



Original Paper

## Effects of Continuous Exercise and Silymarin Supplementation on Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and Liver Leptin in Male Wistar Rats with Fatty Liver Disease

Minoo Dadban Shahamat (Ph.D)\*<sup>1</sup> , Asra Askari (Ph.D)\*<sup>2</sup> , Fatemeh Habibollahi (M.A)<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor of Sport Physiology, Faculty of Human Sciences, Azadshahr Branch, Islamic Azad University, Azadshahr, Iran. <sup>2</sup> Assistant Professor of Sport Physiology, Faculty of Human Sciences, Gorgan Branch, Islamic Azad University, Gorgan, Iran. <sup>3</sup> M.Sc of Sport Physiology, Azadshahr Branch, Islamic Azad University, Azadshahr, Iran.

### Abstract

**Background and Objective:** Leptin is associated with metabolic disorders and promotes the development of liver steatosis to steatohepatitis. It selectively increases the secretion of Tumor-necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in response to saturated fatty acid. The general purpose of this research was to determine the effects of eight weeks of continuous training and silymarin supplementation on the serum levels of TNF- $\alpha$  and leptin in Wistar rats with fatty liver disease.

**Methods:** In this experimental study, 40 male Wistar rats aged three weeks and weighting 159 $\pm$ 3 grams were randomly divided into five groups: normal diet/saline, high-fat diet/saline (control), high-fat diet/supplemented, high-fat diet/exercise/saline, and high-fat diet/exercise/supplement. The rats were fed 10 grams per 100 grams of body weight (standard diet 13% fat and high-fat diet 41% fat) for eight weeks, and silymarin (140 mg per kilogram body weight) were given by gavage for 2 weeks. The continuous aerobic exercise protocol consisted 30 minutes of treadmill running at 70-75% of VO<sub>2</sub>max for eight weeks, five days a week. After sacrificing the animals, samples were taken and sent to the laboratory for histological analysis. The expression of leptin and TNF- $\alpha$  in the liver was measured using commercial ELISA kits.

**Results:** The findings showed a greater decrease in hepatic leptin concentration in the high-fat diet + continuous exercise + supplement group (P<0.05) compared to the high-fat diet + continuous exercise + saline group (P<0.05). Tukey's post hoc test showed a greater decrease in the concentration of hepatic TNF- $\alpha$  in the high-fat diet + saline group (compared to the high-fat diet + supplement group) (P<0.05), and the high-fat + exercise + saline group (P<0.05). The weight of the rats in the normal diet + saline group differed significantly from other groups (P<0.05).

**Conclusion:** The results indicated that the combination of continuous training with silymarin supplementation can help reduce leptin and TNF- $\alpha$  in rats with a high-fat diet, an effect not observed by silymarin supplementation alone. Therefore, the combination of continuous aerobic exercises and silymarin supplementation can further oxidize fat and reduce inflammation in the body.

**Keywords:** Leptin, Silymarin, Tumor Necrosis Factor-alpha, Exercise

\*Corresponding Authors: Minoo Dadban Shahamat (Ph.D), E-mail: m\_dadban@yahoo.com and Asra Askari (Ph.D), E-mail: askari.asra@gmail.com

Received 16 Oct 2021

Final Revised 5 Nov 2022

Accepted 12 Nov 2022

Published Online 5 Apr 2023

Cite this article as: Dadban Shahamat M, Askari A, Habibollahi F. Effects of Continuous Exercise and Silymarin Supplementation on Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and Liver Leptin in Male Wistar Rats with Fatty Liver Disease]. J Gorgan Univ Med Sci. 2023; 24(4): 59-67. [Article in Persian]





تحقیقی

## اثر تمرین تداومی و مصرف عصاره هیدروآلکلی گیاه خار مریم بر فاکتور نکرودهنده تومور-آلفا و لپتین کبدی موش‌های صحرائی نر نژاد ویستار با مدل کبد چرب

دکتر مینو دادبان شهامت\*<sup>۱</sup>، دکتر اسرا عسکری\*<sup>۲</sup>، فاطمه حبیب‌اللهی اردهای<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد آزادشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، آزادشهر، ایران. <sup>۲</sup> استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران. <sup>۳</sup> کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، واحد آزادشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، آزادشهر، ایران.

### چکیده

زمینه و هدف: لپتین با اختلالات متابولیسمی همراه بوده و ابتلاء استئاتوز کبدی به استئاتو هپاتیتیس را پیشرفت می‌دهد. لپتین به طور انتخابی ترشح سایتوکاین  $TNF-\alpha$  را در پاسخ به اسید چرب اشباع شده افزایش می‌دهد. این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرین تداومی و مصرف عصاره هیدروآلکلی گیاه خار مریم بر فاکتور نکرودهنده تومور-آلفا و لپتین کبدی موش‌های صحرائی نر نژاد ویستار با مدل کبد چرب انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار با سن سه هفته و میانگین وزنی  $159 \pm 3$  گرم پس از دو هفته سازگاری با محیط به روش تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی شامل جیره معمولی + سالین، جیره پر چرب + سالین (کنترل)، جیره پرچرب + مکمل، جیره پرچرب + تمرین + سالین و جیره پرچرب + تمرین + مکمل تقسیم شدند. تغذیه روزانه حیوانات ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن موش‌های صحرائی (جیره استاندارد ۱۳ درصد چربی و جیره پر چرب ۴۱ درصد چربی) به مدت ۸ هفته و مکمل سیلی مارین با دوز ۱۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن در دو هفته آخر تمرین گاوژ شد. پروتکل تمرینی پس از دو هفته سازگاری حیوانات با محیط آزمایشگاه به مدت ۸ هفته کامل تمرین هوازی تداومی شامل ۳۰ دقیقه با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد  $Vo_{2max}$  روی نوارگردان انجام شد که به تعداد ۵ روز در هفته اجرا شد. پس از کشتار، نمونه‌ها برای آنالیز بافتی به آزمایشگاه ارسال و اندازه‌گیری بیان پروتئین‌های لپتین و  $TNF-\alpha$  کبدی به روش الیزا و کیت‌های لپتین و تومور نکرودهنده آلفا انجام گردید.

یافته‌ها: غلظت لپتین کبدی در گروه تجربی دریافت‌کننده جیره پرچرب + تمرین هوازی تداومی + مکمل سیلی مارین ( $P < 0/05$ ) در مقایسه با گروه تجربی دریافت‌کننده جیره پرچرب + تمرین هوازی تداومی + سالین ( $P < 0/05$ ) کاهش آماری معنی‌دار بیشتری نشان داد. همچنین میزان غلظت  $TNF-\alpha$  کبدی در گروه جیره پرچرب + سالین در مقایسه با گروه تجربی دریافت‌کننده جیره پرچرب + مکمل سیلی مارین ( $P < 0/05$ ) و گروه تجربی دریافت‌کننده جیره پرچرب + تمرین هوازی تداومی + سالین ( $P < 0/05$ ) کاهش آماری معنی‌دار بیشتری نشان داد. وزن موش‌های صحرائی گروه جیره معمولی + سالین نسبت به تمامی گروه‌ها تفاوت آماری معنی‌داری نشان داد ( $P < 0/05$ ).

نتیجه‌گیری: تاثیر توأم تمرین هوازی تداومی همراه با مصرف مکمل سیلی مارین اثر معنی‌داری بر میزان کاهش لپتین و  $TNF-\alpha$  در گروه‌های پرچرب داشت؛ اما این تغییرات در گروه‌های مکمل به تنهایی معنی‌دار نبود. بنابراین تمرینات هوازی تداومی می‌تواند به همراه مکمل در جهت اکسیداسیون بیشتر چربی و کاهش التهاب در بدن گردد.

واژه‌های کلیدی: لپتین، سیلی مارین، فاکتور نکرودهنده تومور-آلفا، تمرین تداومی

\* نویسندگان مسؤول: دکتر مینو دادبان شهامت، پست الکترونیکی [m\\_dadban@yahoo.com](mailto:m_dadban@yahoo.com) - دکتر اسرا عسکری، پست الکترونیکی [askari.asra@gmail.com](mailto:askari.asra@gmail.com)

نشانی: آزادشهر، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آزادشهر، گروه تربیت بدنی، تلفن ۰۱۷-۳۵۷۲۰۶۴۴ - گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان، گروه تربیت بدنی، تلفن ۰۱۷-۳۲۱۵۱۴۳۴

وصول ۱۴۰۰/۷/۲۴ اصلاح نهایی ۱۴۰۱/۸/۱۴ پذیرش ۱۴۰۱/۸/۲۱ انتشار ۱۴۰۲/۱/۱۶

### مقدمه

سبک زندگی بی‌تحرک به همراه مصرف بیش از حد رژیم‌های با ارزش کالری پایین از جمله مهم‌ترین علت بیماری‌های متابولیسمی شناخته شده است. چاقی یک بیماری پیچیده چند عاملی است. نزدیک به یک سوم جمعیت جهان به عنوان اضافه وزن یا چاق طبقه‌بندی می‌شوند. نرخ چاقی در تمام سنین و هر دو جنس بدون

توجه به موقعیت جغرافیایی، قومیت یا وضعیت اجتماعی-اقتصادی افزایش یافته است. معمولاً بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) به عنوان نشانه سندرم متابولیک کبدی است.<sup>۱</sup> NAFLD شامل یک طیف اختلالات کبدی از استئاتوز گرفته تا استئو هپاتیت غیرالکلی (NASH)، فیروز، سیروز و سرطان هپاتوسلولار است. توسعه NAFLD با سندرم متابولیسیم همراه است. حدود ۲۰ درصد از

موجود در مورد نقش TNF- $\alpha$  در چاقی و فرآیندهای مرتبط و پیامدهای بالقوه موارد فوق در توسعه رویکردهای درمانی جدید برای چاقی و مقاومت به انسولین است.<sup>۸</sup>

در حال حاضر دو راهکار غیر دارویی برای درمان کبد چرب وجود دارد که شامل مداخله در شیوه زندگی (از جمله درمان کاهش وزن، اصلاح رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی) و دارودرمانی است. کاهش ۵ تا ۱۰ درصد وزن بدن با تغییرات پاتوفیزیولوژیک همراه است که سبب حساسیت بیشتر به انسولین، کاهش اسیدهای چرب در کبد و بهبود مکانیسم‌های التهابی می‌گردد. فعالیت‌های ورزشی اثرات ضد التهابی بر دستگاه ایمنی دارند. به صورتی که شش ماه تمرین منظم باعث کاهش سایتوکاین TNF- $\alpha$  می‌شود.<sup>۹</sup>

پژوهش‌های متعددی اثر دوره‌های بلندمدت تمرین استقامتی بر سطح استراحتی TNF- $\alpha$  را بررسی کرده‌اند و نتایج متناقضی به دست آمده است.<sup>۱۰،۱۱</sup> مواد طبیعی با منشأ گیاهی مختلفی در طب سنتی برای درمان و حفاظت کبد مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در این خصوص نتایج برخی از مطالعات موجود نشان داده که مهم‌ترین عصاره متانولی بذر خارمریم (یعنی سیلی مارین با فرمول شیمیایی 10 C25H22O) در سیستم درمانی مدرن دارای اثرات بالینی مؤثری در درمان بسیاری از بیماری‌های متابولیکی است. در مطالعات بالینی نشان داده شده از سیلی مارین به دلیل دارا بودن ویژگی‌های ضد اکسیدانی، ضد التهابی، ضد فیبروتیک، بازسازی کننده سلول‌های کبدی و تنظیم کننده دستگاه ایمنی بدن برای درمان انواع بیماری‌های آسیب کبدی (سیروز، هپاتیت و کبد چرب) به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود.<sup>۱۲</sup> بررسی‌ها نشان می‌دهد تحقیقات کاملی برای بررسی همزمان اثر تغذیه پرکالری (پرچرب) با تمرینات ورزشی هوازی تداومی همراه با مصرف مکمل سیلی مارین بر TNF- $\alpha$  و لپتین سرمی انجام نگرفته است. این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرین تداومی و مصرف عصاره هیدروالکلی گیاه خار مریم بر فاکتور نکروزدهنده تومور-آلفا و لپتین کبدی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با مدل کبد چرب انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن سه هفته و میانگین وزنی  $159 \pm 3$  گرم از انستیتو پاستور آمل تهیه شد. مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علی آباد کنول (IR.IAU.AK.REC.1399.007) قرار گرفت.

پروتکل کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. موش‌های صحرایی به مدت دو هفته در محیطی با میانگین دمای  $22 \pm 1/4$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ درصد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف و با دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد و پرچرب قرار گرفتند. پلت (ساخت شرکت بهپرور،

جمعیت عمومی در غرب کشورها کبد چرب غیرالکلی دارند. در ۲ تا ۳ درصد NASH، استئاتوز توسعه می‌یابد. در این مدل، اختلالات متابولیک، استرس اکسیداتیو و التهاب موضعی و سیستمیک فرآیندهای اصلی دخیل در پیشرفت NAFLD هستند.<sup>۳</sup>

لپتین به طور معمول متناسب با چربی بدن ترشح می‌شود؛ به مقدار قابل توجهی در شرایط ناشتایی افت می‌کند.<sup>۴</sup> لپتین می‌تواند به طور غیرمستقیم توسعه NAFLD را تنظیم کند. این فعالیت با بیان پپتید بی‌اشتهایی و به طور مستقیم در گیر اتصال LepR در محیطی پیچیده و در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای فیزیولوژیکی است. رابطه‌ای بین لپتین و NAFLD، ضد استاتوتیک، ضد التهاب، نقش‌های ضد فیبروزنیک لپتین<sup>۵</sup> در مدل‌های NAFLD توسط مطالعات تجربی ثابت شده است. در حالی که داده‌های مطالعات بالینی با بیماران NAFLD چندان سازگار نیستند.<sup>۶</sup>

لپتین از طریق LepR ها که به گیرنده‌های سیتوکین تعلق دارند؛ عمل می‌کند. نتایج بحث برانگیز ممکن است با تفاوت در نسبت جمعیت‌ها (سن، نژاد و BMI)، معیارهای ورود (مرحله بندی و درجه بندی بیماری و شدت بیماری اثرگذار باشند).<sup>۶</sup>

رژیم غذای پرچربی می‌تواند باعث افزایش سریع لپتین و منجر به تجمع چربی در بافت محیطی شود. افراد چاق با سطوح بالای سرم لپتین تمایل به کاهش تنظیمی گیرنده لپتین در هیپوتالاموس، بافت چربی و کبد دارند که باعث مقاومت لپتینی بافت‌های محیطی و تجمع چربی می‌شود.<sup>۶</sup> افزایش چربی بیش از حد و رسوب در بافت غیرچربی دارای یک ماده سمی است که در نهایت بر روی سلول‌ها و کاهش حساسیت به انسولین اثر گذاشته و منجر به دیابت و سندرم متابولیک می‌گردد. کبد نقش مهمی در تنظیم متابولیسم گلوکز و متابولیسم لیپید دارد.<sup>۷</sup>

TNF- $\alpha$  یک سیتوکین پلی‌تروپیک است که در بسیاری از پاسخ‌های متابولیکی در هر دو حالت طبیعی و پاتوفیزیولوژیک نقش دارد. علیرغم این واقعیت که این سیتوکین با بسیاری از ناهنجاری‌های متابولیکی مرتبط است؛ مطالعات نشان می‌دهد که TNF- $\alpha$  ممکن است نقش مرکزی در تعدیل مصرف انرژی، رسوب چربی و انسولین در چاقی داشته باشد. چاقی منجر به نفوذ ماکروفاژها به بافت چربی منبسط شده و افزایش سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود. اولین نشانه برای افزایش آزادسازی سیتوکین در چاقی با شناسایی افزایش بیان TNF- $\alpha$ ، یک سیتوکین پیش‌التهابی، در بافت چربی موش‌های چاق در اوایل دهه ۱۹۹۰ ارائه شد. TNF- $\alpha$  در بافت چربی بیان می‌شود و توسط آن ترشح شده و سطح آن با میزان چربی و مقاومت به انسولین مرتبط است. هدف قرار دادن TNF- $\alpha$  و یا گیرنده‌های آن به عنوان یک درمان امیدوارکننده برای مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ و چاقی پیشنهاد شده است. این بررسی دانش

جدول ۱: ترکیبات وزنی و درصد انرژی جیره استاندارد و جیره چرب					
ترکیبات	رژیم استاندارد		رژیم پرکالری (چرب)		درصد وزنی
	مقدار انرژی در ۱۰۰ گرم	درصد انرژی	مقدار انرژی در ۱۰۰ گرم	درصد انرژی	
کربوهیدرات	۱۷۵	۵۸	۱۸۷	۴۵	۴۷
چربی	۳۹	۱۳	۱۷۱	۴۱	۱۹
پروتئین	۸۴	۲۸	۵۸	۱۴	۱۴/۵
مجموع	۳۰۲	۱۰۰	۴۱۶	۱۰۰	

ایران) به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن طبق جدول یک در اختیار حیوانات قرار داده شد.<sup>۹</sup> مکمل سیلی مارین (ساخت شرکت گل دارو اصفهان) با دوز ۱۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن به مدت دو هفته آخر تمرینات گاوژ شد. در گروه‌های کنترل غذای استاندارد و پر چرب با همین دوز مکمل دهی نرمال سالیان تجویز شد.<sup>۱۳</sup>

حیوانات پس از دو هفته سازگاری با محیط به روش تصادفی به پنج گروه هشت تایی به شرح زیر تقسیم شدند.

گروه اول: جیره معمولی + سالیان

گروه دوم: جیره پر چرب + سالیان (کنترل)

گروه سوم: جیره پر چرب + مکمل سیلی مارین

گروه چهارم: جیره پر چرب + تمرین هوازی تداومی + سالیان

گروه پنجم: جیره پر چرب + تمرین هوازی تداومی + مکمل

سیلی مارین

نحوه ساخت دوز مناسب مکمل به این صورت بود که ابتدا حلال عصاره با ۸۰۰ میلی لیتر آب مقطر و ۲۰۰ میلی لیتر اتانول ساخته شد و سپس به ازای هر ۱۰۰ میلی لیتر حلال ۱۴ گرم پودر سیلی مارین در داخل حلال ریخته شد. محلول حاصل در هر یک میلی لیتر دارای ۱۴۰ میلی گرم مکمل سیلی مارین بود. سپس با استفاده از سرنگ‌های انسولینی یک میلی لیتر به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن موش‌ها یک میلی لیتر از محلول گاوژ شد.

**پروتکل تمرینی هوازی تداومی:** پس از دو هفته سازگاری

حیوانات با محیط آزمایشگاه، همه حیوانات با نحوه فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بود. در شروع تمرینات و پایان هر دو هفته حداکثر اکسیژن مصرفی موش‌های صحرائی به‌طور غیرمستقیم با استفاده از آزمون فزاینده استاندارد بدفورد و همکاران<sup>۱۴</sup> برای حیوانات استانداردسازی و اندازه‌گیری شد. موش‌های صحرائی با توجه به اصل اضافه‌بار هر جلسه اجرای تمرین هوازی شامل ۳۰ دقیقه فعالیت ورزشی، ۵ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته با شدت متوسط (۷۵-۷۰ درصد VO2max) اجرا کردند (جدول ۲).<sup>۱۵</sup>

**یافت برداری:** ۷۲ ساعت قبل از بیهوشی، تمرینات ورزشی پایان یافت و ۴ ساعت قبل از بیهوشی و یافت برداری، غذا و آب از

قفس‌ها برداشته شد. حیوانات تمام گروه‌های تحقیق در شرایط استراحتی با کتامین و زایلازین بیهوش شدند. سپس خونگیری از بطن چپ انجام شد و بلافاصله بافت کبد جدا شد و پس از شستشو توسط آب دیونیزه و اندازه‌گیری، قسمتی از لوب کوچک برای بررسی پروتئین‌های لپتین و TNF- $\alpha$  کبدی جدا گشت و در مایع نیتروژن قرار داده شد و سپس در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد منجمد شد. پس از کشتار و نمونه‌گیری داده‌ها برای آنالیز بافتی به آزمایشگاه ارسال شدند. اندازه‌گیری بیان پروتئین‌های لپتین و TNF- $\alpha$  کبدی به روش الایزا و کیت‌های لپتین با الفنا برند zellbio المان (cat no: MBS2500358 و sensivity: 0.1 ng/ml) و الفنا برند zellbio المان (cat no: ZM-10117C) و sensivity: 2 ng/ml biotek 8000 ساخت امریکا انجام گردید.

برای توصیف متغیرها آمار توصیفی و برای تجزیه و تحلیل یافته‌ها آمار استنباطی مورد استفاده قرار گرفت. برای تعیین توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. برای بررسی تفاوت‌ها در بین گروه‌های مورد مطالعه از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و برای مقایسه بین گروه‌های مختلف از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS-19 در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

#### یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار شاخص‌های مورد مطالعه در جدول ۳ آمده است.

تغذیه با جیره پر چرب باعث افزایش میانگین وزن موش‌های صحرائی در گروه جیره پر چرب + سالیان در مقایسه با گروه جیره معمولی + سالیان گردید. همچنین تمرین ورزشی باعث کاهش میانگین وزن گروه‌های تجربی چهارم و پنجم در مقایسه با گروه جیره پر چرب + سالیان گردید.

تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها در مقادیر لپتین ( $f=122/73$ ،  $P=0/01$ )، TNF- $\alpha$  ( $f=77/59$ ،  $P=0/01$ ) و وزن نهایی ( $f=7/581$ ،  $P=0/01$ ) مشاهده شد.

غلظت لپتین کبدی در گروه تجربی پنجم ( $P<0/001$ ) در مقایسه با گروه تجربی چهارم ( $P<0/002$ ) کاهش آماری معنی‌دار بیشتری نشان داد. همچنین میزان غلظت TNF- $\alpha$  کبدی در گروه جیره

اجزای تمرین	متغیرهای تمرین	هفته ۱	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵	هفته ۶	هفته ۷	هفته ۸
گرم کردن با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO2max	سرعت (متر بر دقیقه) مدت (دقیقه)	۱۹-۲۳ ۶	۲۳ ۶	۲۴ ۶	۲۴ ۶	۲۵ ۶	۲۵ ۶	۲۶ ۶	۲۶ ۶
تمرین با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد VO2max	سرعت (متر بر دقیقه) مدت (دقیقه)	۳۰-۳۳ ۳۰	۳۰-۳۳ ۳۰	۳۰-۳۳ ۳۰	۳۰-۳۳ ۳۰	۳۱-۳۴ ۳۰	۳۱-۳۴ ۳۰	۳۱-۳۴ ۳۰	۳۱-۳۴ ۳۰
سرد کردن با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO2max	سرعت (متر بر دقیقه) مدت (دقیقه)	۱۹-۲۳ ۶	۲۳ ۶	۲۴ ۶	۲۴ ۶	۲۵ ۶	۲۵ ۶	۲۶ ۶	۲۶ ۶

گروه ها	وزن بعد از ۸ هفته (گرم)	لپتین بعد از ۸ هفته (ng/ml)	تومور نکروسیس فاکتور الفا بعد از ۸ هفته (ng/ml)
گروه اول	۱۳/۲۹۱±۴/۲۲	۱۴۲/۸۵±۵/۲۳	۸۸/۸۳±۷/۲۲۲
گروه دوم	۱۲/۳۵۷±۵/۵۶	۱۸۷/۰۷±۷/۱۹	۴۴/۶۶±۶/۲۷۳
گروه سوم	۱۱/۳۴۶±۷۹/۳۳	۱۸۰/۰۷±۵/۸۶	۱۵/۳۸±۵/۲۷۱
گروه چهارم	۱۷/۳۳۴±۹۵/۷۲	۱۳۱/۶۶±۶/۸۳	۲۶/۵۵±۸/۲۲۲
گروه پنجم	۳۸/۳۳۱±۴۲/۹۳	۱۲۶/۱۵±۴/۶۵	۴۳/۲۳±۹/۲۱۷

گروه اول: جیره معمولی + سالیین؛ گروه دوم: جیره پر چرب + سالیین (کنترل)؛ گروه سوم: جیره پرچرب + مکمل سیلی ماریین  
گروه چهارم: جیره پرچرب + تمرین هوازی تداومی + سالیین؛ گروه پنجم: جیره پرچرب + تمرین هوازی تداومی + مکمل سیلی ماریین

پرچرب + سالیین در مقایسه با گروه تجربی سوم ( $P < 0/002$ ) و گروه تجربی چهارم ( $P < 0/001$ ) کاهش آماری معنی دار بیشتری نشان داد. وزن موش های صحرایی گروه جیره معمولی + سالیین نسبت به تمامی گروه ها تفاوت آماری معنی داری نشان داد ( $P < 0/05$ )؛ اما بین وزن گروه جیره پرچرب + سالیین در مقایسه با گروه های تجربی سوم، چهارم و پنجم تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد.

### بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، میزان لپتین بافت کبد موش های صحرایی گروه دریافت کننده جیره پرچرب + تمرین هوازی تداومی + مکمل سیلی ماریین نسبت به گروه دریافت کننده جیره معمولی + سالیین و گروه جیره پرچرب + تمرین هوازی تداومی + سالیین کاهش آماری معنی داری داشت.

در تحقیقات همسو Fruhwürth و همکاران<sup>۱۶</sup> افراد چاق سطوح بالای لپتین در گردش را نشان دادند؛ اما دیگر هیپوتالاموس به طور معمول به این هورمون برای سرکوب اشتها یا افزایش مصرف انرژی پاسخ نداد. همچنین در این تحقیق اختلال در پاسخگویی مرکزی به اثرات لپتین در چاقی از جمله عبور معیوب از سد خونی مغز در هسته کمانی، استرس شبکه آندوپلاسمی هیپوتالاموس، التهاب ناسازگار استریل در هیپوتالاموس و بیان بیش از حد پیشنهاد شد؛ مولکول هایی که ممکن است سیگنال دهی لپتین را مهار کنند. در مطالعه Fedewa و همکاران<sup>۱۷</sup> شرکت در تمرینات ورزشی مزمن (دوهفته) با کاهش سطح لپتین برای افراد بدون در نظر گرفتن سن و جنس همراه بود. با این حال، کاهش بیشتر لپتین با کاهش درصد چربی بدن اتفاق افتاد. Izquierdo و همکاران<sup>۱۸</sup> بیان نمودند؛ لپتین قادر است به طور موثری مصرف غذا و وزن بدن را کاهش دهد و در ابتدا برای درمان چاقی مورد توجه قرار گرفت. با این حال، از آن زمان مشخص شد که افراد

چاق سطوح بالایی از لپتین در گردش دارند و نسبت به تجویز برونزا لپتین حساس نیستند. ناتوانی لپتین در اعمال اثرات بی اشتها بی خود در افراد چاق و عدم کاربرد بالینی لپتین در چاقی، به عنوان مقاومت به لپتین تعریف می شود. این پدیده هنوز به اندازه کافی مشخص نشده است. توضیح مکانیسم های مولکولی نهفته در مقاومت به لپتین برای استفاده از لپتین به عنوان یک درمان مؤثر برای چاقی اهمیت حیاتی دارد. لپتین باید از سد خونی مغزی عبور کند تا به هیپوتالاموس برسد و عملکردهای بی اشتها بی خود را اعمال کند. مکانیسم های دخیل در انتقال لپتین از طریق سد خونی مغزی همچنان نامشخص است. بنابراین از کاربرد بالینی لپتین در درمان چاقی جلوگیری می کند. در مطالعه Obradovic و همکاران<sup>۱۹</sup> لپتین و مقاومت لپتینی در افراد چاق و نقش مهم و مفید آن در درمان چاقی نشان داده شد. در مطالعه Peng و همکاران<sup>۲۰</sup> اثر ورزش و تمرین بر مقاومت لپتین در گردش محیطی و مرکزی و بهبود آن در ورزش بررسی شد. با توجه به اثر ورزش تحت شرایط تجربی مختلف بر لپتین به نظر می رسد که یک اختلال کالری قابل توجه (بیش از ۸۰۰ کیلوکالری) برای ورزش حاد لازم است تا منجر به کاهش قابل توجه لپتین شود. در مقابل، تمرین ورزشی می تواند منجر به کاهش لپتین شود؛ اما به طور معمول این کاهش ذخایر بافت چربی را نشان می دهد. در پاسخ به در دسترس بودن انرژی حاد در طول دوره های روزه داری متناوب، محدودیت کالری و تغذیه بیش از حد آزاد می شود.<sup>۲۱</sup> همچنین مطالعات تجربی نشان داده اند که کاهش لپتین مشاهده شده در دوره های محدودیت کالری با افزایش احساس گرسنگی، تمایل بیشتر به خوردن و مصرف آینده نگر بیشتر غذا مرتبط است. علاوه بر این، به نظر می رسد که تجویز آگزوژن لپتین باعث افزایش مصرف انرژی در شرکت کنندگان چاق و

لپتین قادر به فعال کردن فعال AM-5 است پروتئین کیناز (AMPK) در کبد با عمل مستقیم به این بافت و با تمرین از طریق سیستم عصبی مرکزی است. سطح لپتین در گردش خون افراد چاق افزایش یافته؛ اما این افراد در برابر عمل لپتین مقاوم هستند. لپتین با اتصال به گیرنده Ob-R عمل می‌کند و ژن آن به چندین ایزوفرم متصل می‌شود. یکی از انواع اتصال، Ob-Re یک گیرنده محلول لپتین است و به لپتین متصل می‌شود و یک کمپلکس لپتین-Ob-Re را تشکیل می‌دهد. سطح لپتین آزاد سرم افراد چاق زیاد است و سطح Ob-Re پایین است. در نتیجه سطح کم کمپلکس leptin - Ob-Re می‌تواند نشانگرهای مقاومت لپتین باشد. احتمالاً Ob-Re اضافی عملکرد لپتین آزاد را مهار می‌کند. زیرا مجموعه گیرنده لپتین غشایی Ob-Rb نمی‌تواند فعال شود. دیگر گروه‌ها استدلال کرده‌اند که چاقی ناشی از رژیم پرچرب باعث ایجاد چاقی می‌شود و کاهش Ob-Rb منجر به اختلال در سیگنالینگ لپتین می‌گردد.<sup>۶</sup> مطالعات نشان می‌دهد که لپتین می‌تواند پپتیدهای اشتهاآور نوروپپتید Y، پپتید مربوط به آگوتی را مهار کند و ترشح ماده بی‌اشتهایی پپتید (هورمون محرک - ملانوسیت  $\alpha$ ) از سلول‌های عصبی ملانوکورتین قوس‌دار موش‌های لاغر را تحریک کند. بنابراین لپتین قادر به تعدیل ترشح این پپتیدها در موش‌های چاق با تغذیه پرچرب نبود. چنین مقاومتی به لپتین به دلیل افزایش سطح سرکوبگر سیگنالینگ پروتئین سیتوکین 3 (تنظیم کننده منفی انتقال سیگنال لپتین) در هسته قوسی در هیپوتالاموس موش‌های با تغذیه پرچرب بود. کاهش چربی محتوی رژیم غذایی منجر به بازبازی پاسخ لپتین در موش‌های چاق با تغذیه پرچرب گردید.<sup>۵</sup> سطوح خاصی از لپتین به طور موثر می‌تواند پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) را تحریک کند. فسفوریلازاستیل-کوآ کربوکسیلاز (ACC) به نوبه خود فعالیت ACC را کاهش داده، سنتز اسیدهای چرب را کاهش و اکسیداسیون اسید چرب (FA) را افزایش می‌دهد.<sup>۲۴</sup> نتایج پژوهش نشان داد میزان غلظت تومور نکروز الفاکتور کبدی موش‌های بین گروه دریافت کننده جیره چرب + تمرین + مکمل نسبت به گروه دریافت کننده جیره معمولی + سالیسین و گروه دریافت کننده جیره چرب + تمرین + سالیسین تفاوت آماری معنی‌داری داشت و این تفاوت در مقایسه با گروه دریافت کننده جیره چرب + سالیسین و گروه جیره چرب + مکمل تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد. نتایج پژوهش نشان داد مصرف مکمل سیلی‌مارین به تنهایی اثر معنی‌داری بر غلظت لپتین و TNF- $\alpha$  ندارد. همسو با این پژوهش، سبزواری‌زاده و نجف‌زاده اظهار داشتند که مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم سیلی‌مارین در وزن بدن در موش‌های نژاد ویستار اثری بر آسیب سلولی و ترمیم کبد نداشت.<sup>۲۵</sup> نتایج برخی تحقیقات با نتیجه این پژوهش در تضاد بود. تقوایی و همکاران با بررسی اثر مصرف سیلی‌مارین (۱۴۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت

غیرچاق به دنبال کاهش وزن می‌شود.<sup>۲۱</sup> کارآزمایی‌های بالینی طولانی‌مدت با استفاده از تجویز لپتین، اثر دوز-پاسخ بر کاهش وزن و چربی ایجاد کرد. به طوری که دوزهای بیشتر لپتین باعث کاهش بیشتر وزن و توده چربی شد. به نظر می‌رسد کاهش سطح لپتین به بدن سیگنال می‌دهد که تعادل انرژی را با افزایش اشتها و کاهش مصرف انرژی بازبازی کند. در حالی که افزایش سطح لپتین اشتها را سرکوب کرده و مصرف انرژی را افزایش می‌دهد. با این حال، چاقی ممکن است با مقاومت به لپتین مرتبط باشد. جایی که افراد با وجود سطوح لپتین در گردش بالاتر، دریافت انرژی و سطوح پایین‌تری از فعالیت بدنی را نشان می‌دهند.<sup>۱۹</sup> اگرچه ورزش و فعالیت بدنی می‌تواند به طور بالقوه تعادل انرژی را مختل کند و بر سطح لپتین در گردش تأثیر بگذارد؛ اما اثرات مزمن تمرین ورزشی بر سطوح لپتین تا حدودی متناقض است. ورزش هوازی با شدت بالا و پایین‌تر باعث کاهش لپتین در طی یک مداخله ۱۲ هفته‌ای در زنان چاق شد.<sup>۱۷</sup> علاوه بر این، تمرینات مقاومتی با شدت پایین، متوسط و بیشتر باعث کاهش لپتین در طول یک مداخله ۱۲ ماهه در افراد مسن شده است.<sup>۲۰</sup> در مقابل، ۱۲ هفته ورزش هوازی، ۱۲ هفته تمرین مقاومتی، یا یک تمرین هوازی و مقاومتی ترکیبی کوتاه‌تر ۳ هفته‌ای هیچ تغییری در سطح لپتین ایجاد نکرد.<sup>۲۲</sup> در نهایت، برنامه‌های تمرین ورزشی مزمن اثر کمی بر غلظت لپتین پلاسما در غیاب کاهش وزن یا کاهش چاقی نشان داده‌اند.<sup>۲۲</sup> لپتین به دنبال یک تمرین حاد هوازی و پس از یک بار تمرین مقاومتی حاد کاهش می‌یابد.<sup>۲۳</sup> مطالعات تجربی غیر کنترل‌شده نیز نشان داده‌اند؛ ورزش می‌تواند در غیاب تغییرات در ترکیب بدن، لپتین را کاهش دهد. کاهش حاد لپتین به دنبال یک جلسه ورزش ممکن است به بدن سیگنال دهد که انرژی دریافتی را افزایش دهد تا تعادل انرژی را در محدوده فیزیولوژیکی باریکی حفظ کند. این افزایش جبرانی در دریافت انرژی می‌تواند به طور بالقوه کمبود انرژی ناشی از ورزش را از بین ببرد و مکانیسمی را ارایه دهد که دلیل بی‌اثر بودن کاهش وزن برای بسیاری از افراد است. با این حال، اگر تمرینات ورزشی مزمن یکی از هورمون‌های کلیدی تنظیم کننده دریافت انرژی و مصرف انرژی را با کاهش لپتین تغییر دهد و مقاومت به لپتین را بهبود بخشد؛ شاید بتوان از نسخه ورزشی خاص برای هدف قرار دادن این هورمون و بهبود اثربخشی ورزش به عنوان درمانی برای چاقی استفاده کرد. علاوه بر این، اثر مستقل تمرین مزمن لپتینی به طور کامل مشخص شده و ممکن است تحت تأثیر تعدادی از عوامل تعدیل‌کننده بالقوه از جمله طول مطالعه، مدت، و شدت تمرین، نحوه تمرین تجویز شده و تفاوت‌های مرتبط با جنسیت، علاوه بر تغییرات در چاقی قرار گیرد.<sup>۲۲</sup>

تعدیل کند. افزایش فعالیت AMPK کبد و مالونیل-CoA، مسیرهای دکربوکسیلاز (MCD) و کاهش فعالیت ACC، باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب بیشتر و کاهش سنتز گلیسرید می‌گردند.<sup>۲۴</sup>

Atawia و همکاران<sup>۳۱</sup> دریافتند که مکمل دهی مقادیر متفاوت ۵ و ۱۰ میلی‌گرم در وزن بدن در روز به مدت دو هفته در مردان سالم فعال اثر قابل ملاحظه‌ای بر تغییرات شاخص‌های التهابی ندارد. در حالی که نتایج پژوهش‌های دیگری همچون Sherif و Al-Gayyar و Atawia و همکاران ناهمسو با این پژوهش و بیانگر کاهش معنی‌دار در شاخص‌های التهابی در حالت پایه متعاقب مصرف مکمل سیلی‌مارین بودند.<sup>۳۱،۳۲</sup> تزریق درون عضلانی دوزهای ۵۰ و ۱۰ میلی‌گرم در وزن بدن سیلی‌مارین در موش‌های دارای التهاب القا شده منجر به کاهش TNF- $\alpha$  و اینترلوکین-1 بتا (IL-1 $\beta$ ) می‌گردد.<sup>۳۲</sup> Ji و Zhang<sup>۳۳</sup> بیان کردند که سیلی‌مارین باعث کاهش بیان پاسخ‌های التهابی TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و COX2 ناشی از 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) توسط بلوکه کردن فعال‌سازی NF- $\kappa$ B از طریق ایجاد تداخل با فعال شدن مسیر پیام‌رسانی PI3k/Akt/IKK می‌شود. همچنین، سیلی‌مارین از طریق سرکوب مهار عامل تخریب‌کننده کاپا بی یعنی I $\kappa$ B منجر به کاهش فعال‌سازی NF- $\kappa$ B می‌شود.<sup>۳۴</sup> به طوری که فسفوریلاسیون و تخریب I $\kappa$ B امکان انتقال NF- $\kappa$ B به درون هسته را کاهش داده و از آغاز رونویسی ژن‌های مرتبط با القای پاسخ‌های آبخار التهابی جلوگیری می‌نماید.<sup>۲</sup> فعالیت ضد فیروپتیک سیلی‌مارین بخاطر توانایی مهار تبدیل سلول‌های ستاره‌ای کبدی به میوفیوبلاست‌ها از طریق مهار مسیرهای فیروپتیک است. همانند مواردی که در تشکیل سائتو اسکلتی، کلاژن پروبیوتیک و زنجیره‌های انتقال الکترون نقش دارند. به طور خاص سیلی‌مارین mRNA TGF- $\beta$  را پایین می‌آورد؛ NF- $\kappa$ B را مهار می‌کند و از تحریک سلول‌های ستاره‌ای کبدی جلوگیری می‌کند. این یافته‌ها با مطالعات روی مدل‌های حیوانی پشتیبانی می‌شود.<sup>۳۵</sup> به این ترتیب سیلی‌مارین پیشرفت را کند می‌کند. فعالیت ضدالتهابی سیلی‌مارین با جلوگیری از فعال شدن التهاب مفاصل و NF- $\kappa$ B که در تنظیم پاسخ ایمنی در حالت‌های التهابی مهم هستند؛ دارای اثر ضدالتهابی است. PI3K/Akt می‌تواند مقاومت به انسولین و استئاتوز ناشی از بیماری کبد چرب مرتبط با متابولیک (MAFLD) را کاهش دهد و همچنین گیرنده فارنسیل X را فعال کند که به نوبه خود می‌تواند التهاب کبدی را کاهش دهد.<sup>۳۵،۳۶</sup> رابطه مثبت بین لپتین و TNF-R1 در افراد چاق تایید می‌کند که TNF- $\alpha$  می‌تواند در تنظیم غلظت لپتین پلازما نقش داشته باشد.<sup>۲۰</sup> در حال حاضر، مطالعات کمی برای روشن کردن ارتباط بین پارامترهای متابولیک، لپتین و TNF- $\alpha$  پس از تمرین ورزشی و تمرین‌زدایی

شش ماه) در افراد مبتلا به آسیب استئاتوپاتیت غیرالکلی اظهار داشتند که این عصاره گیاه دارویی به طور معنی‌داری منجر به کاهش سطوح آنزیم‌های کبدی شده است.<sup>۲۶</sup> به علاوه، تخشید و همکاران اعلام کردند که تجویز خوراکی سیلی‌مارین در مقادیر ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم در وزن بدن باعث کاهش آسیب‌های ماکروسکوپی و التهابی ناشی از کویت اولسراتیو در موش‌های ویستار می‌شود.<sup>۲۷</sup> با این حال، چنین به نظر می‌رسد که شرایط آزمودنی‌ها و مدت زمان مصرف مکمل از جمله دلایل احتمالی تفاوت و تضاد مطالعه حاضر با پژوهش‌های یاد شده باشد. در تأیید این فرضیه، یافته‌های گروه تحقیقاتی Sherif و Al-Gayyar نشان داده است که مصرف ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم در وزن بدن از سیلی‌مارین باعث کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی، شاخص‌های فیروپتیک کبدی و بهبود فعالیت شاخص میتوکندریایی در موش‌های اسپرادوگولی شد که در معرض نیترات سدیم (به عنوان عامل القا کننده استرس اکسایشی) قرار داده شده بودند.<sup>۲۸</sup> به علاوه، برخی از محققان معتقدند که اثرات تعدیل‌کنندگی سیلی‌مارین بر پاسخ‌های التهابی و اکسایشی ممکن است وابسته به اثر مقادیر مصرفی باشد. TNF- $\alpha$  به عنوان یک سایتوکین پیش‌التهابی شناخته شده است و تصور می‌شود که یک عامل پیش‌رونده برای استئاتوپاتیت غیرالکلی (NASH) است. TNF- $\alpha$  توسط سلول‌های کوپفر (KC) با انتقال سیگنال لپتین تولید TNF- $\alpha$  را افزایش می‌دهد. سلول‌های کوپفر تولید کننده اصلی TNF- $\alpha$  در کبد است و در مدل‌های حیوانی فعال‌سازی سلول‌های کوپفر باعث القای TNF / TNF می‌شود. مسیر سیگنالینگ گیرنده، بسیار درگیر در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی است.<sup>۲۹</sup>

سطح TNF- $\alpha$  انسان به طور قابل توجهی در استئاتوز ساده و NASH افزایش می‌یابد و فیروز با NASH کبد ارتباط دارد.<sup>۱۸</sup> بیان ژن TNF- $\alpha$  و گیرنده‌های آن به طور قابل توجهی در کبد افزایش می‌یابد.<sup>۲۹</sup> Takahashi و همکاران<sup>۳۰</sup> نشان دادند که ورزش هوازی ممکن است میزان چربی کبدی را کاهش دهد. علاوه بر این، تمرین هوازی فعالیت ورزشی منظم باعث افزایش میزان مصرف انرژی روزانه، بهبود و افزایش اکسیداسیون چربی‌ها در عضلات اسکلتی و میتوکندری، سوخت و ساز بیشتر ذخایر چربی ناحیه احشایی شده و در نهایت با توزیع مجدد ذخایر چربی در بدن نیز باعث کاهش چاقی احشایی و تشدید پاسخ دهی به انسولین در بافت چربی می‌شود که نتیجه آن کاهش آزادسازی اسیدهای چرب آزاد به داخل کبد، کاهش رسوب چربی در کبد و نیز افزایش اکسیداسیون چربی در کبد است. فعالیت ورزشی می‌تواند سبب تحریک اکسیداسیون لیپیدها و مهار سنتز لیپیدهای درون کبد گردد.<sup>۳۰</sup> ورزش می‌تواند بیان گیرنده لپتین و ایجاد تغییرات در مسیر سیگنالینگ JAK-STAT3 در هیپوتالاموس و بافت‌های محیطی در موش‌های مقاوم به لپتین را

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی همراه با مصرف مکمل سیلی‌مارین اثر معنی‌داری بر کاهش TNF- $\alpha$  و لپتین در گروه‌های تمرینی دارد؛ اما این تغییرات در گروه‌های مکمل به تنهایی معنی‌دار نبود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه خانم فاطمه حبیب‌اللهی اردهایی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد (شماره ۰۹۷۰۹۸۰۰۲) در رشته فیزیولوژی ورزش و فعالیت تندرستی از دانشکده تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد آزاد شهر بود. این مطالعه در پنجمین همایش ملی فیزیولوژی و بیوشیمی ورزشی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان (مورخ ۱۴۰۰/۳/۵) به صورت سخنرانی ارائه شده است. بدین وسیله از تمام کسانی که در اجرای این مطالعه ما را یاری نمودند؛ صمیمانه تشکر می‌نماییم. بین نویسندگان تعارض منافع وجود ندارد.

انجام شده است. پژوهش‌های آزمایشگاهی نشان داده سیلی‌مارین از طریق بلوکه کردن کینازهای وابسته به سیگنال برون سلولی فعال شده بر اثر میتوزن ۱ و ۲ و فعال کردن مسیر ضدالتهابی پروتئین کیناز A وابسته به آدنوزین مونوفسفات حلقوی باعث مهار مسیر پیام‌دهی فاکتور هسته‌ای کاپا بی به عنوان عامل اصلی در رونویسی عوامل التهابی، کاهش سایر عوامل آبخار التهابی از جمله TNF- $\alpha$  و مهار آنزیم‌های مسیر سیکلوآکسیژناز و لیپوآکسیژناز از پراکسیداسیون لیپیدی می‌گردد.<sup>۱۲</sup>

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم کنترل اثر استرس ناشی از گاوآژ و شوک الکتریکی دستگاه نوارگردان و عدم کنترل اثر داروهای بیهوشی اشاره نمود.

تمرینات هوازی تداومی به همراه مکمل می‌تواند سبب اکسیداسیون بیشتر چربی و کاهش التهاب در بدن گردد. با توجه به نتایج حاصله هنوز جای تحقیقات بیشتری در این زمینه وجود دارد.

### References

1. Stevanović J, Beleza J, Coxito P, Ascensão A, Magalhães J. Physical exercise and liver "fitness": Role of mitochondrial function and epigenetics-related mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab.* 2020 Feb; 32: 1-14. doi: 10.1016/j.molmet.2019.11.015
2. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019 Mar; 92: 6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
3. Frodermann V, Rohde D, Courties G, Severe N, Schloss MJ, Amatullah H, et al. Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells. *Nat Med.* 2019 Nov; 25(11): 1761-71. doi: 10.1038/s41591-019-0633-x
4. Martínez-Uña M, López-Mancheño Y, Diéguez C, Fernández-Rojo MA, Novelle MG. Unraveling the Role of Leptin in Liver Function and Its Relationship with Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec; 21(24): 9368. doi: 10.3390/ijms21249368
5. Tsunekawa T, Banno R, Mizoguchi A, Sugiyama M, Tominaga T, Onoue T, et al. Deficiency of PTP1B Attenuates Hypothalamic Inflammation via Activation of the JAK2-STAT3 Pathway in Microglia. *EBioMedicine.* 2017 Feb; 16: 172-83. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.01.007
6. Xu JY, Zhang L, Li ZP, Ji G. Natural Products on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Drug Targets.* 2015; 16(12): 1347-55. doi: 10.2174/1389450116666150531155711
7. Yi X, Cao S, Chang B, Zhao D, Gao H, Wan Y, et al. Effects of acute exercise and chronic exercise on the liver leptin-AMPK-ACC signaling pathway in rats with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2013; 2013: 946432. doi: 10.1155/2013/946432
8. Bulló-Bonet M, García-Lorda P, López-Soriano FJ, Argilés JM, Salas-Salvador J. Tumour necrosis factor, a key role in obesity? *FEBS Lett.* 1999 May; 451(3): 215-19. doi: 10.1016/s0014-5793(99)00540-2
9. Ghorbanian B, Azali alamdari K, Saberi Y, Shokrolahi F, Mohamadi H. [Effect of an Incremental Interval Endurance Rope-Training Program on Antioxidant Biomarkers and Oxidative Stress in Non-Active Women]. *SJNMP.* 2018; 4(1): 29-40. [Article in Persian]
10. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Oct; 20(8): 608-17. doi: 10.1016/j.numecd.2009.04.015
11. Tan S, Wang J, Cao L, Guo Z, Wang Y. Positive effect of exercise training at maximal fat oxidation intensity on body composition and lipid metabolism in overweight middle-aged women. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016 May; 36(3): 225-30. doi: 10.1111/cpf.12217
12. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules.* 2017 Jan; 22(2): 191. doi: 10.3390/molecules22020191
13. Hasani A, Soleimanian K. [The effect of progressive endurance training and Silymarin consumption on hematological parameters]. *Sci J Iran Blood Transfus Organ.* 2014; 11(2): 155-63. [Article in Persian]
14. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1979 Dec; 47(6): 1278-83. doi: 10.1152/jappl.1979.47.6.1278
15. Burniston JG. Adaptation of the rat cardiac proteome in response to intensity-controlled endurance exercise. *Proteomics.* 2009 Jan; 9(1): 106-15. doi: 10.1002/pmic.200800268
16. Fruhwürth S, Vogel H, Schürmann A, Williams KJ. Novel Insights into How Overnutrition Disrupts the Hypothalamic Actions of Leptin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Mar; 9: 89. doi: 10.3389/fendo.2018.00089
17. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL, Williams TD, Dobbs WC. The Effect of Chronic Exercise Training on Leptin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Med.* 2018 Jun; 48(6): 1437-50. doi: 10.1007/s40279-018-0897-1
18. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC.



- Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019 Nov; 11(11): 2704. doi: 10.3390/nu11112704
19. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May; 12: 585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887
  20. Peng J, Yin L, Wang X. Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise. *Horm Behav*. 2021 Jul; 133: 105006. doi: 10.1016/j.yhbeh.2021.105006
  21. Perakakis N, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in Leanness and Obesity: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb; 77(6): 745-60. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.069
  22. Dinari Ghozhdi H, Heidarianpour A, Keshvari M, Tavassoli H. Exercise training and de-training effects on serum leptin and TNF- $\alpha$  in high fat induced diabetic rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 May; 13(1): 57. doi: 10.1186/s13098-021-00676-x
  23. Abedi B. Acute effect of concurrent exercise on serum leptin and resistance insulin response in sedentary men. *Int Arch Health Sci*. 2020; 7(1): 14-19. doi: 10.4103/iahs.iahs\_33\_19
  24. Joshi T, Singh AK, Haratipour P, Sah AN, Pandey AK, Naseri R, et al. Targeting AMPK signaling pathway by natural products for treatment of diabetes mellitus and its complications. *J Cell Physiol*. 2019 Aug; 234(10): 17212-31. doi: 10.1002/jcp.28528
  25. Sabzevarizadeh M, Najafzadeh H. Comparison Effect of Silymarin and Vitamin C on Liver Function in Myoglobinuric Status in Rats. *World Appl Sci J*. 2012; 17(2): 228-32.
  26. Taghvaei T, Bahar A, Hosseini V, Maleki I, Kasrai M. [Efficacy of Silymarin on Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis]. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2013; 22(98): 164-71. [Article Persian]
  27. Takshid M, Rosta A, Tavasouli A, Khabaz Z. Protective Effects of Silymarin on Acetic Acid -Induced Colitis in Rats. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2011; 21(84): 53-61. [Article in Persian]
  28. Sherif IO, Al-Gayyar MM. Antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective effects of silymarin on hepatic dysfunction induced by sodium nitrite. *Eur Cytokine Netw*. 2013 Jul-Sep; 24(3): 114-21. DOI: 10.1684/ecn.2013.0341
  29. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 2010; 11: 145-56. doi: 10.1159/000289203
  30. Takahashi H, Kotani K, Tanaka K, Eguchi Y, Anzai K. Therapeutic Approaches to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Exercise Intervention and Related Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct; 9: 588. doi: 10.3389/fendo.2018.00588
  31. Atawia RT, Mosli HH, Tadros MG, Khalifa AE, Mosli HA, Abdel-Naim AB. Modulatory effect of silymarin on inflammatory mediators in experimentally induced benign prostatic hyperplasia: emphasis on PTEN, HIF-1 $\alpha$ , and NF- $\kappa$ B. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014 Dec; 387(12): 1131-40. doi: 10.1007/s00210-014-1040-y
  32. Shavandi M, Yazdani Y, Asar S, Mohammadi A, Mohammadi-noori E, Kiani A. The Effect of Oral Administration of Silymarin on Serum Levels of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-1 $\beta$  in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iranian Journal of Immunology*. 2022; 19(4): 427-35. doi: 10.22034/iji.2022.90456.2007
  33. Zhang L, Ji G. Leptin and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Hints From Preliminary Clinical Studies. *International Journal of Digestive Diseases*. 2015; 1(18): 1-3.
  34. Tighe SP, Akhtar D, Iqbal U, Ahmed A. Chronic Liver Disease and Silymarin: A Biochemical and Clinical Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2020 Dec; 8(4): 454-58. doi: 10.14218/JCTH.2020.00012
  35. Laurindo LF, Santos AROD, Carvalho ACA, Bechara MD, Guiguer EL, Goulart RA, et al. Phytochemicals and Regulation of NF- $\kappa$ B in Inflammatory Bowel Diseases: An Overview of In Vitro and In Vivo Effects. *Metabolites*. 2023 Jan; 13(1): 96. doi: 10.3390/metabo13010096