

The effect of two-months of high-intensity interval training on the expression of reverse cholesterol transport (RCT) proteins in the myocardial tissue of male rats with type 2 diabetes

Ebrahim Hosseini Houri Pasand¹, Saeed Dabbagh Nikoo Kheslat*², Javad Vakili³

Receive 2022 May 13; Accepted 2022 September 5

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of two months of high-intensity interval training (HIIT) on ABCA1, ABCG1 proteins and HDL (important factors in regulating reverse cholesterol transport (RCT) as a protective process of the heart) in type 2 diabetic male rats heart tissue. **Methods:** In an experimental study, Forty 3-month-old adult male Wistar rats with a mean weight (251.13 ± 13.68 g) were randomly divided in four groups of 10 series including: healthy control (C: intraperitoneal injection of saline), healthy (T: running at 85-90% of maximum speed in 6 to 12 2-minute bouts; 5 days per week for eight weeks), diabetic control (D: diabetic on a high-fat diet with intraperitoneal injection of streptozotocin) and diabetics do training (D + T: diabetic with exercise). Western blot was used to evaluate the changes in the expression profile of ABCA1 and ABCG1 proteins in the heart tissue of rats. One-way analysis of variance and Bonferroni post hoc test were used to analyze the data. **Results:** The results showed that the levels of ABCA1 and ABCG1 proteins and HDL-C in the diabetic group were significantly lower than the control group ($P = 0.005$). Whereas, in the healthy (T) trained group, the levels of ABCA1 ($P = 0.009$), ABCG1 ($P = 0.005$) and HDL-C ($P = 0.043$) were Increased respectively 36%, 17% and 8% compared to the diabetic control group (D). On the other hand, HIIT training caused a non-significant increase in both proteins and HDL-C changes in the trained diabetic group (D + T) compared to the diabetic group (D) ($P \geq 0.05$). **Conclusion:** The results indicate that the two-month intervention of HIIT training enhances the flow of HDL cholesterol by increasing the levels of ABCA1 and ABCG1 proteins in healthy rats; Which can be useful in improving the reverse cholesterol transfer from macrophages, and due to the increase of although non-significant indicators, HIIT may improve the cardiovascular complications of type 2 diabetes.

Keywords: High Intensity Interval Training (HIIT), Reverse Cholesterol Transfer (RCT), High Density Lipoprotein (HDL), Myocardium, Type 2 Diabetes.



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. PhD student, Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
2. Associate Professor, Department Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
* (Corresponding Author)
(nikookheslat@tabrizu.ac.ir)
3. Associate Professor, Department Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Cite as: Ebrahim Hosseini Houri Pasand, Saeed Dabbagh Nikoo Kheslat, Javad Vakili. High Intensity Interval Training (HIIT), Reverse Cholesterol Transfer (RCT), High Density Lipoprotein (HDL), Myocardium, Type 2 Diabetes. Applied Health Studies in Sport Physiology. 2022; 9(2): 48-60.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.27790.1463

DOR: 20.1001.1.26766507.1401.9.2.5.8



Extended abstract

Background

Today, diabetes is considered as one of the most important health-medical and socio-economic problems in the world. Most of the importance of diabetes is due to its high prevalence and numerous complications that arise as a result. Any type of diabetes that is less than optimally controlled can cause atherosclerosis (formation of plaques in the arteries around the body) and hyperglycemia; which is the main risk factor for all cardiovascular diseases. So; Many people who suffer from diabetes or pre-diabetes may also have cardiovascular disease. Many factors play a role in the development of atherosclerosis, the most important of which is circulating cholesterol. Mammalian cells cannot reduce excess cholesterol; Therefore, it is essential to remove excess intracellular cholesterol. Reverse cholesterol transport (RCT) is an important cardioprotective process that removes excess cholesterol from macrophages. In addition to; RCT has a positive role in reducing atherosclerosis plaques during diabetes. Transporter proteins of the ABC family are considered important factors in regulating this process. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of two months of high-intensity interval training on the content of proteins related to the reverse transport of cholesterol in the heart tissue of male rats suffering from type 2 diabetes.

Methodology

In an experimental design, forty 3-month-old adult male Wistar rats with an average weight of 251 ± 13.68 grams were randomly divided into four groups of 10 series including:

- **Group 1:** Healthy control (C: intraperitoneal injection of saline).
- **Group 2:** Healthy Trained (T: running with an intensity of 90-85% of maximum speed in 6-12 bouts, 2-minute work; 5 days a week for eight weeks).
- **Group 3:** Diabetic control (D: made diabetic by high-fat diet with intraperitoneal injection of streptozotocin).
- **Group 4:** Diabetic Trained (D+T: made diabetic by high-fat diet with intraperitoneal injection of streptozotocin with running with an intensity of 90-85% of maximum speed 6-12 bouts, 2-minute work; 5 days a week for eight weeks).

ABCA1 and ABCG1 measurement: Western blot method was used to investigate the changes in ABCA1 and ABCG1 protein expression profile in heart tissue of mice.

HDL-C measurement: spectrophotometric method was used to investigate High-density lipoprotein cholesterol.

All rats, 48 hours after the last training session (to eliminate the acute effects of training) and after 12 to 14 hours of fasting, were injected intraperitoneally with ketamine (90 mg.kg^{-1}) and xylazine (10 mg.kg^{-1}). They were anesthetized and operated by specialists in a painless way. Then, a part of the tissue of the apex of the left ventricle of the rats was carefully removed and after washing with normal saline serum, it was frozen in liquid nitrogen (-196°C) and stored at (70°C) for the analysis of relevant indicators.

Exercise protocols

High Intensity Interval Training

The HIIT training method consisted of three phases: warm-up, main body of the exercise and cool-down. Training in the warm-up and cool-down phase for 5 minutes at a speed of 10 m/min (equal to the intensity of 30-40% of the maximum speed) was considered for the rats. The main training body is also equal to the intensity of 85% -90% of the maximum speed in 6 to 12 bouts (every week one bout to the animal activity places would have been). In addition, three-minute intervals of active rest, which included continuous running on the treadmill at a speed of 10 m/min, were applied between the activity bouts. Meanwhile, the healthy control group (C) and the diabetic control group (D) who did not participate in any activity program, to create the same conditions as the other exercise groups, 5 days a week for 10 to 15 minutes in each session to adapt to the conditions of the plan. Researches were placed on a motionless turntable. In order to stimulate the rats to run, a low voltage (100 V) electrical stimulator installed in the rear part of the treadmill was used.

Statistical methods:

One-way analysis of variance and Bonferroni's post-hoc test was used for data analysis at a significance level of less than 5 percent.



Results: The results showed that the levels of ABCA1 and ABCG1 proteins and HDL-C in the diabetic group were significantly lower than the control group ($P = 0.005$). Whereas, in the healthy (T) trained group, the levels of ABCA1 ($P = 0.009$), ABCG1 ($P = 0.005$) and HDL-C ($P = 0.043$) were increased respectively 36%, 17% and 8% compared to the diabetic control group (D). On the other hand, HIIT training caused a non-significant increase in both proteins and HDL-C changes in the trained diabetic group (D + T) compared to the diabetic group (D) ($P \geq 0.05$).

Discussion and conclusion:

It seems that sports activity improves RCT receptors in non-infectious diseases in experimental models. Anyway, the results of the study indicate that type 2 diabetes causes a decrease in the activity of reverse cholesterol transfer pathway proteins, including a decrease in the expression of ABCA1 and ABCG1 and a decrease in HDL. However, intense intermittent exercise causes a significant increase and prevents a decrease (although insignificant) in proteins in the healthy and diabetic groups, respectively. Therefore, performing HIIT is a suitable intervention for establishing balance in the reverse transfer of cholesterol in the heart tissue of healthy rats, and due to the positive effects, although small, it is likely that HIIT exercises will be useful in diabetic rats as well. Of course, more studies are needed for a definitive conclusion in this case.

Conclusion:

The results indicate that the two-month intervention of HIIT training enhances the flow of HDL cholesterol by increasing the levels of ABCA1 and ABCG1 proteins in healthy rats; which can be useful in improving the reverse cholesterol transfer from macrophages, and due to the increase of although non-significant indicators, HIIT may improve the cardiovascular complications of type 2 diabetes.

Article message

High Intensity Interval Training is useful in improving the process of reverse cholesterol transfer and thus reducing cardiovascular complications caused by diabetes.

Keywords

High Intensity Interval Training (HIIT), Reverse Cholesterol Transfer (RCT), High Density Lipoprotein (HDL), Myocardium, Type 2 Diabetes.



تأثیر دو ماه تمرینات تناوبی شدید بر بیان پروتئین‌های مرتبط با انتقال معکوس کلسترول (RCT) در بافت میوکارد موش‌های نر دیابتی نوع دو

ابراهیم حسینی حوری پسند^۱، سعید دباغ نیکوخصلت^{۲*}، جواد وکیلی^۳
تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۱۴

چکیده

هدف: هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر دو ماه تمرین اینتروال با شدت بالا (HIIT) بر پروتئین‌های ABCA1، ABCG1 و میزان HDL (از عوامل مهم در تنظیم انتقال معکوس کلسترول (RCT) بعنوان فرآیند محافظت‌کننده قلبی) در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع دو بود. **روش شناسی:** در طرحی تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ و بیستار ۳ ماهه با میانگین وزنی (۱۳/۶۸ ± ۲۵۱ گرم) به طور تصادفی در چهار گروه ۱۰ سری شامل: کنترل سالم، سالم تمرین کرده (T: دوییدن با شدت ۹۰-۸۵٪ سرعت پیشینه در ۶ الی ۱۲ وهله ۲ دقیقه‌ای؛ ۵ روز در هفته به مدت هشت هفته)، کنترل دیابتی (D: دیابتی شده با رژیم غذایی پرچرب همراه با تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین) و دیابتی تمرین کرده (D+T: دیابتی شده به همراه تمرین) تقسیم شدند. برای بررسی تغییرات در نیمرخ بیان پروتئین‌های ABCA1 و ABCG1 در بافت قلبی موش‌ها از روش وسترن بلات استفاده شد. از تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی بونفرونی برای تحلیل داده‌ها استفاده گردید. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد میزان پروتئین‌های ABCA1 و ABCG1 و سطوح HDL-C در گروه دیابت نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کمتر بود ($P=0/005$). در حالی که، در گروه سالم تمرین کرده (T) میزان ABCA1 ($P=0/009$)، ABCG1 ($P=0/005$) و HDL-C ($P=0/043$)، به ترتیب ۳۶٪، ۱۷٪ و ۸٪ در مقایسه با گروه کنترل دیابتی (D) افزایش یافت. از طرفی، تمرین HIIT باعث افزایش غیرمعنی‌دار در هر دوی پروتئین‌ها و تغییرات HDL-C در گروه دیابتی تمرین کرده (D+T) در مقایسه با گروه دیابتی (D) شد ($P \geq 0/05$). **نتیجه‌گیری:** نتایج حاکی است که مداخله دو ماه تمرینات HIIT سبب تقویت جریان کلسترول HDL از طریق افزایش میزان پروتئین‌های ABCA1 و ABCG1 در رت‌های سالم می‌گردد؛ که می‌تواند در بهبود انتقال معکوس کلسترول از ماکروفاژها مفید بوده و با توجه به افزایش هر چند غیر معنی‌دار شاخص‌ها احتمالاً HIIT موجب بهبود عوارض قلبی-عروقی ناشی از ابتلا به دیابت نوع دو گردد. **واژه‌های کلیدی:** تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)، انتقال معکوس کلسترول (RCT)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، میوکاردیوم، دیابت نوع دو.



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. (نویسنده مسئول): nikookheslat@tabrizu.ac.ir
۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

نحوه ارجاع: ابراهیم حسینی حوری پسند، سعید دباغ نیکوخصلت، جواد وکیلی. تأثیر دو ماه تمرینات تناوبی شدید بر بیان پروتئین‌های مرتبط با انتقال معکوس کلسترول (RCT) در بافت میوکارد موش‌های نر دیابتی نوع دو. مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۱؛ ۹(۲): ۴۸-۶۰. صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.27790.1463

DOR: 20.1001.1.26766507.1401.9.2.5.8



در این ارتباط، نشان داده شده است که تجویز فعالیت‌های ورزشی به‌عنوان درمان طبیعی بیماری‌ها نقش مهمی در سوخت و ساز و الگوی بیان اپی‌ژنتیک مرتبط با چاقی و دیابت داشته و می‌تواند منجر به بهبود نیمرخ لیپیدی و انتقال کلسترول ناشی از ابتلاء به دیابت گردد (۹). بطور نمونه، قنبری‌نیاکی و همکاران (۲۰۱۰) طی بررسی آثار فعالیت ورزشی هوازی روی نوارگردان در عضله قلبی موش‌های نر ویستار به این نتیجه رسیدند که بیان ABCA1 ناشی از تمرین، ممکن است شروع روند انتقال کلسترول معکوس را تقویت کند (۶). همچنین، حسینی و همکاران (۱۳۹۶) در تحقیقی که روی زنان ورزشکار انجام دادند اشاره کردند که یک جلسه تمرین مقاومتی و استقامتی منجر به افزایش معنی‌دار در بیان ژن‌های ABCA1 و ABCG1 دارد (۹). با وجود این، تأثیرات فیزیولوژیکی تمرینات ورزشی بر سلسله مسیرهای انتقال معکوس کلسترول به درستی درک نشده و نیز نتایج قطعی در این زمینه وجود ندارد (۱۰)؛ به‌طوری‌که، قنبری‌نیاکی و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه‌ای روی موش‌های ویستار متعاقب دوییدن با شدت بالا، تغییرات ناچیز و غیرمعنی‌داری بر بیان ژن ABCA1 بافت قلبی مشاهده نمودند (۱۱). به‌علاوه، گنج‌خانی و همکاران (۲۰۱۹) اظهار داشتند که مداخله با تمرینات مقاومتی شامل بالا رفتن از نردبان به‌همراه وزنه بر میزان پروتئین ABCA1 در بافت کبدی موش‌های صحرایی تأثیر قابل توجهی نداشته، همچنین، تغییرات سطوح HDL-C و apoA-1 با وجود افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود (۱۲).

در دهه‌های اخیر به خوبی نشان داده شده است که استفاده از تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) می‌تواند جایگزین بمراتب بهتری در مقایسه با تمرینات تداومی با شدت متوسط (MICT) برای افراد دیابتی جهت کنترل و بهبود علائم وابسته به بیماری باشد. از این منظر، آثار و ویژگی‌های سلولی-مولکولی ناشی از این‌گونه تمرینات بر مسیرهای پیام‌رسانی سوخت و ساز به درستی درک نشده و نیز نتایج قطعی در این زمینه وجود ندارد (۱۳). بنابراین، تحقیق پیش‌رو با توجه وجود مطالعات محدود، به بررسی تأثیر اعمال تمرینات تناوبی شدید (HIIT) بر میزان بیان برخی از پروتئین‌های کلیدی مسیر وابسته به انتقال معکوس کلسترول یعنی پروتئین‌های ABCA1 و ABCG1

مقدمه

دیابت شیرین یا ملیتوس (DM)^۱ رایج‌ترین اختلال سوخت و سازی در دنیاست که با صدمات جبران‌ناپذیری در اندام‌های مختلف بدن همراه است. در این زمینه، آشکار شده است که افزایش سطوح اسیدهای چرب آزاد پلاسما (FFA)^۲ نقش اساسی در پیشرفت مقاومت به انسولینی ایفا می‌کند (۱). به‌طوری‌که، تجمع اسیدهای چرب باعث ایجاد دیس‌لیپیدمی^۳ و بواسطه آن افزایش در ساخت لیپوپروتئین با چگالی خیلی کم (VLDL)^۴ در کبد، اختلال در عملکرد پروتئین انتقال دهنده کلسترول استر (CETP)^۵ و در نتیجه افزایش در میزان کلسترول لیپوپروتئین کم چگال (LDL-C)^۶ و کاهش در کلسترول لیپوپروتئین پُرچگال (HDL-C)^۷ می‌شود. این عملکرد آتروژنیک لیپوپروتئین‌ها (یعنی افزایش در تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین کم چگال و شیلومیکرون‌ها و کاهش در HDL-C) سبب ایجاد عارضه تصلب شرایین^۸ و افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی (CVD)^۹ می‌شود که شایع‌ترین علت مرگ و میر در بیماران مبتلاء به دیابت نوع دو بشمار می‌رود (۲).

روی هم رفته، عوامل زیادی در بروز و گسترش بیماری آترواسکلروزیس نقش دارند که مهم‌ترین آن میزان کلسترول تام در گردش است. تجمع سلول‌های فوم ماکروفاژ مملو از کلسترول در دیواره شریان مشخصه این بیماری است. چنانچه، تشکیل سلول‌های فوم ماکروفاژ نتیجه عدم تعادل بین میزان جذب LDL و انتقال معکوس کلسترول (RCT)^{۱۰} است (۳، ۴). چهار عامل اصلی برای میانجی‌گری انتشار معکوس کلسترول در ماکروفاژها، از جمله دو انتقال‌دهنده ABC (ABCA1 و ABCG1)^{۱۱}، همراه با گیرنده‌های جاذب نوع ۱ دسته B (SR-B1)^{۱۲} و انتشار غیرفعال آبی^{۱۳}، نشان داده شده است (۵). در این زمینه، تحقیقات نشان داده است که انتقال دهنده ABCA1 تشکیل لیپوپروتئین HDL را از طریق انتقال کلسترول آزاد داخل سلولی و فسفولیپیدها به apoA1^{۱۵} فاقد لیپید برون سلولی تسهیل می‌کند و سبب نوارایی HDL می‌گردد (۶). بنابراین، انتشار معکوس کلسترول از سلول‌های فوم ماکروفاژ گام اصلی در انتقال معکوس کلسترول است. فرایندی که طی آن کلسترول از دیواره شریانی برداشته می‌شود و برای متابولیسم و دفع بیشتر از طریق HDL به کبد منتقل می‌گردد. چنانکه، مطالعه مسیرهای پیام‌رسانی که باعث افزایش انتقال معکوس کلسترول می‌شوند برای توسعه مداخلات درمانی آینده بسیار مهم هستند (۷، ۸).

^۱Reverse Cholesterol Transport

^{۱۱}ATP Binding Cassette Transporter A 1

^{۱۲}ATP Binding Cassette Transporter G 1

^{۱۳}Scavenger Receptor Class B type 1

^{۱۴}Passive Aqueous Diffusion

^{۱۵}Apo lipoprotein A-I

^{۱۶}High-Intensity Interval Training (HIIT)

^{۱۷}Moderate Intensity Continuous Training (MICT)

^۱Diabetes mellitus (DM)

^۲Plasma Free Fatty Acid (FFA)

^۳Dyslipidemia

^۴Very Low Density Lipoprotein

^۵Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP)

^۶Low-density lipoprotein cholesterol

^۷High-density lipoprotein cholesterol

^۸Atherosclerosis

^۹Cardiovascular Disease (CVD)



در بافت سوماتیک قلبی متعاقب القای دیابت نوع دو در موش‌های صحرایی نر ویستار می‌پردازد.

ب) روش القاء دیابت

پس از گذشت دو هفته از شرایط سازگاری با محیط آزمایشگاه، برای القای دیابت نوع دو، طبق روش گروه مطالعاتی ساسیدهاران^{۲۰} و همکاران (۲۰۱۳)، دو هفته مصرف غذای پرچرب (۴۵٪ انرژی از چربی، ۲۱٪ انرژی از پروتئین و ۳۴٪ انرژی از کربوهیدرات) که توسط محققان و با همکاری شرکت خوراک‌سازان بهرپور تهیه و سپس تزریق درون صفاقی (IP)^{۲۱} سم استرپتوزوسین^{۲۲} (شرکت سیگما آلدريج^{۲۳}، آمریکا) در یک دوز ۳۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار (PH=۴/۵) بعد از شش ساعت ناشتایی به صورت تک وهله‌ای اعمال شد (۱۴). برای گروه‌های کنترل سالم و تمرین نیز همان مقدار سرم فیزیولوژیک (سالین)^{۲۴} برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان با گروه‌های دریافت کننده STZ تزریق گردید. یک هفته پس از روش دیابتی کردن، میزان گلوکز نمونه خونی از ورید دمی حیوان جمع‌آوری و با استفاده از روش آنزیمی گلوکز اکسیداز بررسی و غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌عنوان موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو وارد تحقیق شدند (۱۵). در ضمن میانگین قند خون به دست آمده در گروه دیابتی ۱۹/۱۴±۳۲۲/۲۶ بود.

ج) پروتکل تمرینی

موش‌های دو گروه تمرینی تحقیق حاضر (T و T+D) برای ۵ روز در هفته (شنبه، یکشنبه، سه‌شنبه، چهارشنبه و پنجشنبه) برای مدت ۸ هفته در یک برنامه تمرین تناوبی شدید (HIIT) در پایان دوره استراحتی و شروع فعالیت حیوانات (ساعت ۱۹ عصر) بر روی نوارگردان الکترونیکی هوشمند حیوانی (Bionic mobin مدل DSI-580، ساخت شرکت کیمیا کهربای مبین، تهران، ایران)^{۲۵} شرکت نمودند. قبل از اجرای پروتکل، آزمون رسیدن به واماندگی بیدفورد (Bedford) و همکاران (۱۹۷۹) که توسط لیندرو و همکاران (۲۰۰۷) برای رت‌های ویستار تعدیل شده، برای محاسبه سرعت بیشینه موش‌ها انجام گرفت. بطوری‌که، سرعت دویدن با ۱۰ متر بر دقیقه شروع و در هر سه دقیقه یک‌بار، سرعتی معادل با سه متر بر دقیقه به آن تا زمان رسیدن به حالت واماندگی افزوده شد. زمان رسیدن به خستگی با عدم توانایی موش‌ها در دویدن روی نوارگردان با وجود ایجاد شوک الکتریکی مشخص گردید (۱۶). به‌طوری‌که میانگین بیشینه سرعت بدست آمده به‌هنگام واماندگی ابتدای شروع برنامه تمرینی معادل ۱۸±۳ متر بر

روش پژوهش

الف) روش تحقیق

تحقیق حاضر از نوع مطالعات حیوانی بالینی مداخله‌ای تجربی در قالب یک طرح پس‌آزمون دو عاملی است که با استفاده از چهار گروه ۱۰ سری از موش‌ها بر اساس مقررات نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی در محل آزمایشگاه حیوانی مرکز تحقیقات آناتومی دانشگاه علوم پزشکی ایران پس از تصویب در کمیته اخلاق در پژوهش از دانشگاه تبریز (IR.TABRIZU.REC.1400.061)^{۱۸} انجام شد. بدین منظور، تعداد ۴۰ سر موش‌های صحرایی نر سفید نژاد ویستار به روش در دسترس از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی مدیست کرج با سن حدود سه ماه و در محدوده وزنی ۲۲۵ الی ۳۰۰ گرمی انتخاب شدند. در ادامه، به‌منظور ایجاد حالت سازش با محیط، جلوگیری از استرس و تغییر شرایط فیزیولوژیکی، شرایط تمامی مداخلات پس از گذشت دست کم دو هفته استقرار حیوانات و آغاز چرخه روزانه-شبانه در آزمایشگاه حیوانات انجام شد. به‌طوری‌که آزمودنی‌ها در محیط آزمایشگاهی ویژه حیوانات با دارا بودن شرایط ذیل؛ دما ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵±۵ درصد، با کمترین سروصدا و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته (شروع روشنایی از ساعت ۶:۰۰ صبح الی ۱۸:۰۰ عصر) به‌صورت ۳ تا ۵ عدد موش صحرایی در هر قفس از جنس پلی‌کربنات شفاف قرار داده شدند. در طی این دوره، تمامی حیوانات به‌صورت آزادانه^{۱۹} به آب و غذای استاندارد حیوانی (پلت تهیه شده از شرکت خوراک‌سازان بهرپور) به‌مدت سه ماه (فصل پاییز) دسترسی داشتند که این میزان غذای مصرفی به‌صورت دقیق اندازه‌گیری و ثبت شد. به‌علاوه، در این تحقیق از آن دسته موش‌های صحرایی استفاده گردید که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه‌داری، میزان گلوکز سرم آن‌ها پائین‌تر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. سپس موش‌ها در پایان این دوره (سازگاری)، پس از مطابقت وزنی ابتدا به‌طور تصادفی ساده در یکی از دو گروه ۲۰ سری سالم و دیابتی تقسیم شدند؛ پس از القای دیابت که در ادامه توضیح داده خواهد شد، موش‌ها در یکی از گروه‌های کنترل سالم (C)، سالم تمرین کرده (T)، کنترل دیابتی (D) و دیابتی تمرین کرده (D+T) جایگزین شدند.

^{۲۰}Streptozotocin

^{۲۱}Sigma-Aldrich

^{۲۲}Saline

^{۲۳}www.bionictimobin.com

^{۱۸}ethics.research.ac.ir/ProposalView.php?id=45037

^{۱۹}Ad libitum

^{۲۰}Suja Rani Sasidharan

^{۲۱}Intraperitoneal injection



پروتئینی بر روی غشاء پلی وینیلیدین دی فلوراید (PVDF)^{۲۰} سیگما منتقل گردید. بعد از استفاده از بافر بلاکینگ برای پوشش دادن نواحی خالی از پروتئین غشاء از آنتی بادی اولیه رت ضد ABCA1 و ABCG1 ساخت شرکت سانتاکروز^{۲۱} آمریکا به ترتیب با کُد ab7360 و sc-11150 به نسبت ۱ به ۵۰۰ (در طول شب) استفاده شد. غشاها پس از چهار بار شستشو هر بار به مدت ۵ دقیقه با بافر فسفات نمکی حاوی ۰/۰۵٪ توین ۲۰، در معرض آنتی بادی ثانویه کونژوگه با Hrp^{۲۲} به مدت یک ساعت قرار گرفتند. پس از شستشوی مجدد با روش قبلی این بار به صورت سه تکرار از کیت (BioRad.ECL) که برای آشکارسازی مجموعه‌های ایمنی تشکیل شده استفاده گردید. غشاها در معرض فیلم رادیوگرافی قرار گرفته؛ پس از ظهور باندها بر روی فیلم رادیولوژی از فیلم‌ها به وسیله دوربین Xperia L تصاویر مناسب تهیه شد. به منظور کمی‌سازی باندهای مشاهده شده بر روی فیلم، دانسیته باندها توسط نرم‌افزار Image J محاسبه شد و تصاویر آن به رایانه منتقل گردید. با استفاده از نرم‌افزار دانسیومتری باندها صورت گرفت، و دانسیته باندهای پروتئین هدف در مقابل لودینگ کنترل بتا-کتین نرمالیزه شدند. در انتها نیز نتایج بصورت دانسیته نسبی (نسبت به گروه کنترل) ارائه گردیدند.

روش‌های تجزیه و تحلیل آماری

ابتدا توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلیک بررسی گردید. سپس اثرات متغیر مستقل (تمرین) روی متغیرهای وابسته در قالب یک طرح آماری عاملی یک‌راهه و پس از آزمون تعقیبی بونفرونی تجزیه و تحلیل گردید. سهم اثر هر یک از متغیرها نیز با استفاده از درصد تغییرات مشخص شد. تمامی عملیات آماری در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۵ و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS22 تحت ویندوز انجام شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های مورد مطالعه به صورت جدول و نمودار در ادامه ارائه شده است. چنانچه نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان دهنده وجود تغییراتی معنی‌دار در میزان بیان پروتئین‌های ABCA1، ABCG1 و سطوح کلسترول HDL در آزمودنی‌ها به دنبال انجام تمرینات HIIT می‌باشد (ABCA1: $F=5/83$, $P=0/021$; ABCG1: $F=7/97$, $P=0/009$; HDL: $F=4/69$, $P=0/036$) (جدول ۱).

تأثیر دو ماه تمرینات تناوبی شدید بر ...

دقیقه بود. به منظور اندازه‌گیری اثربخشی عملکردی تمرین هر دو هفته آزمون سرعت بیشینه گرفته شد و شدت تمرین بر اساس سرعت بیشینه به دست آمده تنظیم می‌گردید. به طوری که در هفته هشتم تمرین میانگین سرعت بیشینه معادل 28 ± 3 بود.

روش تمرین HIIT شامل سه مرحله گرم کردن، بدنه اصلی تمرین و سرد کردن بود. تمرینات در مرحله گرم و سرد کردن بمدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه (معادل با شدت ۴۰-۳۰٪ VO_{2max}) برای موش‌ها در نظر گرفته شد. بدنه اصلی تمرین نیز برابر با شدت ۹۰-۸۵٪ سرعت بیشینه در آزمون وامانده ساز در ۶ تا ۱۲ وهله بود؛ به طوری که رت‌ها هفته اول ۶ وهله ۲ دقیقه‌ای روی تردمیل دویدند و هفته‌های بعدی هر هفته یک وهله اضافه می‌شد تا زمانی که هفته هفتم و هشتم ۱۲ وهله ۲ دقیقه‌ای فعالیت کردند. به علاوه، تناوب‌های ۳ دقیقه‌ای استراحت فعال که شامل دویدن‌های ادامه‌دار روی نوارگردان با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بود که میان وهله‌های فعالیتی اعمال گردید (۱۷). همچنین، دو گروه کنترل سالم (C) و کنترل دیابتی (D) که در هیچ‌گونه برنامه‌ای فعالیت شرکت نکردند، برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان با سایر گروه‌های تمرینی، ۵ روز در هفته بمدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه برای سازگاری با محیط بر روی نوارگردان بی‌حرکت قرار داده شدند. به منظور تحریک موش‌ها برای دویدن از محرک الکتریکی با ولتاژ کم تعبیه شده در قسمت عقبی نوارگردان، استفاده گردید.

د) روش تجزیه و تحلیل وسترن بلات

تمامی موش‌های صحرایی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (جهت از بین بردن اثرات حاد تمرین) و پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۹۰ $mg \cdot kg^{-1}$) و زایلازین (۱۰ $mg \cdot kg^{-1}$)^۱ به روش بدون درد توسط متخصص کارآزموده بیهوش و جراحی شدند. سپس بخشی از بافت قسمت آپکس بطن چپ^{۲۳} آزمودنی‌ها با دقت برداشته شده و پس از شستشو با سرم نرمال سالین در نیتروژن مایع (۱۹۶ C°-) منجمد و در دمای (۷۰ C°-) نگهداری شد. در ادامه نیز برای ارزیابی میزان بیان پروتئین‌های ABCA1 و ABCG1 از روش وسترن بلات^{۲۴} استفاده گردید. ابتدا، برای تهیه هموزنه ۱۰٪ وزنی حجم بافت قلب از بافر رپا (شرکت سیگما) حاوی مهارکننده پروتئاز کوکتیل (سیگما) استفاده گردید. غلظت تام پروتئین‌ها با روش برآدفورد^{۲۵} (سیگما) اندازه‌گیری شد. سپس پروتئین‌ها در ژل ۱۰٪ دنا توره کننده پلی‌آکریل آمید حاوی سدیم دودسیل سولفات (SDS)^{۲۶} با دستگاه الکتروفورز (Biorad) تفکیک شد. بعد از تفکیک، باندهای

^{۲۰} Polyvinylidene fluoride

^{۲۱} Santa Cruz Biotechnology

^{۲۲} Horseradish peroxidase

^{۲۳} Left ventricle apex

^{۲۴} western blot

^{۲۵} Bradford

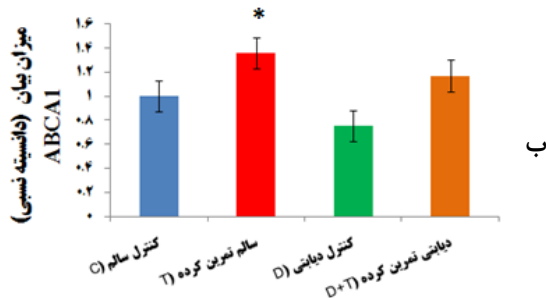
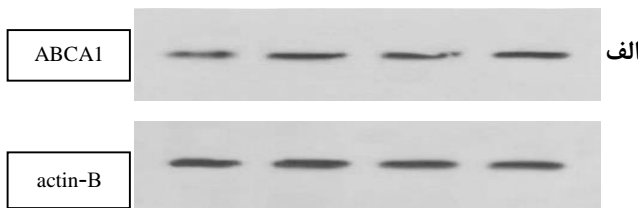
^{۲۶} Sodium dodecyl sulfate



(D+T) در حدود ۲۷ درصد کمتر از گروه کنترل دیابتی (D) بود، ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/16$). درحالی که، سطوح این پروتئین در گروه سالم تمرین کرده (T) بطور غیرمعنی‌داری ($P=0/073$) بیشتر از (۷۴ درصد) گروه دیابتی تمرین کرده (D+T) و بطور معنی‌داری بیش از (۱۰۱ درصد) گروه کنترل دیابتی (D) بود ($P=0/039$) (شکل ۳). به‌علاوه، نتایج نشان داد ابتلاء به دیابت (D) سبب کاهش ۲۶ درصدی و غیرمعنی‌دار در سطوح کلسترول HDL در مقایسه با گروه کنترل سالم (C) می‌گردد ($P=0/15$). در حالی که مداخلهٔ تمرین HIIT در گروه سالم (T) منجر به افزایش ۹/۵ درصدی و غیرمعنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل (C) ($P=0/21$) و افزایش معنی‌دار و ۳۲ درصدی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی (D) گردید ($P=0/043$). همچنین، تمرین HIIT در گروه تمرین دیابتی (T+D) دارای تغییرات کاهنده (۲۳/۵ درصدی) و غیرمعنی‌دار HDL-C نسبت به گروه کنترل دیابتی (D) بود ($P=0/084$).

جدول شماره ۱. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه

متغیر	گروه	M±SD	مقدار F	معنی‌داری
ABCA1	کنترل	۱	۷/۹۷	۰/۰۰۹
	تمرین سالم	۱/۳۶ ± ۰/۰۹		
	دیابت	۰/۷۵ ± ۰/۷۱		
	دیابت + تمرین	۱/۱۷ ± ۰/۱۵		
ABCG1	کنترل	۱	۵/۸۳	۰/۰۲۱
	تمرین سالم	۱/۱۸ ± ۰/۳۳		
	دیابت	۰/۱۶ ± ۰/۰۶		
	دیابت + تمرین	۰/۴۳ ± ۰/۲۱		
HDL-C	کنترل	۳۰/۶۶ ± ۲/۶۰	۴/۶۹	۰/۰۳۶
	تمرین سالم	۳۳/۳۳ ± ۲/۱۹		
	دیابت	۲۲/۶۶ ± ۰/۸۸		
	دیابت + تمرین	۲۸/۰۰ ± ۲/۳۱		

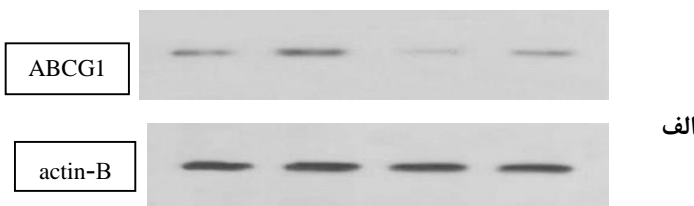


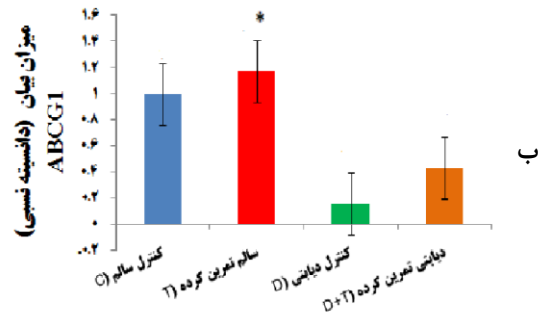
شکل ۱. نشان دهندهٔ میزان بیان پروتئین ABCA1 در گروه‌های تجربی مورد مطالعه در مقابل بتا-آکتین به‌عنوان گروه کنترل. الف) تصویر ایمونوبلاتینگ پروتئین نسبت به گروه کنترل. ب) نمودار ستونی جهت نمایش میزان کمی چگالی نسبی باندهای پروتئینی در گروه‌ها.

* معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل دیابتی (D) در سطح $P < 0/05$.

نتایج حاصل از آزمون تعقیبی بونفرونی کاهش غیرمعنی‌دار و ۲۵ درصدی در میزان بیان پروتئین ABCA1 در گروه کنترل دیابتی (D) در مقایسه با گروه کنترل سالم (C) نشان داد ($P=0/085$) (شکل ۱). در مقابل؛ نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد تمرینات تناوبی شدید (HIIT) در گروه سالم تمرین کرده (T) سبب افزایش معنی‌دار ۶۱ درصدی در سطوح پروتئین مذکور در مقایسه با گروه کنترل دیابتی (D) ($P=0/009$) می‌شود. همچنین، نتایج تجزیه تحلیل داده‌ها نشان داد که تمرینات HIIT در موش‌های مبتلا به دیابت (D+T) تغییرات فزاینده غیرمعنی‌دار در بیان پروتئین ABCA1 به میزان ۴۲ درصد در مقایسه با گروه کنترل دیابتی (D) می‌شود ($P=0/253$).

در ادامه؛ نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که بیان پروتئین ABCG1 در گروه کنترل دیابتی (D) کاهش غیرمعنی‌دار و ۸۴ درصدی در مقایسه با گروه کنترل سالم (C) پیدا کرد ($P=0/061$) (شکل ۲). هرچند، تغییرات این پروتئین در گروه دیابتی تمرین کرده



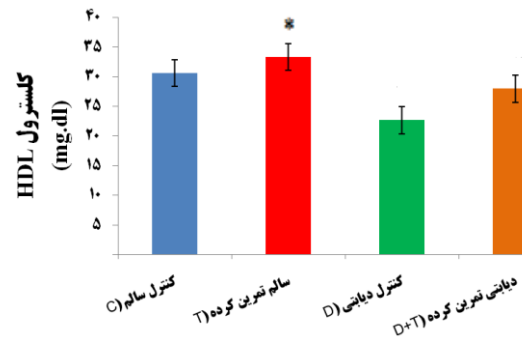


شکل ۲. نشان دهنده میزان بیان پروتئین ABCGI در گروه‌های تجربی مورد مطالعه در مقابل بتا-آکتین به‌عنوان گروه کنترل. الف) تصویر ایمونوبلااتینگ پروتئین نسبت به گروه کنترل. ب) نمودار ستونی جهت نمایش میزان کمی چگالی نسبی باندهای پروتئینی در گروه‌ها.

* معنی داری در مقایسه با گروه کنترل دیابتی (D) در سطح $P < 0.05$.

شکل ۳. نشان دهنده میزان کلسترول HDL در گروه‌های تجربی مورد مطالعه

* معنی داری در مقایسه با گروه کنترل دیابتی (D) در سطح $P < 0.05$.



در سطحی طبیعی و پایه جهت تنظیم آرکستراسیون سلولی کارآمد در شرایط اضطراری باشد (۲۱).

مطابق با یافته مطالعه ما در زمینه کاهش غیرمعنی‌دار پروتئین‌های ABCA1 و ABCG1 در موش‌های صحرایی به دنبال القای دیابت، ویو^{۳۴} و همکاران (۲۰۱۹) اشاره داشتند در موش‌های مدل دیابتی که گیرنده ژن لپتین آن‌ها دچار جهش شده بود، میزان پلاسمایی کلسترول تام، تری‌گلیسرید و LDL بطور معنی‌داری افزایش و سطوح کلسترول HDL و بیان ژن ABCA1 نیز کاهش بطور قابل توجهی یافته بود (۲۲). مکانیسم آن ممکن است مربوط به اثر طولانی مدت مصرف رژیم پرچربی باشد، چنانچه مطالعات پیشین نشان دادند مصرف طولانی مدت مواد طبیعی سرشار از اسید چرب غیر اشباع بیان ژن خانواده انتقال دهنده ABC را کاهش داده است. احتمالاً اسید چرب از طریق کاهش در بیان انتقال‌دهنده‌های ABC بوسیله‌ی TSA^{۳۵} (بازدارنده‌ی هیستون داستیلاز) می‌باشد، که در مطالعه حاضر بررسی نشده و نیاز به پژوهش‌های بیشتر دارد (۲۳).

البته در مطالعه حاضر تمرین HIIT در گروه دیابتی تمرین کرده باعث ایجاد تعدیل روند کاهشی که در بالا ذکر شد، نسبت به گروه دیابتی در هر دو پروتئین ABCA1 و ABCG1 در بافت قلبی موش‌های صحرایی شد. قنبری‌نیایکی و همکاران (۲۰۱۳) نیز با تحقیق بر روی بافت قلبی موش‌های صحرایی متعاقب انجام دویدن با شدت بالا اظهار داشتند که اعمال تمرینات تغییرات ناچیز و غیرمعنی‌داری بر بیان پروتئین ABCA1 دارد (۱۱). سلول‌های فوم ماکروفاژ علاوه بر عروق قلب در بسیاری از بافت‌های بدن نظیر کبد، ریه و طحال تجمع پیدا می‌کنند و نقص یا کمبود انتقال دهنده‌های ABCA1 و ABCG1 باعث التهاب مزمن و گاهی آپوپتوزیز در این بافت‌ها می‌شود (۲۴). بعلاوه؛ استرس شبکه اندوپلاسمی (ER) در شرایط بروز دیابت نوع دو در بسیاری از بافت‌ها بیش از حد فعال شده و التهاب، آپوپتوز سلول‌های بتای پانکراس، اختلال در سنتز انسولین و بروز مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهد (۲۵). التهاب می‌تواند یک منبع بالقوه برای سرکوب عملکرد RCT باشد. التهاب موجب القای ترشح میلوپراکسیداز می‌شود که موجب تغییر آپولیپوپروتئین A1 و اختلال در توانایی آن در پذیرش کلسترول می‌شود. سرانجام التهاب در بیان ژن عوامل مربوط به مصرف و ترشح و دفع کلسترول در کبد (مانند ABCG8، ABCG5) تأثیر منفی می‌گذارد (۲۶).

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر حاکی است که تجویز تمرینات ورزشی سبب افزایش ۳۶ و ۱۷ درصدی و معنی‌دار به ترتیب در میزان بیان پروتئین‌های ABCA1 و ABCG1 در بافت قلبی موش‌های صحرایی سالم در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد که با نتایج گروه‌های مطالعاتی قنبری‌نیایکی و همکاران (۲۰۱۰) و حسینی و همکاران (۱۳۹۶) همسو است (۹، ۶). چنانچه، حسینی و همکاران (۱۳۹۶) با مطالعه زنان ورزشکار گزارش کردند که یک جلسه تمرین مقاومتی و استقامتی منجر به افزایش معنی‌دار در بیان ژن‌های ABCA1 و ABCG1 می‌شود (۹). تحقیقات نشان می‌دهند که بیان پروتئین‌های انتقال‌دهنده ABC به‌عنوان میانجی کلیدی در تحویل کلسترول از ماکروفاژهای غنی از لیپید به آپولیپوپروتئین A1 که اولین مرحله در انتقال معکوس کلسترول در بدن بشمار می‌رود، خود در ارتباط با فعال‌سازی محور پیام‌رسانی ERK1-2^{۳۳} MAPK/ERK1-2 می‌باشد (۱۸). از طرفی، شواهد اولیه در خصوص نقش آپولیپوپروتئین‌ها در ساخت HDL نشانگر این موضوع است که آپولیپوپروتئین‌هایی مانند APO A-1 و APO E سبب دفع کلسترول و فسفولیپید از ماکروفاژها و تشکیل ذرات HDL می‌شوند (۱۹). بطور نمونه، حسونند و همکاران (۲۰۱۹) عنوان کردند که انجام تمرینات اینتروال با شدت بالا (۴ دقیقه دویدن با شدت ۹۰-۸۵٪ VO2max با توالی ۳ روز در هفته بمدت ۸ هفته) سبب افزایش بیان ژن گیرنده APO A-1 در بافت کبدی موش‌های نر ویستار می‌گردد (۲۰). بنابراین، یکی از محدودیت‌های تحقیق حاضر عدم بررسی پروتئین‌های مسیر پیام‌رسانی ERK1-2 و همچنین آپولیپوپروتئین‌ها می‌تواند باشد.

مغایر با یافته ما، بررسی‌های گنج‌خانی و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که اعمال تمرینات مقاومتی اثرات قابل توجهی بر میزان پروتئین ABCA1 در بافت کبدی موش‌های صحرایی سالم ندارد (۱۲). مشاهده تفاوت در اثرات ناشی از تمرین ورزشی در پژوهش حاضر (نقش تقویت‌کنندگی) در مقایسه با تحقیق آن‌ها ممکن است ناشی از وضعیت پایه بافت مورد بررسی در مواجهه با انواع استرس‌ها و نوع تمرین باشد که اعمال تمرین ورزشی به‌عنوان یک عامل محافظتی در تلاش برای برقراری هومئوستاز سلولی

^{۳۳}Wu

^{۳۵}Trichostatin A

^{۳۳}Extracellular signal-regulated kinase (ERK)1/2 mitogen-activated protein (MAP) kinase pathway



معکوس کلسترول در بافت قلبی موش‌های صحرایی سالم می‌باشد و با توجه به تأثیرات مثبت هر چند کوچک، احتمالاً در موش‌های صحرایی دیابتی نیز تمرینات HIIT مفید باشد. البته، برای نتیجه‌گیری قطعی در این مورد به مطالعات بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری پژوهشگر است. از تمامی افرادی که به هر نحوی در انجام این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود. منابع مالی این پژوهش توسط پژوهشگر تأمین شده است.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

References

1. Andreas Buch Møller UK, Jakob Hedegaard, Kasper Thorsen, Iver Nordentoft, Mikkel Holm Vendelbo, et al. Altered gene expression and repressed markers of autophagy in skeletal muscle of insulin resistant patients with type 2 diabetes. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1-11.
2. Tiwari, N., Thakur, A.K., Kumar, V., Dey, A. and Kumar, V. Therapeutic targets for diabetes mellitus: an update. *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics*, 2014; 3(1), 1.
3. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001;25(4):402-8.
4. Sidhu SS, Thompson DG, Warhurst G, Case RM, Benson RS. Fatty acid-induced cholecystokinin secretion and changes in intracellular Ca²⁺ in two enteroendocrine cell lines, STC-1 and GLUTag. *The Journal of Physiology*. 2000; 528, 165–176.
5. A T, Zhang X, Li H, Dou L., Huang X, Man Y, Zhang X, Shen T, Li G, Li J, Tang, W. GPR120 facilitates cholesterol efflux in macrophages through activation of AMPK signaling pathway. *The FEBS journal*, 2020; 287(23):5080-5095.
6. Ghanbari-Niaki A. Treadmill exercise training enhances ATP-binding cassette Protein-A1 (ABCA1) expression in male rats' heart and gastrocnemius muscles. *Int J Endocrinol Metab*. 2010;8(4):206-10.
7. Steinmetz A. Treatment of diabetic dyslipoproteinemia. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2003; 111:239-45.
8. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circulation research*. 2005;24;96(12):1221-32.
9. Hosseini S M, Droudy S, Talebi K, Rashid Lemir, A. The effect of resistance and aerobic training on ABCA 1 and ABCG 1 gene expression and HDL-C and LDL-C lipoprotein levels in female athletes. *The*

تأثیر دو ماه تمرینات تناوبی شدید بر ...

بعلاوه؛ هنگام التهاب، HDL تحت چندین تغییر ساختاری قرار می‌گیرد که آن را تبدیل به HDL فاز حاد می‌نماید که نسبتاً غنی از اسیدهای چرب، تری‌گلیسرید و امیلوئید A سرم است. در پژوهش حاضر وجود کاهش ۲۶ درصدی در سطوح کلسترول HDL به دنبال ابتلا به بیماری دیابت در موش‌های صحرایی، اعمال HIIT توانست از کاهش مقادیر آن جلوگیری نماید، هر چند از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. تحقیقات بیان کرده‌اند که تمرینات ورزشی یکی از راهکارهای درمانی پیشنهادی در بهبود التهاب و پیشگیری و درمان دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین است (۲۵).

به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی گیرنده‌های RCT را در بیماری‌های غیر واگیر در مدل‌های تجربی بهبود می‌بخشد. در مطالعه‌ی ژانگ^{۳۶} و همکاران (۲۰۱۱) روی موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو، فعالیت ورزشی باعث افزایش ABCA1 شد. همچنین؛ آن‌ها افزایش بیان ژن و محتوای پروتئین PPAR- α را در کبد مشاهده کردند که نشان می‌دهد این فاکتور رونویسی می‌تواند نقش مهمی در بهبود متابولیسم لیپید کبدی با واسطه فعالیت ورزشی داشته باشد (۲۷). در این زمینه، گروه مطالعاتی پارسا و همکاران (۱۴۰۰) به دنبال گزارشی کوتاه با بررسی موش‌های صحرایی نر و بیستار متعاقب ایجاد بیماری ایسکمی میوکارد اشاره کردند که انجام تمرینات اینتروال شدید (تناوب‌های ۴ دقیقه‌ای با شدت ۹۰-۸۵٪ VO₂max) بر روی نوارگردان بمدت هشت هفته سبب افزایش بیان ژن گیرنده X کبدی (LXR α) می‌گردد (۲۸). در این زمینه، نشان داده شده است که یکی از اجزای مهم که باعث تنظیم مسیر RCT می‌شود، پروتئین LXR می‌باشد که تنظیم‌کننده کلیدی خروج کلسترول و فسفولیپید از ماکروفاژها و انتقال مواد آن به لیوپروتئین‌های عاری از چربی است و باعث تشکیل HDL می‌گردد (۵). چنین می‌توان گفت که یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم اندازه‌گیری پروتئین LXR می‌باشد.

نتیجه‌گیری

به هر حال، نتایج مطالعه حاکی است که دیابت نوع دو موجب کاهش در فعالیت پروتئین‌های مسیر انتقال معکوس کلسترول از جمله کاهش در بیان ABCA1 و ABCG1 و کاهش HDL می‌گردد. هر چند، اعمال تمرین تناوبی شدید سبب افزایش معنی‌دار و جلوگیری از کاهش (هر چند غیرمعنی‌دار) در پروتئین‌ها به ترتیب در گروه سالم و دیابتی می‌شود. از این‌رو، انجام HIIT مداخله مناسبی برای برقراری تعادل در مسیر انتقال

^{۳۷}Liver x receptor

^{۳۶}Zhang



20. Hasanvand B, Karami K, MEHRALVAR Y. The Effect of Training Type on Hepatic Gene expressions of Apolipoprotein A-I, and Apolipoprotein A-II among Male Wistar Rats. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2019; 27 (2) :30-40. [In Persian]
21. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, Alnemri ES, Altucci L, Amelio I, Andrews DW, Annicchiarico-Petruzzelli M. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death & Differentiation*. 2018 Mar;25(3):486-541.
22. Wu YR, Shi XY, Ma CY, Zhang Y, Xu RX, Li JJ. Liraglutide improves lipid metabolism by enhancing cholesterol efflux associated with ABCA1 and ERK1/2 pathway. *Cardiovascular diabetology*. 2019;18(1):1-2.
23. S. Rahmati-Ahmadabad, H. Shirvani, V. Sobhani, Long Term Effect of High Intensity Interval Training and Flaxseed Oil Supplementation on the Expression of Genes Involved in Reverse Cholesterol Transport in Male Rats, *Journal of Medicinal Plants*, 2018; 16(64): 59-75. [In Persian]
24. Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (ATVB)*. 2010; 30(2): 139-43.
25. Rahim Pour, R., Mehrabani, J. The effect of treadmill aerobic training on adipolin, glucose and insulin in type 2 diabetic male rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 2018; 5(1): 93-105. [In Persian]
26. Feingold KR, Grunfeld C. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*. 2010;51(4):682-684.
27. Zhang S, Liu Y, Li Q, Dong X, Hu H, Hu R, Ye H, Wu Y, Li Y. Exercise improved rat metabolism by raising PPAR- α . *International journal of sports medicine*. 2011;32(08):568-73.
28. Parsa H, Hasanvand B, Mehrialvar Y, Zirrahiyan F. Evaluation of Changes in Liver X Receptor Gene Expression Following Exercise and Myocardial Ischemia: A Shourt Report. *The Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2021; 20 (2) :243-250. [In Persian]
- Fourth International Conference on Physical Education and Sports Science. ۲۰۱۷. [In Persian]
10. Gholizadeh M, Roudbari F, Zare-Kookandeh A. Heart ABCA1 and PPAR- α genes expression responses in male rats: effects of high intensity treadmill running training and aqueous extraction of black crataegus-pentaegyna. *Research in cardiovascular medicine*, 2013; 2(4), 153.
11. Ghanbari-Niaki A, Ghanbari-Abarghooi S, Rahbarizadeh F, Zare-Kookandeh N, Gholizadeh M, Roudbari F, Zare-Kookandeh A. Heart ABCA1 and PPAR- α genes expression responses in male rats: effects of high intensity treadmill running training and aqueous extraction of black crataegus-pentaegyna. *Research in cardiovascular medicine*. 2013;2(4):153.
12. Ganj Khani L., Osali A. The Effect of 4-week resistance training on male rat hepatic ABCA1 protein plasma HDL-C levels. [Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology](#). 2019; 6(1):22-30. [In Persian]
13. Asgari Hazaveh D, Riyahi Malayeri S, Babaei S. Effect of Eight Weeks High Intensity Interval Training and Medium Intensity Interval Training and Aloe vera Intake on Serum Vaspin and Insulin Resistance in Diabetic Male Rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2018; 20 (11) :67-75. [In Persian]
14. Sasidharan SR, Joseph JA, Anandakumar S, Venkatesan V, Ariyattu Madhavan CN, Agarwal A. An experimental approach for selecting appropriate rodent diets for research studies on metabolic disorders. *BioMed research international*. 2013;1.
15. Jafari, A. Zarghami Khameneh, A. Nikookheslat, S. Karimi, P. Pashaei, Zh. Effects of Two Months of High Intensity Interval Training and Caffeine Supplementation on the Expression of Beclin-1 and Bcl-2 Proteins in the Myocardium of Type 2 Male Diabetic Rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 2021; 8(2): 83-91. [In Persian]
16. Leandro CG LA, Hirabara SM, Manhães-de-Castro R. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2007;21(3):751-6.
17. Brown MB, Neves E, Long G, Graber J, Gladish B, Wiseman A, Owens M, Fisher AJ, Presson RG, Petrache I, Kline J. High-intensity interval training, but not continuous training, reverses right ventricular hypertrophy and dysfunction in a rat model of pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2017;312(2):197-210.
18. Xue XH, Shi FF, Chen T, Wei W, Zhou XM, Chen LD. Inhibition of ERK1/2 improves lipid balance in rat macrophages via ABCA1/G1 and CD36. *Molecular medicine reports*. 2016;13(2):1533-40.
19. Getz GS, Reardon CA. Apoprotein E and Reverse Cholesterol Transport. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(11):3479.