

تأثیر تمرین تناوبی شدید و تزریق هورمون رشد بر PGC1 α میتوکندریایی قلبی و برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو موش‌های سوری مبتلا به آسیب کبدی

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۲۹ ویرایش: ۱۴۰۲/۱۰/۰۶ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۲/۱۲/۰۱

زمینه و هدف: بیماری کبد چرب شایعترین علت بیماری‌های مزمن کبدی در جهان است که می‌تواند باعث بروز بیماری‌های قلبی-عروقی شود، از این‌رو این پژوهش با هدف بررسی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید و تزریق هورمون رشد بر PGC1 α میتوکندریایی قلبی و برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو موش‌های سوری مبتلا به آسیب کبدی، انجام پذیرفت.

روش بررسی: پژوهش حاضر از نوع بنیادی و به‌روش تجربی-آزمایش بنیان است. شروع پژوهش تا جمع‌آوری داده‌ها، از شهریور ۱۴۰۱ تا اسفند ۱۴۰۱ در آزمایشگاه تخصصی تربیت بدنی دانشگاه فردوسی مشهد به طول انجامید. تعداد ۲۱ سر موش به‌صورت تصادفی به سه گروه هفت‌تایی، کنترل (c)، تمرین (HIIT) و تمرین+هورمون رشد (H-GH) تقسیم شدند. تمرین تناوبی شدید و تزریق هورمون رشد طبق پروتکل انجام گرفت. شاخص‌هایی نظیر PGC1 α ، MDA، SOD، مقاومت به انسولین، نسبت ALT/AST و LDL/HDL مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت ارزیابی داده‌ها از آزمون آماری تحلیل واریانس و آزمون تعقیبی توکی (Tukey post hoc) استفاده شد.

یافته‌ها: مقادیر PGC1 α و SOD در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشت. اما مقادیر MDA در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری داشت. کاهش مقاومت به انسولین تنها در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل معنادار بود. نسبت ALT/AST در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری داشت. نسبت LDL/HDL (Lipid profile ratio) تنها در گروه HIIT کاهش معنادار داشت.

نتیجه‌گیری: تمرین تناوبی شدید توانست پاسخ بهینه‌تری در مقایسه با پیپید GH در بهبود شاخص‌های مرتبط با NAFLD ایجاد کند. تزریق این هورمون به تنهایی ممکن است تبعات نامطلوبی بر برخی شاخص‌های این ناهنجاری داشته باشد.

کلمات کلیدی: آنزیم‌ها، هورمون رشد، تمرینات تناوبی با شدت بالا، پروتئین‌های مرتبط با قطرات لیپید، استرس اکسیداتیو، گیرنده فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم گاما کوکتیواتور ۱-آلفا (پروتئین PPARGC1A)، سوپراکسید دیسموتاز-۱.

مریم مختاری، سید رضا عطارزاده
حسینی*، ناهید بیژه، محمد مسافری
ضیاءالدینی

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم
ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

*نویسنده مسئول: مشهد، دانشگاه فردوسی مشهد،
دانشکده علوم ورزشی.

تلفن: ۰۵۱-۳۸۸۰۳۴۶۵
E-mail: attarzadeh@um.ac.ir

مقدمه

اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که حدود ۲۵ تا ۳۰٪ جمعیت عمومی در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه از این بیماری رنج می‌برند. علل اصلی بروز این بیماری چاقی، مقاومت به انسولین، عدم تعادل رژیم غذایی و عدم فعالیت فیزیکی مناسب است^۱. همچنین نتایج تحقیقات نشان می‌دهند که بین افزایش چربی احشایی غیرضروری

کبد چرب غیرالکلی (Non-alcoholic fatty liver disease)، به‌عنوان یکی از شایعترین اختلالات کبدی در جهان، درصد قابل توجهی از جمعیت را تحت تأثیر قرار داده است. گزارش‌های

محیطی (گرما و فعالیت بدنی) و شرایط پاتوژنیک (چاقی، دیابت، بیماری کبدی، تخریب نورونی و بیماری‌های قلبی-عروقی) فعال‌شده و نقش مهمی به عهده دارند.^۷ در نتیجه عوامل مختلفی که منجر به نقص تنفس میتوکندریایی می‌شود باعث تولید رادیکال‌های آزاد مانند مالون‌دی‌آلدهید می‌شود که این محصول ترکیبی آلدهیدی، فعال و بسیار واکنش‌پذیر است که به‌عنوان فرآورده نهایی پراکسیداسیون لیپیدها و یکی از شاخص‌های آسیب اکسیداتیو شناخته می‌شود.^۸ بنابراین به دلیل نقش مخرب پراکسیداسیون لیپیدی حاصل از استرس اکسیداتیو در میتوکندری و همبستگی مثبت اکسیداسیون در پدید آمدن بیماری‌های سندرم متابولیک نظیر پیشرفت نارسایی قلبی و کبدی، ضرورت دارد.^۹ سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن نیز از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت کند.^{۱۰} سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی به دو دسته تقسیم می‌شود، یکی دفاع آنتی‌اکسیدانی غیرآنزیمی که مشتمل بر مولکول‌های کوچک نظیر ویتامین E، کارتنوئیدها، اسید اوریک، بیلی‌روبین، اسکوربات و گلوکاتینون می‌باشد و دیگری دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی سلول که شامل سوپراکسیددیسموتاز، کاتالاز، گلوکاتینون پراکسیداز و گلوکاتینون ردوکتاز می‌باشد.^{۱۱} سوپراکسیددیسموتاز آنزیمی است که عملکرد مولکول‌ها و نهایتاً سلول را تحت تأثیر قرار می‌دهد و از میتوکندری‌های سلول در برابر آسیب رادیکال‌های آزاد محافظت کرده و منجر به تخریب سوپر اکسید (شایع‌ترین رادیکال آزاد در بدن) می‌شود.^{۱۲} یافته‌ها در بیماران کبد چرب غیرالکلی حاکی از سطح پایین SOD به‌همراه سطح افزایش یافته MDA است.^{۱۳} از طرف دیگر دیس‌لیپیدمی هیپرگلیسمی، معمولاً به افزایش سطوح تری‌گلیسرید و LDL و کاهش HDL خون مربوط است. در افراد مبتلا به بیماری‌های متابولیکی از جمله کبد چرب غیرالکلی که دارای دیس‌لیپیدمی هستند، امکان ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی افزایش می‌یابد.^{۱۴} لذا نسبت LDL/HDL از جمله شاخص‌های مناسب در تشخیص و پیشگیری از بیماری‌ها است. با توجه به اینکه مهم‌ترین روش شناخته شده برای جلوگیری از بروز کبدچرب غیرالکلی محدودیت کالری و فعالیت ورزشی می‌باشد، بنابراین در این بین تمرینات تناوبی شدید، دوره‌های تمرینی کوتاه‌مدت تا میان مدت (سی ثانیه الی پنج دقیقه) است که در شدت‌های بالا انجام می‌شود و به‌دلیل گوناگونی نظیر صرفه‌جویی در زمان فعالیت، ماهیت متفاوت و متنوع‌تر آن نسبت به سایر تمرینات

اطراف ارگان‌های بدن نظیر تجمع چربی اطراف لایه بیرونی قلب و کبد با پیامدهای بالینی مانند آریتمی قلبی، آنژین صدری و اختلال عملکرد بطن قلب همبستگی مثبت بالایی وجود دارد که می‌تواند خطر مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد مبتلا به این بیماری افزایش دهد.^۲ با این حال علائم مختلف پاتوفیزیولوژیک نهفته در ارتباط NAFLD با بیماری‌های قلبی-عروقی و سایر عوارض قلبی کاملاً مشخص نیست و ممکن است علاوه بر مقاومت به انسولین، مسیرهای دیگری را نیز شامل شود، ازجمله آن می‌توان به التهاب ارگان‌های بدن، اختلال عملکرد اندوتلیال، افزایش تشکیل پلاکت در عروق، مقاومت به انسولین کبدی، استرس اکسیداتیو و اختلال متابولیسم چربی اشاره کرد که همگی می‌توانند ریسک ابتلا به بیماری قلبی-عروقی را در افراد دارای NAFLD افزایش دهند.^۲ راه‌های تشخیص، در اکثریت افراد مبتلا به NAFLD افزایش سطوح آمینوترانسفرازهای سرم می‌باشد که بیشتر بیماران با غلظت بالای شاخص‌های آسیب کبدی در خون که شامل: آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز بوده، تشخیص داده می‌شوند.^{۱۵} همچنین نسبت AST/ALT به‌عنوان یک شاخص تشخیص اولیه آسیب کبدی شناخته می‌شود و می‌تواند برای تشخیص علل آسیب و تفکیک دقیق‌تر آن از آسیب قلبی-عروقی و عضلانی مناسب باشد.^{۱۶} به‌طور کلی با توجه به تحقیقات انجام‌شده کاهش عملکرد پروتیین PPARC1A (PGC-1 α) که مهم‌ترین تنظیم‌کننده فرآیند باپوژنز میتوکندریایی است، گزارش شده است که باعث تغییر شکل ساختار، کاهش پروتیین میتوکندری و کاهش تنفس میتوکندری میوسیت‌های قلبی در افراد NAFLD، موجب اختلال در متابولیسم اسیدهای چرب در میتوکندری، ازدست‌دادن پتانسیل غشا، کاهش اکسیژن، افزایش تولید پراکسیداسیون لیپیدی و در نتیجه افزایش حساسیت به استرس اکسیداتیو در NAFLD می‌شود.^{۱۶} PGC-1 α متعلق به یک خانواده‌ی نسبتاً بزرگ از گیرنده‌های هسته‌ای است که با طیف وسیعی از فاکتورهای رونویسی ارتباط دارد. این گیرنده‌ی سلولی، انتشار پروتیین‌های میتوکندریایی را تسهیل می‌کند و دارای دو ایزوفرم آلفا و بتا می‌باشد که هر دو در این فرآیند نقش دارند، ولی آلفا مهمتر است. در عضله اسکلتی، فرآیند بیوژنز میتوکندریایی به PGC-1 α نیاز دارد و بدون وجود آن محتوای میتوکندریایی کاهش می‌یابد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که اعضای خانواده‌ی PGC-1 α در پاسخ به محرک‌های

جدول ۱: درصد مواد تشکیل دهنده رژیم غذایی استاندارد و پرچرب

ماده	رژیم استاندارد (درصد)	رژیم پرچرب (درصد)
چربی	۱۰	۲۲
کربوهیدرات	۶۰	۵۰
پروتئین	۲۷	۲۴
سایر مواد	۳	۴

مصوب گردید. جامعه آماری، موش‌های نر بالغ با نژاد سوری با میانگین وزن ۲۳ g بود که پس از ۱۰ هفته قرار گرفتن تحت رژیم غذایی پرچرب و تأیید القاء کبد چرب، ۲۱ سر از آنها به صورت تصادفی به سه گروه هفت‌تایی شامل گروه کنترل (C)، تمرین تناوبی شدید (HIIT)، تمرین+هورمون رشد (H-GH) تقسیم شدند و همه گروه‌ها تا انتها تحت رژیم پرچرب قرار گرفتند.

در طول این مدت، موش‌ها در شرایط کنترل شده، نور (۱۲) ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دما ($22 \pm 3^{\circ}C$) و رطوبت (حدود ۴۵٪) نگهداری شدند. موش‌ها پس از تأیید اولیه آسیب توسط متخصص سونوگرافی و بررسی آنزیم‌های کبد وارد پژوهش شدند. نمونه‌های تحت فعالیت ورزشی، طبق جدول ۲، پنج جلسه در هفته برنامه تمرینی داشتند. در پایان مطالعه، پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرین توزین انجام شده، موش‌ها بیهوش شدند. سپس، قفسه سینه حیوان شکافته شد و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان برای کشتار آن، نمونه‌های خون مستقیم از قلب حیوان گرفته شد.

رژیم غذایی پرچرب: غذای پرچرب مورد استفاده شامل غذای پایه جوندگان که با افزودن ۱۲٪ چربی حیوانی، ۲٪ کلسترول (شرکت مرک آلمان) و یک درصد اسید کولیک (شرکت سیگما آمریکا) توسط محقق ساخته شد. این فرمول از لحاظ مقدار کالری و انرژی لازم جهت القای کبدچرب مناسب می‌باشد (جدول ۱).^{۱۹}

تمرین تناوبی شدید: براساس جدول ۲، برنامه تمرین تناوبی شدید به مدت هشت هفته و با استفاده از دستگاه نوارگردان ویژه جوندگان صورت پذیرفت. مرحله آشناسازی و سازگاری شامل چهارروز برنامه تمرین تناوبی با سرعت ۱۰ تا ۲۵ متربر دقیقه مطابق الگوی برنامه تمرینی تناوبی فزاینده اجرا شد. برنامه تمرین تناوبی

ورزشی، بهبود مقاومت به انسولین، بهبود اکسیژن مصرفی، کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم تعادل آنتی‌اکسیدان/اکسیدان، بهبود شاخص‌های بیوشیمیایی و محتوای چربی کبدی در بهبود بیماران مبتلا به NAFLD موثرتر واقع شده است.^{۱۵} در همین رابطه مطالعات نشان داده‌اند که افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی با کمبود هورمون رشد مواجه هستند.^{۱۶} هورمون رشد یک پلی‌پپتید تک‌زنجیره‌ای با ۱۹۱ آمینواسید می‌باشد که مانع از سنتز اسیدهای چرب شده و تری‌گلیسرید را کاهش می‌دهد و از طریق مسیر سیگنالینگ پروتئین G، لیپاز حساس به هورمون را فعال می‌کند و روند اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می‌دهد.^{۱۷} افزون‌براین، GH از طریق فعال کردن سیگنالینگ ۵-STAT۲GH-JAK عملکردهای گوناگونی بر روی کبد تنظیم می‌کند.^{۱۸} از طرفی اختلال در این سیگنالینگ منجر به ایجاد تغییراتی در متابولیسم لیپیدهای کبدی می‌شود که منجر به NAFLD در انسان و مدل‌های موش می‌شود. لذا با توجه به افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به NAFLD و تأثیرگذار بودن میزان تزریق آگروژنی هورمون، شدت و حجم فعالیت ورزشی بر عوامل خطرزای بافت قلبی افراد مبتلا به NAFLD، اتخاذ روش‌های مؤثر با هدف کاهش خطر پیشرفت بیماری و بهبود پیامدهای قلبی-عروقی در این بیماران از اهمیت بالایی برخوردار است. بنابراین ما در این پژوهش ضمن بررسی نتایج ناشی از تمرینات HIIT بر NAFLD، اثرات هم‌افزایی ناشی از تمرین به‌همراه تزریق GH به‌عنوان یک هورمون آنابولیک درون‌زا و مؤثر در جهت رسیدن به نتایج مطمئن‌تر بر NAFLD را مورد سنجش قرار می‌دهیم. بنابراین براساس این مطالعات این سوال برای محقق ایجاد شد که آیا هشت هفته تمرین تناوبی شدید و تزریق هورمون رشد بر محتوی PGC-1 α میتوکندریایی قلبی و برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو موش‌های سوری مبتلا به آسیب کبدی تأثیر دارد؟

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع تحقیقات تجربی می‌باشد و کلیه اصول اخلاقی بیانیه‌ی هلسینکی رعایت گردید. این پژوهش، پس از تأیید طرح پیشنهادی و گرفتن مجوز اجرای پژوهش از کمیته اخلاق دانشگاه فردوسی مشهد با شناسه اخلاق IR.UM.REC.1401.016

جدول ۲: پروتکل تمرین موش‌های سوری در طی هشت هفته

هفته	آشنایی	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
سن (هفته)	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴
سرعت (m/min)	۱۰-۲۵	۲۵-۳۵	۳۵-۴۵	۴۵-۵۵	۵۵-۶۵	۶۵-۷۰	۶۵-۷۰	۶۵-۷۰	۶۵-۷۰
مدت (min)	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
استراحت بین تکرارها	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲
تعداد تکرار	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
جلسه در هفته	۴	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵

کالریمتریک توسط دستگاه اتوآنالایزر (هیئاچی ۹۱۲ ساخت کشور ژاپن) اندازه‌گیری شد. برای سنجش HDL و LDL از کیت شرکت پارس آزمون (درجه حساسیت: ۱ mg/DI) به روش آنزیمی استفاده گردید. در این روش پس از افزودن محلول رسوب‌دهنده به سرم، مخلوط فوق سانتریفیوژ می‌شود. محلول رویی را جدا و با اتوآنالایزر غلظت HDL و LDL اندازه‌گیری شد.

همچنین جهت اندازه‌گیری مقادیر انسولین، PGC1a، SOD (کیت Biological Assays ساخت کشور چین به ترتیب و با حساسیت: ۰/۰۳۱ ng/ml، ۰/۰۲۳ ng/ml، ۰/۰۲۴ ng/ml) و MDA (کیت Zellbio ساخت کشور آلمان با حساسیت ۱۰۰ نانومولار) از روش الایزا استفاده شد. برای ارزیابی مقاومت به انسولین از روش ارزیابی (IR-HOMA) طبق فرمول زیر استفاده شد.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{گلوکز ناشیایی سرم (میلی مول بر لیتر)} \times \text{انسولین ناشیایی سرم (میکرو واحد بر لیتر)}}{22.5}$$

پس از جمع‌آوری و وارد کردن داده‌ها در محیط SPSS software, version 26 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) برای محاسبه شاخص‌های گرایش مرکزی و پراکندگی از آمار توصیفی و برای کسب اطمینان از نرمال بودن توزیع نظری داده‌ها از آزمون آماری شاپیروویلک (Shapiro-wilk) استفاده گردید.

همچنین تعیین تفاوت میانگین‌های بین گروهی با آزمون آماری تحلیل واریانس (ANOVA Way-One) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey post hoc test) بررسی شد. آزمون فرضیه‌ها با سطح معناداری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

شدید به صورت ۱۰ تکرار یک دقیقه‌ای و استراحت فعال دو دقیقه‌ای (با نصف سرعت دویدن اصلی) انجام شد، به گونه‌ای که کل زمان تمرین روزانه برای هر موش ۳۰ دقیقه بود. برنامه تمرین تناوبی شدید با سرعت ۲۵ متربر دقیقه شروع و با سرعت ۷۰ متربر دقیقه در پایان هفته هشتم پایان پذیرفت.^{۲۰}

پروتکل تزریق: پروتکل تزریق شامل روزانه تزریق سوماتروپین (هورمون رشد) کمپانی سینادارو (سیناژن ساخت ایران) یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن موش‌ها در نظر گرفته شد که به صورت درون صفاقی تزریق گردید.^{۲۱}

جمع‌آوری نمونه‌های خونی و اندازه‌گیری: به منظور اجتناب از تفسیر اشتباه داده‌ها، نمونه‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ناشتایی شبانه با ترکیبی از داروی زایلازین (۸ mg/kg) و کتامین (۷۵ mg/kg) به صورت تزریق درون صفاقی بیهوش شدند. سپس نمونه‌های خون مستقیم از قلب حیوان به میزان $1/1 \pm 2$ ml گرفته شده پس از ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰، سرم آنها جدا و تا زمان اندازه‌گیری در دمای 8°C - فریز شد.

همچنین بافت قلب با روش هاونکوبی پودر شد و متناسب با وزن بافت مورد نظر، بافر PBS حاوی آنتی‌پروتئاز به آن اضافه شد، سپس با یخ، توسط دستگاه هموژنایزر و طی چندین مرحله خرد شده و با دمای 4°C ، دور ۱۲۰۰۰ و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد و با محلول سوپرناتانت برای سنجش متغیرها مورد استفاده قرار گرفت.

سطوح آنزیم‌های (AST درجه حساسیت: ۲ IU/L) و (ALT درجه حساسیت: ۴ IU/L) و گلوکز (درجه حساسیت: ۵ mg/DI) با استفاده از کیت اندازه‌گیری شرکت پارس آزمون و به وسیله روش

یافته‌ها

معناداری نبود ($P=0/8$). نسبت ALT/AST در هر دو گروه HIIT ($P=0/02$) و GH-HIIT ($P=0/03$) در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری به همراه داشت، ولی تفاوت بین گروه HIIT و GH-HIIT در سطح معناداری نبود ($P=0/11$). تغییرات شاخص HOMA-IR در گروه HIIT در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معناداری ($P=0/05$) به همراه داشت ولی در گروه H-GH، افزایش ناچیزی داشت که در

تغییرات وزنی نمونه‌ها پس از القاء و مداخله در جدول ۳ ثبت شده است. در خصوص نتایج آماری پژوهش و براساس جدول ۴ و نمودار ۱، نتایج حاصل از مقایسه میانگین‌ها و آزمون توکی (tukey) نشان داد که مقادیر PGC1a در هر دو گروه HIIT ($P=0/02$) و GH-HIIT ($P=0/03$) در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشت ولی تفاوت بین گروه HIIT و GH-HIIT در سطح معناداری نبود ($P=0/1$). مقادیر SOD در هر دو گروه HIIT ($P=0/05$) و GH-HIIT ($P=0/05$) در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری به همراه داشت، ولی تفاوت بین گروه HIIT و GH-HIIT در سطح معناداری نبود ($P=0/2$). مقادیر MDA در هر دو گروه HIIT ($P=0/07$) و GH-HIIT ($P=0/04$) در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری به همراه داشت، ولی تفاوت بین گروه HIIT و GH-HIIT در سطح

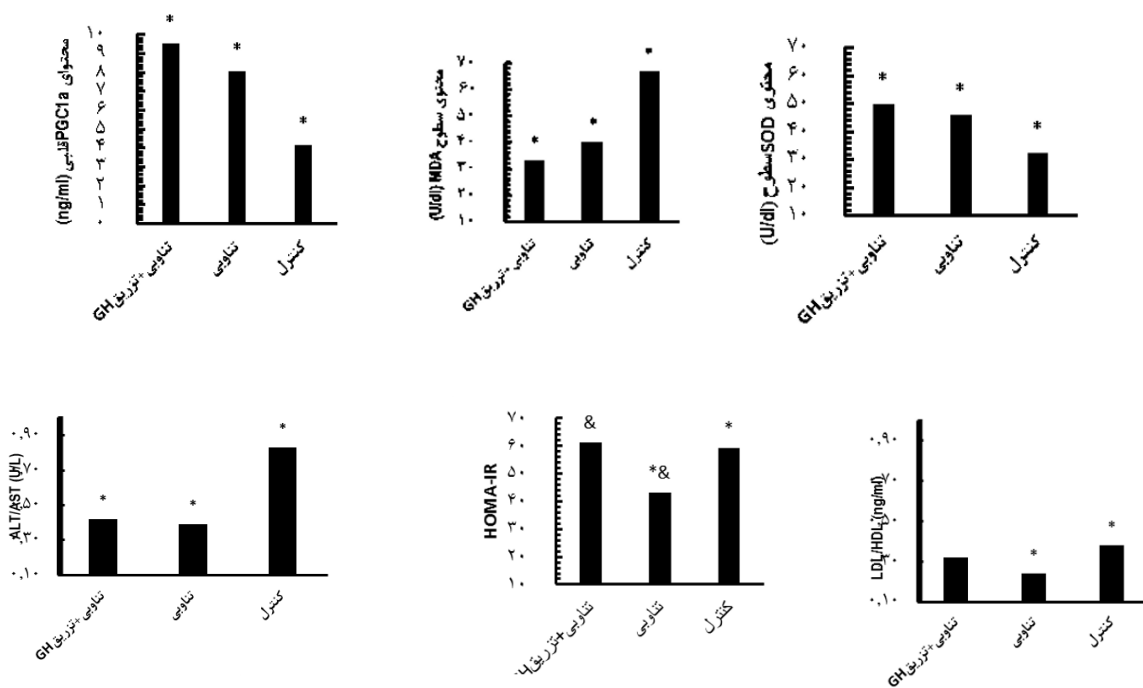
جدول ۳: توزین نمونه‌ها پس از القا و مداخله

گروه	قبل از مداخله	بعد از مداخله
کنترل	۳±۲۷	۳±۲۸
HIIT	۱±۲۶	۳±۲۱
H-GH	۵±۲۵	۲±۲۳

جدول ۴: نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه شاخص‌های مورد بررسی در گروه‌ها

متغیر	گروه	میانگین/انحراف استاندارد	F	P
PGC1a (ng/ml)	C	۴/۲۵±۱/۳۶	۱/۹۰	۰/۰۵*
	H	۸/۱۴±۰/۸۵		
	H-GH	۹/۶۰±۱/۶۰		
SOD (U/dl)	C	۳۳/۲۸±۷/۷۱	۶/۲۳	۰/۰۰۹*
	H	۴۶/۷۱±۶/۰۴		
	H-GH	۵۰/۴۲±۲۰/۷۸		
MDA (U/dl)	C	۶۶/۴۲±۲۰/۴۳	۷/۷۵	۰/۰۰۸*
	H	۳۹/۸۳±۱۵/۷۸		
	H-GH	۳۲/۷۱±۱۳/۳۵		
ALT/AST (U/l)	C	۱/۶۱±۱/۱۴	۸/۵۲	۰/۰۰۳*
	H	۰/۸۹±۰/۴۹		
	H-GH	۱/۱۳±۰/۹۵		
HOMA-IR	C	۵۹/۱۲±۴/۰۵	۲۱/۰۵	۰/۰۰۲*
	H	۴۳/۱۵±۵/۸۳		
	H-GH	۶۱/۳۲±۴/۱۳		
LDL/HDL (mg/dl)	C	۰/۳۸±۰/۱۲	۶/۱۲	۰/۰۵*
	H	۰/۲۴±۰/۰۹		
	H-GH	۰/۳۲±۰/۱۱		

کنترل (C)، تمرین تناوبی شدید (H)، تمرین تناوبی شدید+هورمون رشد (H-GH). * $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شده است.



نمودار ۱: نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی (Tukey post hoc) و بررسی تغییرات بین گروهی متغیرها در سه گروه کنترل، تمرین تناوبی و تمرین تناوبی + تزریق GH

* سطح معناداری بین گروه کنترل با گروه تمرین یا تمرین+تزریق GH & سطح معناداری بین گروه تمرین با گروه تمرین+تزریق GH

سوری مبتلا به آسیب کبدی انجام شد، نشان داد که مقادیر PGC1α در هر دو گروه HIIT و GH-HIIT در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشت که با یافته‌ها Wang, Ghahramani, Fayyazi و همکارانشان همسو بود.^{۲۲-۲۴} در مطالعه‌ی Wang و همکاران، اثر یک دوره تمرین تناوبی شدید بر ساختار و عملکرد قلب موش‌های صحرائی مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد مورد بررسی قرار گرفت. تمرین تناوبی شدید پنج روز در هفته به مدت چهار و هشت هفته به طول انجامید. برنامه تمرینی به این صورت بود که موش‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه (مطابق با حداکثر ۵۰ تا ۶۰٪ VO₂ max) تا سرعت ۲۵ متر بر دقیقه (مطابق با ۸۵ تا ۹۰٪ VO₂ max) به مدت سه دقیقه بر روی تردمیل فعالیت می‌کردند سپس با فواصل استراحتی چهار دقیقه‌ای هر ست را به اتمام می‌رساندند که این عملکرد در هر جلسه هفت بار تکرار می‌شد، بنابراین هر جلسه HIIT حدود ۴۹

سطح معناداری (P=۰/۳۶) نبود. همچنین تفاوت بین گروهی این شاخص بین گروه H و H-GH معنادار بود (P=۰/۰۳). نسبت LDL/HDL در هر دو گروه H و H-GH در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت ولی این تغییرات تنها در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل در سطح معناداری بود (P=۰/۰۱) و تغییرات در گروه H-GH در سطح معنادار نبود (P=۰/۰۲). همچنین تفاوت بین گروه H و H-GH در سطح معنادار نبود (P=۰/۰۱).

بحث

نتایج این تحقیق که با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و تزریق هورمون رشد بر مقدار PGC1α میتوکندریایی قلبی و برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو موش‌های

طولانی مدت باعث افزایش محتوای میتوکندری و بیوژنز میتوکندری همراه با فعال‌سازی PGC-1 α می‌شوند. با این حال، شدت فعالیت ورزشی مهمترین مؤلفه در تنظیم و فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسان عضله‌ی اسکلتی است. بر این اساس، توجه خاصی به اجرای تمرینات ورزشی با شدت‌های بالا (HIIT) به منظور دستیابی به سازگاری‌های بیشتر در مدت زمان کوتاه از طریق افزایش سطوح انرژی درون سلولی نسبت به تمرینات تداومی با شدت متوسط و طولانی مدت شده است. اجرای HIIT علاوه بر بهبود مقاومت به انسولین، متابولیسم چربی و گلوکز عضلانی، منجر به بهبود ظرفیت و عملکرد میتوکندریایی می‌شود. بخشی از این سازگاری‌های عضله‌ی اسکلتی وابسته به فعال‌سازی PGC-1 α است که نقش محوری در سازگاری‌های عضلانی و فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ ایفا می‌کند. بنابراین تمرینات HIIT یک عامل فعال‌کننده‌ی قوی برای بیوژنز میتوکندری می‌باشد که این اثر می‌تواند از طریق فسفوریلاسیون و دآسیلاسیون (Phosphorylation and deacylation) PGC-1 α برای تنظیم افزایشی PGC-1 α و ژن‌های میتوکندری انجام گیرد.^{۲۶} مسیر بیوشیمی اثر تمرینات با شدت بالا که می‌تواند در سطح مولکولی سبب تحریک مسیرهای سیگنالینگ در عضله اسکلتی و فعال‌سازی PGC-1 α شود به این صورت است که انجام تمرینات با شدت بالا سبب افزایش سبب افزایش کلسیم درون سلولی می‌شود که این افزایش کلسیم از طریق افزایش مصرف اکسیژن و یا تولید نیتریک اکساید سبب افزایش تولید ROS و همچنین افزایش سنتز ATP درون سلول می‌شود از طرفی چون در هنگام فعالیت ورزشی تقاضای انرژی بالا است نسبت AMP و ADP نسبت به ATP زیاد می‌باشد بنابراین سلول با افزایش کلسیم، AMP و ROS مواجه است که در پی آن سبب می‌شود تا پروتئین‌های سیگنالینگ درون سلولی حساس به این مولکول‌ها از جمله کلسیم کالمودولین وابسته به کیناز (CaMK)، کلسی‌نورین (CNI)، آدنوزین مونوفسفات کیناز (AMP) و پروتیین کیناز فعال شده توسط میتوژن P38 (P38AMPK) فعال شود که این کینازها منجر به تحریک بیان و تنظیم فاکتور رونویسی کلیدی اثرگذار در متابولیسم انرژی و بیوژنز میتوکندریایی PGC-1 α می‌گردند. بدین ترتیب، PGC-1 α فعال‌شده توسط تمرین تناوبی شدید با اتصال به فاکتورهای رونویسی، باعث فعال‌سازی و بیان ژن‌های میتوکندریایی هسته‌ای NRF1,2 و TFAM می‌گردد.^{۲۷} بنابراین PGC-1 α با اتصال به

دقیقه به طول می‌انجامد. نتایج آنها حاکی از آن شد که هشت هفته تمرین تناوبی شدید می‌تواند فشار پایان دیاستولیک بطن چپ (LVEDP)، فشار سیستولیک (LV(LVSP) و حداکثر سرعت رهاسازی (-dp/dtmax) را به‌طور قابل‌توجهی بهبود بخشد و میزان انفارکتوس، میوفیبروبلاست‌ها و تجمع کلاژن را کاهش می‌دهد و همچنین رگ‌زایی را افزایش می‌دهد که به دنبال آن سبب افزایش تولید انرژی و افزایش بیوژنز میتوکندریایی می‌شود که این افزایش سبب عملکرد بهتر عضله قلبی می‌شود. در نتیجه فعالیت ورزشی شدید می‌تواند از ساختار قلب محافظت کند.^{۲۲} همچنین Ghahramani که به بررسی اثر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر سطح بیان ژن PGC-1 α در عضلات با انقباض کند (ST) و انقباض سریع (FT) موش‌های صحرائی مبتلا به انفارکتوس میوکارد پرداخت. فعالیت ورزشی به این صورت بود که موش‌ها در هر جلسه جمعا به مدت ۳۰ دقیقه روی تردمیل به‌طور منظم فعالیت داشتند. ۴ دقیقه دویدن با شدت ۸۵-٪/۹۰ (VO₂ max) و دو دقیقه ریکاوری فعال با ۵۰-٪/۶۰ (VO₂ max) در پنج ست، سه روز در هفته به مدت هشت هفته به طول انجامید. نتایج آنها نشان داد هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا، بیوژنز میتوکندری را در عضلات ST و FT موش‌های MI از طریق تأثیر بر بیان ژن PGC-1 α افزایش می‌دهد.^{۲۳} افزون‌براین Fayyazi و همکاران، که به بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و تمرین مداوم متوسط بر بیان ژن PGC-1 α و ERR α در بافت چربی زیر جلدی موش‌های صحرائی نر پرداخت. پروتکل تمرینی HIIT شامل چهار تناوب شدید با چهار دقیقه دویدن در ۹۰ تا ۱۰۰٪ (VO₂ max) انجام شد. نتایج آنها نشان داد که تمرین تناوبی با شدت بالا در مقایسه با تمرین مداوم با شدت متوسط بیان ژن‌های PGC-1 α و ERR α را در بافت چربی زیر جلدی به‌طور معناداری افزایش می‌دهد. بنابراین، می‌توان گفت تمرینات تناوبی با شدت بالا احتمالاً به دلیل شدت بیشتر مؤثرتر هستند. افزایش چشمگیر این دو عامل به دنبال تمرین تناوبی شدید و متوسط می‌تواند یک نتیجه ارزشمند باشد زیرا همکاری و فعال‌سازی متقابل PGC-1 α با ERR α فرآیندهای متابولیک زیربنایی مانند تمایز سلول‌های چربی قهوه‌ای، چربی‌زایی و بیوژنز میتوکندری و رگ‌زایی را تنظیم می‌کند.^{۲۴} بنابراین نتایج تحقیقات نشان می‌دهند که تمرین ورزشی می‌تواند منجر به تغییرات چشمگیری در ساختار میتوکندریایی شود.^{۲۵} گرچه تمرینات هوازی

از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو دارند. به همین دلیل، تمرینات تناوبی شدید همزمان با افزایش MDA در موش‌های مبتلا به نارسایی کبدی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی SOD در سلول‌های کبدی منجر به جلوگیری و کاهش آسیب فعالیت استرس اکسیداتیو در سلول می‌شود چرا که افزایش SOD با توجه به شدت بالای نوع پروتکل تمرینی توسط تغییرات بیوشیمیایی و هیستولوژیکی ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد در بافت مورد نظر رخ می‌دهد. بنابراین انجام تمرینات تناوبی شدید باعث القای تغییرات متابولیکی و تاثیر گذاری بر مسیرهای AMPK و PGC-1 α می‌شود که این تغییرات سبب تقویت سیستم ضد اکسایشی بدن در حین فعالیت می‌شود از طرفی دیگر انجام تمرینات تناوبی شدید با اختصاص زمان کمتر سبب تولید رادیکال‌های آزاد بیشتر و نیز مصرف اکسیژن بیشتر حین دوره ریکاوری فعال منجر به یک عامل محرک قوی برای تقویت سیستم ضد اکسایشی بدن می‌شود.^{۲۴} همچنین با توجه به یافته‌های هم‌راستا پژوهش حاضر، چند دلیل عمده وجود دارد که باعث افزایش تولید پراکسیداسیون لیپیدی نظیر MDA می‌شوند که عبارتند از، ۱- انجام فعالیت ورزشی شدید سبب ترشح یکسری هورمون‌هایی مانند اپی‌نفرین یا نوراپی‌نفرین، متابولیسم پروستاگلندین‌ها، گزانتین اکسیداز و فعالیت ماکروفاژها می‌شود که این عوامل بر فرآیندهای استرس اکسیداتیو اثرگذار بوده و موجب تولید پراکسیداسیون لیپید می‌شود. ۲- چون در ابتدای انجام فعالیت ورزشی جریان خون موضعی کاهش می‌یابد و در ادامه روند فعالیت به دلیل نیاز به گردش جریان خون بافتی به سمت اندام‌هایی نظیر عضلات فعال، کلیه‌ها، طحال و کبد روی می‌دهد، به‌عنوان عامل دیگری در روند افزایش پراکسیداسیون لیپید محسوب می‌شود. ۳- به دلیل عدم هماهنگی که شروع فعالیت ورزشی شدید، بین اکسیژن دریافتی و اکسیژن مورد نیاز بافت‌ها به خصوص عضلات فعال رخ می‌دهد، تولید انواع اکسیژن‌های فعال افزایش می‌یابد و در نتیجه لیپیدهای غیراشباع غشاهای بافتی نظیر کبد در معرض آسیب قرار می‌گیرند و باعث تولید پراکسیداسیون لیپید مانند MDA می‌شود. از طرفی این افزایش MDA سبب تخریب غشای سلول، ایجاد نکروز و مرگ سلولی می‌شود.^{۲۵} بنابراین با توجه به یافته‌ها، با انجام دادن شدت بالای مناسب فعالیت ورزشی و مداخلات دارویی نظیر GH باعث تغییرات بیوشیمیایی و هیستولوژیکی ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود که خود

فاکتورهای رونویسی در فرآیندهایی مانند متابولیسم انرژی، تمایز سلول‌های چربی قهوه‌ای، آدیپوژنز، بیوژنز میتوکندری، فعال‌سازی آنزیم‌های اکسیداسیون کربوهیدرات و چربی، تنفس میتوکندریایی، تنظیم مثبت بیان ژن VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) و سایر عوامل رشد رگ‌زایی، ترموژنز و اثرات آنتی‌اکسیدانی می‌تواند دخیل باشد. بنابراین سطوح PGC-1 α در عضلات می‌تواند اثرات مفیدی بر متابولیسم سیستمیک داشته باشد نقش مهمی در درمان بیماری‌ها به حساب آید. اگرچه اثرات مفید ورزش بر بیان این ژن و فعالیت متابولیک به‌خوبی شناخته شده است، اما تأثیر شدت‌های مختلف ورزش بر بیان آن کمتر شناخته شده است و نیاز به مطالعات بیشتر می‌باشد.^{۲۸}

از جمله یافته‌های پژوهش حاضر، افزایش SOD و کاهش MDA در هر گروه HIIT و GH-HIIT در مقایسه با گروه کنترل بود که با یافته‌های Yosefian, Nameni, Samadi و همکارانشان همسو و با نتایج Soheili, Bagheri و همکارانشان مغایرت داشت.^{۲۹-۳۳} در مطالعه Samadi و همکاران که که تأثیر هشت هفته تمرینات تناوبی سرعتی (SIT) بر وضعیت اکسیدانی آنتی‌اکسیدانی بافت قلب رت‌های نر ویستار را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد که تمرین تناوبی با وجود حجم تمرینی کم، می‌تواند به تعدیل استرس اکسایشی در بافت قلب کمک کند و منجر به افزایش SOD و کاهش ROS شود.^{۲۹} همچنین Nameni و همکاران، نشان داد انجام یک دوره تمرین تناوبی شدید منجر به بهبود فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، تقویت سیستم ایمنی، توسعه بالقوه عملکرد ورزشی و تسریع بازیافت پس از تمرینات ورزشی می‌شود.^{۳۰} نتایج Yosefian و همکاران، نشان داد که دوره تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به داشتن رژیم غذایی همراه با محدودیت کالریک می‌تواند بهبودی بیشتری در شاخص‌های استرس اکسیداتیو ایجاد کند بنابراین منجر به کاهش MDA در گروه HIIT می‌شود.^{۳۱} بنابراین نتایج نشان داد که تمرینات تناوبی شدید می‌تواند همزمان باعث افزایش استرس اکسیداتیو و فعالیت آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های کبدی شود. این استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث آزاد شدن رادیکال‌های آزاد و افزایش تولید MDA شود. از طرفی، نارسایی کبدی ممکن است باعث کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز شود، که نقش مهمی در حفاظت

نوع فعالیت ورزشی حتی تا چندین روز پس از اتمام، در خون نمایان شود.^{۳۸} عواملی نظیر مقاومت به انسولین، چاقی و بی‌تحركی، عدم وجود یا میزان کم تولید هورمون‌های هیپوفیز قدامی و کمبود اکسیژن در بافت‌های بدن تحت نقص تنفسی طی خواب، افزایش تولید از نو (de novo) لیپید در کبد که دلیل آن افزایش فعالیت آنزیم‌های سنتز چربی می‌باشد، همگی جز عوامل خطرناک برای بالا بردن آنزیم‌های کبدی که به‌دنیال آن منجر به بیماری کبد چرب غیرالکلی می‌شود. بنابراین درمان استاندارد پیشنهاد شده برای کبد چرب، تغییر سبک زندگی شامل اصلاح رژیم غذایی و فعالیت ورزشی است. بنابراین فعالیت ورزشی با شدت و مدت مناسب می‌تواند مقدار ترشح آنزیم‌های کبدی و عوامل خطرناک مرتبط با آن را کاهش دهد.^{۳۹} همچنین کاهش معنادار این فاکتور در گروه H-GH می‌تواند به خواص لیپولیتیکی (Lipolytic) هورمون رشد نسبت داد، چرا که نسبت ALT/AST در گروه H-GH نیز مانند گروه HIIT کاهش یافت. در همین راستا، پژوهش Guo و همکاران که تأثیر هورمون رشد بر متابولیسم لیپید و رشد جنسی در موش‌های صحرایی نر چاق بلوغ را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد دریافت GH به‌صورت آگروژن، تا حدی موش‌های نر را از اختلال متابولیک چربی ناشی از چاقی و عقب ماندگی جنسی محافظت می‌کند. بنابراین، استفاده از هورمون رشد می‌تواند باعث کاهش استتاتوز کبدی و کاهش عوامل خطر بیماری کبد چرب که از جمله افزایش آنزیم‌های کبدی می‌باشد، شود.^{۴۰} در توجیه این نتایج طبق مطالعات گذشته، این رویکرد وجود دارد که میزان ترشح هورمون GH در موش‌ها و نمونه‌های انسانی مبتلا به آسیب کبدی کاهش می‌یابد. هورمون GH با اتصال به گیرنده‌های روی سطح سلول‌های هدف و به‌واسطه فعال‌سازی پروتیین G، لیپاز حساس به هورمون را فعال کرده و در متابولیسم لیپیدها شرکت می‌کند که تعامل بین این مسیرها باعث مهار سنتز لیپید و کاهش تجمع TG می‌شود. گیرنده‌های آن در انواع بافت‌ها وجود دارد، اما بیشتر گیرنده‌ها از کبد منشأ می‌گیرند.^{۴۱} از این‌رو به‌نظر می‌رسد، تجمع تمرین و تزریق هورمون GH می‌تواند بر افزایش مقاومت به انسولین ناشی از این پپتید غلبه کند و تأثیرات مطلوبی بر سطوح آنزیم‌های کبدی داشته باشد، با این حال برای اظهار در مورد تأثیرات هورمون رشد نیاز به مطالعات بیشتری است.

از جمله نتایج تحقیق حاضر کاهش معنادار شاخص HOMA-IR

محرکی قوی برای فعال‌سازی سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن محسوب می‌شود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اگرچه فعالیت ورزشی سبب افزایش پراکسیداسیون لیپید می‌شود، همزمان این نوع شدت سبب فعال‌سازی سیستم آنتی‌اکسیدانی می‌شود که می‌تواند منجر به سرکوب کاتالیک‌های گونه‌های فعال اکسیژن شود و با جلوگیری از آسیب اکسیدانی به‌وسیله چاپرون‌ها (Chaperones) از عضله، قلب و کبد محافظت کند.^{۳۴} یافته‌های پژوهش حاضر در خصوص نسبت ALT/AST نشان داد این نسبت در هر دو گروه HIIT و GH-HIIT در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری به‌همراه داشت، که با یافته‌های Khaleghzade, Huang و همکارانشان همسو بود.^{۳۷,۳۸} آنزیم‌های سیتوپلاسمی ALT و AST نشانگرهای اصلی آسیب سلول کبدی می‌باشند. زمانی که میزان خون‌رسانی به بافت کبد دچار اختلال می‌شود یا به عبارت دیگر سلول کبدی دچار آسیب می‌شود سلول دچار اختلال مواد می‌شود، به‌طوری‌که آنزیم‌ها به بیرون می‌ریزند و در پلاسما زیاد می‌شوند یعنی میزان آنزیم‌های پلاسمایی کبد سریعاً افزایش می‌یابد. آنزیم AST علاوه بر کبد در برخی از اعضای مانند قلب، عضله، کلیه، پانکراس و گلبول‌های قرمز وجود دارد درحالی‌که آنزیم ALT عمدتاً در کبد وجود دارد. دلایلی برای بالا بودن سطوح آنزیم کبدی در مطالعات ناهمخوان می‌توان نام برد که عبارتند از: ۱- چون AST علاوه بر کبد در دیگر ارگان‌ها مثل قلب، عضله، پانکراس، کلیه و گلبول‌های قرمز وجود دارد، این امکان وجود دارد در حین فعالیت از دیگر ارگان‌ها آزاد شود و همین مسئله باعث افزایش این آنزیم در پلاسمای خون می‌شود. ۲- نیمه عمر آنزیم‌ها می‌باشد، چرا که آنزیم AST نیمه عمر حدود ۱۷ ساعت در حالی‌که ALT حدود ۴۲ ساعت دارد. ۳- تغییرات روزبه‌روز آنزیم‌ها است، چرا که آنزیم AST ۱۰٪-۳۰٪ ALT است و دلیل تغییرات بیشتر آنزیم ALT آن است که تغییرات روزانه فراوانی را نشان می‌دهد، به‌طوری‌که نتایج بعدازظهر ۴۵٪ بیشتر از اول صبح است. ۴- همچنین عواملی چون نوع رژیم غذایی متفاوت هر نمونه، نوع و تأثیرگذاری متفاوت فعالیت ورزشی، واکنش متفاوت نمونه‌ها نسبت به القای کبد چرب و مصرف هرگونه مکمل، هورمون درمانی یا هر نوع مصرف دارویی در حین انجام پروتکل تمرینی می‌تواند بر سایر ارگان‌های آزادکننده این آنزیم‌ها موثر باشد. بنابراین این دلایل باعث می‌شود افزایش مقدار این آنزیم‌ها در پلاسما به‌دنبال انجام هر

قرار گرفته بودند، گزارش شد پس از ۲۴ ماه تزریق هورمون رشد، تغییرات شاخص HOMA-IR علیرغم افزایش نسبی در سطح معناداری نبود. این در حالی است که فاکتورهای کبدی مرتبط با NAFLD کاهش قابل ملاحظه‌ای داشت، در توجیه این یافته‌های مختلف می‌توان به این موضوع اشاره کرد که در پژوهش حاضر و هلی جامعه مدنظر در حال انجام فعالیت ورزشی بوده و احتمالاً تزریق مازاد پپتید سوماتروپین باعث ایجاد این نتایج شده است چرا که طبق مطالعات، فعالیت ورزشی به تنهایی می‌تواند محرک GH باشد.^{۴۶} تزریق این هورمون می‌تواند آثار مضاعف ایجاد نماید، در حالی که ماسوموتو بر روی بیماران با نقص ترشح GH مطالعه کرده بود و لذا جبران آگزوژن این هورمون تأثیرات منفی آن بر شاخص HOMA-IR را دستخوش تغییر قرار نداد. نتایج در خصوص نسبت LDL/HDL فقط در گروه HIIT در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری به همراه داشت که با مطالعه Mogharnasi, Sanij Khani و همکارانشان همسو بود.^{۴۸,۴۷} Mogharnasi و همکاران، تأثیر تمرینات تناوبی شدید و بی‌تمرینی متعاقب آن بر تغییرات نیمرخ لپیدی موش را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد تمرینات تناوبی شدید، احتمالاً با کاهش معنادار عوامل خطرزای قلبی-عروقی LDL-C, TG, RF و نسبت LDL/HDL می‌تواند نقش موثری در ارتقای وضعیت سلامتی و تندرستی افراد داشته باشد و افزایش این شاخص‌ها در نتیجه بی‌تمرینی می‌تواند بیانگر این باشد که فواید مطلوب ناشی از تمرین، با توقف و ترک تمرین از بین رفته و احتمال خطر بیماری‌های قلبی-عروقی که در پی آن منجر به بیماری‌های متابولیکی نظیر کبد چرب، افزایش می‌یابد.^{۴۷}

باتوجه به نتایج مطالعات انجام گرفته تمرینات تناوبی شدید بیان ژن‌های تخریب‌شده درگیر در بتا اکسیداسیون (PPARA, CPT1a و HAD) و لپوژنز (ACC1, SREBP1 و FAS) در اثر رژیم غذایی چرب را بازسازی می‌کند و سبب بهبود نیمرخ لپیدی می‌شود با این حال داشتن مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز می‌باشد تا ابهامات صورت گرفته رفع شود. بنابراین با توجه به یافته‌های موجود نشان می‌دهد با در نظر گرفتن شدت فعالیت ورزشی مناسب از طریق افزایش فعالیت آنزیم لپوپروتئین لپاز موجب کاهش تری‌گلیسرید و تبدیل VLDL به HDL منجر شده و در نهایت مقدار HDL افزایش یافته است. همچنین به نظر می‌رسد فعالیت تناوبی شدید به افزایش

در گروه HIIT بود، که با تحقیقات Khorasani, Sini و همکارانشان همسو می‌باشد.^{۴۲,۴۱} در مطالعه Sini و همکاران، که تأثیر ورزش متناوب شدید بر شاخص مقاومت به انسولین موش‌های صحرايي مبتلا به کبد چرب مورد بررسی قرار گرفت، نشان داد پروتکل تمرینی HIIT سبب بهبود مقاومت به انسولین در بیماران NAFLD می‌شود.^{۴۱}

مقاومت به انسولین در استاتوز و پیشرفت آن به اشکال پیشرفته‌تر بیماری مانند استاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) نقش مهمی دارد که آن را اصلی‌ترین مکانیسم پاتوژنیک بیماری NAFLD می‌کند. به‌طورکلی مسیر پیام‌دهی انسولین شامل دو مسیر متابولیک و غیرمتابولیک می‌باشد در مسیر غیرمتابولیک، با فعال‌شدن میانجی‌گرهایی که در نهایت وارد هسته می‌شوند، بیان بعضی از ژن‌ها رخ می‌دهد. اما مسیر متابولیک از طرفی سبب تحریک مسیرهای آنابولیس مثل لپوژنز و گلیکوژنز شده و از طرف دیگر قرارگیری GLUT4 در غشا را تسهیل می‌بخشد که نهایتاً منجر به ورود و ذخیره گلوکز در سلول‌های هدف انسولین می‌شود. فعالیت ورزشی به واسطه کاهش انباشتگی تری‌گلیسرید درون سلولی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، فعالیت و عملکرد انسولین را بهبود و ارتقا می‌دهد.^{۴۳} از جمله مکانیزم‌های دخیل در افزایش عملکرد انسولین پس از انجام فعالیت ورزشی می‌توان به مواردی چون؛ افزایش پیام‌رسانی پیش‌گیرنده‌های انسولین، GLUT4، فعالیت گلیکوژن سنتتاز، هگزوکیناز، کاهش آزادسازی و افزایش پاک شدن اسیدهای چرب آزاد، افزایش رهایی گلوکز از خون به عضله به‌علت افزایش مویرگ‌های عضله و تغییرات در ترکیب عضله برای افزایش برداشت گلوکز اشاره کرد.^{۴۴} از طرفی مقادیر HOMA در گروه H-GH در مقایسه با گروه کنترل افزایش ناچیز به همراه داشت که در سطح معناداری نبود، ولی تفاوت بین گروهی این شاخص بین گروه H و H-GH معنادار بود ($P=0.03$). با یافته‌های Healy و همکاران همسو و با Matsumoto و همکاران در تضاد بود.^{۴۶,۴۵} Healy و همکاران، تأثیر چهار هفته تمرین استقامتی و تزریق دوزهای بالای هورمون رشد را در ورزشکاران مرد زنده استقامتی مورد سنجش قرار دادند، نتایج آنها حاکی از افزایش معنادار سطوح انسولین ناشتایی و HOMA-IR پس از هفته‌های اول و چهارم بود.^{۴۵} در مطالعه Matsumoto و همکاران که بیماران مبتلا به کبد چرب و دارای کمبود ترشح GH تحت درمان

مطلوب نباشد. این طور به نظر می‌رسد که به احتمال زیاد، عملکرد مقاومت به انسولین در آپوتوز نسبت به احیای مسیرهای اکسیداسیون چربی کبدی موش‌ها غالب است، این در حالی است که در گروه H-GH علیرغم عدم بهبود شاخص مقاومت به انسولین، نسبت ALT/AST و دیگر شاخص‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو بهبود یافت. با این حال برای اظهار نظر دقیق و جامع نیاز به تحقیقات بیشتر می‌باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل (بخشی از) پایان‌نامه تحت عنوان "تأثیر تمرین تناوبی شدید و تزریق هورمون رشد بر PGC1 α میتوکندریایی قلبی و برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو موش‌های سوری مبتلا به آسیب کبدی" در مقطع دکترای تخصصی در سال ۱۴۰۱ و کد اخلاق IR.UM.REC.1401.016 می‌باشد که با حمایت دانشگاه فردوسی مشهد اجرا شده است.

میزان هورمون‌های کاتکولامینی و هورمون رشد منجر شده است که این هورمون‌ها نیز می‌توانند سطح لیپولیز را افزایش دهند در نتیجه سبب کاهش نسبت LDL/HDL می‌شود.^{۴۸} HDL عامل مهمی در انتقال کلسترول دارد و افزایش میزان آن تحت تاثیر مقدار و شدت انجام فعالیت ورزشی مداوم می‌باشد بنابراین افزایش HDL منجر به کاهش تری‌گلیسرید و جلوگیری از رسوب کلسترول به داخل عروق به‌ویژه عروق نزدیک به کبد می‌شود.^{۴۹} در مجموع نتایج پژوهش ما نشان داد که تاثیر فعالیت تناوبی شدید بدون تزریق GH در بهبود نشانگرهای NAFLD مانند ALT/AST و شاخص‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو همچون SOD و MDA در نمونه‌های حیوانی بیشتر و مفیدتر می‌باشد، چه بسا تاثیر تزریق هورمون رشد می‌تواند بر برخی از شاخص‌های مرتبط با این آسیب همچون شاخص مقاومت به انسولین

References

- Moore MP, Cunningham RP, Meers GM, Johnson SA, Wheeler AA, Ganga RR, et al. Compromised hepatic mitochondrial fatty acid oxidation and reduced markers of mitochondrial turnover in human NAFLD. *Hepatology* 2022;76(5):1452-65.
- Grattagliano I, Di Ciaula A, Baj J, Molina-Molina E, Shanmugam H, Garruti G, et al. Protocols for mitochondria as the target of pharmacological therapy in the context of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Mitochondrial Regulation: Methods and Protocols* 2021:201-46.
- Missikpode C, Kramer H, Cotler SJ, Durazo-Arvizu R, Lash JP, Kallwitz E, et al. Association of elevated serum aminotransferase levels with chronic kidney disease measures: hispanic community health study/study of latinos. *BMC nephrology* 2021;22(1):1-11.
- Wang Y, Wu J, Shi A. Literature Review on the Use of Herbal Extracts in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 2022;22(11):1123-45.
- Nikroo H, Nematy M, Sima He, Hosseini A, Rad MM, Ismailzadeh A, et al. Therapeutic Effects of Aerobic Exercise and Low-calorie Diet on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Govareh* 2013;17:53-245.[Persian]
- Longo M, Meroni M, Paolini E, Macchi C, Dongiovanni P. Mitochondrial dynamics and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): new perspectives for a fairy-tale ending? *Metabolism* 2021;117:154708.
- Kumar PR, Saad M, Hellmich C, Mistry JJ, Moore JA, Conway S, et al. PGC-1 α induced mitochondrial biogenesis in stromal cells underpins mitochondrial transfer to melanoma. *British Journal of Cancer* 2022:1-10.
- Elkiki SM, Mansour HH, Anis LM, Gabr HM, Kamal MM. Evaluation of aromatase inhibitor on radiation induced pulmonary fibrosis via TGF- β /Smad 3 and TGF- β /PDGF pathways in rats. *Toxicology Mechanisms and Methods* 2021;31(7):538-45.
- Sanginetto M, Bukke VN, Bellanti F, Tamborra R, Moola A, Duda L, et al. A novel nutraceuticals mixture improves liver steatosis by preventing oxidative stress and mitochondrial dysfunction in a NAFLD model. *Nutrients* 2021;13(2):652.
- Ullah H, Di Minno A, Santarcangelo C, Khan H, Daglia M. Improvement of oxidative stress and mitochondrial dysfunction by β -caryophyllene: a focus on the nervous system. *Antioxidants* 2021;10(4):546.
- Karkucinska-Wieckowska A, Simoes IC, Kalinowski P, Lebedzinska-Arciszewska M, Zieniewicz K, Milkiewicz P, et al. Mitochondria, oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: A complex relationship. *European journal of clinical investigation* 2022;52(3):e13622.
- Durand M, Coué M, Croyal M, Moyon T, Tesse A, Atger F, et al. Changes in key mitochondrial lipids accompany mitochondrial dysfunction and oxidative stress in NAFLD. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2021:2021.
- Dai X, Kuang Q, Sun Y, Xu M, Zhu L, Ge C, et al. Fisetin represses oxidative stress and mitochondrial dysfunction in NAFLD through suppressing GRP78-mediated endoplasmic reticulum (ER) stress. *Journal of Functional Foods* 2022;90:104954.
- Amor AJ, Perea V. Dyslipidemia in nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2019;26(2):103-8.
- Bode D, Rolim NP, Guthof T, Hegemann N, Wakula P, Primessnig U, et al. Effects of different exercise modalities on cardiac dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure* 2021;8(3):1806-18.
- Huang Q, Xu H, Wang X, Mao J, Yu B, Zhu Y, et al. Relationship between growth hormone deficiency and nonalcoholic fatty liver disease in patients with pituitary stalk interruption syndrome. *Clinical Endocrinology* 2022.
- Lefebvre P, Staels B. Hepatic sexual dimorphism—implications for non-alcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Endocrinology* 2021;17(11):662-70.
- Kaltenecker D, Themanns M, Mueller KM, Spirk K, Suske T, Merkel O, et al. Hepatic growth hormone-JAK2-STAT5 signalling: metabolic function, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma progression. *Cytokine* 2018.
- Tu LN, Showalter MR, Cajka T, Fan S, Pillai VV, Fiehn O, et al. Metabolomic characteristics of cholesterol-induced non-obese nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Scientific reports* 2017;7(1):6120.
- Berenjeian Tabrizi H, Mirdar S, Moghanibashi MM, Ansari Pirsaraei Z. The Effect of High-Intensity Interval Training on

- Mitochondrial Biogenesis of Lung Tissue. *Journal of Advanced Biomedical Sciences* 2016;6(4):522-9.
21. Heffernan M, Summers RJ, Thorburn A, Ogru E, Gianello R, Jiang W-J, et al. The Effects of Human GH and Its Lipolytic Fragment (AOD9604) on Lipid Metabolism Following Chronic Treatment in Obese Mice and β 3-AR Knock-Out Mice. *Endocrinology* 2001;142(12):5182-9.
 22. Wang B, Zhou R, Wang Y, Liu X, Shou X, Yang Y, et al. Effect of high-intensity interval training on cardiac structure and function in rats with acute myocardial infarct. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020;131:110690.
 23. Ghahramani M, Karbalaieifar S. A comparison of the effect of eight weeks of high intensity interval training on PGC-1 α gene expression levels in the slow twitch (ST) and fast twitch (FT) muscles of rats with myocardial infarction. *Journal of Basic Research in Medical Sciences* 2019;6(4):45-51. [Persian]
 24. Fayyazi S, Naghibi S, Asad M. The effect of eight weeks of high intensity interval training and moderate continuous training on PGC-1 α and ERR α gene expression in subcutaneous adipose tissue of male rats. *Razi Journal of Medical Sciences* 2021;28(5):104-15. [Persian]
 25. Zhang Z, Li X, Zhang J, Du J, Zhang Q, Ge Z, et al. Chrono-Aerobic Exercise Optimizes Metabolic State in DB/DB Mice through CLOCK-Mitophagy-Apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23(16):9308.
 26. Tabari E, Mohebbi H, Karimi P, Moghaddami K, Khalafi M. the effects of interval training intensity on skeletal muscle pgc-1 α in type2 diabetic male rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders* 2019;18(4):179-88. [Persian]
 27. Nabilpour M, eSifi-Skishahr F, PourRahim A. the effect of high-intensity interval training with sodium citrate on the expression of pgc-1 α and nrf2 in soleus muscle of rats. *Studies in Medical Sciences* 2023;34(6):299-307.
 28. Fayyazi S, Naghibi S, Joneydi MS, Asad M. The effect of eight weeks of high intensity interval training and moderate continuous training on PC-1 α and ERR α gene expression in subcutaneous adipose tissue of male rats. *Brazil Journal of Medical Sciences* 2021;28(5):104-15. [Persian]
 29. Samadi A, Shemshaki A, Radaei Z. The Effect of Eight-Week Sprint Interval Training (SIT) on Oxidative/Antioxidant Status in Cardiac Tissue of Male Wistar Rats Under A High-Calorie High-Salt Diet. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology* 2022;9(2):112-22. [Persian]
 30. Nameni F, Aliakbar Alavi R. The Effect of Hydroethanolic Extract of Pomegranate Peels and High-intense Interval Training on C-reactive Protein, Catalase and Superoxide Dismutase in Rats. *Internal Medicine Today* 2021;27(2):182-97. [Persian]
 31. Yosefian M, Taghian F, Sharifi G, Hosseini SA. Effect of eight weeks of high intensity interval training with and without caloric restriction on oxidative stress in the heart tissue of high-fat diet rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport* 2021;9(19):90-100.
 32. Bagheri A, Hematfar A, Roobahani M, Behpour N. The effect of exercise pre-conditioning with intense intermittent training on MDA, SOD and GPX of cardiac tissue following induction of acute myocardial infarction in male rats. *Scientific magazine Yafte* 2021;22(4):146-61.
 33. Soheili B, Hoseini SA, Hematfar A. Effect of High-intensity Interval Training and Genistein on Antioxidant Capacity in the Heart Tissue of Elderly Rats. *Yafteh* 2023;25(2):85-93.
 34. Soori R, Gerami M, Pomemati P, Eskandari A. Effect of high intensity interval training and continus training on antioxidant enzymes in the heart of the old rats. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 2019;21(2):26-31. [Persian]
 35. Arab JP, Hernández-Rocha C, Morales C, Vargas JI, Solís N, Pizarro M, et al. Fragmento sérico de citoqueratina-18 como marcador no invasivo de esteatohepatitis no alcohólica en población chilena. *Gastroenterología y Hepatología* 2017;40(6):388-94.
 36. Huang K-C, Wu W-T, Yang F-L, Chiu Y-H, Peng T-C, Hsu B-G, et al. Effects of freshwater clam extract supplementation on time to exhaustion, muscle damage, pro/anti-inflammatory cytokines, and liver injury in rats after exhaustive exercise. *Molecules* 2013;18(4):3825-38.
 37. Khaleghzadeh H, Afzalpour ME, Ahmadi MM, Nematy M, Sardar MA. Effect of high intensity interval training along with Oligopin supplementation on some inflammatory indices and liver enzymes in obese male Wistar rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity Medicine* 2020;17:100177.
 38. mirzaeyan E, Roobayani M, Shirvani H. The Effect of a Period of High-intensity Interval Training on the Expression of Plasma Levels of AASand ALT Enzymes in the Cardiac Tissue of WiWistariaats with Fatty Liver. *Animal Biology Quarterly* 2023;15(3):205-15.
 39. Galedari M, Kaki A. The effect of 12 weeks high intensity interval training and resistance training on liver fat, liver enzymes and insulin resistance in men with nonalcoholic fatty liver. *Jundishapur Scientific Medical Journal* 2017;16(5):493-503. [Persian]
 40. Guo S, Zheng J, Li G. Effects of growth hormone on lipid metabolism and sexual development in pubertal obese male rats. *Open Life Sciences* 2022;17(1):1531-40.
 41. Sini ZK, Afzalpour ME, Ahmadi MM, Sardar MA, Khaleghzadeh H, Gorgani-Firuzjaee S, et al. Comparison of the effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on indices of liver and muscle tissue in high-fat diet-induced male rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Egyptian Liver Journal* 2022;12(1):63.
 42. Khorasani-Toroghi T, Yaghoubi A. Effect of High Intensity Interval Training and Portulaca Oleracea Supplement on Changes in Fetuin A Level and Insulin Resistance in Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2022;32(212):29-41.
 43. Baharloo S, Taghiyan F, Hedayati M. Effect of aerobic exercise on glucose, insulin and insulin resistance in subclinical hypothyroidism overweight-obese women. *Razi Journal of Medical Sciences* 2014;21(125):75-84.
 44. Grace A, Chan E, Giallauria F, Graham PL, Smart NA. Clinical outcomes and glycaemic responses to different aerobic exercise training intensities in type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology* 2017;16:1-10.
 45. Healy M, Gibney J, Russell-Jones D, Pentecost C, Croos P, Sonksen P, et al. High dose growth hormone exerts an anabolic effect at rest and during exercise in endurance-trained athletes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;88(11):5221-6.
 46. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando H, Suda K, et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. *Growth Hormone & IGF Research* 2014;24(5):174-9.
 47. Moghamasi M. The effect of intense intermittent training and subsequent non-training on lipid profile changes. *international journal of basic science in medicine* 2011;3(3):31-43. [Persian]
 48. Elham Khani Sanij KE, Ebrahim Rezvani , Hossein Azizian The effect of 8 weeks of high-intensity interval training on vascular calcification index in mice with type 2 diabetes. *Sports Biology Journal* 2021;13(4):473-88. [Persian]
 49. Tondpa Khaghani B, Dehkhoda MR, Amani Shalamzari S. Improvement of aerobic power and health status in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease with high intensity interval training. *Payavard Salamat* 2019;13(1):71-80.

The effect of high-intensity interval training on cardiac mitochondria PGC1 α and some oxidative stress indices in mice with liver damage

Maryam Mokhtari Ph.D.
Seyyed Reza Attarzadeh
Hosseini Ph.D.*
Nahid Bijeh Ph.D.
Mohammad Mosaferi Ziaaldini
Ph.D.

Department of Exercise Physiology,
Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi
University of Mashhad, Mashhad,
Mashhad, Iran.

* Corresponding author: Faculty of Sport
Sciences, Ferdowsi University of
Mashhad, Mashhad, Iran.
Tel: +98-51-38803465
E-mail: attarzadeh@um.ac.ir

Abstract

Received: 20 Dec. 2023 Revised: 27 Dec. 2023 Accepted: 12 Feb. 2024 Available online: 20 Feb. 2024

Background: Fatty liver disease is the most common cause of chronic liver diseases in the world, which can cause cardiovascular diseases, so this research aims to scrutiny a period of intense intermittent sports activity and growth hormone perfuse on cardiac mitochondrial PGC1 α and some indicators of oxidative stress in mice with liver damage.

Methods: The present research was conducted from September 2022 to March 2023 in the specialized physical training laboratory of Ferdowsi University of Mashhad. The statistical population was twenty one adult male Syrian mice with an average weight of twenty three grams. The sports activity protocol was adopted for fifty-six days using the special video recorder for rodents. The intense interval training program was carried out in the form of ten one-minute repetitions and two-minute active rest, so that the total daily training time for each person was thirty minutes. The vaccination protocol includes the daily vaccination of somatropin injected intraperitoneally.

Results: The PGC1 α levels were significantly higher in both the HIIT (P=0.02) and H-GH (P=0.03) groups collationed to the witness team. Moreover, the levels of SOD were considerably increased, in both the HIIT (P=0.05) and H-GH (P=0.005) team s compared to the witness team. Moreover, the levels of MDA were considerably decreased, in both the HIIT (P=0.007) and H-GH (P=0.04) teams compared to the witness team. The decrease in insulin resistance was significant only in the HIIT (P=0.05) team compared to the witness team and slightly increased in the H-GH (P=0.36) team but was not considered. The difference between HIIT and H-GH team (P=0.03) was also significant. The proportion of ALT/AST in both HIIT (P=0.02) and H-GH (P=0.03) teams had a significant decrease compared to the witness team. LDL/HDL proportion evidenced considered decrement at just in the HIIT team (P=0.01).

Conclusion: Intense intermittent sports activity was able to produce a more optimal response compared to GH peptide in improving NAFLD-related indices. Injection of this hormone single may have adverse outcomes on some indexes of this abnormality.

Keywords: enzymes, growth hormone, high-intensity interval training, lipid droplet associated proteins, oxidative stress, PPARGC1A protein, superoxide dismutase-1.