مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال۶۳، شماره۵
آذر-دی۹۹، صفحه ۲۵۳۰-۲۵۱۷

www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 63, No.5, P: 2517-2530
Nov-Jan 2021

مقاله اصلی

اثر تمرین تداومی و تناوبی شدید بر بیان ژن‌های ۲- Bcl، Bax و پروتئین P- ۵۳ بافت بطن چپ موش صحرائی نرمبتلا به دیابت نوع۲

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۷/۱۶- تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۱/۲۳

علیرضا صفرنژاد [۱]
مقصود پیری [۲*]
حسن متین همایی [۳]

[۱] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران
[۲] استاد گروه فیزیولوژی ورزشی،دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۳] دانشیار فیزیولوژی ورزشی ،دانشکده تربیت بدنی وعلوم ورزشی،واحد تهران مرکزی ،دانشگاه آزاد اسلامی ،تهران ،ایران

Email: m.peeri@iauctb.ac.ir

خلاصه

مقدمه

هدف از این مطالعه مقایسه اثر ۸ هفته تمرین تداومی و تناوبی شدید بر بیان ژن‌های Bcl-2، Bax و سنتز پروتئین P-53 در بافت بطن چپ موش صحرائی نرمبتلا به دیابت نوع۲ بود.

روش کار

۲۴ سر موش نر دیابتی به سه گروه ۸ تایی؛ تمرین تداومی(CT)، تناوبی شدید(HIIT) و کنترل(C) تقسیم شدند. القاء دیابت به صورت پلت با رژیم غذایی پر چرب به مدت ۲۴ هفته انجام شد. برای سنجش گلوکز پلاسما از روش گلوکز اکسیداز، اندازه گیری مقادیر انسولین از روش الایزا و شاخص مقاومت به انسولین از روش HOMA-IR استفاده شد. همچنین جهت تعیین بیان ژن‌های Bax، Bcl-2 و سنتز پروتئین P-53 از روش Real time-PCR استفاده شد.

نتایج

بیان ژن Bcl-2 در گروه HIIT نسبت به گروه تمرین CT (P=۰/۰۰۲) و کنترل (P=۰/۰۰۰) و در گروه CT نسبت به گروه کنترل (P=۰/۰۳۳) افزایش معناداری نشان داد. ژن Bax نیز در هر دو گروه تمرین HIIT (P= ۰/۰۰۰) و CT (P=۰/۰۰۹) نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری نشان داد. سنتز پروتئین p-53 در گروه HIIT نسبت به گروه تمرین CT (P=۰/۰۱۲) و کنترل (P=۰/۰۰۰) کاهش معناداری را نشان داد.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های به دست آمده ۸ هفته تمرین تناوبی شدید با تاثیر بالاتر بر افزایش بیان ژن Bcl-2 و کاهش سنتز پروتئین P-53 احتمالا می‌تواند آپوپتوز را در بطن چپ موش‌های مبتلا به دیابت بهبود بخشد که فیبروز و اختلال عملکردی را در بافت قلب کاهش داده و احتمالا می‌تواند عامل موثری در کاهش کاردیومیوپاتی ناشی از دیابت باشد.

کلمات کلیدی

آپوپتوز ، کاردیومیوسیت، BAX، BCL2، P-53.

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

مقدمه

بیماری مزمن دیابت قندی چند عاملی و پیچیده است که در آن به دلیل فقدان نسبی یا مطلق انسولین، مصرف گلوکز نقصان می‌یابد(۱). سپس متابولیسم پروتئین‌ها و چربی‌ها مختل می‌شود(۲). پس از آن تعادل اکسیدان و آنتی اکسیدان برهم می-ریزد(۳). افزایش گلوکز خون باعث تولید بیش از حد رادیکال-های آزاد می‌شود و به گیرنده‌های سطحی سلول متصل می‌شود سپس التهاب ایجاد می‌کند(۴). در این مسیر ابتدا خون و اکسیژن رسانی به قلب محدود می‌شود(۵). برخی پژوهشگران اظهار داشتند محدودیت در اکسیژن و خون رسانی به قلب ساز و کار اولیه در ایجاد مرگ سلولی میوسیت است(۶) و(۷). به این دلیل افراد دیابتی بیش از۴ برابر افراد سالم مستعد ابتلاء به بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشند(۸). همچنین افزایش قند خون موجب بالارفتن مقادیر پروتئین پیش آپوپتوزی BAX و کاهش در سنتز و عملکرد پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl-2 می‌شود(۹). افزایش استرس اکسایشی همراه با هایپرگلایسمی موجب می‌شود که پروتئین P-53 در سلول سنتز و وارد میتوکندری شود(۱۰)، لازم به ذکر است که ورود این فاکتور به داخل سلول به DNA سلول آسیب می‌رساند زیرا موجب فراخوانی سایر فاکتورهای پیام‌رسان مرگ سلولی از جمله Caspase-3 می‌شود(۱۱). همینطور نقص در عملکرد انسولین و کاهش در تولید پروتئین‌های کینازی(AKT) و فسفواینوزیتول کیناز(PIK) باعث افزایش مقاومت عروق اندوتلیال می‌شود(۱۲) چراکه تضعیف در عملکرد انسولین باعث کاهش(Bcl-2)، فراخوانی پروتئین(BAX)، افزایش نفوذ پذیری غشاء میتوکندری به دلیل رها شدن سیتوکروم C و قطعه قطعه شدن هسته سلول می‌شود(۷). بر خلاف شرایط نرمال که در آن آپوپتوز یا مرگ برنامه ریزی سلول روندی طبیعی برای حذف سلول‌های پیر و فرسوده است، اما در فرد مبتلا به دیابت مرگ سلولی در میوسیت ابتدا با نکروز نمایان می‌شود که در آن ساختار طبیعی بافت قلب تخریب شده اما به سرعت بهبود می‌یابد(۱۳)؛ درحالیکه بعد از آن فرآیند آپوپتوز همراه با افزایش مقاومت به انسولین ایجاد شده و باعث جهش ژن می‌شود(۷). با این‌حال ورزش و تمرین منظم استرس سلولی(۱۴) و جهش ژنی را در بیماران دیابتی کاهش می‌دهد(۱۵) و به عنوان راهکاری موثرو غیر دارویی در کنار دیگر مراحل درمانی توصیه می‌شود(۱۵) و (۱۶). تمرین با شدت متوسط با مکانیسم(Shear stress) موجب تولید پروکسی زوم۱ آلفا(PGC1-α) و (NO) در عروق اندوتلیال می‌شود و نیز پمپ عضلانی با اجرای تمرین بازگشت خون به قلب را تسریع می‌بخشد(۱۶) که به نوبه خود خطر ایسکمی‌های ریز ناشی از مرگ سلولی را کاهش می‌دهد. از طرف دیگر تمرینات تناوبی شدید علاوه بر این اثر، موجب راه اندازی آبشارهای پیام رسانی ترناور و ساخت پروتئین‌های تنظیم کننده مسیر کنترل مرگ سلولی از طریق فعالسازی ژن‌های آتروژین می‌شوند (۱۶)و(۱۷). همچنین عنوان شده اگر تمرین از شدت بالاتری برخوردار باشد می‌تواند در تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با مرگ سلولی و Caspase ها و بهبود عملکرد قلب مبتلایان به دیابت موثر باشد(۱۶) و(۱۵). در تمرینات تناوبی شدید، در بین تناوب‌های پرشدت وهله‌های استراحتی با شدت کم اجرا می‌شود که به دلیل افزایش فشار موقتی در بطن چپ فاکتور محرک القاء هایپوکسی یک آلفا (HIF1-α) تولید می-شود(۱۷)، که در پاسخ به آن با تولید پروتئین شوک گرمائی شماره۷۰ (HPS-70) در کنار سنتز متسع کننده‌های عروقی، خون و اکسیژن‌رسانی به میوسیت را افزایش داده و آثار محافظتی از میوسیت دارد(۱۵). در رابطه با مسیر مشترک اثر گذاری هر دو نوع تمرین تداومی و تناوبی بر بهبود متابولیسم سلولی چنین عنوان شده که، سیگنالدهی مسیر کلسیم و اتصال با کالمودولین موجب فعال‌سازی پروتئین کیناز(P-38 MAPK) می‌شود که در مصرف گلوکز عضلانی تاثیر دارد(۱۸). همچنین تمرین با شدت متوسط محرک تولید پروتئین کینازی(PI3K) است که در این مسیر تولید (BCL-2) همراه با کاهش (BAX) و مهار مسیر هورمون‌های خانواده هموسیستئین بقاء را در برابر مرگ سلولی افزایش می-دهد(۱۶). با توجه به مطالب عنوان شده در رابطه با تاثیر نوع تمرین بر ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی ناشی از بیماری دیابت (۱۵) و نیز وجود تناقض‌های موجود در رابطه با شدت و مدت تمرین

بر کاهش یا جلوگیری از مرگ سلولی در میوسیت(۱۹)، لذا این مطالعه در پی یافتن به این سوال است که آیا ۸ هفته تمرین تداومی و تناوبی شدید بر بیان ژن‌های Bcl-2، Bax و پروتئین P-53 در بافت بطن چپ موش صحرائی نرمبتلا به دیابت نوع۲ اثر دارد؟ و آیا بین اثرات دو مدل تمرینی تناوبی و تداومی بر متغیرهای مورد مطالعه تفاوتی وجود دارد؟

روش کار

مطالعه حاضر از نوع تجربی و روش نمونه گیری تصادفی ساده بود. بدین منظور ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار سن ۵ تا ۶ هفته، وزن ۱۶۰ تا ۱۸۰ گرم از مؤسسه تحقیقات رازی تهیه و به آزمایشگاه دانشگاه علوم پزشکی ایران انتقال داده شدند(جدول۱). آزمودنی‌ها در دمای ۲۲ تا ۲۴ درجهٔ سانتی گراد، در سیکل روشنایی – تاریکی۱۲:۱۲، در قفس‌های مخصوص با دسترسی آزادانه به آب و غذای استاندارد حیوانات به صورت پلت نگهداری شدند. تمام مراحل با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، با اخذ کد اخلاق(IR.SBMU.RETECH.REC.1395.883) تصویب و انجام شد.

نحوه القاء دیابت: موش ها به مدت ۲۴ هفته با غذای پر چرب و حاوی فروکتوز تغذیه شدند. قبل از این مدت با پلت استاندارد تغذیه می‌شدند در طول دوره تمرین نیز همین رژیم تغذیه پر چرب را دریافت می‌کردند. تهیه غذا در انستیتوی رازی، برای ساخت ۱۰۰کیلوگرم پلت پرچرب، از۴۵ کیلوگرم پودر پلت استاندارد ۳۰ کیلوگرم چربی حیوانی حاصل از آب کردن دنبه گاو و ۲۵ کیلوگرم فروکتوز به شکل پلت استاندارد قالب زده شد. جهت تایید القای دیابت نوع۲، سطح قند خون ناشتا با گلوکومتر mini ARKRAY-۰۱ (ساخت ژاپن) با نمونه‌گیری خون از دم موش‌ها اندازه‌گیری و مقدار گلوکز بیشتر از ۱۶۰میلی-گرم بر میلی لیتر به عنوان مشخصه دیابت نوع۲ در نظر گرفته(۲۰) و تائید شد. بعد از القاء دیابت در طول دوره پژوهش هیچگونه درمانی با انسولین انجام نشد و در انتها ۳ سر موش تلف شدند.

شاخص مقاومت به انسولین به روش HOMA-IR به وسیله فرمول زیر سنجش شد:

HOMA-IR (انسولین ناشتا) = [µU/mL (گلوکز ناشتا) × mmol/L)] /22.5

نحوه محاسبه HOMA-B نیزطبق فرمول زیر انجام شد که میزان عملکرد سلول‌های بتای پانکراس را در نمونه های دیابتی نشان می‌دهد.

HOMA-B= (20 x انسولین ناشتا mIU/mL)/
(گلوکز ناشتا mmol/L - 3.5)

برنامه تمرین: پس از القاء دیابت به شیوه ذکر شده، موش ها به شکل تصادفی به ۳ گروه ۸ تایی تقسیم بندی شدند: ۱- تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)، ۲- تمرین تداومی (CT) و۳- کنترل (**C**). سپس آزمودنی ها یک هفته به مدت ۳ تا ۱۰ دقیقه با سرعت ۶ تا ۱۰ متر بر دقیقه با تردمیل ویژه جوندگان آشنا شدند. برای ارزیابی توان هوازی محاسبه سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حد اکثر اکسیژن مصرفی و محاسبه تعیین شدت تمرین با استفاده از آزمون فزاینده لئوناردو و همکاران (۲۰۰۷) بدین صورت انجام شد: بعد از ۳ دقیقه گرم با سرعت ۵ متر بر دقیقه، سرعت نوار گردان با شیب صفر درجه در هر دو دقیقه یکبار و به مقدار ۴ متر بر دقیقه افزایش یافت. بر این اساس تعیین حداکثر سرعت بیشینه زمانی بود که موش ها حد اقل ۱ تا ۳ دقیقه نتوانند با سرعت ثابت بدوند و پس از آن با بالا بردن سرعت قادر به دویدن نباشند(۲۱). بعد از یک هفته آشنا سازی هر دو گروه تمرین به مدت ۸ هفته برنامه تمرین خود را اجرا کردند. در این مطالعه قبل از اجرای پروتکل تمرین، برنامه‌های تمرین تناوبی شدید و تداومی از لحاظ بارحجمی تمرین یکسان سازی شدند که برای این همسان سازی به مولفه‌های زمان تمرین و شدت تمرین در دو گروه توجه شد و نهایتا با محاسبات عددی، حجم تمرین در هر دو گروه همسان سازی شد. پروتکل (HIIT) شامل ۵ دقیقه گرم و سرد کردن با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه (۵ متر بر دقیقه) و تناوب تمرین با شدت ۸۰ درصد سرعت بیشینه (۱۲ متر بر دقیقه) در هفته اول، ۹۰ درصد سرعت بیشینه (۱۶ متر بر دقیقه) از هفته دوم تا پایان هفته

هشتم اجرا شد. لازم به ذکر است با توجه به سازگاری ایجاد شده حد اکثر سرعت بیشینه به ۲۸ متر بر دقیقه رسید. تناوب با شدت پائین ۳۰ درصد سرعت بیشینه (۱۰ متر بر دقیقه)، تعداد تناوب با شدت بالا در هفته اول با ۲ تکرار و در هفته های دوم و سوم با ۳ تکرار و از هفته چهارم تا هفته هشتم با ۴ تکرار انجام شد. زمان تناوب با هر دو شدت بالا و پائین ۲ دقیقه بود. برنامه تمرین تداومی عبارت بود از ۵ دقیقه گرم و سرد کردن با ۳۰ درصد سرعت بیشینه، ۶ دقیقه دویدن با ۶۰ درصد سرعت بیشینه در هفته اول (۹ متر بر دقیقه) که به ۲۱ دقیقه دویدن با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه در پایان هفته هشتم رسید. لازم به ذکر است که سرعت در هفته آخر ۱۵ متر بر دقیقه بود. در مجموع زمان کل تمرین تداومی در دو هفته آخر ۳۰ دقیقه بود(۲۲). همچنین درروز ششم در هر دو هفته یک بار سرعت بیشینه موش‌ها اندازه گیری و شدت تمرین بر اساس آن تعیین شد(۲۱) و (۲۲). در این مدت جهت ایجاد شرایط کاملا یکسان، گروه کنترل نیز ۵ بار در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه بر روی نوار گردان بی‌حرکت قرار داده می‌شدند. در همه دوره‌های تمرین موش‌ها همچنان تغذیه پر چرب را دریافت کردند.

جدول ۱. اجرای پروتکل تمرین HIIT و CT طی ۸ هفته

تمرین	HIIT					
هفته های تمرینی	۲	۴	۵	۶	۷	۸
تعداد شدت تناوب در هرجلسه	۳	۴	۳	۳	۴	۳
تناوب با شدت بالا (m/min)	۱۶	۱ ۸	۲ ۱	۲/۵ ۲ ۳	۲/۵ ۲ ۳	۲ ۶
تناوب با شدت پائین(m/min)	۶	۶	۸	۸	۸	۱۰
سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی (ml/min)	۱۸	۲ ۰	۲ ۳	۲ ۶	۲ ۶	۲ ۹
تمرین	CT					
زمان تمرین (min)	۸	۱ ۲	۱ ۴	۱ ۶	۱ ۸	۲ ۱
سرعت (m/min)	۱۰	۱ ۲	۱ ۲	۱ ۴	۱ ۴	۱ ۵

استخراج پروتئین تام سلولی به روش western blot جهت سنجش P-53:

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسهٔ تمرین، موش ها به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰mg/kg) و زایلازین (۱۰mg/kg) بیهوش شدند. نمونه خونی به طور مستقیم از بطن چپ موش ها جمع‌آوری و جداسازی پلاسما با سانترفیوژ کردن در دمای ۱۵ درجهٔ سانتیگراد به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه انجام شد. سپس بافت بطن چپ بلافاصله استخراج و در نیتروژن ۲۰- منجمد شد و برای سنجش بیان ژن در فریزر ۸۰- نگه داری شد. استخراج پروتئین با روش برد فورد و جداسازی توسط ژل

الکتروفروز پی آکریل آمید۱۰ درصد(SDSPAGE) بر اساس وزن مولکولی استفاده شد. برای تهیه استاندارد و تهیه رسم منحنی مقادیر۱۰، ۲۰، ۳۰ میکروگرم در میکرولیتر به وسیله دستگاه اسپکتوفتومتر و در طول موج ۵۹۵ نانومتر خوانده شد. ساخت بافر نمونه ۲ابتدا ۰/۵ میلی گرم سدیم، ۲ دسیل سولفات(SDS) در ۱/۲۵ میلی لیتر از بافر تریس در محیطی با PH ۶/۸ حل شد. سپس مرکاپتواتانول به محلول اضافه شد و حجم نهایی با آب مقطر به میزان ۵ میلی لیتر رسانده شد. سپس پروتئین ها به مدت ۵۵ دقیقه در حرارت ۹۹ درجه سانتی گراد جوشانده شد تا دناتوره و دارای شارژ منفی شودند. ژل در تانک حاوی بافر الکتروفروز قرار داده شد. پروتئین ها به وسیله سرنگ در چاهک اختصاصی ریخته شدند. الکتروفروز ابتدا با ولتاژ ۶۰ انجام شد. بعد از رسیدن نمونه ها به ژل جدا کننده، ولتاژ به ۱۲۰ ولت افزایش یافت. زمان لازم بر اساس وزن مولکولی پروتئین ها بین ۱۰۰ تا ۱۲۰ دقیقه در نظر گرفته شد. جهت پیشگیری از اتصال غیر آنتی بادی به سایت های پروتئینی، جایگاه ها با محلول های مخصوص بلاک شدند. آنتی بادی های مخصوص در دو مرحله: ۱-آنتی بادی اولیه اختصاصی با غلظت ۰/۰۰۱ که نشاندار نبود به مدت ۱ شب به آهستگی مخلوط شد، ۲-آنتی بادی کونژوگه علیه آنتی بادی با غلظت ۰/۰۰۰۳ به مدت یک ساعت در دمای اتاق به آرامی مخلوط شد. غشاء با TBS-T در سه مرحله به مدت ۱۰ دقیقه شستشو داده شد. برای مشخص شدن پروتئین ها توسط آنتی بادی به تاثیر غلظت آنزیم به سوبسترا توسط روش الکتروکاردیوگرافی بر روی یک صفحه پلاستیکی در کاست ثابت به شکل فیلم های سیاه مشخص شدند.

استخراج RNA از بافت و سنتز C DNA برای سنجش ژن‌های Bcl-2 و Bax:

برای سنجش بیان ژنهای مورد نظر از روش PCR با Premix Extaqit و از GAPDH به عنوان ژن کنترل استفاده شد و اندازه گیری مقدار بیان این ژن به صورت توأمان با هر یک از ژن‌ها به وسیله کیت ۵۰ Mir nasy mini kit(qiagene ساخت آلمان) و طبق دستور العمل انجام شد. برای استخراج RNA میزان ۵۰ میلی گرم بافت منجمد قلب موش هموژن شد و طبق دستورالعمل شرکت سازنده کیت محلول RNA از آن استخراج گردیدد و با آنزیم DNaseI از هرگونه آلودگی به DNA و آنزیم های تخریب کننده RNA پاکسازی گردید. از هرکدام از نمونه‌ها ۲ میکروگرم mRNA برای سنتز اولین رشته cDNA استفاده شد. مقدار نسبی بیان ژن در ژن‌های مورد مطالعه در قلب با کمک پرایمرهای اختصاصی آن‌ها اندازه گیری شد. نسبت جذبی ۲۶۰ تا ۲۸۰ نانوگرم برای تمام نمونه‌های استخراج شده ۱/۸ تا ۲ بود. جهت بررسی کیفیت RNA استخراج شده از روش الکتروفروز و ژل آگارز۱ درصد استفاده شد. قبل از سنجش cDNA برای اطمینان از نبود DNA در نمونه استخراج شده DNAs treatment (thermos scientific، ساخت آلمان) انجام شد. سنتز cDN با کیت transe criptor first strand cDNAsinthesis kit (roch، ساخت آلمان) بر اساس دستورالعمل کیت ها انجام شد. برنامه Real time PCR به وسیله دستگاه "Rotrogene 6000, corbet) ساخت آلمان انجام شد. برنامه مذکور بر اساس SYBER Green (ampligon , ساخت دانمارک) با دور ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ دقیقه و بلافاصله ۴۰ چرخه با ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۶۰ ثانیه با پرایمر طراحی شده (ساخت نیکا زیست ژن ایران) انجام شد (جدول۲).

جدول ۲. توالی پرایمری ژن‌های Bcl-2 و Bax

ژن		توالی پرایمر ($5' \rightarrow 3'$)
Bcl-2	Forward	GCAAGATGCACATTACCCTCTG
	Reserve	CAGCGTGTGATCTTGCACTC
Bax	Forward	CTAGAGGATGGCTGCACTAAACAC
	Reserve	AAGCAAACAGGGCCAATGTC
P-53	Forward	ACGCTGCACCTAGAGGATGTAAAC

	Reserve	AAGCCAATGTCAAACAGGGC
GAPDH	Forward	TGCACATTACCCGCAAGATCTG
	Reserve	CATCTTGCACTCAGCGTGTG

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: کمی سازی بیان ژن‌ها توسط فرمول $2^{-\Delta\Delta ct}$ و مقادیر change fold محاسبه شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با از آزمون شاپیروویلک مشخص گردید. تعیین اختلاف درون گروهی توسط آزمون (One way ANOVA) و از آزمون تعقیبی Tukey جهت تعیین اختلاف بین‌گروهی استفاده شد. ترسیم نمودارها از طریق نرم افزار Graph pad prism نسخه ۸ انجام شد. تحلیل‌ها داده‌ها در سطح معنی داری $P\leq$٪۵ و حجم نمونه با در نظر گرفتن $\beta=$٪۱ و $\alpha=$٪۵ توسط نرم افزارآماری SPSS نسخه ۲۴ محاسبه شد. از همبستگی پیرسون برای نشان دادن رابطه بین گروه‌های مورد مطالعه و نسبت بیان ژن Bax به Bcl-۲ استفاده شد.

نتایج

تغییرات وزن، گلوکز و مقادیر انسولین در جدول۱ نشان داده شده است. تغییرات مقدار وزن بعد از گذشت هشت هفته تمرین به لحاظ آماری معنادار نشد. اما تغییرات مقادیر گلوکز، انسولین، مقاومت به انسولین و HOMA-B در هردو گروه تمرین تداومی و HIIT نسبت به گروه کنترل معنا دار بود ($P\leq$۰/۰۵). مقادیر بیان ژن Bcl-2 در گروه HIIT نسبت به گروه تمرین CT (P=۰/۰۰۲) و کنترل (P=۰/۰۰۰) و در گروه CT نسبت به گروه کنترل (P=۰/۰۳۳) افزایش معناداری نشان داد(شکل۱). ژن Bax نیز در هر دو گروه تمرین HIIT (P= ۰/۰۰۰) و CT (P=۰/۰۰۹) نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری نشان داد(شکل۲). سنتز پروتئین p-53 در گروه HIIT نسبت به گروه تمرین CT (P=۰/۰۱۲) و کنترل (P=۰/۰۰۰) کاهش معناداری را نشان داد و در گروه CT نسبت به کنترل (P=۰/۲۵۴) تفاوت معناداری نشان نداد(شکل۳). مقدار نسبت Bax به Bcl-2 نسبت به در گروه تمرین HIIT نسبت به گروه کنترل (P=۰/۰۳۸) افزایش معناداری نشان داد، اما این نسبت در گروه CT با گروه کنترل تفاوت معناداری نشان نداد (P=۰/۴۸۷) (شکل۴). مقادیر گلوکز و انسولین در هر دو گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری نشان داد و بین گروه HIIT با گروه CT در این دو فاکتور تفاوت معناداری نشان نداد. وزن در هر دو گروه تمرین نسبت به گروه کنترل هیچ تغییر معناداری را نشان نداد. بر این اساس می‌توان اظهار داشت هر دو نوع تمرین و به خصوص تمرین HIIT تاثیر بالاتری در کاهش مرگ سلولی در عضله بطن چپ موش‌های مبتلا به دیابت دارد. جدول ۳ تغییرات وزن، مقادیرگلوکز ، انسولین و مقاومت به انسولین را به تفکیک گروه‌ها نشان می‌دهد. جدول ۴ تفاوت بین گروهی متغیرهای مورد نظر را در گروه‌های پژوهش نشان می‌دهد.

جدول ۳. تغییرات وزن، مقادیرگلوکز ، انسولین و مقاومت به انسولین را به تفکیک گروه‌ها

متغیر	HIIT	گروه CT	گروه کنترل
وزن (گرم)	۱۹±۳۷۱	۳۴±۳۷۵	۲۴±۳۵۳
گلوکز (میلی گرم/دسی لیتر)	* ¥۴۵±۱۴۴	*۳۵±۱۹۷	۲۵±۳۰۱
انسولین	*¥ ۳۹/۴±۸۰/۰	*۱۸/۵±۶۶/۰	۵۴/۰±۲۶/۷
شاخص مقاومت به انسولین	*۱۳/۰۵±۰/۰	*۱۴/۰۱±۰/۰	۰/۰±۱۸/۰۲
شاخص عملکرد سلول های بتا HOMA-B	*۱۹±۶۴	*۲۱±۵۲	۳۷±۱۳

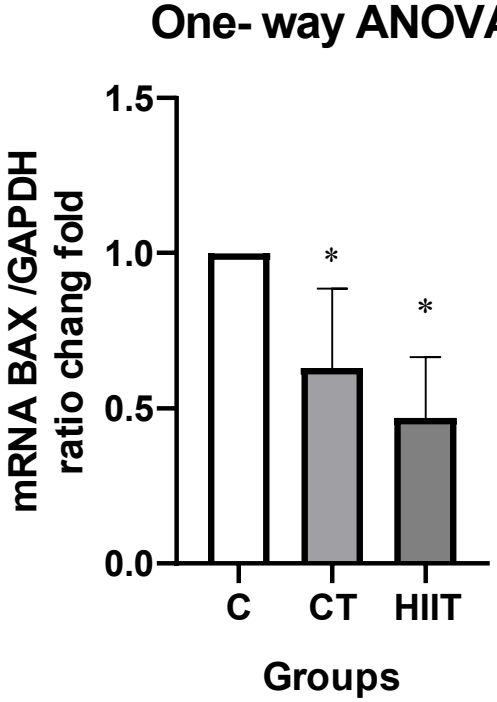
اعداد به شکل میانگین± انحراف استاندارد بیان شده اند، * نشانهٔ معناداری نسبت به گروه کنترل، ¥ نشانه معناداری نسبت به گروه تداومی.

جدول۴. یافته‌های آزمون توکی به منظور بررسی جایگاه تفاوت بین گروه‌ها

متغیر	گروه (I)	گروه (J)	سطح معنی داری	اندازه اثر
Bcl-2	C	HIIT	۰/۰۰۰	۰/۲۲۳
		CT	۰/۰۳۳	۰/۲۷۱
	CT	HIIT	۰/۰۰۲	۰/۶۱
Bax	C	HIIT	۰/۰۰۰	۰/۹۹۰
		CT	۰/۰۰۹	۰/۹۸۳
	CT	HIIT	۰/۳۲۴	۰/۷۱۰
P-53	C	HIIT	۰/۰۰۰	۰/۲۷۱
		CT	۰/۲۵۴	۰/۶۱
	CT	HIIT	۰/۰۱۲	۰/۹۹۰

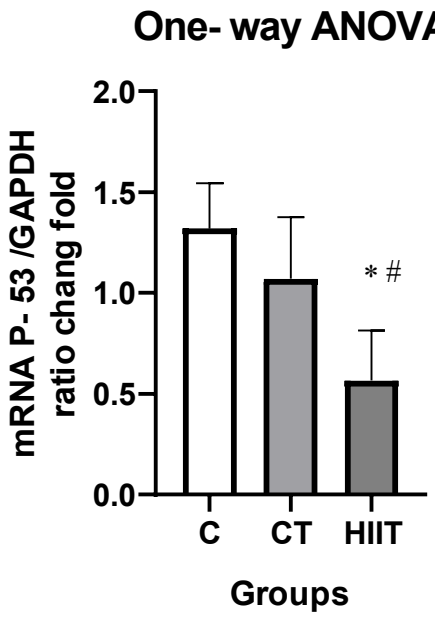
شکل ۱- نسبت بیان ژن Bcl-2 به میزان GAPDH بر حسب گروه‌ها

(*)تفاوت معنادار با گروه کنترل و (#) تفاوت معنادار با گروه تمرین تداومی در سطح معناداری (۰/۰۵)



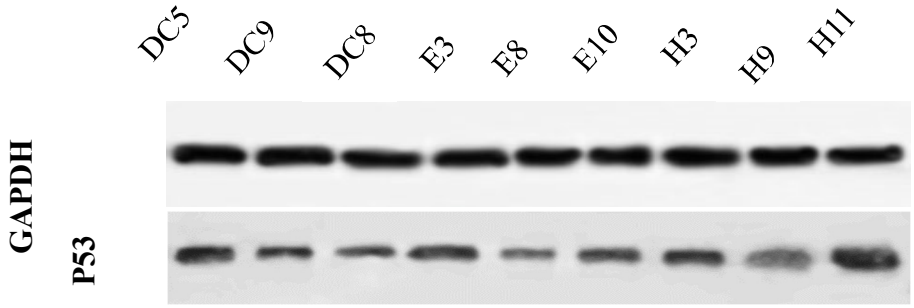
شکل ۲- نسبت بیان ژن Bax به میزان GAPDH بر حسب گروه‌ها

(*) نشانه تفاوت معنادار با گروه کنترل در سطح معناداری (۰/۰۵)

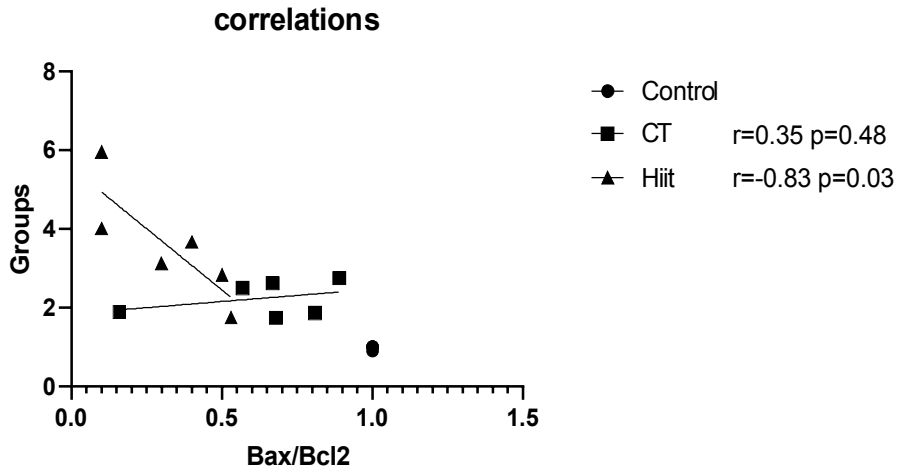


شکل ۳- نسبت سنتز پروتئین p-53 به میزان GAPDH بر حسب گروه‌ها

(*)تفاوت معنادار با گروه کنترل و(#) تفاوت معنادار با گروه تمرین تداومی در سطح معناداری (۰/۰۵)



شکل ۴-همبستگی نسبت بیان ژن Bax به Bcl-2 برحسب گروه‌ها



همبستگی منفی و معنادار نشان می‌دهد نسبت بیان ژن Bax به Bcl-2 در گروه HIIT روند نزولی دارد و تمرین HIIT بر کاهش این نسبت موثر است.

بحث

تحقیق حاضر به مقایسه‌ی اثر ۸ هفته تمرین تداومی و تناوبی شدید بر بیان ژن‌های Bcl-2، Bax و سنتز پروتئین P-53 در بافت بطن چپ موش صحرائی نرمبتلا به دیابت نوع۲ پرداخت. طبق یافته‌های بدست آمده بیان ژن Bcl-2 در هر دو گروه تمرین افزایش و ژن Bax در هر دو گروه کاهش معناداری داشت. نسبت بیان ژن Bax به Bcl-2 در گروه تمرین HIIT افزایش معناداری نشان داد. سنتز پروتئین P-53 در گروه HIIT نسبت به گروه CT کاهش معناداری نشان داد. بر خلاف کاهش شاخص گلوکز و مقاومت به انسولین وزن در گروه‌های تمرین بدون تغییر باقی ماند. عدم تغییر وزن در گروه‌های تمرین می‌تواند به دلیل مصرف تغذیه پرچرب در تمام طول دوره اجرای پروتکل نسبت داده شود. در رابطه با اختلال در همئوستاز گلوکز و کاهش حساسیت به انسولین عنوان شده، در افراد دیابتی مقاومت به انسولین باعث کاهش در مقادیر پروتئین سروتوئین۳ (SIRT-3) می‌شود که به دنبال آن تنظیم متابولیسم میتوکندری به دلیل افزایش ROS برهم می‌ریزد(۲۳). در این خصوص عنوان شده تولید محصولات حاصل از افزایش گلوکز در خون به آهستگی

تخریب می‌شود و موجب افزایش فشار اکسایشی و التهاب سلولی می‌گردد(۲۴). همچنین هایپرگلایسمی طولانی مدت خون و اکسیژن رسانی به قلب را محدود می‌کند(۵). افزایش قند خون می‌تواند موجب نامتعادل شدن فرایند آپوپتوز به وسیله تولید و افزایش در عملکرد پروتئین Bax و کاهش در تولید و نقصان در عملکرد پروتئین ضد آپوپتوز Bcl-2 شود(۹). از طرف دیگر همراه با افزایش فشار اکسایشی تولید پروتئین p-53 افزایش یافته، سیتوکروم c به داخل سیتوزول وارد می‌شود و باعث تخریب میتوکندری می‌گردد(۱۱). سپس بخشی از پروتئین p53 سلولی به میتوکندری منتقل می‌شود و فرآیند آپوپتوز را آغاز می‌کند، رهایش سیتوکروم C میتوکندریایی ازطریق فعال‌سازی Bax ناشی از p53 در یک روش وابسته به Caspase آغاز می‌شود که پیامد آن افزایش سایر مسیرهای آپوپتیک است(۱۰). این در حالیستکه افزایش در تولید و یا فعالیت پروتئین ضد آپوپتوزی BCL-2 از رها سازی سیتوکروم C و تخریب غشاء میتوکندری از طریق حفظ یکپارچگی غشاء سلول جلوگیری می‌کند(۹). با این حال آثار مفید انجام تمرین منظم بر افزایش سلامت و پیشگیری از ایجاد اختلالات متابولیک و سایر عوارض آن اثبات شده است(۲۵). برخی محققان نیز تاثیر مثبت تمرین ورزشی در نمونه‌های حیوانی مبتلا به دیابت را به تنظیم افزایشی بیان ژنهای موثر بر بهبود در سنتز پروتئین در جهت آنژیوژنز میتوکندری در بافت قلب نسبت داده‌اند که با بهبود مسیرهای متابولیک در بافت قلب همراه است(۲۶). همچنین عنوان شده اگر تمرین از شدت و مدت مناسب برخوردار باشد، آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را در سلول عضلانی و سلول میوسیت افزایش می‌دهد(۲۷). همچنین مطالعات مختلف اظهار داشتند افزایش زمان یا تواتر جلسات تمرین باعث ایجاد سازگاری از طریق کاهش عوامل اکسیدانی، کاهش التهاب و مصرف پروفایل‌های چربی و در نهایت کاهش عامل آپوپتوزیس سلولی از جمله کاسپاز۳ (Caspase-3)می‌شود، زیرا مقدار فاکتورهای آنتی اکسیدانی پیش بقای سلولی مانند IGF-1، PI3K/AKT همراه با مصرف گلوکز عضلانی افزایش می‌یابند و بقا در برابر مرگ سلولی پیشی می‌گیرد(۲۸).

براساس نتایج مطالعات مختلف تمرین HIIT نسبت به تمرین هوازی با شدت کم تا متوسط موجب تنظیم بیان ژن می‌شود، زیرا از جهش‌های ژنی در بیماران مبتلا به دیابت پیشگیری می‌کند(۱۵). مکانیسم‌های مختلفی در کاهش فرایند آپوپتوز با انجام تمرین عنوان شده که شامل ۴ مسیر اصلی است و عبارتند از: ۱- افزایش سنتز NO، ۲- افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و بهبود دفاع آنتی اکسیدانی، ۳- کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی، ۴- افزایش بهبود و تولید مجدد عروق اندوتلیوم(۲۹). از طرف دیگر همراه با انجام تمرین هوازی با شدت متوسط چنین عنوان شده، اجرای این نوع تمرین محرک تولید پروتئین کینازی B است که باعث سیگنالدهی و تولید پروتئین اینوزیتول کیناز۳ فسفات می‌شود که این پروتئین از راه فعال‌سازی پروتئین‌های ضد آپوپتوزی از جمله Bcl-2 موجب مهار تولید پروتئین‌های راه اندازی مسیر آپوپتوز از جمله Bax می‌شود و با مهار مستقیم مسیرهای مختلف مرگ سلولی را مهار می‌کند(۱۶). با این‌حال با توجه به مطالعات انجام شده در خصوص تاثیر تمرین بر کاهش گلوکز خون، کاهش عوامل خطرزای قلبی و نیز تاثیر تمرین بر ساختار و عملکرد قلب، سطح سلامت آزمودنی‌ها، شدت و یا مدت تمرین متفاوت و موثر است(۲۸). نتایج مطالعه‌ای که درخصوص مقایسه اثر تمرین استقامتی با شدت متوسط به مدت ۱۳ هفته و ۳ روز در هفته در گروه‌های تمرین به مدت ۳۰ و ۶۰ دقیقه انجام شد، تمرین ۶۰ دقیقه‌ای اثر بیشتری بر افزایش بیان Bcl-2، مهار رها سازی سیتوکروم c، کاهش بیان کاسپاز۳، ۹ و ۱۲و سایر فاکتورهای زیر مجموعه آن شامل Bax، fasl، TNF-a و IL-6 شد و چنین نتیجه گیری کردند که تمرین با شدت متوسط در مدت زمان کافی استرس شبکه رتیکولوم اندوپلاسمی را همراه با کاهش MDA و افزایش مقادیر SOD با راه اندازی مسیر کلسیم سیتوزولی و فسفوریلاسیون PI3K بهبود می‌بخشد و بیوژنز میتوکندری را از این مسیر افزایش و مرگ سلولی را کاهش می‌دهد(۳۰). این نتایج با نتایج مطالعه حاضر همسو است. در پژوهش دیگری ۸ هفته تمرین HIIT با شدت ۹۵ درصد، به وسیله فعال سازی فاکتور رشد شبه

انسولینی۱(IGF-1)، افزایش پروتئین تیروزین کینازی AKT و m TORC-1، به وسیله کاهش سنتز SMAD/3 مرگ سلولی را کاهش داد(۳۱). این نتایج با نتایج مطالعه حاضر همسو است. در مقایسه شدت تمرین با دو شدت کم و زیاد به مدت ۴ هفته و ۵ روز در هفته به مدت ۴۵ دقیقه که در تمرین شدید شیب دستگاه از صفر درجه تا هفته چهارم به ۱۵ درجه رسید، چنین نتیجه‌گیری کردند که تمرین با شدت کم تاثیر بالاتری در ساختار قلب ایجاد می‌کند(۳۲). این نتایج با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو است. نتایج مطالعه دیگری نشان داد ۸ هفته تمرین با دو شدت کم و متوسط بر روی موش‌های نر نژاد اسپیروگوداولی، تمرین با شدت متوسط بر کاهش محتوای کلاژن خارج سلولی موثرتر بوده و فیبروز و اختلال را در بافت قلب کاهش داده و شدت تمرین را عامل موثری دانستند(۷). هر چند در مطالعه حاضر شاهد تاثیر بالاتر تمرین HIIT نسبت به تمرین CT بر کاهش فاکتورهای P-53 و افزایش نسبت Bax به Bcl-2 بودیم، با این حال بهتر است قبل از طراحی این نوع از تمرینات از شدت بیماری، زمان مصرف دارو و ارزیابی عملکرد قلب طبق نظر پزشک آگاهی کامل داشته باشیم تا از تاثیر مفید این تمرینات بهره‌مند شویم. از محدودیت-های مطالعه حاضر می‌توان به عدم دسترسی به نمونه‌های انسانی و نیز عدم استفاده از اکوکاردیوگرافی، عدم استفاده از روش هیستوشیمی بافت قلب، عدم استفاده از پروتئین ژن‌های مذکور است که به دلیل کمبود بودجه پژوهش می‌باشد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده مدل تمرین تناوبی شدید با تمرین مقاومتی و به طور گسترده‌تری انجام شود.

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌توان نتیجه گرفت، ۸ هفته تمرین تناوبی شدید با تاثیر بالاتر نسبت به تمرین تداومی با شدت متوسط بر افزایش بیان ژن Bcl-2 و کاهش سنتز پروتئین P-53 احتمالا می‌تواند آپوپتوز را در بطن چپ موش‌های مبتلا به دیابت بهبود بخشد که فیبروز و اختلال عملکردی را در بافت قلب کاهش داده و احتمالا می‌تواند عامل موثری در کاهش کاردیومیوپاتی ناشی از دیابت باشد.

تشکر و قدر دانی

مطالعه انجام شده برگرفته از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی مصوب گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی است. بدین وسیله از همه اساتید گرامی که در اجرای آن نویسندگان را یاری رساندند سپاسگزاری می‌شود.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

References

۱. Castellar A, Remedio RN, Barbosa RA, Gomes RJ, Caetano FH. Collagen and reticular fibers in left ventricular muscle in diabetic rats: Physical exercise prevents its changes?. Tissue and Cell. 2011 Feb 1;43(1):24-8.

۲. Shimizu M, Umeda K, Sugihara N, Yoshio H, Ino H, Takeda R, Okada Y, Nakanishi I. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes. Journal of clinical pathology. 1993 Jan 1;46(1):32-6.

۳. Powers SK, Demirel HA, Vincent HK, Coombes JS, Naito H, Hamilton KL, Shanely RA, Jessup J. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1998 Nov 1;275(5):R1468-77.

٤. Lorenzo O, Picatoste B, Ares-Carrasco S, Ramirez E, Egido J, Tunon J. Potential role of nuclear factor κB in diabetic cardiomyopathy. Mediators of inflammation. 2011;2011.

٥. Lu K, Shen Y, He J, Liu G, Song W. Berberine inhibits cardiac fibrosis of diabetic rats. Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi= Chinese journal of cellular and molecular immunology. 2016 Oct 1;32(10):1352-5.

٦. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith Jr SC, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 1999 Sep 7;100(10):1134-46.

۷. Xu X, Wan W, Ji L, Lao S, Powers AS, Zhao W, Erikson JM, Zhang JQ. Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade limits post-infarct ventricular remodelling in rats. Cardiovascular research. 2008 Jun 1;78(3):523-32.

۸. Fadini GP, Iori E, Marescotti MC, de Kreutzenberg SV, Avogaro A. Insulin-induced glucose control improves HDL cholesterol levels but not reverse cholesterol transport in type 2

diabetic patients. Atherosclerosis. 2014 Aug 1;235(2):415-7.
۹. Marzetti E, Privitera G, Simili V, Wohlgemuth SE, Aulisa L, Pahor M, Leeuwenburgh C. Multiple pathways to the same end: mechanisms of myonuclear apoptosis in sarcopenia of aging. TheScientificWorldJOURNAL. 2010 Feb 19;10:340-9.
۱۰. Asiri YA. Probucol attenuates cyclophosphamide-induced oxidative apoptosis, p53 and Bax signal expression in rat cardiac tissues. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2010 Sep 1;3(5):308-16.
۱۱. Sahin E, DePinho RA. Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria. Nature reviews Molecular cell biology. 2012 Jun;13(6):397-404.
۱۲. Tanoorsaz S, Behpour N, Tadibi V. Investigating the Effect of mid-term of aerobic exercise on apoptosis biomarkers in the cardiomyocytes of streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Fasa University of Medical Sciences. 2018;7(4):488-97.
۱۳. Luedde M, Lutz M, Carter N, Sosna J, Jacoby C, Vucur M, Gautheron J, Roderburg C, Borg N, Reisinger F, Hippe HJ. RIP3, a kinase promoting necroptotic cell death, mediates adverse remodelling after myocardial infarction. Cardiovascular research. 2014 Jul 15;103(2):206-16.
۱٤. Köhler C, Orrenius S, Zhivotovsky B. Evaluation of caspase activity in apoptotic cells. Journal of immunological methods. 2002 Jul 1;265(1-2):97-110.
۱٥. Estes RR, Malinowski AM, Piacentini M, Thrush D, Salley E, Losey C, Hayes E. The effect of high intensity interval run training on cross-sectional area of the vastus lateralis in untrained college students. International journal of exercise science. 2017;10(1):137.
۱٦. Kim DY, Jung SY, Kim CJ, Sung YH, Kim JD. Treadmill exercise ameliorates apoptotic cell death in the retinas of diabetic rats. Molecular medicine reports. 2013 Jun 1;7(6):1745-50.
۱۷. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. The Journal of physiology. 2012 Mar 1;590(5):1077-84.
۱۸. Touvra AM, Volaklis KA, Spassis AT, Zois CE, Douda HT, Kotsa K, Tokmakidis SP. Combined strength and aerobic training increases transforming growth factor-β1 in patients with type 2 diabetes. Hormones. 2011 Apr;10(2):125-30.
۱۹. Aboutaleb N, Shamsaei N, Khaksari M, Erfani S, Rajabi H, Nikbakht F. Pre-ischemic exercise reduces apoptosis in hippocampal CA3 cells after cerebral ischemia by modulation of the Bax/Bcl-2 proteins ratio and prevention of caspase-3 activation. The Journal of Physiological Sciences. 2015 Sep;65(5):435-43.
۲۰. Khakdan S, Delfan M, Heydarpour Meymeh M, Kazerouni F, Ghaedi H, Shanaki M, Kalaki-Jouybari F, Gorgani-Firuzjaee S, Rahimipour A. High-intensity interval training (HIIT) effectively enhances heart function via miR-195 dependent cardiomyopathy reduction in high-fat high-fructose diet-induced diabetic rats. Archives of physiology and biochemistry. 2020 May 26;126(3):250-7.
۲۱. PITHON-CURI TN. Aprogram Of Moderate Physical Training For Wistar Rats Based On Maximal Oxygen Consumption. Journal of strength and conditioning research. 2007;21(3):000-.
۲۲. Kadoglou NP, Perrea D, Iliadis F, Angelopoulou N, Liapis C, Alevizos M. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2007 Mar 1;30(3):719-21.
۲۳. Jing E, Emanuelli B, Hirschey MD, Boucher J, Lee KY, Lombard D, Verdin EM, Kahn CR. Sirtuin-3 (Sirt3) regulates skeletal muscle metabolism and insulin signaling via altered mitochondrial oxidation and reactive oxygen species production. Proceedings of the national academy of sciences. 2011 Aug 30;108(35):14608-13.
۲٤. Henle T. AGEs in foods: do they play a role in uremia?. Kidney international. 2003 May 1;63:S145-7.
۲٥. Hofmann MA, Schiekofer S, Isermann B, Kanitz M, Henkels M, Joswig M, Treusch A, Morcos M, Weiss T, Borcea V, Khalek AA. Peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF-kB. Diabetologia. 1999 Jan;42(2):222-32.
۲٦. Vettor R, Valerio A, Ragni M, Trevellin E, Granzotto M, Olivieri M, Tedesco L, Ruocco C, Fossati A, Fabris R, Serra R. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2014 Mar 1;306(5):E519-28.
۲۷. Golbidi S, Badran M, Laher I. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients. Experimental diabetes research. 2011 Oct 11;2012.
۲۸. Borges JP, Lessa MA. Mechanisms involved in exercise-induced cardioprotection: a systematic review. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2015 Jul;105(1):71-81.

۲۹. Oliveira NL, Ribeiro F, Silva G, Alves AJ, Silva N, Guimaraes JT, Teixeira M, Oliveira J. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on arterial stiffness and inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers: a randomized controlled trial of myocardial infarction patients. Atherosclerosis. 2015 Mar 1;239(1):150-7.
۳۰. Scheffer DL, Silva LA, Tromm CB, da Rosa GL, Silveira PC, de Souza CT, Latini A, Pinho RA. Impact of different resistance training protocols on muscular oxidative stress parameters. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2012 Dec;37(6):1239-46.
۳۱. Launay T, Momken I, Carreira S, Mougenot N, Zhou XL, De Koning L, Niel R, Riou B, Billat V, Besse S. Acceleration-based training: A new mode of training in senescent rats improving performance and left ventricular and muscle functions. Experimental gerontology. 2017 Sep 1;95:71-6.
۳۲. Holloway TM, Bloemberg D, Da Silva ML, Simpson JA, Quadrilatero J, Spriet LL. High intensity interval and endurance training have opposing effects on markers of heart failure and cardiac remodeling in hypertensive rats. PloS one. 2015 Mar 24;10(3):e0121138.

Original Article

Effect of High Intensity Interval and Continous Training on the Gene Expression of Bcl2, Bax and P-53 Protein in the Left Ventricle type 2 diabetes of Male Rats

Received: ۰۷/۱۰/۲۰۲۰ – □□□□□□□□: ۱۱/۰۲/۲۰۲۱

Alireza Safar nezhad[1]
Maghsoud Peeri [2*]
Hasan Matin Homaee [3]

[1] Department of Exercise physiology, *Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*
[2] Professor, Department of exercise *physiology, Faculty of physical education and sport science, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran.*
[3] Associate professor , Department of *exercise physiology, Faculty of physical education and sport science, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*

Email: m.peeri@iauctb.ac.ir

Abstract

Introduction: The purpose of this study was to compare the effect of 8 weeks high-intensity interval and continous training on the gene expression of Bcl2, Bax and P-53 protein in the left ventricle type 2 diabetes of male rats.

Methods: 24 male diabetic rats were divided into 3 groups of 8 cases; high-intensity interval training (HIIT), continuous training (CT), and control (C). Diabetes was induced in a pellet with a high-fat diet for 24 weeks. Glucose oxidase was used to measure glucose in plasma, insulin value was measured with Elisa method and the HOMA-IR method was used to measure insulin resistance index. PCR-Real time was used to determine the expression of BAX and BCL-2 genes and P-53 protein synthesis.

Results: Gene experision of Bcl-2 was significantly increased in the HIIT group compared to the CT (P=0.002) and control groups (p=0.000) and showed significant increase in the CT group compared to the control group (p=0.033). Bax gene was significantly decreased in both groups of HIIT (p=0.000) and CT (p=0.009) compared to the control group. P-53 protein synthesis was significantly decreased in HIIT group compared to CT (p=0.012) and control groups (p=0.000).

Conclusion: Based on the findings, 8 weeks of high intensity interval training with a higher effect on increasing Bcl-2 gene expression and decreased P-53 protein synthesis may improve left ventricular apoptosis in diabetic rats that reduces fibrosis and dysfunction in the heart tissue and may be an effective factor in reducing diabetic cardiomyopathy.

Keywords: Apoptosis, Cardiomyocyte, BAX ،BCL2 ،P-53

Acknowledgement: There is no conflict of interest.