

Impact of Aerobic Training and Vitamin C Intake on the Gene Expression of Inflammatory Markers in the Soleus Muscle of Rats with Experimental Hypothyroidism

Abouzar Heydarnejad¹ , Abdolhossein Taheri Kalani^{1*} , Mahnaz Omid¹ 

¹ Dept of Exercise Physiology, Il.C, Islamic Azad University, Ilam, Iran

Article Info

Article type:

Research Article

Article History:

Received: Jun. 06, 2026

Received in revised form:

Jul. 03, 2026

Accepted: Jul. 13, 2026

Published Online: Sep. 27, 2026

* Correspondence to:

Abdolhossein Taheri Kalani

Dept of Exercise Physiology,
Il.C, Islamic Azad University,
Ilam, Iran

Email:

htaheriedu@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Understanding the effects of exercise training and vitamin C, both individually and in combination, may help to identify ways to reduce complications associated with hypothyroidism, which is linked to chronic inflammation. The purpose of this study was to investigate the effects of aerobic training and vitamin C intake on the gene expression of inflammatory markers in the soleus muscle of rats with experimental hypothyroidism.

Materials & Methods: In the present study, 30 male Wistar rats were randomly divided into 5 groups: healthy control, hypothyroidism, hypothyroidism+training, hypothyroidism+supplementation and hypothyroidism+training+supplementation. Hypothyroidism was induced by daily administration of propylthiouracil (6 mg/kg) for eight weeks. The aerobic training consisted of 40 min of running at a speed of 10-25 m/min, 5 days/week for 8 weeks. Supplement groups received daily supplementation with 100 mg/kg vitamin C. Gene expression of Interleukin-10 (IL-10) and Tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the soleus muscle was determined by real-time PCR following the interventions. Statistical significance was determined by one-way ANOVA with post hoc tests (Tukey) at $P < 0.05$.

Results: Induction of hypothyroidism significantly decreased the gene expression of IL-10 and IL-10/TNF- α and significantly increased TNF- α compared to the healthy control group (all, $P < 0.0001$). However, aerobic training and vitamin C intake significantly increased the IL-10 and IL-10/TNF- α and significantly decreased TNF- α compared to the hypothyroidism group (all, $P < 0.029$). Also, the combination of aerobic training and vitamin C intake was significantly more effective than the aerobic training and vitamin C intake alone (both, $P < 0.012$).

Conclusion: Based on these findings, vitamin C supplementation reinforces the effects of aerobic training on modulating inflammation of the muscle tissue induced by experimental hypothyroidism.

Keywords: Aerobic training, Vitamin C, Inflammation, Hypothyroidism, Gene expression, Skeletal muscle

Cite this paper: Heydarnejad A, Taheri Kalani A, Omid M. Impact of Aerobic Training and Vitamin C Intake on the Gene Expression of Inflammatory Markers in the Soleus Muscle of Rats with Experimental Hypothyroidism. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2026;34(4):113-127.

Introduction

Hypothyroidism is one of the thyroid disorders, which is divided into two types: subclinical and overt hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism is diagnosed when the serum thyroid-stimulating hormone level is higher than the reference range and, at the same time, the free thyroxine is within its reference range (3). The role of cytokines as key molecules involved in the coordination of hormonal, immune, and inflammatory responses to a variety of

stressful stimuli is well known (5). According to the evidence, it seems that modulating inflammation in hypothyroid patients helps to control the complications of this disease (8). However, there is not much information in this field. Considering the relationship between hypothyroidism and chronic inflammation on the one hand and the modulation of inflammatory markers following exercise training and vitamin C intake on the other hand (17, 20), knowledge of the independent and interactive effects of these two interventions can help to identify the



approach to reduce the complications of this disease. However, so far no research has investigated the simultaneous effect of aerobic exercises and antioxidant supplements (such as vitamin C) on inflammatory factors in hypothyroid patients. The purpose of this study was to investigate the effects of aerobic training and vitamin C intake on the gene expression of inflammatory markers in the soleus muscle of rats with experimental hypothyroidism.

Methods

In this experimental study, 30 male Wistar rats (weight 200-220 gr) were randomly divided into five equal groups ($n=6$), including healthy control, hypothyroidism, hypothyroidism+training, hypothyroidism+supplement, and hypothyroidism+training+supplement. In order to induce hypothyroidism, propylthiouracil (6 mg/kg) was used daily by gavage for eight weeks. The aerobic training protocol consisted of 40 min of continuous running on the treadmill. In the first week, the training program started with 30 min of running at a speed of 10 m/min, and every week 2 m/min was added to the speed of the treadmill so that it reached 25 m/min in the eighth week. Each training session began with a 5-min warm-up at a speed of 5-10 m/min and ended with a 5-min cool-down at the same intensity. During the intervention, the supplement groups were administered 100 mg/kg of water-soluble vitamin C daily by gavage (24). After 48 hours of the final interventions (exercise or supplement administration) and a 12-hour fast, the rats were anesthetized by intraperitoneal injection of a combination of ketamine (100 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg). After confirming deep anesthesia, the animals were sacrificed, the soleus muscle was isolated, and the gene expression of interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) was measured by the real-time PCR method. One-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's post hoc tests were used to evaluate changes between groups at a statistical significance level of $P < 0.05$.

Results

The results of the ANOVA showed a significant difference in the expression levels of IL-10, TNF- α , and IL-10/TNF in the soleus muscle of the study groups ($P < 0.0001$). According to the results of Tukey's post hoc test, the level of expression of IL-10 in the healthy control increased significantly compared to the intervention groups (all; $P < 0.003$), and in the hypothyroidism group, there was a significant reduction relative to the other groups (all; $P < 0.029$). However, expression of TNF-

α in the hypothyroidism group increased significantly compared to other groups (all; $P < 0.0001$). While TNF- α expression in the healthy control group showed a significant decrease compared to the intervention groups (all; $P < 0.0001$) and a significant increase in the hypothyroidism group compared to the other groups (all; $P < 0.0001$). A significant increase in the expression of IL-10 and a significant decrease in the expression of TNF- α were seen in the hypothyroidism+training+supplement group compared to hypothyroidism, hypothyroidism+training, and hypothyroidism+supplement (all $P < 0.003$). Also, IL-10/TNF- α in the hypothyroidism+training and hypothyroidism+supplement groups was significantly lower than in the hypothyroidism+training+supplement groups (both, $P < 0.016$). However, there was no significant difference between the hypothyroidism+training and hypothyroidism+supplement groups in gene expression of IL-10, TNF- α , and IL-10/TNF ($P < 0.991$).

Conclusion

Overall, the results obtained in this research revealed the anti-inflammatory effects (based on the increase of IL-10 and IL-10/TNF and the decrease of TNF- α) of aerobic training and vitamin C in the muscle tissue of hypothyroidism model rats. Furthermore, the simultaneous use of these two interventions enhanced their anti-inflammatory effects. Based on these findings, vitamin C supplementation reinforces the effect of aerobic training on modulating inflammation induced by hypothyroidism. Based on these results, aerobic training and vitamin C are effective non-pharmacological approaches to reduce inflammation in the muscle tissue of patients with hypothyroidism. However, more research is needed to draw accurate conclusions. Future studies should be conducted with larger sample sizes, long-term follow-up, and more biochemical variables (such as oxidative stress markers) to provide stronger evidence for exercise and dietary interventions.

Authors' Contribution

Conceptualization, Methodology, Validation, Formal Analysis, Investigation, Resources: AH, AT, Software, Data Curation, Writing—Original Draft Preparation: MO, AH Writing—Review & Editing, Visualization, Supervision, Project Administration: MO.

Ethical Statement

This study was approved by the Ethics Committee of Islamic Azad University of Ilam (Iran) IR.IAU.ILAM.REC.1405.013). The authors avoided data fabrication, falsification, plagiarism, and misconduct.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This research received no financial support.

Acknowledgment

The present article was extracted from the dissertation written by Abouzar Heydarnejad. The authors thank the all of persons who help in this project.

اثر تمرین هوازی و دریافت ویتامین C بر بیان ژن نشانگرهای التهابی در عضله نعلی موش‌های صحرایی مبتلا به هیپوتیروئیدسم تجربی

ابوذر حیدرنژاد^۱، عبدالحسین طاهری کلانی^{۱*}، مهناز امیدی^۱

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ایلام، دانشگاه آزاد اسلامی، ایلام، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۱۷

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۵/۰۴/۱۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۲۳

تاریخ انتشار: ۱۴۰۵/۰۷/۰۵

نویسنده مسئول:

عبدالحسین طاهری کلانی

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد

ایلام، دانشگاه آزاد اسلامی،

ایلام، ایران

Email:

htaheriedu@gmail.com

مقدمه: با توجه به ارتباط هیپوتیروئیدسم (کم کاری تیروئید) با التهاب مزمن از یک سو و تعدیل نشانگرهای التهابی به دنبال اجرای تمرینات ورزشی و دریافت ویتامین C از سوی دیگر، آگاهی از آثار مستقل و ترکیبی این دو مداخله در شرایط هیپوتیروئیدی می تواند به شناسایی رویکرد برای کاهش عوارض این بیماری کمک کند. بررسی اثر تمرین هوازی و دریافت ویتامین C بر بیان ژن نشانگرهای التهابی در عضله نعلی موش‌های صحرایی مبتلا به هیپوتیروئیدسم تجربی هدف کلی پژوهش حاضر بود.

مواد و روش‌ها: بدین منظور، ۳۰ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (در دامنه وزنی ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم)، به طور تصادفی در پنج گروه مساوی (n=۶) شامل کنترل سالم، هیپوتیروئیدسم، هیپوتیروئیدسم+تمرین، هیپوتیروئیدسم+مکمل و هیپوتیروئیدسم+تمرین+مکمل قرار گرفتند. هیپوتیروئیدسم تجربی با گاوآژ روزانه داروی پروپیل تیوراسیل با دوز شش میلی گرم بر کیلوگرم به مدت هشت هفته القا شد. دستورالعمل تمرین هوازی به مدت هشت هفته، به صورت ۴۰ دقیقه دویدن تداومی روی نوارگردان با سرعت ۱۰ تا ۲۵ متر در دقیقه و پنج جلسه در هفته اجرا گردید. گروه‌های مکمل در طول مداخله، روزانه مقدار ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم ویتامین C به صورت گاوآژ دریافت کردند. پس از پایان مداخله‌ها، میزان بیان ژن TNF- α و IL-10 بافت عضله نعلی با تکنیک Real-time PCR ارزیابی گردید. آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌راهه (ANOVA) و تعقیبی توکی در سطح معناداری $P<0.05$ برای بررسی تغییرات میان گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌های پژوهش: القای هیپوتیروئیدسم سبب کاهش معنادار بیان IL-10 و نسبت IL-10 به TNF- α و افزایش معنادار TNF- α نسبت به گروه کنترل سالم گردید ($P<0.0001$). از سویی، تمرین هوازی و دریافت ویتامین C با افزایش معنادار بیان IL-10 و نسبت IL-10 به TNF- α و کاهش معنادار TNF- α در مقایسه با گروه هیپوتیروئیدسم همراه بود ($P<0.029$)؛ همچنین ترکیب تمرین هوازی و دریافت ویتامین C نسبت به گروه‌های هیپوتیروئیدسم+تمرین و هیپوتیروئیدسم+مکمل، بیان IL-10 و نسبت IL-10 به TNF- α را به طور معناداری افزایش و بیان TNF- α را به طور معناداری کاهش داد ($P<0.012$).

بحث و نتیجه گیری: بر اساس این نتایج، مکمل ویتامین C می تواند آثار تمرین هوازی در کاهش التهاب بافت عضلانی ناشی از هیپوتیروئیدسم تجربی را تقویت کند.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، ویتامین C، التهاب، کم کاری تیروئید، بیان ژن، عضله اسکلتی

استناد: حیدرنژاد ابوذر، طاهری کلانی عبدالحسین، امیدی مهناز. اثر تمرین هوازی و دریافت ویتامین C بر بیان ژن نشانگرهای التهابی در عضله نعلی موش‌های صحرایی مبتلا به هیپوتیروئیدسم تجربی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، مهر ۱۴۰۵؛ ۳۴(۴): ۱۲۷-۴۴.

مقدمه

غده تیروئید مسئول سنتز، ذخیره و آزادسازی دو هورمون تیروئیدی یددار به نام تری‌یدوتیرونین (T3) و تیروکسین (T4) است که در اثر تحریک هورمون محرک تیروئید (Thyroid-stimulating hormone) ترشح می‌شوند و در تنظیم دما، رشد و تمایز بافت‌ها و متابولیسم بدن نقش دارند (۱). هیپوتیروئیدسم یا کم‌کاری تیروئید یکی از اختلالات تیروئیدی است که به دو نوع تحت‌بالینی (Subclinical hypothyroidism) و بالینی یا آشکار (Overt hypothyroidism) تقسیم می‌گردد (۲). کم‌کاری تیروئید تحت بالینی زمانی تشخیص داده می‌شود که سطح هورمون محرک تیروئید سرم بالاتر از محدوده مرجع و همزمان سطح تیروکسین آزاد در محدوده مرجع آن باشد (۳). در صورت درمان نشدن، هیپوتیروئید می‌تواند به عوارض جانبی جدی برای سلامتی و در نهایت مرگ منجر گردد. به علت تنوع فراوان در نشانه‌های بالینی و نبود علائم اختصاصی، تعریف هیپوتیروئیدسم به‌طور عمده بیوشیمیایی است. نشانه‌های بالینی هیپوتیروئید از تهدیدکننده زندگی تا بدون علامت یا نشانه متغیر است (۴).

نقش سیتوکین‌های التهابی به‌عنوان مولکول‌های کلیدی دخیل در هماهنگی پاسخ‌های هورمونی، ایمنی و التهابی به انواع محرک‌های استرس‌زا به‌خوبی شناخته‌شده است (۵). در گروهی از بیماران مبتلا به سپسیس (Septic patients) که اندکی پس از پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه مطالعه شدند، غلظت پلاسمایی TSH، T3، T4 و آزاد کاهش یافت و سطح پلاسمایی اینترلوکین-۱β (Interleukin-1β)، گیرنده sIL-2 و عامل نکروزی توموری-آلفا (Tumor necrosis factor-α) افزایش یافت (۶) که نشان‌دهنده ایجاد سرکوب مرکزی TSH است. در ادامه، همان‌طور که انتظار می‌رفت، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال نیز فعال شد. تزریق مداوم IL-1 در موش‌ها باعث کاهش سطح پلاسمایی TSH، T3، آزاد (fT3) و fT4 می‌شود. دوزهای بالاتر IL-1 باعث واکنش تب‌زا و سرکوب دریافت غذا می‌گردد، همراه با آبشاری از وقایع که ترشح هورمون

تیروئید را تغییر می‌دهد (۷). بااین‌حال، تزریق IL-1 فعالیت کبدی ۵-دئیدیناز (Hepatic 5-deiodinase) را کاهش نداد، درحالی‌که غلظت این آنزیم به‌طورمعمول در سندرم بیماری غیرتیروئیدی حاد و مزمن (NTIS) کاهش می‌یابد (۸)؛ همچنین تصور می‌شود که TNF (از دیگر سیتوکین‌های التهاب‌زا) در بسیاری از تغییرات مرتبط با NTIS نقش دارد. تزریق rTNF در انسان، T3 و TSH سرم را کاهش و T3 معکوس (rT3) را افزایش می‌دهد (۹). این یافته‌ها نشان می‌دهد که TNF می‌تواند در سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز با واسطه IL-6 نقش داشته باشد (۸). بر اساس این شواهد، به‌نظر می‌رسد که تعدیل التهاب در بیماران مبتلا به هیپوتیروئید به کنترل عوارض این بیماری کمک کند، اگرچه اطلاعات چندانی در این زمینه وجود ندارد.

مطالعاتی درباره تأثیر فعالیت بدنی بر سطح هورمون‌های تیروئیدی انجام شده است. نشان داده شده است که تمرین زیر آستانه لاکتات، مسیر سیگنالینگ واسطه TSH را در عضله اسکلتی موش‌های نر تسریع می‌کند (۱۰). در پژوهش دیگری مشخص گردید که چهار ماه فعالیت بدنی شدید سطح FT3، FT4 و TSH را در نمونه حیوانی کاهش می‌دهد (۱۱)؛ همچنین گزارش شده است که میان فعالیت بدنی روزانه با سطح هورمون تیروئید در بزرگسالان ارتباط منفی وجود دارد (۱۲). به این ترتیب، فعالیت بدنی عامل مهمی است که بر ترشح هورمون‌های مرتبط با تیروئید تأثیر می‌گذارد و می‌تواند به‌عنوان درمانی برای بیماری کم‌کاری تیروئید در نظر گرفته شود؛ همچنین از آنجا که هیپوتیروئیدسم موجب اختلال در سنتز عضلانی می‌گردد (۱۳)، اجرای فعالیت ورزشی به‌منظور پیشگیری از کاهش توده عضلانی اهمیت بسیاری دارد.

یکی از علل بروز التهاب وجود پراکسیدهای چربی و گونه‌های فعال اکسیژن است. شواهد موجود نقش اکسیدان‌ها را در ایجاد التهاب نشان داده‌اند؛ درنتیجه، ترکیبات آنتی‌اکسیدانی از قبیل ویتامین C می‌تواند در تعدیل التهاب مؤثر باشد (۱۴). ویتامین C یک ریزمغذی ضروری برای انسان است که توانایی اهدای الکترون دارد. این ویتامین یک

آنتی اکسیدان قوی و یک کوفاکتور برای خانواده‌ای از آنزیم‌های بیوستزکننده و تنظیم‌کننده ژن است (۱۵). فرایندهای التهابی با دخالت و آزادسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی، گونه‌های فعال اکسیژن، نیتریک اکساید و پروستاگلاندین‌ها انجام می‌گیرد. پروستاگلاندین‌ها توسط عمل آنزیمی سیلواکسیژناز (Cyclooxygenase) تولید می‌شود و به آبخاری از واکنش‌های التهابی منجر می‌گردد. مشخص شده است که ویتامین C موجب کاهش فعالیت سیلواکسیژناز و سنتز پروستاگلاندین‌های E2 می‌شود (۱۶)؛ همچنین دریافت ویتامین C موجب کاهش ادم التهابی القاشده توسط فرمالین در پای موش‌های صحرایی شد و این اثر ضدالتهابی در دوزهای کمتر و بیشتر از ۱۰۰ میلی گرم در کیلوگرم کاهش یافت (۱۷). افزون بر این، مطالعات پیشین ارتباط معکوس میان دریافت ویتامین C و هیپوتیروئید را گزارش کرده‌اند، به‌طوری‌که دریافت بالاتر دریافت ویتامین C احتمال ابتلا به هیپوتیروئید را کاهش می‌دهد (۱۸)؛ همچنین نشان داده شده است که دریافت مقادیر کافی ویتامین C با کاهش سطح تیروکسین تام در میان بزرگسالان همراه بوده است (۱۹). با وجود این، تاکنون آثار دریافت ویتامین C بر سطح التهاب در شرایط هیپوتیروئیدی بررسی نشده است.

با توجه به ارتباط کم کاری تیروئید با التهاب مزمن از یک سو و تعدیل نشانگرهای التهابی به دنبال اجرای تمرینات ورزشی (۲۰-۲۲) و دریافت ویتامین C (۱۷) از سوی دیگر، آگاهی از آثار مستقل و تعاملی این دو مداخله در شرایط هیپوتیروئیدی می‌تواند به شناسایی رویکرد برای کاهش عوارض این بیماری کمک کند. با وجود این، تاکنون پژوهشی به بررسی اثر همزمان تمرینات هوازی و مکمل‌های آنتی اکسیدانی (از قبیل ویتامین C) بر عوامل التهابی در بیماران هیپوتیروئیدی نپراخته است؛ بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی آثار جداگانه و ترکیبی هشت هفته تمرین هوازی و دریافت ویتامین C بر بیان ژن نشانگرهای التهابی در بافت عضلانی موش‌های صحرایی مبتلا به هیپوتیروئیدیسم تجربی اجرا گردید.

مواد و روش‌ها

در پژوهش تجربی حاضر، از ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین سنی 12 ± 1 هفته استفاده شد. پس از یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه، حیوانات به روش تصادفی ساده، در پنج گروه شش‌تایی شامل کنترل سالم، هیپوتیروئیدیسم، هیپوتیروئیدیسم+تمرین هوازی، هیپوتیروئیدیسم+مکمل و هیپوتیروئیدیسم+تمرین هوازی+مکمل توزیع گردیدند. حیوانات در محیط آزمایشگاهی ویژه حیوانات با میانگین دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۶۰ تا ۶۵ درصد و چرخه خواب و بیداری روشنایی/ تاریکی ۱۲:۱۲، ساعتی بدون هیچ گونه محدودیت غذایی و آب، در قفس‌هایی (چهار سر در هر قفس) از جنس پلی‌کربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو (ساخت شرکت رازی، ایران) نگهداری شدند. غذای حیوانات از شرکت خوراک دام پارس تهران تهیه گردید. در این مطالعه، همه آزمایش‌ها مطابق آئین‌نامه کمیته اخلاق پژوهش برای مطالعات حیوانی صورت گرفت؛ به‌عنوان مثال، کشتن حیوانات در شرایط بی‌هوشی عمیق انجام شد تا حیوان در طول آزمایش و پس از آن، کمترین درد را تحمل کند. این پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایلان تأیید و تمام مراحل آن بر اساس بیانیه هلسینکی انجام گرفت.

برای القای هیپوتیروئیدیسم تجربی، روزانه داروی پروپیل تیوراسیل (Propylthiouracil) با دوز شش میلی گرم بر کیلوگرم در آب حل گردید و با روش گاواژ، طی هشت هفته به حیوانات داده شد (۲۳). تغییرات سطح سرمی هورمون FT4 به‌عنوان معیار القای هیپوتیروئیدیسم در نظر گرفته شد (۲۴)؛ سپس مداخله‌های ورزشی و غذایی به مدت هشت هفته به اجرا درآمد.

پیش از شروع برنامه تمرین، حیوانات به مدت دو هفته، پنج روز در هفته و هرروز به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه، با سرعت ۵ تا ۱۵ متر بر دقیقه با دویدن بر روی نوارگردان آشنا گردیدند. هر جلسه دستورالعمل تمرین هوازی شامل ۴۰ دقیقه دویدن پیوسته روی نوارگردان بود (جدول شماره ۱). بخش اصلی برنامه تمرینی در هفته اول شامل ۳۰ دقیقه دویدن و سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بود که هر هفته دو متر بر دقیقه

در همان سرعت پایان یافت. شیب دستگاه نوار گردان در طول دوره تمرین روی صفر درجه تنظیم گردید (۲۵).

به سرعت نوار گردان اضافه شد، به طوری که در هفته هشتم به ۲۵ متر بر دقیقه رسید. هر جلسه تمرین با پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه شروع و با پنج دقیقه سرد کردن

جدول شماره ۱. برنامه تمرین هوازی

سرد کردن		بخش اصلی تمرین		گرم کردن		مراحل تمرین
مدت تمرین (دقیقه)	سرعت تمرین (متر بر دقیقه)	مدت تمرین (دقیقه)	سرعت تمرین (متر بر دقیقه)	مدت تمرین (دقیقه)	سرعت تمرین (متر بر دقیقه)	هفته‌های تمرین
۵	۵	۳۰	۱۰	۵	۵	اول
۵	۵	۳۰	۱۲	۵	۵	دوم
۵	۶	۳۰	۱۴	۵	۶	سوم
۵	۶	۳۰	۱۶	۵	۶	چهارم
۵	۸	۳۰	۱۸	۵	۸	پنجم
۵	۸	۳۰	۲۰	۵	۸	ششم
۵	۱۰	۳۰	۲۲	۵	۱۰	هفتم
۵	۱۰	۳۰	۲۵	۵	۱۰	هشتم

تانک ازت منتقل گردید و سپس در فریزر ۷۰- نگهداری شد. در پایان، بافت‌های منجمد در آزمایشگاه برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های IL-10 و TNF- α با تکنیک Real-time PCR بررسی گردید. استخراج RNA با استفاده از معرف Total RNA Extraction kit و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده (پارس طوس، ایران) انجام گرفت. پس از استخراج RNA برای اندازه‌گیری میزان غلظت آن، یک میکرولیتر از محلول RNA با ۴۹ میکرولیتر بافر تریس استریل رقیق‌سازی گردید و میزان جذب نوری آن به وسیله دستگاه میکرواسپکتروفتومتر (اپندورف، آلمان) در طول موج ۲۶۰ نانومتر ثبت شد؛ همچنین نسبت جذب نوری ۲۶۰/۲۸۰ به منظور بررسی میزان آلودگی RNA با پروتئین تعیین گردید. در صورتی که مقادیر نسبت حاصله بالاتر از ۱/۸ بود، کیفیت RNA مطلوب به شمار می‌آمد. نسبت جذب نوری ۲۶۰/۲۳۰ نیز به منظور بررسی میزان آلودگی با فنول مشخص گردید و مقادیر بالای ۱/۸ مطلوب در نظر گرفته شد. برای این منظور، از کیت cDNA synthesis kit EasyTM (پارس طوس، ایران) استفاده گردید. از آزمون PCR در زمان حقیقی (Real-time PCR) به منظور ارزیابی بیان ژن‌های IL-10 و TNF- α

به گروه‌های مکمل در طول مداخله، روزانه و یک ساعت پس از تمرین، مقدار ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم از قرص ویتامین C (ساخت شرکت ابوریحان، ایران) داده شد که نخست با میکسر پودر گردید و سپس در آب حل شد. در ادامه، محلول تازه تهیه‌شده بلافاصله به صورت گاواژ تجویز گردید. مکمل ویتامین C در روزهای تمرین، یک ساعت پس از پایان جلسه تمرینی و در روزهای بدون تمرین، در همان بازه زمانی روزانه تجویز شد تا زمان دریافت مکمل در طول دوره مداخله تا حد امکان ثابت باشد. برای کنترل استرس ناشی از گاواژ، به حیوانات گروه‌هایی که مکمل دریافت نکردند، روزانه میزان دو میلی‌لیتر بر کیلوگرم از توده بدون روغن زیتون (مرک، آلمان) با روش گاواژ داده شد (۲۶).

به منظور حذف آثار حاد مداخله‌ها، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و دریافت مکمل، حیوانات با استفاده از داروی کتامین (۱۰۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بی‌هوش گردیدند و نمونه خونی برای جمع‌آوری سرم اخذ شد. سطح سرمی FT4 با استفاده از روش الایزا و کیت ویژه (کیت ساخت شرکت پیشتاز طب، ایران) اندازه‌گیری گردید؛ سپس با تشریح حیوانات، بافت عضله نعلی آن‌ها جدا شد و به

استفاده شد. لیست پرایمرهای استفاده شده در این مطالعه، توالی و طول قطعه‌ای که توسط آن‌ها تکثیر شد و نیز کد دسترسی GenBank در جدول شماره ۲ آمده است. طراحی پرایمر با استفاده از نرم‌افزار Primer3 انجام گردید. از کیت SYBR Green Real Time PCR (پارس طوس، ایران) و دستگاه Lava96 Real-time PCR Detection System (DaanGene Co Ltd) برای انجام واکنش Real-time PCR استفاده شد. نتایج با استفاده از روش مقایسه‌ای $\Delta\Delta Ct$ و با استفاده از نرم‌افزار Light Cycler SW1.1 ارزیابی

گردید. از ژن GAPDH به عنوان کالبراتور استفاده شد. آزمون شاپیرو-ویلک برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها و آزمون لون برای تعیین تجانس واریانس‌ها به کار رفت. برای ارزیابی تغییرات بین گروه‌ها از آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌راهه (ANOVA) و تعقیبی توکی در سطح معناداری $P < 0.05$ استفاده گردید. برای محاسبات آماری نرم‌افزار SPSS vol.23 و برای ترسیم نمودارها نرم‌افزار Excel به کار رفت.

جدول شماره ۲. مشخصات پرایمرهای استفاده شده در پژوهش حاضر

نام پرایمر	توالی پرایمر	طول پرایمر (bp)	طول محصول (bp)	کد دسترسی
IL-10	F: AGAGAACCATGGCCCAGAAA	۲۰	۱۰۳	NM_012854.2
	R: ACAGGGGAGAAATCGATGACAG	۲۲		
TNF- α	F: AACACACGAGACGCTGAAGT	۲۰	۱۱۹	NM_012675.3
	R: TCCACTCAGGCATCGACATT	۲۰		
GAPDH	F: AGTTCAACGGCACAGTCAAG	۲۰	۱۱۹	NM_017008.4
	R: TACTCAGCACCAGCATCACC	۲۰		

یافته‌های پژوهش

در جدول شماره ۳ سطح سرمی هورمون FT4 در گروه‌های پژوهش ارائه شده است. بر اساس نتایج آزمون ANOVA یک‌طرفه، اختلاف معناداری در سطح سرمی هورمون T4 میان گروه‌ها وجود داشت ($P \leq 0.0001$). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح سرمی T4 گروه کنترل سالم در مقایسه با سایر گروه‌ها ($P < 0.0001$)، در گروه‌های هیپوتیروئیدسم+تمرین و هیپوتیروئیدسم+مکمل نسبت به

گروه هیپوتیروئیدسم ($P < 0.0001$) و در گروه هیپوتیروئیدسم+تمرین+مکمل در مقایسه با سایر گروه‌های هیپوتیروئیدسم+تمرین و هیپوتیروئیدسم+مکمل ($P < 0.0001$)، به طور معناداری افزایش یافت. میان سطح سرمی T4 دو گروه هیپوتیروئیدسم+تمرین و هیپوتیروئیدسم+مکمل تفاوت معناداری وجود نداشت ($P = 0.586$). کاهش معنادار سطح سرمی T4 در گروه‌های تیمار شده با داروی پروپیل تیوراسیل نسبت به کنترل سالم، القای هیپوتیروئیدسم را تأیید می‌کند.

جدول شماره ۳. سطح سرمی هورمون FT4 در گروه‌های پژوهش

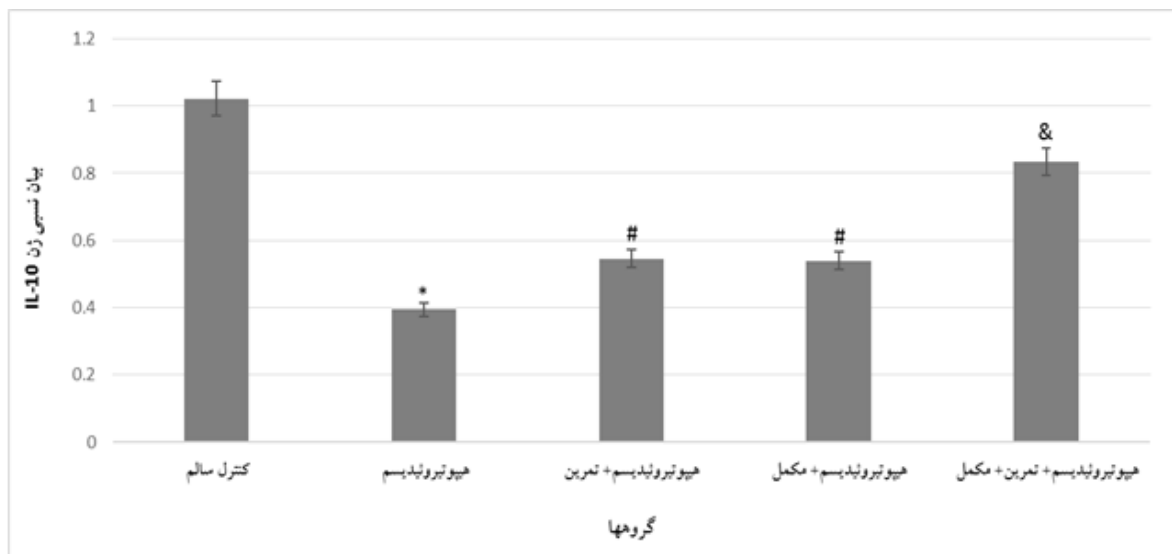
گروه‌ها	کنترل سالم	هیپوتیروئیدسم	هیپوتیروئیدسم+تمرین	هیپوتیروئیدسم+مکمل	هیپوتیروئیدسم+تمرین+مکمل
T4 (ng/ml)	$7.0 \pm 8.3/4.3$	$1.0 \pm 8.4/1.4^*$	$2.0 \pm 5.9/2.9^{\#}$	$2.0 \pm 3.8/1.2^{\#}$	$3.0 \pm 1.7/2.9^{\&}$

* کاهش معنادار در مقایسه با سایر گروه‌ها ($P < 0.0001$)؛ $\#$ کاهش معنادار در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم و هیپوتیروئیدسم+تمرین+مکمل

($P < 0.0001$)؛ $\&$ کاهش معنادار در مقایسه با گروه کنترل سالم ($P < 0.0001$)

همچنین تحلیل آماری داده‌ها اختلاف معناداری در میزان بیان IL-10 عضله نعلی گروه‌های پژوهش نشان داد ($P=0.0001$). مقایسه دویه‌دوی گروه‌ها میزان بیان IL-10 در گروه کنترل سالم نسبت به گروه‌های مداخله افزایش معنادار ($P<0.003$) و در گروه هیپوتیروئیدیسم کاهش معناداری در مقایسه با سایر گروه‌ها داشت ($P<0.029$). از سویی، افزایش معناداری در میزان بیان IL-10 در گروه‌های

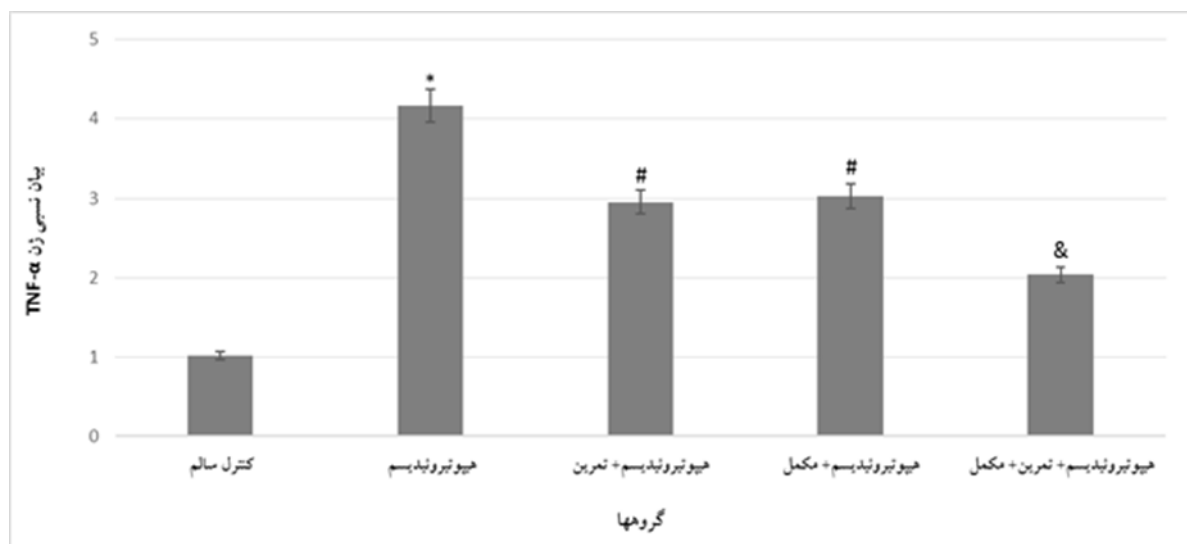
هیپوتیروئیدیسم+تمرین+مکمل و کنترل سالم نسبت به هیپوتیروئیدیسم+تمرین و هیپوتیروئیدیسم+مکمل ($P=0.0001$) و در گروه هیپوتیروئیدیسم+تمرین+مکمل در مقایسه با کنترل سالم ($P=0.003$) دیده شد، هرچند میزان بیان IL-10 بین دو گروه هیپوتیروئیدیسم+تمرین و هیپوتیروئیدیسم+مکمل وجود نداشت ($P=0.999$) (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱. میانگین و انحراف استاندارد بیان ژن IL-10 در بافت عضله نعلی گروه‌های پژوهش. * کاهش معنادار در مقایسه با سایر گروه‌ها ($P<0.029$)؛ # کاهش معنادار در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم و هیپوتیروئیدیسم+تمرین+مکمل ($P<0.001$)؛ & کاهش معنادار در مقایسه با گروه کنترل سالم ($P=0.003$)

همین‌طور تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد، تفاوت معناداری در میزان بیان ژن TNF- α عضله نعلی میان گروه‌های مطالعه وجود دارد ($P=0.0001$). آزمون تعقیبی توکی نشان داد، میزان بیان TNF- α عضله نعلی در گروه کنترل سالم نسبت به گروه‌های مداخله کاهش معنادار ($P<0.0001$) و در گروه هیپوتیروئیدیسم نسبت به دیگر گروه‌ها، افزایش معناداری را نشان داد ($P<0.0001$). میزان بیان TNF- α گروه

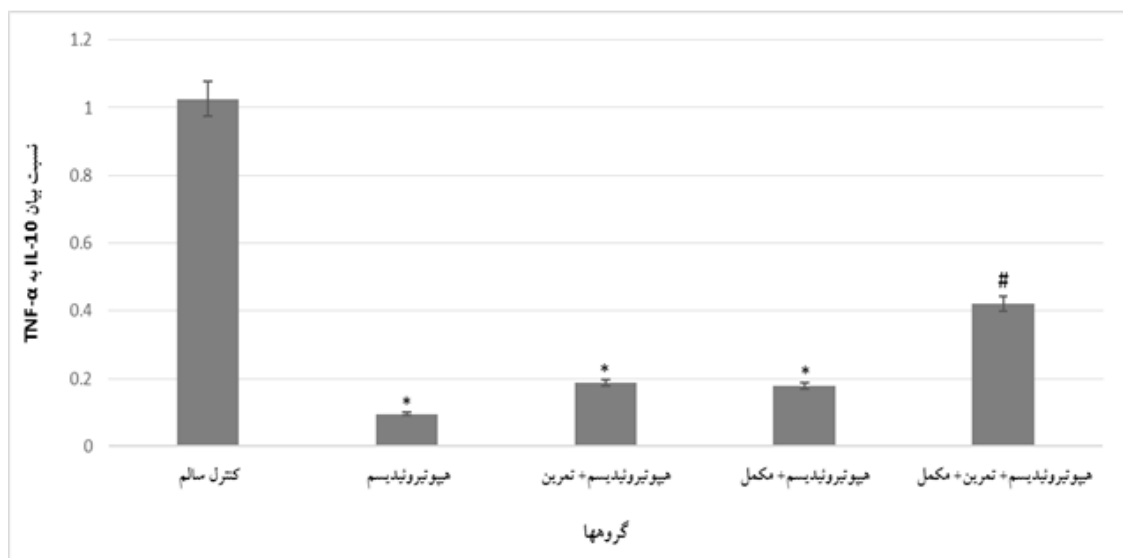
هیپوتیروئیدیسم+تمرین+مکمل در مقایسه با گروه‌های هیپوتیروئیدیسم+تمرین و هیپوتیروئیدیسم+مکمل، کاهش معناداری داشت ($P=0.0001$). با وجود این، میزان بیان TNF- α میان دو گروه هیپوتیروئیدیسم+تمرین و هیپوتیروئیدیسم+مکمل تفاوت معناداری را نشان نداد ($P=0.991$) (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲. میانگین و انحراف استاندارد بیان زن TNF-α عضله نعلی در گروه‌های پژوهش. * افزایش معنادار در مقایسه با سایر گروه‌ها ($P < 0.0001$)؛ # افزایش معنادار در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم و هیپوتیروئیدیسم + تمرین + مکمل ($P < 0.0001$)؛ & افزایش معنادار در مقایسه با گروه کنترل سالم ($P = 0.0001$)

هیپوتیروئیدیسم + تمرین + مکمل نسبت به گروه کنترل سالم ($P = 0.0001$)، به طور معناداری کمتر بود، هرچند میان میزان نسبت IL-10 به TNF-α در دو گروه هیپوتیروئیدیسم + تمرین و هیپوتیروئیدیسم + مکمل تفاوت معناداری وجود نداشت ($P = 0.999$) (نمودار شماره ۳).

در نسبت IL-10 به TNF-α عضله نعلی در گروه‌های پژوهش نیز اختلاف معناداری دیده شد ($P < 0.0001$). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، نسبت IL-10 به TNF-α در گروه‌های هیپوتیروئیدیسم، هیپوتیروئیدیسم + تمرین و هیپوتیروئیدیسم + مکمل نسبت به گروه‌های کنترل سالم و هیپوتیروئیدیسم + تمرین + مکمل ($P < 0.012$) و در گروه



نمودار شماره ۳. میانگین و انحراف استاندارد نسبت IL-10 به TNF-α بافت عضله نعلی در گروه‌های پژوهش. * کاهش معنادار در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم و هیپوتیروئیدی + تمرین + مکمل ($P < 0.012$)؛ # کاهش معنادار در مقایسه با گروه کنترل سالم ($P = 0.0001$)

دریافت ویتامین C بر بیان ژن نشانگرهای التهابی عضله نعلی در موش‌های صحرایی نر مدل هیپوتیروئیدیسم بررسی شد. بر

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، آثار هشت هفته تمرین هوازی و

تیروئیدی در اثر هیپوتیروئید موجب اختلال در دستگاه‌های آنتی‌اکسیدانی بافت عضلانی می‌گردد و به دنبال آن، عوامل التهابی از جمله سیتوکین پیش‌التهابی $TNF-\alpha$ افزایش و سیتوکین ضدالتهابی IL-10 کاهش می‌یابد.

از سویی، مشخص شده است که التهاب کنترل نشده افزایش آزادسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ را در پی دارد. این سیتوکین‌ها با فعال شدن نوتروفیل‌ها و همچنین ماکروفاژها، موجب ایجاد التهاب سیستمیک و اختلال در هموستاز غدد درون‌ریز و متابولیک می‌شوند (۳۰). بر اساس این، بروز التهاب می‌تواند موجب اختلال در تنظیم هورمون‌های تیروئیدی گردد و زمینه‌ساز بیماری‌هایی مانند هیپوتیروئید شود، اگرچه در پژوهش حاضر، نشانگرهای استرس اکسایشی اندازه‌گیری نشد و جزو محدودیت‌های آن به‌شمار می‌رود.

افزایش معنادار بیان ژن IL-10 و کاهش بیان $TNF-\alpha$ در بافت عضله اسکلتی، به دنبال هشت هفته اجرای تمرین هوازی، یافته دیگر پژوهش حاضر بود. در مطالعه حاضر، گروه تمرین سالم وجود ندارد و جزو محدودیت‌های آن به‌شمار می‌رود. پژوهشی یافت نشد که در آن پاسخ سیتوکینی به تمرین ورزشی در بیماران مبتلا به هیپوتیروئید بررسی شده باشد. کاظمی‌تها و همکاران (۲۰۲۳)، نشان دادند که هشت هفته تمرین تناوبی شدید کاهش معنادار سطح سرمی hs-CRP در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید دارای اضافه‌وزن را به دنبال دارد (۲۰). در پژوهش دیگری، به دنبال هشت هفته تمرین تداومی با شدت متوسط، کاهش سطوح سیتوکین پیش‌التهابی $IL-1\beta$ در عضله نعلی موش‌های صحرایی نر مدل دیابتی گزارش شد (۲۱)، اگرچه سطوح پروتئینی سیتوکین ضدالتهابی IL-13 تحت تأثیر تمرین تداومی با شدت متوسط قرار نگرفت. لیرا و همکاران (۲۰۰۹) نیز همسو با نتایج ما نشان دادند که هشت هفته دویدن روی نوارگردان موجب کاهش بیان پروتئینی سیتوکین‌های $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ در عضلات نعلی و بازکننده دراز انگشتان پای موش‌های صحرایی سالم می‌شود و برخلاف یافته‌های حاضر، سطح پروتئینی IL-10 کاهش یافت (۳۱). درواقع، به علت نتایج محدود و متناقض، باید

اساس نتایج این پژوهش، القای هیپوتیروئیدسم موجب کاهش معنادار بیان ژن IL-10 و نسبت IL-10 به $TNF-\alpha$ و افزایش $TNF-\alpha$ در بافت عضله نعلی گردید. از سویی، هشت هفته اجرای تمرین هوازی و دریافت ویتامین C بیان ژن IL-10 را افزایش و بیان ژن $TNF-\alpha$ را کاهش داد؛ همچنین اجرای همزمان تمرین هوازی و دریافت ویتامین C نسبت به اعمال جداگانه آن‌ها، آثار ضدالتهابی بارزتری (با افزایش نسبت IL-10 به $TNF-\alpha$) را به دنبال داشت.

در این پژوهش مشخص شد که القای هیپوتیروئیدسم با کاهش بیان ژن سیتوکین ضدالتهابی IL-10 و نسبت IL-10 به $TNF-\alpha$ و افزایش بیان ژن سیتوکین پیش‌التهابی $TNF-\alpha$ در بافت عضلانی همراه است؛ بنابراین، در بافت عضلانی بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدسم محیط پیش‌التهابی ایجاد می‌شود. مطالعات مستقیم درباره اثر هیپوتیروئیدسم تجربی بر بیان ژن IL-10 و $TNF-\alpha$ در عضله نعلی محدود است. با وجود این، شواهد موجود حاکی از ارتباط دوطرفه هورمون‌های تیروئیدی و التهاب است. از سویی، نقش سیتوکین‌ها به‌عنوان مولکول‌های کلیدی دخیل در هماهنگی پاسخ‌های هورمونی، ایمنی و التهابی به انواع محرک‌های استرس‌زا به‌خوبی شناخته شده است (۸).

استرس اکسایشی ازجمله سازوکارهای احتمالی پیشنهادشده برای ایجاد محیط پیش‌التهابی در شرایط هیپرتیروئیدسم است. شواهد نشان می‌دهد که استرس اکسایشی با هیپرتیروئید و هیپوتیروئید همراه است، اگرچه سازوکار بروز استرس اکسایشی در این دو شرایط بالینی متفاوت است، به‌طوری‌که در هیپرتیروئید افزایش تولید ROS روی می‌دهد؛ اما هیپوتیروئید ناشی از کاهش میزان آنتی‌اکسیدان‌های در دسترس است (۲۷)؛ همچنین پژوهش‌ها نشان داده‌اند که هورمون‌های تیروئیدی در تنظیم دستگاه‌های آنتی‌اکسیدانی نقش دارند. همسو با آن، گزارش شده است که سندرم T3 پایین با اختلال در دستگاه‌های آنتی‌اکسیدانی همراه است (۲۸)؛ همچنین مشخص شده است که استرس اکسایشی از راه انتشار کلسیم موجب تشدید فرایندهای التهابی می‌شود (۲۹)؛ بنابراین، می‌توان گفت که کاهش هورمون‌های

پژوهش‌های بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

سازوکار دقیق کاهش التهاب در اثر فعالیت ورزشی به‌طور کامل شناخته‌نشده است؛ اما داده‌هایی وجود دارد که عوامل احتمالی زیر را در بهبود وضعیت التهابی در اثر جلسات مکرر انقباض عضلانی دخیل می‌دانند. این عوامل شامل ۱. تغییر در فنوتیپ منوسیت‌ها به‌ویژه کاهش در سلول‌های ایمنی تولیدکننده میانجی‌های التهابی از راه تمرین ورزشی، ۲. سازگاری‌های عملکردی ایمنی که به‌طور موضعی در عضله اسکلتی تمرین کرده ایجاد می‌شوند و ۳. سازگاری‌های ناشی از فعالیت ورزشی در تولید درون‌سلولی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) هستند (۳۲)؛ همچنین بهبود ناشی از تمرین ورزشی در وضعیت التهابی ممکن است از راه تنظیم مسیرهای سیگنالی درون‌سلولی و عملکرد سلول ناشی شود که توسط نیتریک اکساید (NO) و ROS تعدیل می‌گردند. در شرایط استراحتی، ROS و NO در مقادیر کمی تولید می‌شوند. تولید این مولکول‌ها هنگام فعالیت ورزشی، به‌طور موقت افزایش می‌یابد و در القای سازوکارهای دفاع ضدالتهابی نقش دارند. ROS و NO آثار موقتی روی تنظیم انقباضی و آثار بلندمدتی روی بیان ژنی عضلات اعمال می‌کنند، به‌ویژه فرایندهای سازشی که تنظیم افزایشی آنزیم‌های ضد اکسایشی و پروتئین‌های شوک گرمایی (Heat shock proteins) را عهده‌دار هستند (۳۳، ۳۲). همسو با آن، تمرین دویدن روی نوارگردان در موش‌ها رهایش ROS و NO از عضلات در حال انقباض را کاهش و میزان آنتی‌اکسیدان‌های عضله اسکلتی را افزایش داد (۳۴).

یافته دیگر این پژوهش بیان‌کننده افزایش بیان IL-10 و نسبت و کاهش TNF- α بافت عضلانی به دنبال هشت هفته دریافت ویتامین C بود. در پژوهش‌های محدودی که آثار آسکوربیک‌اسید را بر میانجی‌های التهابی بررسی شده است (۳۵، ۱۳)، همسو با نتایج پژوهش حاضر، نشان داده‌شده است که تجویز درون‌صفافی و درون‌خاعی ویتامین C با کاهش معنادار ادم التهابی ناشی از فرمالین همراه است (۱۷)؛ همچنین ویتامین C توانست التهاب ناشی از اشعه فرابنفش را کاهش دهد (۳۵).

ازجمله عللی که آثار مفید ویتامین C را در پاسخ‌های التهابی تأیید می‌کند، علائم قابل مشاهده در بیماری اسکوروژی (Scurvy) است. در این بیماری، کمبود ویتامین C موجب بروز التهاب و تورم می‌شود. بررسی‌ها نشان می‌دهد که دریافت ویتامین C به کاهش شدت التهاب کمک می‌کند (۱۷)؛ همچنین گزارش شده است که رادیکال‌های آزادی مانند ROS و موادی مانند NO که در پاسخ‌های التهابی افزایش می‌یابند، با دریافت و حضور ویتامین C کاهش معناداری دارند (۳۶). نبود گروه مکمل سالم محدودیت دیگر این مطالعه بود که نتیجه‌گیری درباره اثر بخشی ویتامین در نمونه‌های سالم را دشوار می‌سازد. با توجه به مطالعات محدود در این زمینه، پژوهش‌های بیشتری برای شناخت آثار و سازوکار عمل مکمل ویتامین C در تعدیل التهاب ضرورت دارد.

یافته پایانی پژوهش حاضر نشان داد که اجرای همزمان تمرین هوازی و دریافت ویتامین C آثار هم‌افزایی در افزایش بیان ژن IL-10 و نسبت IL-10/TNF- α و کاهش TNF- α بافت عضلانی به دنبال دارد. تاکنون درباره آثار ترکیبی تمرین ورزشی و دریافت ویتامین C بر نیمرخ سیتوکینی در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم پژوهشی انجام نگرفته است؛ اما به‌نظر می‌رسد که این دو مداخله آثار ضدالتهابی یکدیگر را تقویت می‌کنند. سازوکارهای تأثیر تمرینات ورزشی هوازی و ویتامین C با خاصیت آنتی‌اکسیدانی بر نشانگرهای التهابی در بندهای پیشین توضیح داده‌شده است. با توجه به شواهد موجود و نتایج پژوهش حاضر به‌نظر می‌رسد اعمال توأمان تمرین ورزشی و مکمل ویتامین C آثار ضدالتهابی در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم دارد.

بر اساس این نتایج، به دنبال هشت هفته تمرین هوازی و دریافت ویتامین C در نمونه حیوانی هیپوتیروئیدیسم، محیط عضلانی به‌سوی وضعیت ضدالتهابی سوق می‌یابد، هرچند برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر پژوهش‌های بیشتری باید در این زمینه نیاز اجرا شود.

سپاس‌گزاری

این مقاله از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی ابوذر حیدرئزاد استخراج شده است. از مجموعه آزمایشگاهی آوین بنیان ژن اهواز که به ما در اجرای این پژوهش یاری رساندند، صمیمانه سپاس‌گزاری می‌نمایم.

تعارض منافع

هیچ‌کدام از نویسندگان مقاله، تضاد منافی برای انتشار آن ندارند.

کد اخلاق

این مقاله با نظارت و تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه آزاد واحد ایلام با کد اخلاق IR.IAU.ILAM.REC.1405.013 انجام شده است.

حمایت مالی

برای اجرای این پروژه هیچ‌گونه حمایت مالی از نهاد یا سازمانی دریافت نشده است.

مشارکت نویسندگان

مشارکت نویسندگان به این شرح است: تجزیه و تحلیل رسمی، نرم‌افزار، منابع، گردآوری داده‌ها، تحلیل داده‌ها، آماده‌سازی دست‌نوشته اولیه و نظارت: ابوذر حیدرئزاد و مهناز امیدی؛ ایده‌پردازی، روش‌شناسی، اعتبارسنجی، نگارش - بررسی و ویرایش متن نهایی مقاله و مدیریت پروژه: عبدالحسین طاهری کلاتی.

References

- Gupta M, Desai K, Thanadar R, Kotwal A, Chindris AM. Thyroid: year-in-review 2024-2025. *Endocr Pract.* 2026; 32:280-85. doi: 10.1016/j.eprac.2025.12.014.
- Yu D, Zhou H, Yang Y, Jiang Y, Wang T, Lv L, et al. The bidirectional effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on anxiety- and depression-like behaviors in rats. *Horm Behav.* 2015; 69:106-15. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.01.003.
- Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. *Curr Med Res Opin.* 2023; 39:351-65. doi: 10.1080/03007995.2023.2165811.
- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017; 390:1550-62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
- Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, hormones and cellular regulatory mechanisms favoring successful reproduction. *Front Immunol.* 2021; 12:717808. doi: 10.3389/fimmu.2021.717808.
- Van den Berghe G, Téblick A, Langouche L, Gunst J. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in sepsis- and hyperinflammation-induced critical illness: Gaps in current knowledge and future translational research directions. *EBioMedicine.* 2022; 84:104284. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104284.
- Yao Z, Guo F, Tan Y, Zhang Y, Geng Y, Yang G, et al. Causal relationship between inflammatory cytokines and autoimmune thyroid disease: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis. *Front Immunol.* 2024; 15:1334772. doi: 10.3389/fimmu.2024.1334772.
- Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:6757154. doi: 10.1155/2016/6757154.
- Lai R, Yin B, Feng Z, Deng X, Lv X, Zhong Y, et al. The causal relationship between 41 inflammatory cytokines and hypothyroidism: Bidirectional two-sample mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 14:1332383. doi: 10.3389/fendo.2023.1332383.
- Lear SA, Hu W, Rangarajan S, Gasevic D, Leong D, Iqbal R, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet.* 2017; 390:2643-54. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31634-3.
- Krohn T, Hänscheid H, Müller B, Behrendt FF, Heinzl A, Mottaghy FM, et al. Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after 131I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:4109-15. doi: 10.1210/jc.2014-1347.
- Klasson CL, Sadhir S, Pontzer H. Daily physical activity is negatively associated with thyroid hormone levels, inflammation, and immune system markers among men and women in the NHANES dataset. *PloS One.* 2022; 17: e0270221. doi: 10.1371/journal.pone.0270221.
- Aguiari P, Villani V, Liu YY, Carraro G, Brent GA, Perin L, et al. Hypothyroidism impairs skeletal muscle regeneration after injury by altering myogenic and nonmyogenic pathways. *JCI Insight.* 2026; 11(6): e197761. doi: 10.1172/jci.insight.197761.
- El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of physical activity/exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:8713. doi: 10.3390/ijms23158713.
- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017; 9:1211. doi: 10.3390/nu9111211.
- Yao L, Zhang M, Wang S, Yao Q, Chen S, Qin Z, et al. Ascorbic acid relieves neuropathic pain and depressive behavior by reducing inflammation and activating antioxidant responses. *Mol Pain.* 2025; 21:17448069251359598. doi: 10.1177/17448069251359598.
- Movahhed Avval N, Fereidoni M. The Effect of vitamin C on inflammation induced by formalin in rats. *J Adv Med Biomed Res.* 2015; 23:122-30.
- Chen L, Mao Y, Chen G. Association between total vitamin C intake and hypothyroidism among Hashimoto thyroiditis: National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012. *Br J Nutr.* 2024; 132:1575-83. doi: 10.1017/S0007114524001715.
- Wu J, Jia C, Wang Q, Li X. Association between vitamin C intake and thyroid function among U.S. adults: A population-based study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15:1462251. doi: 10.3389/fendo.2024.1462251.
- Kazemi Tanha M, Nayeibifar SH, Ghasemi E, Nosrat Zehi SH. The synergistic effect of nasturtium officinale extract and high-intensity interval training on fatty acid-binding protein 4 (FABP4) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in overweight subclinical hypothyroid patients: A randomized clinical trial. *Sport Physiol.* 2023; 14:177-200. doi: 10.22089/spj.2022.13463.2214.
- Nabilpour M, Sadeghi A. Effect of eight-week aerobic moderate-intensity continuous training on IL-1 β and IL-13 levels of soleus muscle tissue in male diabetic rats. *IJDLD.* 2021; 21:129-38.
- Habibian M, Amirnia Shobi S, Zakeri Khatir E. The Effects of 8 weeks of regular aerobic exercise on the TNF- α levels and lipid profile in obese girls. *J Sabzevar Univ Med Sci.* 2021; 28:134-42.

23. Noor Z, Agustiningsih D, Soesatyo MH, Soejono SK. The effect of swimming exercise on thyroid function, spatial memory and anxiety in normal and propylthiouracil-induced hypothyroidism in Wistar rats. *Physiol Pharmacol*. 2021; 25:231-41. doi: 10.52547/ppj.25.3.231.
24. Shafia S, Mohammadi M. Treadmill exercise improves neuronal survival by inhibiting apoptosis in the prefrontal cortex of congenital hypothyroid rats. *Koomesh*. 2023;25: e152843.
25. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhães-de-Castro R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. *J Strength Cond Res*. 2007; 21:751-6. doi: 10.1519/R-20155.1.
26. Khordad E, Alipour F, Beheshti F, Hosseini M, Rajabzadeh AA, Asiaei F, et al. Vitamin C prevents hypothyroidism associated neuronal damage in the hippocampus of neonatal and juvenile rats: A stereological study. *J Chem Neuroanat*. 2018; 93:48-56. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.11.011.
27. Kubiak K, Szmidi MK, Kaluza J, Zylka A, Sicinska E. Do dietary supplements affect inflammation, oxidative stress, and antioxidant status in adults with hypothyroidism or hashimoto's disease? A systematic review of controlled trials. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12:1798. doi: 10.3390/antiox12101798.
28. Mehdi SF, Qureshi MH, Pervaiz S, Kumari K, Saji E, Shah M, et al. Endocrine and metabolic alterations in response to systemic inflammation and sepsis: A review article. *Mol Med*. 2025; 31:16. doi: 10.1186/s10020-025-01074-z.
29. Yamamoto S, Shimizu S, Kiyonaka S, Takahashi N, Wajima T, Hara Y, et al. TRPM2-mediated Ca²⁺ influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration. *Nature Medicine*. 2008; 14:738-47. doi: 10.1038/nm1758.
30. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
31. Lira FS, Koyama CH, Rosa JC, Zanchi NE, Batista ML, Seelaender M. Chronic exercise decreases cytokine production in healthy rat skeletal muscle. *Cell Biochem Fun*. 2009; 27:458461. doi: 10.1002/cbf.1594.
32. Rose GL, Skinner TL, Mielke GI, Schaumberg MA. The effect of exercise intensity on chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport*. 2021; 24:345-51. doi: 10.1016/j.jsams.2020.10.004.
33. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP, Hyatt H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? *J Sport Health Sci*. 2020; 9:415-25. doi: 10.1016/j.jshs.2020.04.001.
34. Brooks SV, Vasilaki A, Larkin M, McArdle A, Jackson J. Repeated bouts of aerobic exercise lead to reductions in skeletal muscle free radical generation and nuclear factor kappaB activation. *J Physiol*. 2008; 586:3979-90. doi: 10.1113/jphysiol.2008.155382.
35. Suh M, Kwon J, Wee W, Han Y, Kim J, Lee J. Protective effect of ascorbic acid against corneal damage by ultraviolet B irradiation: A pilot study. *Cornea*. 2008; 27:916-22. doi: 10.1097/ICO.0b013e31816f7068.
36. Genç B, Karaman M. Effect of ascorbic acid on oxidative stress parameters of fruit fly in the presence of Fe (II). *Biol Trace Elem Res*. 2024; 202:3810-15. doi: 10.1007/s12011-023-03960-1.