

Research Paper

Effects of High-Intensity Interval Training and Semaglutide on Cardiac IL-6 and TNF- α Expression in High-Fat Diet-Fed Mice

Karrar Raed Saadoon Al-farttoosi¹ , Amir Ghanbarpour Nosrati^{*1} , Mousa Khalafi¹ 

¹ Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran.



[10.22080/jaep.2026.30826.2242](https://doi.org/10.22080/jaep.2026.30826.2242)

Received:

December 17, 2025

Accepted:

May 12, 2026

Keywords:

High-fat diet, TNF- α , IL-6, High-intensity Interval Training, Semaglutide

Abstract

Background and Objective: A high-fat diet leads to metabolic and cardiovascular complications through inflammatory mechanisms. This study aimed to investigate the effects of high-intensity interval training (HIIT) and semaglutide, separately and in combination, on cardiac TNF- α and IL-6 levels in rats fed a high-fat diet (HFD).

Materials and Methods: Thirty male C57BL/6J mice were randomly assigned to five groups: normal diet, HFD, HFD + HIIT, HFD + semaglutide, and HFD + HIIT + semaglutide. The interventions were applied over eight weeks, after which cardiac tissue samples were collected. The expression levels of TNF- α and IL-6 were measured, and histological assessments were performed to evaluate structural changes.

Results: The HFD group showed a significant increase in cardiac TNF- α and IL-6 levels compared to the control group. Both HIIT and semaglutide interventions independently reduced these inflammatory markers ($p < 0.05$). However, the combined intervention group exhibited the most pronounced reduction in TNF- α and IL-6, indicating a synergistic effect ($p < 0.05$). Histological analyses supported these findings, revealing improved cardiac structure, particularly in the combined group.

Conclusion: The results suggest that integrating HIIT with semaglutide provides the most effective strategy for reducing cardiac inflammation induced by a high-fat diet. These findings highlight the importance of exercise-based interventions and introduce semaglutide as a promising cardioprotective agent with anti-inflammatory properties. Future studies are recommended to investigate the long-term effects of this combined approach in human models.

***Corresponding Author:** Amir Ghanbarpour Nosrati

Email: ghanbarpour.amir@gmail.com

Extended Abstract

1. Introduction

Obesity induced by a high-fat diet (HFD) is a major contributor to cardiovascular diseases through the promotion of chronic low-grade inflammation (1,2). Adipose tissue functions as an active endocrine organ that secretes pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6), which play key roles in myocardial inflammation, cardiac remodeling, and the progression of heart failure (2-4). Persistent elevation of these cytokines activates inflammatory signaling pathways including NF- κ B and MAPK, ultimately leading to structural and functional impairment of cardiac tissue (5,8). Regular exercise is considered an effective non-pharmacological strategy for reducing cardiovascular risk (9,11). In recent years, high-intensity interval training (HIIT) has gained attention as a time-efficient exercise modality capable of improving metabolic health and reducing inflammatory markers (12,16). In parallel, semaglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA), has been shown to induce weight loss and improve metabolic abnormalities, with emerging evidence supporting its cardioprotective and anti-inflammatory properties (19,20). However, the potential synergistic effects of HIIT combined with semaglutide on cardiac inflammatory markers remain insufficiently explored. Therefore, the present study aimed to investigate the individual and combined effects of HIIT and semaglutide on cardiac TNF- α and IL-6 levels in mice fed an HFD.

2. Methods

Thirty male C57BL/6J mice were randomly assigned to five groups: normal diet (ND), high-fat diet (HFD), HFD plus HIIT, HFD

plus semaglutide, and HFD plus combined HIIT and semaglutide. Obesity was induced using a diet providing 60% of total calories from fat, while the control group received a standard diet. The intervention period lasted eight weeks. Semaglutide was administered subcutaneously at a dose of 40 μ g/kg body weight every three days throughout the intervention (22). Control animals received saline injections. HIIT was performed three times per week on a treadmill. The training consisted of ten 2-minute repeated high-intensity running intervals performed at 80–90% of Vmax, interspersed with 2-minute active recovery periods at 40% of Vmax. Each session started with a 5-minute warm-up at 40% of Vmax and concluded with a 5-minute cool-down (23). The protein levels of TNF- α and IL-6 in cardiac tissue were measured by Western blotting. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey post-hoc tests, with statistical significance set at $p < 0.05$.

3. Results

The results showed that eight weeks of HFD consumption significantly increased cardiac TNF- α and IL-6 levels compared with the ND group ($p < 0.001$), confirming the pro-inflammatory impact of diet-induced obesity on cardiac tissue. Both HIIT and semaglutide interventions independently led to significant reductions in TNF- α and IL-6 compared with the HFD group ($p < 0.001$). Importantly, the combined HIIT and semaglutide group demonstrated the greatest reduction in cardiac inflammatory markers. For TNF- α , the combined intervention resulted in significantly lower levels compared with HIIT alone, indicating a synergistic anti-inflammatory effect.

4. Conclusion

In summary, the present study demonstrates that an HFD induces significant cardiac inflammation, as reflected by elevated TNF- α and IL-6 levels. Both HIIT and semaglutide independently attenuated these inflammatory responses, supporting previous evidence regarding the anti-inflammatory effects of HIIT (27, 28, 34) and the cardioprotective properties of semaglutide (35, 40). However, the combination of these two interventions showed more favorable effects on cardiac inflammatory markers. The synergistic benefits of combining HIIT with semaglutide may be attributed to complementary mechanisms, including improved mitochondrial function, reduced oxidative stress, enhanced metabolic regulation, and inhibition of pro-inflammatory signaling pathways such as NF- κ B (26, 30, 36, 41). These findings emphasize the value of multidimensional intervention strategies that integrate exercise and pharmacological therapy for managing obesity-related cardiac inflammation. The combined application of HIIT and semaglutide represents a promising approach for reducing cardiovascular risk associated with high-

fat diet-induced obesity. Further studies are warranted to evaluate the long-term effects of this combined strategy and its translational potential in human populations.

Funding

There is no funding support.

Authors' Contribution

Karar Raed Saadoon Al-Farttoosi: Conceptualization, investigation, conducting the study, writing the original draft, preparation of tables, figures, and illustrations, and funding acquisition. Amir Ghanbarpour Nosrati: Conceptualization, methodology, validation, investigation, conducting the study, data curation, writing the original draft, preparation of tables, figures, and illustrations, supervision, and project administration. Mousa Khalafi: Conceptualization, methodology, validation, investigation, conducting the study, review and editing of the manuscript, and supervision. All authors read and approved the final version of the manuscript and accept responsibility for the accuracy and integrity of all aspects of the research.

Conflict of Interest

Authors declared no conflict of interest.

پژوهشی

اثر تمرین تناوبی با شدت بالا و سموگلوتاید بر بیان IL-6 و TNF- α در بافت قلب موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب

کرار رائد سعدون الفرطوسی^۱ ID، امیر قنبرپور نصرتی^{۲*} ID، موسی خلفی^۳ ID

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران.
^۲ دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران.
^۳ استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران.

doi: [10.22080/jaep.2026.30826.2242](https://doi.org/10.22080/jaep.2026.30826.2242)

چکیده

زمینه و هدف: رژیم غذایی پرچرب به واسطه عوامل التهابی منجر به عوارض متابولیکی و قلب و عروقی می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثرات تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و داروی سموگلوتاید، به‌صورت جداگانه و ترکیبی، بر سطوح پروتئینی TNF- α و IL-6 قلبی در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش از مداخلات هشت هفته‌ای HIIT و داروی سموگلوتاید به میزان ۴۰ میکروگرم هر سه روز یکبار، به‌صورت جداگانه و ترکیبی، برای بررسی سطوح قلبی TNF- α و IL-6 در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب مورد استفاده قرار گرفت. تعداد ۳۰ موش به‌طور تصادفی به گروه‌های مختلف شامل رژیم غذایی نرمال، رژیم پرچرب، رژیم پرچرب همراه با HIIT، رژیم پرچرب همراه با سموگلوتاید و ترکیبی تقسیم شدند. مداخلات طی ۸ هفته اعمال شد و در پایان بافت قلب استخراج و سطح سیتوکین‌های التهابی به روش وسترن بلات اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: رژیم غذایی پرچرب به‌طور معناداری موجب افزایش TNF- α و IL-6 در بافت قلب شد، در حالی که HIIT و سموگلوتاید هرکدام به‌تنهایی باعث کاهش این سیتوکین‌ها شدند ($p < 0.05$). بیشترین کاهش در گروه ترکیبی مشاهده گردید که نشان‌دهنده وجود اثر هم‌افزایی میان HIIT و سموگلوتاید است ($p < 0.05$). یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که گروه ترکیبی بیشترین بهبود در سیتوکین‌های التهابی قلبی را تجربه کرده است.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ترکیب مداخلات ورزشی و دارویی می‌تواند مؤثرترین رویکرد در کاهش التهاب قلبی ناشی از رژیم پرچرب باشد. این یافته‌ها ضمن تأکید بر اهمیت ورزش‌های تناوبی با شدت بالا، جایگاه جدیدی برای سموگلوتاید به‌عنوان دارویی با اثرات ضدالتهابی قلبی معرفی می‌کند. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده اثرات طولانی‌مدت این ترکیب را بررسی کنند.

تاریخ دریافت:

۲۶ آذر ۱۴۰۴

تاریخ پذیرش:

۲۲ اردیبهشت ۱۴۰۵

کلیدواژه‌ها:

رژیم پرچرب، TNF- α ، IL-6،
تمرین تناوبی با شدت بالا،
سموگلوتاید

* نویسنده مسئول: امیر قنبرپور نصرتی

ایمیل: ghanbarpour.amir@gmail.com

۱ مقدمه

چاقی به عنوان یک عامل خطر اصلی برای بیماری‌های مزمن مانند بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) و فشار خون بالا، دیابت نوع ۲ و برخی از انواع سرطان در نظر گرفته می‌شود (۱). اغلب ادعا شده است که مصرف چربی در رژیم غذایی مسئول افزایش چاقی است. بررسی‌های چاقی ناشی از رژیم غذایی، مکانیسم‌های بالقوه تنظیم وزن بدن و دریافت غذا را که شامل سیستم عصبی مرکزی (عمدتاً هیپوتالاموس) نوروپپتیدهایی مانند گرلین و نوروپپتید Y و هورمون‌هایی مانند انسولین و لپتین می‌شود، توصیف می‌کند (۲). بافت چربی به خودی خود یک اندام غدد درون‌ریز محسوب می‌شود که سیتوکین‌هایی مانند اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) ترشح می‌کند. بنابراین چاقی می‌تواند به عنوان یک بیماری التهابی مزمن در نظر گرفته شود (۲، ۳). رژیم غذایی پرچرب ممکن است از طریق افزایش نفوذ لنفوسیت‌های T افکتور به بافت چربی و دیواره عروق، ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیال و نیز تغییر عملکرد گلبول‌های قرمز، خطر بروز بیماری‌های قلبی‌عروقی را افزایش دهد.

اهمیت واسطه‌های پیش‌التهابی در ایجاد نارسایی قلبی در سال‌های اخیر به خوبی شناخته شده است. پس از انفارکتوس میوکارد، فاز التهابی حاد در ابتدا برای تحریک ترمیم بافت و سازگاری با آسیب عمل می‌کند (۴). با این حال، در درازمدت، بیان پایدار سیتوکین‌های پیش‌التهابی مضر است و می‌تواند منجر به نارسایی قلبی پیش‌رونده شود (۴). سیتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1 β ، IL-6 و TNF- α نقش‌های کلیدی در این پاسخ التهابی میوکارد ایفا می‌کنند (۵). مطالعات بالینی ارتباط قوی بین سطح TNF- α پلاسما و پیشرفت بازسازی بطن چپ و تشدید نارسایی قلبی را نشان داده‌اند (۶). علاوه بر این، در مدل‌های حیوانی، تزریق TNF- α یا بیان بیش از حد TNF- α در قلب منجر به اختلال عملکرد بطن چپ و نارسایی قلبی می‌شود (۷). TNF- α اثرات بیولوژیکی خود را از طریق فعال‌سازی دو

گیرنده سطح سلولی متمایز، گیرنده TNFR I با میل ترکیبی کم (۵۵ کیلو دالتون) و گیرنده TNFR II با میل ترکیبی بالا (۷۵ کیلو دالتون) اعمال می‌کند (۸).

در طول دهه‌های گذشته، تمرینات ورزشی به یک استراتژی درمانی مبتنی بر شواهد با مزایای پیش‌آگهی در بسیاری از بیماری‌های قلبی عروقی تبدیل شده است: در بیماری عروق کرونر قلب پایدار، تمرینات ورزشی با تأثیر مفید بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی (مانند چربی خون بالا، فشار خون بالا) و عملکرد اندوتلیال کرونر، پیشرفت بیماری را کاهش می‌دهد. در نارسایی قلبی، تمرینات ورزشی با مقابله با تحلیل عضلات اسکلتی محیطی و با افزایش بازسازی معکوس بطن چپ با کاهش کاردیومگالی و بهبود کسر تخلیه، از کاهش تدریجی ظرفیت ورزشی جلوگیری می‌کند (۹). دستورالعمل‌های بهداشت عمومی، ۱۵۰ دقیقه در هفته تمرین با شدت متوسط، شامل ترکیب تمرین هوازی و تمرین مقاومتی را توصیه می‌کنند (۱۰). تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) به عنوان یک استراتژی جدید با کارآمدی زمانی جایگزین تمرین با شدت متوسط برای کاهش چربی بدن پیشنهاد شده است (۱۱، ۱۲). اخیراً یک متاآنالیز نشان می‌دهد که HIIT نشانگرهای التهابی (TNF- α ، لپتین و آدیپونکتین) را در جمعیت‌های مبتلا به اختلالات متابولیک بهبود می‌بخشد (۱۳). تمرین ورزشی می‌تواند از طریق تنظیم سیتوکین‌ها، وضعیت التهاب را بهبود بخشد (۱۴). مکانیسم‌های احتمالی زیربنایی تأثیر HIIT بر کاهش TNF- α شامل کاهش توده بدن و چربی، به ویژه بافت چربی احشایی است که محل اصلی ترشح TNF- α است (۱۵). نشان داده شده است انجام تمرینات ورزشی، به ویژه تمرینات ورزشی تناوبی، شاخص‌های پیش‌التهابی TNF- α و IL-1 β کاهش می‌یابند در حالی که در سطوح IL-6 تأثیر قابل توجهی مشاهده نمی‌کند (۱۶).

علاوه بر مداخلات تمرینی در بهبود ترکیب بدن و شاخص‌های کاردیومتابولیک درمان دارویی نیز مد

انجام تمرینات سنگین را ندارند. با توجه به این موارد، این احتمال وجود دارد که ترکیب HIIT و سموگلوتاید ممکن است نقش مهمی در پیشگیری از اثرات منفی رژیم‌های غذایی پرچرب داشته باشد. با وجود این پیش فرض علمی، هدف مطالعه بررسی تاثیر HIIT و سموگلوتاید بر $TNF-\alpha$ و IL-6 در بافت قلب موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب می‌باشد.

۲ مواد و روشها

۱-۲ طرح‌شناسی پژوهش

مطالعه حاضر از نوع تجربی است و به‌منظور بررسی اثرات HIIT و سموگلوتاید بر سطوح پروتئینی IL-6 و $TNF-\alpha$ در بافت قلب موش‌های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب انجام شد. تمامی مراحل پژوهش مطابق اصول اخلاقی انجام مطالعات حیوانی بوده و این تحقیق با کد اخلاق IR.UT.SPORT.REC.1404.053 مورد تأیید کمیته اخلاق قرار گرفته است.

۲-۲ حیوانات آزمایشگاهی

در گام نخست، ۳۰ سر موش نر از نژاد C57BL/6J با سن هشت هفته از انستیتو پاستور کرج تهیه گردید. حیوانات پس از انتقال به خانه حیوانات، در شرایط استاندارد شامل دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی حدود ۵۰ درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ نگهداری شدند و به آب و غذای استاندارد دسترسی آزادانه داشتند. به‌منظور کاهش استرس ناشی از محیط و دستگاه تمرین، یک دوره دو هفته‌ای شامل یک هفته سازگاری با محیط و یک هفته آشنایی تدریجی با تردمیل برای موش‌ها در نظر گرفته شد. پس از پایان این دوره، حیوانات به‌صورت تصادفی در پنج گروه مساوی شامل کنترل (ND)، رژیم پرچرب (HFD)، رژیم پرچرب همراه با تمرین HIIT (HIIT+HFD)، رژیم پرچرب همراه با سموگلوتاید (HIIT+Semo+HFD) و رژیم پرچرب همراه با HIIT و سموگلوتاید (HIIT+Semo+HFD) تقسیم شدند. برای ایجاد شرایط متابولیکی

نظر پژوهشگران قرار دارد. گزارش شده است که انواع داروهای ضد دیابت که به تازگی به بازار عرضه شده‌اند، چربی و وزن را در افراد چاق کاهش می‌دهند، که عمدتاً از طریق درمان ناهنجاری‌های متابولیکی است. آگونیست گیرنده پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP-1) یکی از مهم‌ترین داروها است. سموگلوتاید، یک آگونیست گیرنده GLP-1 طولانی‌اثر جدید که برای درمان بیماران چاق با یا بدون دیابت نوع ۲ تأیید شده است، علاوه بر اثرات هیپوگلیسمی، در کاهش وزن بدن و درمان ناهنجاری‌های متابولیک در بیماران چاق نیز مفید است (۱۷، ۱۸). نشان داده شده مصرف روزانه ۳۰ نانو مول سموگلوتاید منجر به کاهش وزن بدن و $TNF-\alpha$ و IL-6 در بافت قلب موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب شده است (۱۹). باوجود اثرات بالینی انواع مختلف تمرینات ورزشی به ویژه HIIT و همچنین مصرف داروهایی از جمله سموگلوتاید بر کاهش وزن و همچنین بهبود شاخص‌های کاردیومتابولیک، اثرات هم افزایی این دو مداخله بر $TNF-\alpha$ و IL-6 در بافت قلب موش‌ها به خوبی درک نشده است. اینکه آیا سموگلوتاید به تنهایی و یا در ترکیب با HIIT می‌تواند به واسطه بهبود ترکیب بدن یا شاخص‌های التهابی منجر به کاهش عوامل خطرری قلبی متابولیکی شود همچنان ناشناخته است. به نظر می‌رسد هم‌زمانی فعالیت ورزشی و سموگلوتاید از طریق فعال‌سازی مسیرهای مکمل فیزیولوژیک مانند بهبود حساسیت به انسولین توسط تمرینات ورزشی در کنار تعدیل اشتها و کنترل گلیسمی توسط دارو پتانسیل تقویت پاسخ‌های متابولیک را داشته باشد. از منظر بالینی، این فرضیه مطرح است که چنین هم‌افزایی می‌تواند دستیابی به نتایج درمانی مشابه را با دوزهای پایین‌تر دارو ممکن ساخته و به تبع آن، احتمال بروز عوارض جانبی گوارشی و صفراوی (۲۰) را کاهش دهد. در نهایت، رویکرد ترکیبی درمان دارویی با سطوح متوسط فعالیت بدنی ممکن است راهبردی واقع‌بینانه برای ارتقای سلامت در افرادی باشد که به دلیل محدودیت‌های زمانی یا جسمانی، توانایی

۴-۲ روش‌های اندازه‌گیری

پس از پایان دوره مداخلات، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از یک دوره ناشتایی شبانه ۱۲ ساعته، حیوانات با ترکیب کتامین-زایلازین بیهوش شدند. سپس قفسه سینه باز شد و بافت قلب به‌طور کامل برداشت گردید. نمونه‌ها بلافاصله شست‌وشو و در نیتروژن مایع منجمد و تا زمان انجام آزمون‌های آزمایشگاهی در فریزر ۸۰- درجه نگهداری شدند. سنجش سطوح پروتئینی IL-6 و TNF- α با استفاده از روش وسترن بلات انجام شد. ابتدا بافت‌های قلبی در بافر لیزکننده RIPA حاوی مهارکننده‌های پروتئاز و فسفاتاز هموژنیزه شدند و پس از سانتریفیوژ، سوپرناتانت حاوی پروتئین جمع‌آوری گردید. مقدار کل پروتئین با روش اسید بی‌سینچونینیک (BCA) اندازه‌گیری شد و نمونه‌ها برای بارگذاری مساوی بر روی ژل آماده شدند (۲۴). برای جداسازی پروتئین‌ها ابتدا ژل تحتانی یا جدا کننده با غلظت ۱۰ درصد (آب مقطر، بیس-آکریلامید ۳۰٪، Tris-base ۱/۵ مولار با pH=۸/۸، SDS ۱۰ درصد، آمونیوم پرسولفات ۱۰ درصد و TMED) را به اندازه تقریبی ارتفاع ۷ سانتی‌متری ریخته و بعد از سفت شدن با استفاده از ۲۵ میکرولیتر ایزوبوتانول (Merck, Germany) سطح فوقانی را هموار می‌کردیم. سپس بر روی آن ژل فوقانی هم تراز کننده ۵ درصد (آب مقطر، بیس-آکریلامید ۳۰ درصد، Tris-base ۱ مولار با pH=۶/۸، SDS ۱۰ درصد، آمونیوم پرسولفات ۱۰ درصد و TMED) را ریخته و قبل از سفت شدن شانه‌گذاری کردیم. بعد از سفت شدن، شانه‌ها را خارج نموده و سپس رک وسترن را در تانک الکتروفورز حاوی ۱۲۰۰ میلی‌لیتر محلول الکتروفورز (۲۵ میلی‌مول Tris base، ۱۹۰ میلی‌مول گلیسین، و ۰/۱ درصد SDS با pH=۸) قرار دادیم. مقدار ۵۰ میکروگرم از محلول‌های پروتئینی برداشته و بعد از ۵ دقیقه جوشیدن در بافر لاملی دو برابر غلظت (SDS ۴ درصد، ۲-مرکاپتواتانول ۱۰ درصد، گلیسرول ۲۰ درصد، بروموفنول ۰/۰۰۴ درصد و ۰/۱۲۵ مول Tris HCl) تحت شرایط احیاء با استفاده از سوزن هامیلتون بر

نامطلوب، حیوانات در گروه‌های مربوطه رژیم پرچرب دریافت کردند که در آن ۶۰ درصد کالری روزانه از چربی‌ها تأمین می‌شد (۱۹، ۲۱)، در حالی که گروه کنترل رژیم استاندارد با ۱۰ درصد چربی دریافت کرد. دوره اصلی مداخله به مدت هشت هفته ادامه یافت.

تزریق سموگلویتاید همزمان با دوره تمرین و رژیم غذایی، برای گروه‌های مربوطه انجام شد. این دارو با دوز ۴۰ میکروگرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت زیرجلدی و در فواصل سه‌روزه طی هشت هفته تزریق گردید (۲۲). در گروه‌های کنترل، به‌جای دارو محلول سالین تزریق شد تا اثر احتمالی ناشی از فرآیند تزریق کنترل شود.

۳-۲ پروتکل تمرین

برای اجرای پروتکل HIIT، ابتدا آزمون مرحله‌ای در شیب ۵ درجه برای تعیین سرعت متناظر با Vmax انجام شد. در این آزمون، سرعت تردمیل هر دو دقیقه دو متر بر دقیقه افزایش یافت و این عمل تا زمانی که حیوان با وجود تحریک ملایم دیگر قادر به ادامه دویدن نباشد (۲۳). سرعت متناظر با این نقطه به‌عنوان شاخص حداکثر توان موش در نظر گرفته شد. برنامه تمرینی شامل سه جلسه در هفته، هر جلسه ۶۰ دقیقه بود که پنج دقیقه گرم‌کردن و پنج دقیقه سردکردن را شامل می‌شد و بخش اصلی آن از تناوب‌های دو دقیقه دویدن با شدت معادل ۸۵ تا ۹۰ درصد Vmax همراه با دو دقیقه ریکاوری تشکیل می‌شد. شدت تمرین در طول دوره به‌صورت تدریجی هر هفته یک متر در دقیقه سرعت تردمیل افزایش یافت. سرعت دویدن موش‌ها در هفته اول ۱۹ متر در دقیقه بود و به تدریج به ۲۳ متر در دقیقه افزایش یافت و از هفته ششم ثابت بود. همچنین تناوب‌های ریکاوری از ۱۴ متر در دقیقه شروع و تا ۱۸ متر در دقیقه به صورت تدریجی افزایش یافت.

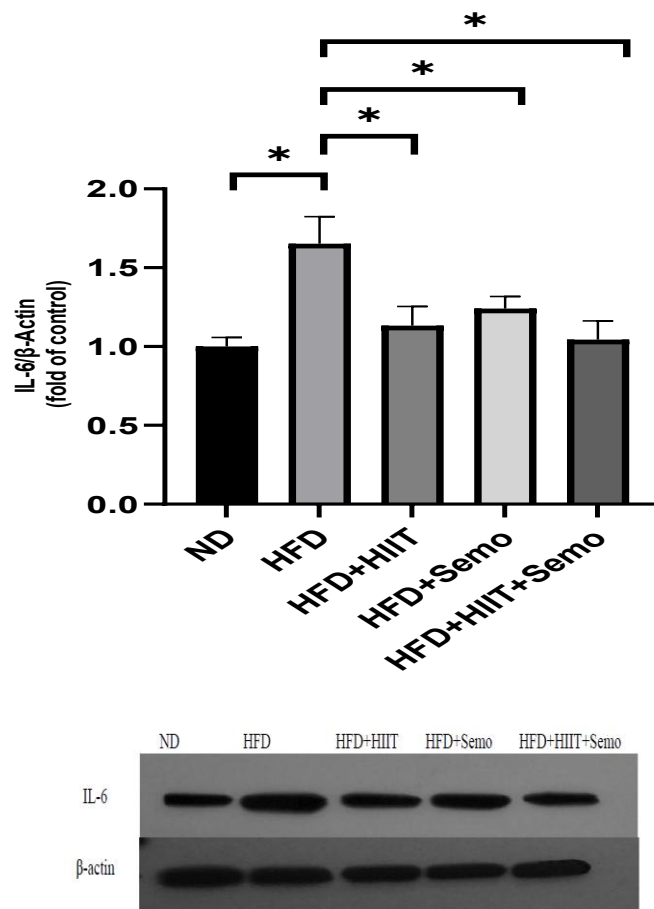
۳ نتایج

در خصوص IL-6 نتایج آزمون t نتایج نشان داد که مصرف هشت هفته رژیم غذایی پر چرب مقادیر پروتئینی IL-6 بافت قلب موش‌ها را بطور معنی داری افزایش می‌دهد ($P=0/001$). با توجه به نتایج آزمون تعقیبی توکی انجام هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا و همچنین تزریق سموگلویتاید منجر به کاهش معنادار IL-6 در بافت قلب نسبت به گروه رژیم غذایی پرچرب شد ($P=0/001$). در گروه تمرینات تناوبی با شدت بالا همراه با تزریق سموگلویتاید نیز کاهش معناداری در مقادیر IL-6 در بافت قلب نسبت به گروه رژیم غذایی پرچرب نشان دادند ($P=0/001$), بین گروه‌های مداخلات تکی و ترکیبی تفاوت معناداری ملاحظه نگردید (شکل ۱).

گودی ژل SDS-PAGE (ژل فوقانی) بارگذاری شدند. در یکی از گودی‌ها پروتئین مارکر pre-stained (Fermentas, USA) نیز بارگذاری و با ولتاژ اولیه ۸۰ و سپس ۱۸۰ پروتئین‌ها بر روی ژل ران شدند. پس از شستشو، آشکارسازی باندها به وسیله روش شیمی‌لومینسانس صورت گرفت. β -Actin به عنوان کنترل داخلی به کار رفت و تصویر باندها به وسیله نرم افزار Gel analyseru تحلیل کمی‌سازی شد.

۵-۲ تجزیه و تحلیل آماری

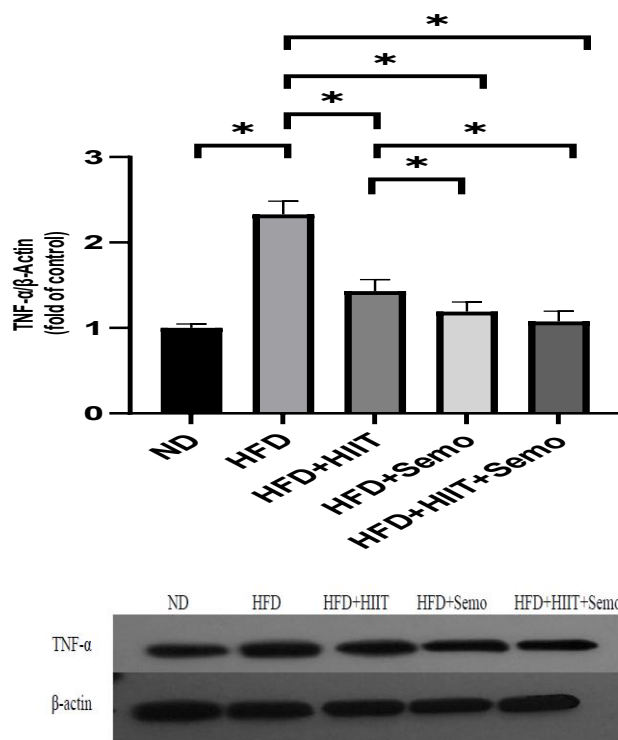
داده‌های حاصل وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک ارزیابی گردید و سپس برای مقایسه میانگین‌ها در گروه‌های مختلف از تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) استفاده شد. در موارد مشاهده اختلاف معنادار، آزمون تعقیبی توکی برای تعیین محل دقیق اختلاف به کار رفت. سطح معناداری آزمون‌ها ($P \leq 0/05$). در نظر گرفته شد.



شکل ۱ مقادیر (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد) IL-6 در بافت قلب. کنترل (ND)، رژیم پرچرب (HFD)، رژیم پرچرب همراه با تمرین HIIT (HFD+HIIT)، رژیم پرچرب همراه با سموگلویتاید (HFD+Semo)، رژیم پرچرب همراه با HIIT و سموگلویتاید (HFD+HIIT+Semo). (۵ سر موش در هر گروه)، * تفاوت معنی‌دار در سطح $P \leq 0.05$

سموگلویتاید و تمرینات تناوبی با شدت بالا را به صورت ترکیبی انجام داده بودند نیز کاهش معناداری در $\text{TNF-}\alpha$ بافت قلب نسبت به گروه رژیم غذایی پرچرب نشان دادند ($P=0.001$). علاوه بر این گروه تزریق سموگلویتاید ($P=0.048$) و گروه ترکیبی ($P=0.003$) هر دو کاهش معناداری در $\text{TNF-}\alpha$ قلبی نسبت به گروه تمرین تناوبی با شدت بالا نشان دادند (شکل ۲).

در خصوص $\text{TNF-}\alpha$ نتایج آزمون t نتایج نشان داد که مصرف هشت هفته رژیم غذایی پرچرب $\text{TNF-}\alpha$ بافت قلب موش‌ها را بطور معناداری افزایش می‌دهد ($P=0.001$). با توجه به نتایج آزمون تعقیبی توکی هشت هفته تزریق سموگلویتاید و تمرین تناوبی با شدت بالا هرکدام به تنهایی منجر به کاهش معنادار $\text{TNF-}\alpha$ در بافت قلب نسبت به گروه رژیم غذایی پرچرب شدند ($P=0.001$). گروهی که تزریق



شکل ۲ مقادیر (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد) TNF- α در بافت قلب. کنترل (ND)، رژیم پرچرب (HFD)، رژیم پرچرب همراه با تمرین HIIT (HFD+HIIT)، رژیم پرچرب همراه با سموگلویتاید (HFD+Semo)، رژیم پرچرب همراه با HIIT و سموگلویتاید (HFD+HIIT+Semo). (۵ سر موش در هر گروه)، * تفاوت معنی‌دار در سطح $P \leq 0.05$

طولانی‌مدت دچار افزایش پایدار فاکتورهای التهابی قلبی می‌شوند و اگرچه مکانیسم‌های تطبیقی اولیه برای مقابله با این وضعیت فعال می‌گردند، اما این پاسخ‌ها ناکافی بوده و در نهایت به نارسایی عملکردی منجر می‌شوند (۲۵). TNF- α از طریق گیرنده‌های TNFRI و TNFRII و مسیرهای p38 MAPK، PI3K/Akt و NF- κ B بیان IL-6 و IL-1 β را در فیبروبلاست‌های قلبی افزایش می‌دهد و به این ترتیب چرخه التهاب در قلب حفظ می‌شود (۲۶). مشاهده افزایش TNF- α و IL-6 در مطالعه حاضر به‌ویژه در گروه HFD، مؤید این مکانیسم است و نشان می‌دهد رژیم پرچرب نه تنها بر پروفایل لیپیدی و متابولیسم سیستمیک بلکه به‌طور مستقیم بر بافت قلب اثر مخرب می‌گذارد.

در مقابل، تمرین تناوبی با شدت بالا در پژوهش حاضر موجب کاهش معنادار TNF- α و IL-6 شد و این کاهش با بهبود نسبی ساختار بافت قلب همراه

۴ بحث

هدف از این پژوهش بررسی اثرات HIIT و تزریق داروی سموگلویتاید، به‌صورت تکی و ترکیبی، بر پروتئین‌های TNF- α و IL-6 قلبی در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب بود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که رژیم غذایی پرچرب منجر به افزایش معنادار سطوح قلبی TNF- α و IL-6 شد، در حالی که HIIT و سموگلویتاید هرکدام باعث کاهش معنادار این سیتوکین‌ها شدند علاوه بر این کاهش بیشتری در گروه ترکیبی مشاهده گردید که نشان‌دهنده وجود اثر هم‌افزایی میان HIIT و سموگلویتاید است. چنین یافته‌ای قابل انتظار بود زیرا رژیم پرچرب با ایجاد یک محیط متابولیکی نامتعادل، استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای سیگنالی التهابی، موجب افزایش بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود. نشان داده شده است که موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب در

سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز شده و از این طریق تولید رادیکال‌های آزاد را مهار کرده و مسیر التهابی NF- κ B را سرکوب می‌کند (۳۳). از سوی دیگر، این نوع تمرین به بهبود حساسیت به انسولین و افزایش بیان GLUT-4 در بافت عضلانی و قلبی کمک می‌کند که در نتیجه کاهش هیپرگلیسمی و محدود شدن تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته را به دنبال دارد؛ فرآیندی که خود از عوامل اصلی القاکننده التهاب سیستمیک است (۳۴). همچنین شواهد نشان داده‌اند که HIIT با تغییر در پروفایل آدیپوکاین‌ها، موجب افزایش سطوح آدیپونکتین با نقش ضدالتهابی و کاهش لپتین با اثرات پیش‌التهابی می‌شود. برآیند این تغییرات نشان می‌دهد HIIT نه تنها با کاهش مستقیم بیان سایتوکاین‌های التهابی، بلکه از طریق اصلاح متابولیسم، تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی و بازآرایی ایمنی می‌تواند نقش محافظتی قابل توجهی بر قلب در شرایط چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب ایفا کند.

نتایج گروه مداخله دارویی نیز نشان داد که مصرف سموگلویتاید به شکل معناداری موجب کاهش TNF- α و IL-6 قلبی شد. یانگ و همکاران (۲۰۲۴) در مطالعه‌ای مشابه گزارش کردند که مصرف ۳۰ نانومول سموگلویتاید به مدت ۲۴ هفته موجب کاهش پایدار TNF- α و IL-6 در رت‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب شد (۳۵). همچنین گزارش شده است که سموگلویتاید با کاهش سنتز لیپید، تسکین التهاب و مهار استرس اکسیداتیو نقش حفاظتی مهمی در قلب ایفا می‌کند (۳۶). یافته‌های اخیر نیز نشان دادند که پس از ۱۲ هفته رژیم پرچرب و سپس ۱۲ هفته مصرف سموگلویتاید، میزان TNF- α و IL-6 قلبی به‌طور معناداری کاهش یافت و این دارو از پیشرفت اختلالات قلبی جلوگیری کرد (۳۷). گزارش شده است که مصرف یک‌ساله سموگلویتاید در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی همراه با چاقی و دیابت نوع ۲ موجب کاهش علائم و بهبود ظرفیت عملکردی شد (۳۸). مکانیسم‌های اثر

یافته‌های ما با پژوهش خادمی و همکاران (۲۰۱۷) همسوست که نشان دادند HIIT سطوح سرمی TNF- α و IL-1 β را در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد و در ترکیب با روغن بذر کتان اثر ضدالتهابی قوی‌تری ایجاد می‌کند (۲۷). همچنین نشان داده شده است که در بیماران پس از عمل جراحی پیوند عروق کرونر تمرینات ورزشی، به‌ویژه HIIT، کاهش معناداری در TNF- α و IL-1 β ایجاد می‌کند هرچند تأثیر محسوسی بر IL-6 گزارش نشد (۱۶). مشخص گردیده است که اجرای چهار هفته HIIT همراه با محدودیت جریان خون موجب کاهش IL-6 در مردان جوان سالم می‌گردد (۱۶). اثر HIIT را بر بیان ژن‌های التهابی در قلب و کبد موش‌ها بررسی و گزارش شده که این نوع تمرین در ترکیب با ال-کارنیتین بیان TNF- α و IL-1 β را در این بافت‌ها کاهش می‌دهد (۲۸). البته آلن و همکاران (۲۰۱۷) در یک مطالعه انسانی با ۴۵ فرد غیر فعال دریافتند که HIIT به‌تنهایی تغییر معناداری در TNF- α و CRP ایجاد نمی‌کند (۲۹). این تناقض‌ها نشان‌دهنده آن است که اثرات HIIT ممکن است به شرایط اولیه آزمودنی‌ها، طول دوره مداخله، شدت تمرین و حتی تفاوت‌های گونه‌ای بستگی داشته باشد. با این حال، نتایج حاضر همسو با اکثر پژوهش‌ها نشان می‌دهد HIIT در شرایط چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب اثر ضدالتهابی قابل توجهی بر قلب دارد. مکانیسم‌های احتمالی این اثر شامل بهبود عملکرد میتوکندری و افزایش ظرفیت اکسیداتیو، کاهش تولید ROS، بهبود حساسیت به انسولین و مهار غیرمستقیم مسیر NF- κ B، و نیز تغییر در پروفایل آدیپوکاین‌ها از جمله افزایش آدیپونکتین و کاهش لپتین است (۳۰، ۳۱). مکانیسم‌های اثر ضدالتهابی HIIT چندبعدی و پیچیده‌اند. یکی از مسیرهای مهم، بهبود عملکرد میتوکندری و افزایش ظرفیت اکسیداتیو از طریق فعال‌سازی PGC-1 α است که در نهایت با کاهش استرس اکسیداتیو و جلوگیری از آپوپتوز سلولی همراه می‌شود (۳۲). افزون بر این، HIIT سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر

بیان IL-6 و IL-1 β می‌شود و این فرایند از طریق مسیرهای NF- κ B، PI3K/Akt و p38 MAPK رخ می‌دهد (۲۶). این چرخه موجب تداوم التهاب و آسیب بافتی قلبی می‌شود. HIIT با بهبود اکسیداسیون اسیدهای چرب و افزایش فعالیت میتوکندری، تولید ROS را مهار و مسیر NF- κ B را سرکوب می‌کند. سموگلویتاید با فعال‌سازی GLP-1R و تحریک مسیرهای ضدالتهابی، بیان ژن‌های TNF- α و IL-6 را کاهش می‌دهد (۳۶، ۴۱). ترکیب این دو مداخله موجب هم‌افزایی اثرات شده و التهاب قلبی ناشی از رژیم غذایی پرچرب را به‌طور مؤثری مهار کرده است. نتایج حاضر همسو با شواهد داخلی و خارجی نشان می‌دهد که رویکردهای ترکیبی در مقابله با التهاب قلبی برتری دارند. HIIT به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی مقرون به صرفه می‌تواند اثرات مثبت قابل توجهی ایجاد کند، اما در شرایط التهاب شدید ناشی از رژیم غذایی پرچرب ممکن است کافی نباشد. سموگلویتاید نیز به‌عنوان یک داروی نوین ضد دیابت و ضد چاقی، اثرات مستقلی در کاهش التهاب قلبی دارد. ترکیب این دو مداخله رویکردی نوین و چندوجهی را معرفی می‌کند که می‌تواند در طراحی پروتکل‌های بالینی آینده مدنظر قرار گیرد.

در این پژوهش چند محدودیت وجود داشت که می‌تواند بر جامعیت تفسیر نتایج اثرگذار باشد. نخست تنها بخشی از شاخص‌های التهابی ارزیابی شد و مارکرهای مکملی مانند CRP، IL-1 β ، MCP-1 و شاخص‌های استرس اکسیداتیو و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی اندازه‌گیری نشدند؛ در حالی‌که بررسی هم‌زمان این شاخص‌ها می‌توانست تصویر جامع‌تری از فرآیندهای بیولوژیکی فراهم کند. دوم با توجه به اینکه عوارض دارویی شناخته‌شده سموگلویتاید شامل تهوع، استفراغ، اسهال، یبوست، تأخیر در تخلیه معده و افزایش خطر سنگ صفرا است، باید توجه داشت که در این پژوهش این پارامترهای بالینی یا شاخص‌های مرتبط با ایمنی دارو اندازه‌گیری نشدند. بررسی این اثرات می‌تواند در

سموگلویتاید بر کاهش التهاب قلبی چندلایه و متنوع هستند. مهم‌ترین مسیر مربوط به فعال‌سازی گیرنده GLP-1R است که با تحریک محور-cAMP/PKA موجب مهار مسیر NF- κ B و کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی همچون TNF- α و IL-6 می‌شود (۳۹). علاوه بر این، سموگلویتاید با بهبود هموستاز انرژی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری، تولید ROS را کاهش داده و استرس اکسیداتیو قلبی را مهار می‌کند (۴۰). برآیند این شواهد نشان می‌دهد که سموگلویتاید از طریق ترکیبی از مسیرهای متابولیک، آنتی‌اکسیدانی، ایمنی و هورمونی، یک پروفایل ضدالتهابی قوی در شرایط چاقی و رژیم غذایی پرچرب ایجاد کرده و نقش مهمی در پیشگیری از پیشرفت آسیب‌های قلبی ایفا می‌کند.

یکی از مهم‌ترین یافته‌های پژوهش حاضر مربوط به گروه ترکیبی بود؛ جایی که HIIT و سموگلویتاید هم‌زمان بیشترین کاهش در TNF- α و IL-6 قلبی را نشان دادند. این اثر از هر یک از مداخلات به‌تنهایی قوی‌تر بود و بیانگر وجود یک اثر هم‌افزایی است. یافته‌های خادمی و همکاران در خصوص ترکیب HIIT با مداخله تغذیه‌ای نشان داد که اثرات ضدالتهابی در این شرایط تقویت می‌شوند (۲۷). چنین پدیده‌ای از نظر مکانیسمی منطقی است، زیرا HIIT و سموگلویتاید مسیرهای متفاوت اما مکملی را هدف قرار می‌دهند HIIT عمدتاً با بهبود ظرفیت میتوکندری و کاهش ROS اثر می‌گذارد در حالی که سموگلویتاید از طریق گیرنده GLP-1R و مهار مستقیم NF- κ B عمل می‌کند. ترکیب این دو مداخله موجب همپوشانی مسیرهای ضدالتهابی شد و اثر قوی‌تری بر کاهش TNF- α و IL-6 برجای گذاشت. این هم‌افزایی از منظر کاربردی بسیار مهم است، زیرا نشان می‌دهد که رویکردهای چندبعدی می‌توانند در کنترل التهاب قلبی ناشی از چاقی کارآمدتر باشند. از منظر مکانیسمی، یافته‌های حاضر را می‌توان چنین تفسیر کرد: افزایش TNF- α در قلب موجب تحریک فیبروبلاست‌ها و افزایش

مشارکت نویسندگان

کرار رائد سعدون الفرطوسی: ایده‌پردازی پژوهش، انجام پژوهش و اجرای مطالعه، تهیه پیش‌نویس اولیه مقاله، تهیه جداول، نمودارها و تصاویر، تأمین منابع مالی پژوهش. امیر قنبرپور نصرتی: ایده‌پردازی پژوهش، طراحی روش‌شناسی، اعتبارسنجی نتایج، انجام پژوهش و اجرای مطالعه، گردآوری، مدیریت و سامان‌دهی داده‌ها، تهیه پیش‌نویس اولیه مقاله، تهیه جداول، نمودارها و تصاویر، نظارت علمی بر اجرای پژوهش، مدیریت و هماهنگی پروژه. موسی خلفی: ایده‌پردازی پژوهش، طراحی روش‌شناسی، اعتبارسنجی نتایج، انجام پژوهش و اجرای مطالعه، انجام پژوهش و اجرای مطالعه، بازبینی علمی و ویرایش مقاله، نظارت علمی بر اجرای پژوهش. تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند و مسئولیت صحت و یکپارچگی تمامی بخش‌های پژوهش را می‌پذیرند.

ارزیابی کامل‌تر ایمنی ترکیب دارو و تمرین مفید باشد.

۵ نتیجه گیری

در مجموع، پژوهش حاضر نشان داد که رژیم پرچرب موجب افزایش $TNF-\alpha$ و $IL-6$ و بروز التهاب قلبی می‌شود و مداخلات HIIT و سموگلویتاید هر یک به‌تنهایی می‌توانند این اثرات را مهار کنند. با این حال، ترکیب آن‌ها بیشترین اثربخشی را داشته و بیانگر قدرت هم‌افزایی دو رویکرد رفتاری و دارویی است. این یافته‌ها بر اهمیت مداخلات چندبعدی در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی‌عروقی مرتبط با چاقی تأکید دارند و چشم‌انداز روشنی برای استفاده از ترکیب ورزش و دارودرمانی در مدیریت التهاب قلبی ارائه می‌دهند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

منابع

- Tremblay MS, Katzmarzyk PT, Bryan SN, Perez CE, Ardern CI. Obesity, overweight and ethnicity. *Health reports*. 2005;16(4):23.
- Kiess W, Petzold S, Töpfer M, Garten A, Blüher S, Kapellen T, et al. Adipocytes and adipose tissue. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(1):135-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.10.002>.
- Skelton JA, DeMattia L, Miller L, Olivier M. Obesity and its therapy: from genes to community action. *Pediatric Clinics of North America*. 2006;53(4):777. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2006.05.011>
- Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circulation research*. 2004;94(12):1543-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2006.05.011>
- Irwin MW, Mak S, Mann DL, Qu R, Penninger JM, Yan A, et al. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor- α in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation*. 1999;99(11):1492-8. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.11.1492>.
- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055-9. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.16.2055>.
- Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb Jr FJ, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998;97(14):1382-91. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.14.1382>.
- MacEwan DJ. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cellular signalling*. 2002;14(6):477-92. doi: [https://doi.org/10.1016/s0898-6568\(01\)00262-5](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(01)00262-5)
- Gielen S, Laughlin MH, O'Conner C, Duncker DJ. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. *Progress in cardiovascular diseases*. 2015;57(4):347-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.10.001>.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine & science in sports & exercise*. 2011;43(7):1334-59. doi: <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318213fefb>.
- Irving BA, Davis CK, Brock DW, Weltman JY, Swift D, Barrett EJ, et al. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008;40(11):1863. doi: <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181801d40>
- Maillard F, Rousset S, Pereira B, Traore A, Del Amaze PdP, Boirie Y, et al. High-intensity interval training reduces abdominal fat

- mass in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2016;42(6):433-41. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.07.031>.
- Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews immunology*. 2011;11(9):607-15. doi:
<https://doi.org/10.1038/nri3041>.
- Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *International Scholarly Research Notices*. 2013;2013(1):139239. doi:
<https://doi.org/10.1155/2013/139239>
- Kordi N, Shafiee N, Mirzaei S, Minavand K, Heidari N. The effect of continuous and interval cardiac rehabilitation exercise training on tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin 1 beta (IL-1 β), and interleukin 6 (IL-6) in patients with coronary artery bypass graft. *Journal of Isfahan Medical School*. 2018;36(486):737-42. doi:
<https://doi.org/10.22122/jims.v36i486.10019> (In Persian).
- Klonoff DC, Bassock S, Engels E, Frederiksen M, Marber M, Qvist M, et al. Semaglutide single-dose pen-injector: post hoc analysis of summative usability testing for weight management. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(11):2590-4. doi:
<https://doi.org/10.1111/dom.14509>.
- Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy and body weight in adults with overweight or obesity. *JAMA*. 2021;326(12):1213-4. doi:
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.13021>.
- Pan X, Yang L, Wang S, Liu Y, Yue L, Chen S. Semaglutide ameliorates obesity-induced cardiac inflammation and oxidative stress mediated via reduction of neutrophil Cxcl2, S100a8, and S100a9 expression. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2024;479(5):1133-47. doi:
<https://doi.org/10.1007/s11010-023-04784-2>.
- Smits MM, Van Raalte DH. Safety of semaglutide. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:645563. doi:
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645563>.
- Li X, Zhang Z-L, Wang H-F. Fusaric acid (FA) protects heart failure induced by isoproterenol (ISP) in mice through fibrosis prevention via TGF- β 1/SMADs and PI3K/AKT signaling pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;93:130-45. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.002>.
- Cardoso LE, Marinho TS, Martins FF, Aguilá MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Treatment with semaglutide, a GLP-1 receptor agonist, improves extracellular matrix remodeling in the pancreatic islet of diet-induced obese mice. *Life sciences*. 2023;319:121502. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121502>.
- Delfan M, Vahed A, Bishop DJ, Amadeh Juybari R, Laher I, Saeidi A, et al. Effects of two workload-matched high intensity interval training protocols on regulatory factors associated with mitochondrial biogenesis in the soleus muscle of diabetic rats. *Frontiers in physiology*. 2022;13:927969. doi:

- <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.927969>.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*. 1976;72(1-2):248-54. doi: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3).
- Dimitrov IV, Kamenov VI, Boyadjiev NP, Georgieva KN, Bivolarska AV, Draganova-Filipova MN, et al. Impact of a high-fat diet on the development of chronic inflammation in heart of Wistar rats. *Folia Medica*. 2019;61(3):404-10. doi: <https://doi.org/10.3897/folmed.61.e39348>.
- Turner NA, Mughal RS, Warburton P, O'Regan DJ, Ball SG, Porter KE. Mechanism of TNF α -induced IL-1 α , IL-1 β and IL-6 expression in human cardiac fibroblasts: effects of statins and thiazolidinediones. *Cardiovascular research*. 2007;76(1):81-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.06.003>.
- Khademi Y, Azarbayjani M, Hosseini H. Simultaneous effect of high-intensity interval training (HIIT) and consumption of flaxseed on serum levels of TNF- α and IL1 β in rats. *Internal Medicine Today*. 2017;23(4):257-63. doi: <http://imtj.gmu.ac.ir/article-1-2636-en.html> (In Persian).
- Shahouzehi B, Nasri H, Aminizadeh S, Masoumi-Ardakani Y. The effect of high-intensity interval training and L-carnitine on the expression of some pro-inflammatory genes in the liver and cardiac tissues of rats. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*. 2021;28(1):56-68. doi: <https://doi.org/10.22062/jkmu.2021.91564>.
- Allen NG, Higham SM, Mendham AE, Kastelein TE, Larsen PS, Duffield R. The effect of high-intensity aerobic interval training on markers of systemic inflammation in sedentary populations. *European journal of applied physiology*. 2017;117:1249-56. doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3613-1>.
- Little JP, et al. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *Journal of Physiology*. 2010;588:1011-22. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.181743>.
- Simpson KA, Singh MAF. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity*. 2008;16(2):241-56. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.53>.
- Wenz T. Regulation of mitochondrial biogenesis and PGC-1 α under cellular stress. *Mitochondrion*. 2013;13(2):134-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2013.01.006>.
- Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003;189(1-2):41-54. doi: [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(03\)00151-3](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(03)00151-3).
- Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30(12):2311-6. doi: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.179697>.

- Yang L, Pan X, Pan Z, Gao H, Ban J, Chen S. Semaglutide reduces cardiomyocyte damage caused by high-fat through HSDL2. *Drug Design, Development and Therapy*. 2024;5501-15. doi: <https://doi.org/10.2147/dddt.s495659>.
- Pan X, Yue L, Ban J, Ren L, Chen S. Effects of semaglutide on cardiac protein expression and cardiac function of obese mice. *Journal of Inflammation Research*. 2022;6409-25. doi: <https://doi.org/10.2147/jir.s391859>.
- Lin K, Wang A, Zhai C, Zhao Y, Hu H, Huang D, et al. Semaglutide protects against diabetes-associated cardiac inflammation via Sirt3-dependent RKIP pathway. *British journal of pharmacology*. 2025;182(7):1561-81. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.17327>.
- Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(15):1394-407. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2313917>.
- Lee Y-S, Jun H-S. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators of inflammation*. 2016;2016(1):3094642. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3094642>.
- Ren Q, Chen S, Chen X, Niu S, Yue L, Pan X, et al. An effective glucagon-like peptide-1 receptor agonists, semaglutide, improves sarcopenic obesity in obese mice by modulating skeletal muscle metabolism. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022;3723-35. doi: <https://doi.org/10.2147/dddt.s381546>.
- Bultinck J, Yuan S, Cantuti-Castelvetri L, Brosens L, Bracke D, Collins J, et al. NLRP3 inhibition by VTX3232 tempers inflammation resulting in reduced body weight, hyperglycemia, and hepatic steatosis in obese male mice. *Molecular Metabolism*. 2025;102282. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2025.102282>.