوهش حاضر ناهمسو بود. آن‌ها نشان دادند، HIIT باعث افزایش سطح سیتوکاین‌های التهابی TNF- α و IL-6 شد.

مشخص شده است که افزایش تجمع چربی درون کبد منجر به آسیب به سلول‌های کبدی می‌شود. آسیب به سلول‌های کبدی و به دنبال آن جذب و تحریک سلول‌های التهابی، منجر به تبدیل HSCها به یک فنوتیپ شبیه میوفیبروبلاست می‌شود. فعال شدن HSC منجر به تجمع اسکار^۵ (فیبریلار) ماتریکس خارج سلولی^۶ (ECM) می‌شود. وجود یک ECM فیبریلار عواقبی برای عملکرد سلول‌های کبدی دارد که منجر به از بین رفتن میکروویلی^۷ها و فنسترهای اندوتلیال^۸ می‌شود. بنابراین، از دست دادن ساختار طبیعی بافت کبد، باعث اختلال در عملکرد اندام می‌شود (ایردل^۹، ۲۰۰۷). همچنین عملکرد کبد به طور معنی‌داری تحت تأثیر حجم جریان خون ورید پورتال قرار می‌گیرد و از طرفی با ایجاد فیبروز کبدی جریان خون ورید پورتال کاهش می‌یابد. (کوکیئولیو^{۱۰} و همکاران، ۲۰۱۴). عملکرد کبد را می‌توان با ظرفیت تولید آلبومین و عوامل انعقادی وابسته به ویتامین K ارزیابی کرد (لالا^{۱۱} و دیگران، ۲۰۲۳). بنابراین، در مطالعه حاضر، از آزمون‌های رایج آلبومین و زمان پروترومبین برای ارزیابی عملکرد کبد استفاده شد و نتایج نشان داد در گروه‌های تمرینی، سطوح آلبومین سرم و زمان پروترومبین به ترتیب بیشتر و کمتر از رت‌های گروه CF بود که نشان‌دهنده بهبود در عملکرد کبد پس از اجرای HIIT است. همچنین فیبروز کبد پس از اجرای HIIT طور معنی‌دار کاهش یافت. در پژوهشی اثرات هشت هفته HIIT (۰.۸۵ Vo₂max) در مقابل تمرین هوازی با شدت کم (۵۰-۴۵٪ VO₂max) و عدم تمرین در رت‌ها مورد بررسی قرار گرفت. HIIT در مقایسه با دو گروه دیگر، منجر به افزایش آلبومین پلازما شد (توکر^۴ و همکاران، ۲۰۱۵). در پژوهشی کاهش معنی‌دار زمان پروترومبین به دنبال تمرین تناوبی شدید گزارش شد (کرم‌پور و گائینی، ۲۰۱۸).

1 Regulating T helper 1

2 Rasheh

3 Kawanishi

4 Moderate intensity training

5 Cabral-Santos

6 Scar

7 Fibrillar

8 Extra cellular matrix

9 Microvilli

1 Endothelial fenestrae

1 Iredale

1 Cocciolillo

1 Lala

1 Tucker



مطالعه حاضر کاهش در سطوح گلوکز خون ناشتا و انسولین را پس از ۱۲ هفته مصرف هفتگی ویتامین D₃ نشان داد. ویتامین D از طریق مسیرهای مختلف بر بهبود التهاب کبد تأثیر می‌گذارد. ویتامین D هم آزادسازی قطرات چربی بافت چربی و هم DNL کبدی را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، مسیرهای متابولیکی مرتبط با حساسیت به انسولین و تعادل گلوکز-انسولین را تنظیم می‌کند و جذب گلوکز در سلول‌های عضلانی را با افزایش بیان درون سلولی سوبسترای گیرنده انسولین^۱ (IRS-1)، و تسهیل بیان ناقل گلوکز وابسته به انسولین^۲ (GLUT-4) روی سلول‌های چربی، افزایش می‌دهد (بارچتا و دیگران، ۲۰۲۰). ویتامین D با ممانعت از تکثیر HSCs و سرکوب بیان واسطه‌های پروفیبروتیک، مانند عامل رشد مشتق از پلاکت^۴ (PDGF) و تبدیل عامل رشد بتا^۵ (TGF-β)، خواص ضد فیبروتیک را در کبد موجب می‌شود (بارچتا و دیگران، ۲۰۲۰). در بررسی حاضر، رنگ‌آمیزی تری کروم‌ماسون کاهش معنی داری در درصد فیروز کبدی رت‌ها (به عنوان تغییر ناشی از مصرف ویتامین D₃) را نشان داد. ماکروفاژهای کبدی بیشترین بیان گیرنده‌های ویتامین D (VDRs) را در بین سلول‌های غیرپارانشیمی دارند. تحریک این VDRها توسط لیگاندهای ویتامین D، باعث کاهش التهاب کبد، استخوانوز و مقاومت به انسولین می‌شود (دانگ و دیگران، ۲۰۲۰). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مکمل ویتامین D₃ به طور معنی داری درصد ماکروفاژهای F4/80+CD11c⁺ و ماکروفاژهای F4/80+CD206⁺ بافت کبد و سطوح IL-1β و IL-10 سرم رت‌های تغریه شده با رژیم غذایی سرشار از فروکتوز؛ کاهش می‌دهد. به علاوه، مشخص شد که تأثیر همزمان HIIT و مکمل ویتامین D₃ (در مقایسه با اثرات جداگانه هر یک از این مداخلات به تنهایی)، منجر به بهبود بیشتری در نشانگرهای التهابی و عملکردی کبد می‌شود. با توجه به مکانیسم‌های مستقل HIIT و ویتامین D₃ در بهبود التهاب و عملکرد کبد، اثر ترکیبی این دو مداخله ممکن است به طور بالقوه، تأثیر بیشتری بر این تغییرات داشته باشد. این نتیجه‌ای است که در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد. از محدودیت‌های مطالعه حاضر، عدم تعیین سرعت ماکزیمم به صورت انفرادی در رت‌ها، در خلال اجرای آزمون عملکرد ورزشی بود. با توجه به اثرگذاری HIIT و دوز بالای مکمل ویتامین D₃ بر کاهش التهاب و بهبود عملکرد کبد، پیشنهاد می‌شود که پروتکل‌های تمرینی با شدت‌ها و مدت‌های مختلف و همچنین دوزهای پایین و متوسط ویتامین D₃؛ بر التهاب، عملکرد کبد و احتمال ابتلا به کبد چرب مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری: مصرف فروکتوز منجر به التهاب، فیروز و اختلال در عملکرد کبد رت‌ها می‌شود و در مقابل، HIIT و مکمل ویتامین D₃ اثر مثبتی بر بهبود التهاب کبدی و فیروز، آنهم از طریق کاهش سطوح لکوسیت‌ها و سایتوکاین‌ها؛ و ایجاد تعادل در فعال شدن ماکروفاژهای کبدی دارند. ترکیب HIIT و مکمل ویتامین D₃ می‌تواند بهتر با اثرات منفی برآمده از رژیم غذایی سرشار از فروکتوز مقابله کند. این یافته‌ها مزایای بالقوه HIIT و مکمل ویتامین D₃ را در کاهش اثرات نامطلوب رژیم غذایی سرشار از فروکتوز بر سلامت کبد، تایید می‌کند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که این تحقیق در غیاب هر گونه روابط تجاری یا مالی که می‌تواند به عنوان تعارض منافع بالقوه تعبیر شود، انجام شده است.

قدردانی و تشکر

نویسندگان از تمام همکاری کنندگان در این طرح که مستخرج شده از رساله دکتری می‌باشد، قدردانی می‌نمایند.

منابع

Bai, L., & Li, H. (2019). Innate immune regulatory networks in hepatic lipid metabolism. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 97(5), 593–604. <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01765-1>

¹ Insulin receptor substrate 1

³ Barchetta

⁵ Transforming growth factor β

² Glucose transporter type 4

⁴ Platelet-derived growth factor

⁶ Vitamin D receptors



- Barchetta, I., Cimini, F. A., & Cavallo, M. G. (2020). Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update. *Nutrients*, 12(11), 3302. <https://doi.org/10.3390/nu12113302>
- Bergheim, I., Weber, S., Vos, M., Krämer, S., Volynets, V., Kaserouni, S., McClain, C. J., & Bischoff, S. C. (2008). Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *Journal of Hepatology*, 48(6), 983–992. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.035>
- Cabral-Santos, C., Gerosa-Neto, J., Inoue, D. S., Panissa, V. L., Gobbo, L. A., Zagatto, A. M., Campos, E. Z., & Lira, F. S. (2015). Similar anti-inflammatory acute responses from moderate intensity continuous and high-intensity intermittent exercise. *Journal of Sports Science & Medicine*, 14(4), 849–856.
- Chavanelle, V., Boisseau, N., Otero, Y. F., Combaret, L., Dardevet, D., Montaurier, C., Delcros, G., Peltier, S. L., & Sirvent, P. (2017). Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Scientific Reports*, 7(1), 204. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00276-8>
- Chen, H., Sullivan, G., Yue, L. Q., Katz, A., & Quon, M. J. (2003). QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 284(4), E804–E812. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00330.2002>
- Cheng, H., Zhou, J., Sun, Y., Zhan, Q., & Zhang, D. (2022). High fructose diet: a risk factor for immune system dysregulation. *Human Immunology*, 83(6), 538–546. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.03.007>
- Cheng, W. L., Li, S. J., Lee, T. I., Lee, T. W., Chung, C. C., Kao, Y. H., & Chen, Y. J. (2021). Sugar fructose triggers gut dysbiosis and metabolic inflammation with cardiac arrhythmogenesis. *Biomedicines*, 9(7), 728. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070728>
- Cocciolillo, S., Parruti, G., & Marzio, L. (2014). CEUS and fibroscan in non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *World Journal of Hepatology*, 6(7), 496–503. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i7.496>
- Coronati, M., Baratta, F., Pastori, D., Ferro, D., Angelico, F., & Del Ben, M. (2022). Added fructose in non-alcoholic fatty liver disease and in metabolic syndrome: a narrative review. *Nutrients*, 14(6), 1127. <https://doi.org/10.3390/nu14061127>
- Dong, B., Zhou, Y., Wang, W., Scott, J., Kim, K., Sun, Z., Guo, Q., Lu, Y., Gonzales, N. M., Wu, H., Hartig, S. M., York, R. B., Yang, F., & Moore, D. D. (2020). Vitamin D receptor activation in liver macrophages ameliorates hepatic inflammation, steatosis, and insulin resistance in mice. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 71(5), 1559–1574. <https://doi.org/10.1002/hep.30937>
- Fredrickson, G., Barrow, F., Dietsche, K., Parthiban, P., Khan, S., Robert, S., Demirchian, M., Rhoades, H., Wang, H., Adeyi, O., & Revelo, X. S. (2021). Exercise of high intensity ameliorates hepatic inflammation and the progression of NASH. *Molecular Metabolism*, 53, 101270. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101270>
- Gehrke, N., Biedenbach, J., Huber, Y., Straub, B. K., Galle, P. R., Simon, P., & Schattenberg, J. M. (2019). Voluntary exercise in mice fed an obesogenic diet alters the hepatic immune phenotype and improves metabolic parameters - an animal model of life style intervention in NAFLD. *Scientific Reports*, 9(1), 4007. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38321-9>
- Geidl-Flueck, B., & Gerber, P. A. (2023). Fructose drives de novo lipogenesis affecting metabolic health. *The Journal of Endocrinology*, 257(2), e220270. <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0270>
- Goyal, V. K., Kakade, S., Pandey, S. K., Gothi, A. K., & Nirogi, R. (2015). Determining the effect of storage conditions on prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen concentration in rat plasma samples. *Laboratory Animals*, 49(4), 311–318. <https://doi.org/10.1177/0023677215597137>



- Hafstad, A. D., Lund, J., Hadler-Olsen, E., Höper, A. C., Larsen, T. S., & Aasum, E. (2013). High- and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. *Diabetes*, 62(7), 2287–2294. <https://doi.org/10.2337/db12-1580>
- Hamouda, H. A., Mansour, S. M., & Elyamany, M. F. (2022). Vitamin D combined with pioglitazone mitigates type-2 diabetes-induced hepatic injury through targeting inflammation, apoptosis, and oxidative stress. *Inflammation*, 45(1), 156–171. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01535-7>
- Høydal, M. A., Wisløff, U., Kemi, O. J., & Ellingsen, O. (2007). Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 14(6), 753–760. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3281eacef1>
- Iredale J. P. (2007). Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(3), 539–548. <https://doi.org/10.1172/JCI30542>
- Karampour, S., & Gaeini, A. A. (2018). Response of coagulation and anti-coagulant factors of elite athletes following acute resistance and high-intensity interval training. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 58(1-2), 120–126. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.06822-0>
- Kawanishi, N., Yano, H., Mizokami, T., Takahashi, M., Oyanagi, E., & Suzuki, K. (2012). Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(6), 931–941. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.04.006>
- Kim, M. S., Krawczyk, S. A., Doridot, L., Fowler, A. J., Wang, J. X., Trauger, S. A., Noh, H. L., Kang, H. J., Meissen, J. K., Blatnik, M., Kim, J. K., Lai, M., & Herman, M. A. (2016). ChREBP regulates fructose-induced glucose production independently of insulin signaling. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(11), 4372–4386. <https://doi.org/10.1172/JCI81993>
- Koyama, Y., & Brenner, D. A. (2017). Liver inflammation and fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 55–64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
- Lala, V., Zubair, M., & Minter, D. A. (2023). Liver function tests. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Lee CH, Choi EY. (2018). Macrophages and inflammation. *J Rheum Dis*, 25:11-18. <https://doi.org/10.4078/jrd.2018.25.1.11>
- Leiva-Valderrama, J. M., Montes-de-Oca-García, A., Opazo-Díaz, E., Ponce-González, J. G., Molina-Torres, G., Velázquez-Díaz, D., & Galán-Mercant, A. (2021). Effects of high-intensity interval training on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23), 12644. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312644>
- Liu, W., Boström, M., Kinnefors, A., & Rask-Andersen, H. (2009). Unique expression of connexins in the human cochlea. *Hearing Research*, 250(1-2), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.01.010>
- Ma, M., Long, Q., Chen, F., Zhang, T., & Wang, W. (2020). Active vitamin D impedes the progression of non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting cell senescence in a rat model. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 44(4), 513–523. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.10.007>
- Mack M. (2018). Inflammation and fibrosis. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, 68-69, 106–121. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.010>
- Maia-Ceciliano, T. C., Dutra, R. R., Aguila, M. B., & Mandarin-De-Lacerda, C. A. (2019). The deficiency and the supplementation of vitamin D and liver: Lessons of chronic fructose-rich diet in mice. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 192, 105399. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105399>



- Marcinko, K., Sikkema, S. R., Samaan, M. C., Kemp, B. E., Fullerton, M. D., & Steinberg, G. R. (2015). High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. *Molecular Metabolism*, 4(12), 903–915. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.09.006>
- Pelegrin, P., & Surprenant, A. (2009). Dynamics of macrophage polarization reveal new mechanism to inhibit IL-1beta release through pyrophosphates. *The EMBO Journal*, 28(14), 2114–2127. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.163>
- Rasheh S, Ahmadi M. (2021). The Effects of high-intensity interval training and probiotic consumption on interleukin-10 and interferon-gamma gene expression of gut tissue in an animal model of fatty liver. *Intern Med Today*, 27 (3) :342-357
URL: <http://imtj.gmu.ac.ir/article-1-3422-en.html>
- Reeves, P. G., Nielsen, F. H., & Fahey, G. C., Jr (1993). AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the american institute of nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *The Journal of Nutrition*, 123(11), 1939–1951. <https://doi.org/10.1093/jn/123.11.1939>
- Rezaei, S., Tabrizi, R., Nowrouzi-Sohrabi, P., Jalali, M., Shabani-Borujeni, M., Modaresi, S., Gholamalizadeh, M., & Doaei, S. (2021). The effects of vitamin D supplementation on anthropometric and biochemical indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 732496. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.732496>
- Rieppo, L., Janssen, L., Rahunen, K., Lehenkari, P., Finnilä, M. A. J., & Saarakkala, S. (2019). Histochemical quantification of collagen content in articular cartilage. *PLoS One*, 14(11), e0224839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224839>
- Sheikh, R., Shakerian, S., Fatemi Tabatabaei, S. R., & Habibi, A. (2023). Moderate and high-intensity interval training protect against diabetes-induced modulation of hepatic CD86 and CD206 expression associated with the amelioration of insulin resistance and inflammation in rats. *Immunobiology*, 228(6), 152745. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2023.152745>
- Softic, S., Cohen, D. E., & Kahn, C. R. (2016). Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(5), 1282–1293. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4054-0>
- Todoric, J., Di Caro, G., Reibe, S., Henstridge, D. C., Green, C. R., Vrbancac, A., Ceteci, F., Conche, C., McNulty, R., Shalpour, S., Taniguchi, K., Meikle, P. J., Watrous, J. D., Moranchel, R., Najhawan, M., Jain, M., Liu, X., Kisseleva, T., Diaz-Meco, M. T., Moscat, J., ... Karin, M. (2020). Fructose stimulated de novo lipogenesis is promoted by inflammation. *Nature Metabolism*, 2(10), 1034–1045. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0261-2>
- Toop, C. R., & Gentili, S. (2016). Fructose beverage consumption induces a metabolic syndrome phenotype in the rat: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 8(9), 577. <https://doi.org/10.3390/nu8090577>
- Tucker, P. S., Scanlan, A. T., & Dalbo, V. J. (2015). High intensity interval training favourably affects angiotensinogen mRNA expression and markers of cardiorenal health in a rat model of early-stage chronic kidney disease. *BioMed Research International*, 2015, 156584. <https://doi.org/10.1155/2015/156584>
- Valinejad S V, Omidi M, Taheri Kalani A. (2023). The effect of interval training on PTX3, VCAM-1, and CRP in rats with metabolic syndrome. *Ann Mil Health Sci Res*, 21(1):e137768. <https://doi.org/10.5812/amh-137768>.
- Wang, M., Baker, J. S., Quan, W., Shen, S., Fekete, G., & Gu, Y. (2020). A preventive role of exercise across the coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic. *Frontiers in Physiology*, 11, 572718. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.572718>
- Wang, Y., Qi, W., Song, G., Pang, S., Peng, Z., Li, Y., & Wang, P. (2020). High-fructose diet increases inflammatory cytokines and alters gut microbiota composition in rats. *Mediators of Inflammation*, 2020, 6672636. <https://doi.org/10.1155/2020/6672636>

- Yaghchiyan, M., Roshangar, L., Farhangi, M. A., Mesgari-Abbasi, M., Rafiei, L., & Shahabi, P. (2019). Histologic, metabolic, and inflammatory changes in the liver of high-fat diet-induced obese rats before and after vitamin D administration. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*, 18(4), 402–411. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v18i4.1418>
- Yu, S., Li, C., Ji, G., & Zhang, L. (2021). The contribution of dietary fructose to non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 783393. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.783393>

نسخه پیش از انتشار ویدئو پیش نشده