JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2021.27120.1344

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال هشتم، شماره اول ؛

بهار و تابستان ۱٤۰۰؛ صفحات ۲۱-۲۷

مقاله پژوهشی

تاثیر تمرین با شدت‌های مختلف بر شاخص منتخب آپوپتوزی در بافت کبد رت‌های نر نژاد ویستار

سودابه قنبری*[۱] ، علی اصغر رواسی[۲]، محمد شریعت زاده جنیدی[۳]

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۲۵

چکیده

هدف: کبد یکی از اندام‌های حیاتی بدن است که نقش بسیار مهمی در متابولیسم مواد، سم زدایی داروها و دفع مواد مضر از بدن دارد و نارسایی‌های کبدی به عنوان یکی از خطرات جدی سلامتی بشر محسوب می‌شوند. آپوپتوز یکی از ویژگی‌های برجسته بیماری‌های کبد است. پیشرفت بیماری کبد تحت تاثیر تعادل بین توانایی-های آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی قرار دارد. هدف پژوهش کنونی، بررسی تغییرات شاخص منتخب آپوپتوز در بافت کبد رت‌های نر ویستار ناشی از انجام سه پروتکل تمرین ورزشی بود. **روش شناسی:** در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر رت (۸ هفته‌ای) به طور تصادفی به چهار گروه هشت تایی کنترل، تمرین هوازی با شدت متوسط، هوازی پرشدت و تمرین هوازی تناوبی پرشدت تقسیم شدند. مدت تمرینات هشت هفته، پنج جلسه در هفته بود. ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، نمونه‌های بافت بطن کبد استخراج شد و در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد تا زمان آزمایش نگهداری شد. برای آزمون فرضیه‌های پژوهش از آزمون ANOVA یک طرفه و برای مقایسه بین گروهی از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که نسبت به گروه کنترل، بیان ژن p21 در هر سه گروه تمرین هوازی با شدت متوسط، هوازی پرشدت و تمرین هوازی تناوبی پرشدت به طور معنی‌داری کاهش یافته است (P≤۰/۰۰۱)، به طوری به ترتیب به میزان ۰/۰۰۱۸ واحد، ۰/۰۰۱۷ واحد و ۰/۰۰۱ واحد نسبت به گروه کنترل کاهش داشته است. **نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد پروتکل‌های ورزشی پژوهش کنونی اثرات یکسانی برکاهش بیان ژن p21 در بافت کبد دارند. بنابراین، می‌تواند به عنوان یک سازوکار پیشگیرانه جهت جلوگیری و یا کاهش آپوپتوز بافت کبدی مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: بیان ژن، بافت کبد، آپوپتوز، پروتئین p21

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

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش کاربردی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور کرج، البرز، ایران (نویسنده مسئول) : (soodabeh_ghanbari@yahoo.com)

۲. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۳. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران، تهران.

نحوه ارجاع: سودابه قنبری، علی اصغر رواسی، محمد شریعت‌زاده جنیدی. تاثیر تمرین با شدت‌های مختلف بر شاخص منتخب آپوپتوزی در بافت کبد رت های نر نژاد ویستار، مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش ۱۴۰۰؛ ۸(۱): ۲۷-۲۱.

DOR: https://dorl.net/dor/20.1001.1.26766507.1400.8.1.3.7

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2021.27120.1344

Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology
Volume 8, Number 1
Spring/summer 2020
21-27

Original Article

Effect of exercise with different intensities on the selected index of apoptosis in the liver tissue of male Wistar rats

Soodabeh Ghanbari[1*], Ali Asghar Ravasi[2], Mohamad Shariat Zadeh Joneydi[3]

Received 06 February 2021; Accepted 15 March 2021

Abstract

Aim: The liver is one of the vital organs of the body that plays a very important role in metabolism, detoxification of drug, excretion of harmful substances from the body, and liver failure is considered as one of the serious risks to human health. Apoptosis is one of those noticeable feature of liver disease. Liver disease increasing affected by the balance between apoptotic and anti-apoptotic abilities. The aim of the present study was to investigate the changes in the selected index of apoptosis the liver tissue of male Wistar rats resulting from three exercise training protocols. **Methods**: In This experimental study, Thirty-two rats (8 weeks) were divided into four groups of eight: control, Moderate Intensity Training (MIT), High Intensity training (HIT), High intensity interval training (HIIT). The training lasted eight weeks, five sessions per week. 24 hours after the last training session, liver ventricular tissue samples were extracted and stored at -80 ° C until the experiment. One-way ANOVA test was used to test the research hypotheses and Tukey post-hoc test was used for group comparison. **Results**: The results showed that compared to the control group, P21 gene expression was significantly reduced in all three groups of MIT, HIT and HIIT (P≤0/001) So that it has decreased by 0.0018 units, 0.0017 units and 0.001 units, respectively, compared to the control group. **Conclusions**: The results showed that the sports protocols of the current study have the same effects on reducing the expression of P21 gene in liver tissue. Therefore, it can be considered as a preventive mechanism to prevent or reduce liver apoptosis.

Keywords: gene expression, Liver tissue, apoptosis, Protein P21

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

1. Master of science Karaj Payame Noor University, Karaj, Alborz, Iran.(Corresponding author): soodabeh_ghanbari@yahoo.com

2. Professor Faculty of Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.

3. Assistant Professor Sport Science Research Institute of Iran, Tehran, Iran.

Cite as Soodabeh Ghanbari, Ali Asghar Ravasi, Mohammad Shariatzadeh Junidi. The effect of training with different intensities on the selected index of apoptosis in the liver tissue of male Wistar rats, *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2021; 8 (1): 21-27.

DOR: https://dorl.net/dor/20.1001.1.26766507.1400.8.1.3.7

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

مقدمه

کبد یک ارگان چند منظوره است که نقش مهمی در متابولیسم، بیوسنتز و دفع دارد. این فرایندها نیاز به انرژی دارند و کبد را به یک بافت بسیار هوازی و وابسته به اکسیژن تبدیل می کند. این فرایندها همچنین باعث آسیب پذیری کبد در برابر اکسیژن می شوند، مرگ و میر سلول های کبدی افزایش می یابد. با این حال، تقریبا بر خلاف هر اندام دیگر، کبد می تواند با از بین رفتن سلول حتی در برابر انبوه سلول ها با تکثیر سلولی بازسازی شود (۱). به دلیل عملکرد منحصر به فرد و موقعیت آناتومیکی، کبد در معرض انبوهی سموم و زنوبیوتیک[۱] ها از جمله داروها و الکل و همچنین در معرض عفونت توسط ویروس های هپاتوتروپیک قرار دارد و بنابراین به آسیب بافت بسیار حساس است. مرگ سلولی در کبد عمدتا توسط آپوپتوز یا نکروز اتفاق می افتد (۲). برای هر سلول یک دوره حیات و یک لحظه مرگ وجود دارد (۳). آپوپتوز یک فرایند طبیعی است که طی آن سلول به سمت مرگ پیش می رود و بدون آسیب به سلول ها و یا بافت های اطراف باعث حذف سلول های ناخواسته، آسیب دیده و یا خطرناک می گردد (۴). آپوپتوز نوعی از مرگ سلولی کاملا تنظیم شده است که برای رشد طبیعی ارگانیسم های چند سلولی ضروری است و در گردش سلول در بافت های بالغ سالم نقش دارد (۵). این سیستم حذف سلولی برای حفظ تعادل بافتی در دوران جنینی و دوران بلوغ لازم است و مهم تر از آن در بیماری های مختلف انسانی مثل سرطان، نارسایی قلبی، ایدز وآسیب کبدی نقش دارد (۶). مرگ سلولی یک الگوی بیولوژیکی اساسی است که تقریبا در هر شرایط بیماری کبدی نتایج و عواقب طولانی مدت را کنترل می کند. مرگ سلولی در بیماری های مزمن کبدی غالبا در میزان کمتری اتفاق می افتد اما منجر به تغییرات طولانی مدت در ساختار و عملکرد اندام ها می شود، که به گردش مزمن سلول های کبدی، جذب سلول های ایمنی و فعال شدن سلول های ستاره ای کبد کمک می کند. این پاسخ ها ی مرگ سلولی مزمن به ایجاد فیبروز کبدی، سیروز و سرطان کمک می کند (۷). کبد چرب غیر الکلی یکی از شایع ترین بیماری مزمن کبدی می باشد که شامل طیف وسیعی از اختلالات است که با رسوب چربی در هپاتوسیت ها ارتباط دارد و از کبد چرب تا فیبروز یا سیروز کبدی را در بر می گیرد (۸). افزایش تجمع چربی در سلول های بافت کبدی باعث بیان غیر طبیعی پروتئین P۵۳ و P۲۱ می شود (۹) که به صورت مزمن منجر به آپوپتوز سلول های کبدی شده که نهایتا با آسیب های جدی در بافت کبدی و مرگ بیمار همراه می باشد (۵). P۲۱ پروتئینی است که در انسان بوسیله ژن CDK N1A کد می شود. P۲۱ نوعی مهار کننده کیناز وابسته به سیکلین[۲](CDK) است که در نقاط تنظیمی G۱/S و G۲/M چرخه سلولی عمل می کند و مسئول توقف چرخه سلولی از دو طریق، وابسته به P۵۳ و مستقل از P۵۳، می باشد. در واقع بیان بالای P۲۱ موجب توقف سلول در فاز G۱ و G۲ و یا فاز S می شود (۱۰, ۱۱). عملکرد های بیولوژیکی P۲۱ هم در هسته سلول و هم در سیتوپلاسم صورت می گیرد (۱۲). بیان این پروتئین از دو طریق، تنظیمات در سطح رونویسی و تنظیمات پس از رونویسی تنظیم می شود. تنظیمات در سطح رونویسی نیز از دو مسیر وابسته به P۵۳ و مستقل از آن هدایت می شود. P۲۱ نوعی مهار کننده ی تکثیری است که نقش مهمی در مهار رشد و گسترش تومورها دارد پس نوعی ژن سرکوب کننده تومورها است. مطالعات نشان می دهد که این پروتئین با القاء توقف چرخه سلولی بعد از استرس می تواند سلول ها را از آپوپتوز القاء شده با استرس حفظ کند، پس نوعی انکوژن نیز می باشد (۱۰, ۱۱)، اما بیان آن بسته به بافت و شرایط سلولی، نشان می دهد که به عنوان سرکوبگر تومور یا به عنوان انکوژن عمل می کند (۱۳). P۲۱ به عنوان سرکوبگر تومور در نظر گرفته شده است، با این حال، حذف P۲۱ لزوما رشد تومور را تقویت نمی کند و یک عملکرد بالقوه به عنوان یک انکوژن نیز توصیف شده است. این فرضیات مبتنی بر مطالعات انسانی است زیرا نشان داده شده است که P۲۱ در حین التهاب و فیبروز در بیماری های مزمن کبدی تنظیم می شود، و بیان زیاد P۲۱ با کارسینوژنز کبدی در بیماران سیروز مرتبط است (۱۴). تعدادی از تحقیقات نشان داده است که P۲۱ نقش یک مهار کننده چرخه سلولی در کبد را بازی می کند. P۲۱ در کبد بالغ نرمال در سطوح بسیار کم بیان می شود (۱۵). در موش های مبتلا به کبد بزرگ شده به دلیل دستگاری در پروتئین های کنترل رشد، P۲۱ به طور قابل توجهی القا شده و تکثیر بیشتر را سرکوب می کند، نشان می دهد که ممکن است نقشی در تنظیم اندازه کبد داشته باشد (۱۶). به نظر می رسد بیان تغییر یافته P۲۱ باعث تغییر در بازسازی کبد انسان در طی ریتم شبانه روزی می شود (۱۷). افزایش بیان P۲۱ در کبد انسان یا جوندگان نیز ممکن است باعث اختلال در تکثیر کبدی در تنظیم کبد چرب، نارسایی حاد کبد، هپاتیت ویروسی و سیروز شود. بنابراین P۲۱ یک عامل مهم تکثیر کبدی است و بیان سطح بالای این پروتئین در بیماری های کبدی از تکثیر طبیعی این سلول جلوگیری می کند (۱۸). اخیرا، آپوپتوز مورد توجه بسیاری از دانشمندان ورزش قرار گرفته است زیرا شواهد نشان می دهد که مرگ سلولی آپوپتوز نیز با ورزش اتفاق می افتد. ورزش شدید چندین عامل را تعدیل می کند، که ممکن است آپوپتوز را در انواع مختلفی از بافت ها تغییر دهد (۵). تحقیقات نشان می دهد که یک جلسه فعالیت ورزشی شدید تا ۴۸ ساعت می تواند موجب تسریع در فرآیند آپوپتوز شود زیرا یک محرک پرقدرت مسیر داخلی، بالا رفتن استرس اکسایشی است که در فعالیت های ورزشی هوازی شدید رخ می دهد. این در حالی است که بر خلاف فعالیت ورزشی هوازی شدید، انجام تمرینات ورزشی با شدت متوسط و مداوم احتمالا موجب کاهش آپوپتوز در بافت های مختلف می شود (۱۹). تاثیر فعالیت ورزشی بر القا یا مهار آپوپتوز هنوز مورد تردید است. از آنجایی که کبد یکی از مهم ترین اندام هایی است که تحت تاثیر ورزش قرار می گیرد بنابراین ایجاب می کند با انجام مطالعات تکمیلی، تلاش برای تعیین تاثیر فعالیت بدنی بر آپوپتوز بافت کبد انجام شود. بنابراین هدف از انجام این پژوهش بررسی تاثیر سه شیوه تمرین هوازی با شدت متوسط[۳](MIT)، تمرین هوازی پرشدت[۴](HIT) و تمرین هوازی تناوبی پرشدت[۵](HIIT) بر بیان ژن P۲۱ در بافت کبد رت های نر نژاد ویستار بود.

روش پژوهش

جهت انجام پژوهش کنونی، ۳۲ سر رت سالم ۸ هفته ای با میانگین وزن بدن ۲۳۷±۳۳ گرم به عنوان نمونه تحقیق از انستیتو رازی خریداری شد و به طور تصادفی ساده به ۴ گروه ۸ تایی: کنترل ۸ هفته (8-week control)، تمرینMIT، تمرین HIT و تمرین HIIT تقسیم شدند (۲۰) و بر اساس کد اخلاقی شماره IR.PNU.REC .۱۳۹۸,۱۱۴ و ضمن رعایت پروتکل رفتار با حیوانات بر اساس اصول بیانیه هلسینکی، در گروه های چهارتایی درون قفس هایی از جنس پلی کربنات، در محیطی با میانگین دمای ۲۲±۱/۴درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۵±۴ درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، با

۱. Xenobiotic

Cyclin-dependent kinase[2.]

۳. Moderate-Intensity Training

۴.High-Intensity Training

۵. High-Intensity Interval Training

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. ابتدا به مدت ۲ هفته و ۵ جلسه در هفته آشنا سازی رت ها با تمرینات ورزشی به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۵ تا ۱۵ متر بر دقیقه انجام شد. پس از تقسیم بندی رت ها در گروه های تمرینی، توان هوازی میانگین رت های هر گروه، با آزمون فزاینده بر روی نوارگردان مطابق با پروتکل هویدال و همکاران (۲۱) و با پروتکل غیرمستقیم ارزیابی شد. ابتدا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد VO_{2max} انجام شد. سپس رت ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه به مدت ۲ دقیقه شروع به دویدن کردند، و هر ۲ دقیقه یک بار به میزان ۲ متر بر دقیقه تا سر حد واماندگی سرعت افزایش یافت. تمرینات به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته بر اساس دستورالعمل شروع شد. کلیه تمرینات در صبح و بر اساس ترتیب مشخص انجام شد. رت های گروه کنترل در هیچ گونه برنامه فعالیت ورزشی شرکت نکردند ولی برای ایجاد شرایط کاملا یکسان ۵ بار در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه برای سازگاری با محیط بر روی نوارگردان بی حرکت قرار داده شدند. پروتکل تمرین MIT شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن در ابتدا و انتهای جلسه تمرین و۳۷ دقیقه بدنه اصلی با شدت ۶۵ درصد VO_{2max} بود. تمرین در هفته آغازین با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و به مدت ۲۰ دقیقه دویدن شروع شد و به ۳۷ دقیقه در هفته ششم رسید که تا آخر هفته هشتم این مدت زمان در نظر گرفته شد. پروتکل HIT شامل دویدن در سرعت ۲۰ متر بر دقیقه در زمان ۴۰ دقیقه و با شیب فزآینده نوارگردان بود. تمرین شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن و ۳۰ دقیقه بدنه اصلی با شدت ۶۵ درصد VO_{2max} بود. شیب تردمیل در هفته اول صفر بوده و هر ۲ هفته ۲ درصد بر شیب افزوده شد تا در هفته هشتم به ۸ درصد رسید. در هفته اول تمرین با سرعت ۲۰ دقیقه دویدن شروع شد و به ۳۰ دقیقه در هفته ششم رسید که تا آخر هفته هشتم این مدت زمان در نظر گرفته شد (۲۲). پروتکل تمرین HIIT شامل ۴ تکرار تناوب شدید با زمان ۴ دقیقه دویدن با شدت ۹۰ تا ۱۰۰ درصد VO_{2max} و ۴ تکرار تناوب کم شدت با زمان ۳ دقیقه دویدن در ۵۰ تا۶۰ درصد VO_{2max} بود. در هفته اول تمرین با ۳ تکرار تناوب شدید و تناوب کم شدت به مدت ۲۱ دقیقه شروع شد و به ۴ تکرار به مدت ۲۸ دقیقه در هفته ششم رسید که تا آخر هفته هشتم این تکرار ها و زمان در نظر گرفته شد (۲۳). گروه کنترل همراه با ۳ گروه تمرینی پس از ۸ هفته تمرین و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ ساعت ناشتایی بافت برداری شدند. حیوانات با تزریق زایلازین و کتامین بیهوش شدند و برداشت کبد بلافاصله از درون قفسه سینه انجام شد. بافت نمونه هر حیوان بلافاصله در تیوب وارد محلول نیتروژن مایع شد و در دمای ۸۰- درجه فریز گردید. از روش RT.PCR جهت تعیین تغییرات بیان ژن P۲۱ استفاده شد. در پژوهش حاضر از آمار توصیفی برای طبقه بندی و تنظیم داده ها و تعیین شاخص مرکزی (میانگین) و شاخص پراکندگی (انحراف معیار) استفاده شد. در بخش آمار استنباطی جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیروویلک استفاده شد. جهت تعیین معنی دار بودن تفاوت بین متغییر ها در ۳ گروه یا بیشتر از آزمون آماری ANOVA یک سویه همراه با تست LSD درسطح ($P\leq۰/۰۵$) استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل های آماری از نرم افزار SPSS ۲۰ استفاده شد.

یافته‌ها

مشخصات توصیفی نمونه های پژوهش در جدول ۱ ارایه شده است. نتایج بدست آمده نشان داد که اختلاف معنی داری بین ۴ گروه پژوهش در مقادیر بیان ژن P۲۱ وجود دارد (جدول ۲، شکل۱). مقایسه بین گروهی با آزمون تعقیبی توکی انجام شد و نتایج نشان داد که اختلاف معنی داری میان گروه های MIT و HIT نسبت به گروه HIIT وجود ندارد (به ترتیب: P=۰/۱۷۱، P=۰/۲۳۱). همچنین تفاوت معنی داری بین گروه HIIT و کنترل مشاهده شد ($P\leq۰/۰۰۱$)، به طوری که در گروه HIIT به میزان ۰/۰۰۱ واحد کاهش داشته است. بررسی آزمون تعقیبی توکی در گروه های تمرینی نشان داد که اختلاف معنی داری در بیان ژن P۲۱ میان گروه های تمرینات ورزشی MIT و HIT وجود ندارد (P=۰/۰۸۸). از سویی دیگر اختلاف معنی داری در بیان ژن P۲۱ بین گروههای MIT و HIT نسبت به گروه کنترل وجود دارد ($P\leq۰/۰۰۱$)، به طوری که در گروه MIT به میزان ۰/۰۰۱۸ واحد و در گروه HIT به میزان ۰/۰۰۱۷ کاهش داشته است.

جدول ۱: مشخصات توصیفی نمونه های پژوهش

گروه	تعداد (سر)	سن (هفته)	وزن بدن (gr)	اکسیژن مصرفی بیشینه (ml/kg/min)
گروه کنترل ۸هفته	۸	۸	۳۱۲/۸±۲۵/۸	۴۷/۷±۳/۲
گروه تمرین MIT	۸	۸	۳۱۳/۷±۲۸/۶	۶۹/۱±۳/۵ *
گروه تمرین HIT	۸	۸	۳۱۰/۳±۳۱/۴	۶۴/۲±۴/۵ *
گروه تمرین HIIT	۸	۸	۲۹۵/۶±۲۷/۲	۶۵/۷±۶/۹ *

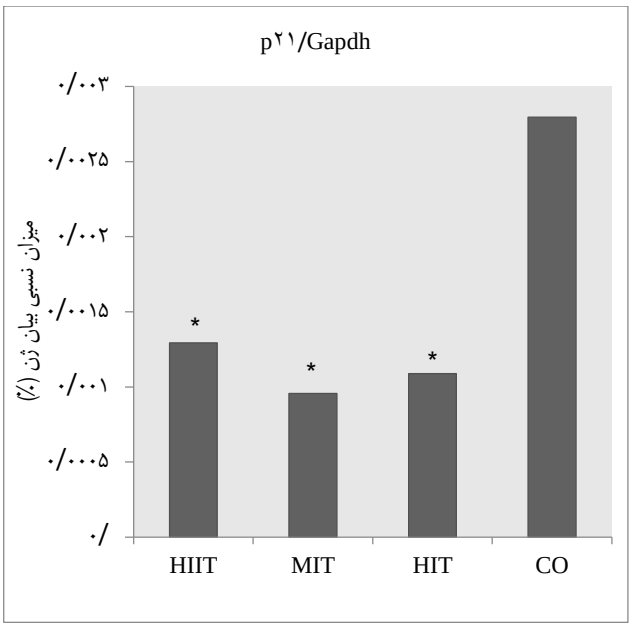
* نشانه اختلاف معنی دار با گروه کنترل ۸ هفته است

جدول ۲ : آزمون آماری تغییرات بیان ژن p21 در بافت کبد رت های نر ویستار

متغیر		بیان ژن P۲۱ (انحراف‌معیار ± میانگین)	آماره P
گروه	گروه کنترل	۰/۰۰۲۷۹۶±۰/۰۰۱۶۶۸	*۰/۰۰۲
	گروه تمرین MIT	۰/۰۰۰۹۵۵۶±۰/۰۰۰۸۵۹	
	گروه تمرین HIT	۰/۰۰۱۰۸۹±۰/۰۰۰۸۳	
	گروه تمرین HIIT	۰/۰۰۱۲۹۳±۰/۰۰۰۵۴۷۱	

* نشانه اختلاف معنی دار است

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University



شکل ۱: میزان نسبی بیان ژن P۲۱ نسبت به ژن مرجع (Gapdh) در بافت کبد رت های نر ویستار. * : نشانه اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل

بحث و نتیجه گیری

تجزیه و تحلیل یافته های پژوهش نشان داد که میزان بیان ژن P۲۱ در گروه های تمرینی MIT, HIIT, HIT کمتر از گروه کنترل بود واین تفاوت ها ازلحاظ آماری معنی دار بودند. این یافته مشابه با یافته های کوان و همکاران (۲۰۲۰)، هوانگ و همکاران (۲۰۱۳) بود، ولی با یافته های اصغری رکابداری کلایی و همکاران (۱۳۹۷) مشابه نبود (۲۴-۲۶).

کوان و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهش خود نشان دادند که افزایش اتوفاژی کبدی و ظرفیت آنتی اکسیدانی با تمرین استقامتی با سرکوب آپوپتوز همراه است. تمرینات به مدت ۵ روز (۶۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه) و شیب صفر درجه انجام شدند. کاهش بیان ژن P۲۱ و بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی و کاهش آپوپتوز مشاهده شد (۲۴). هوانگ و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که ۱۲ هفته (۵ جلسه در هفته، هر جلسه ۶۰ دقیقه) ورزش شنا به طور قابل توجهی باعث کاهش بیان ژن های P۲۱، P۵۳ و IL-۶ می شود (۲۵). اصغری رکابداری کلایی و همکاران (۱۳۹۷) بیان کردند که هشت هفته تمرینات ترکیبی کوتاه مدت باعث افزایش معنی داری در بیان ژن های P۲۱ و P۵۳ می شود (۲۶). نوع تمرین می تواند دلیلی بر تناقض یافته های این پژوهش با یافته های اصغری رکابداری کلایی و همکاران باشد. در این پژوهش از تمرینات HIT، MIT وHIIT استفاده شده در حالی که در تحقیق یاد شده از تمرینات ترکیبی کوتاه مدت استفاده شده است. در شرایط طبیعی، سوخت و ساز هوازی کبد با تولید ثابت پرواکسیدان هایی مانند ROS می باشد که تعادل را از راه مصرف آنها با سرعت مشابه توسط آنتی اکسیدان ها برقرار می کند. عدم تعادل در معادله ی پرواکسیدان / آنتی اکسیدان برای جانشینی پرواکسیدان ها فرضیه استرس اکسیداتیو را در کبد مطرح می نماید (۲۷). با افزایش شدت فعالیت بدنی به خصوص تمرینات شدید هوازی استرس اکسیداتیو و عدم کفایت سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی بروز می کند (۲۸). تنها تمرینات هوازی موجب تولید رادیکال آزاد نمی گردد، بلکه تمرینات بدنی شدید و طاقت فرسا نیز سبب تولید رادیکال های آزاد در بافت های بدن می شود (۲۹). به طور کلی فعالیت های ورزشی هوازی با القای آنزیم های ضد اکسایشی، سبب کاهش رادیکال های آزاد می شود (۳۰). از طرف دیگر تصور بر این است که انجام تمرینات شدید استقامتی (هوازی) باعث تولید و افزایش ROS می گردند (۳۱)، همچنین تولید ROS حین و به دنبال تمرینات بی هوازی ممکن است به واسطه مجموعه ای از راه های مختلف از جمله نشت الکترون صورت پذیرد (۳۲). سطح بالای ROS سبب شکسته شدن غشای خارجی و داخلی میتوکندری شده و در نتیجه منجر به رها شدن پروتئین سیتوکروم C از میتوکندری و فعال شدن آبشار و وقایع آپوپتوز می شود و بنابراین در فرآیند آپوپتوز ROS به عنوان یک میانجی عمل می کند (۳۳). اکسیژن مصرفی در پاسخ به فعالیت ورزشی استقامتی افزایش ۱۰ تا ۲۰ برابری نسبت به حالت استراحت دارد. در فیبرهای عضلانی منفرد میزان مصرف اکسیژن به دلیل افزایش جریان خون و اختلاف خون سرخرگی-سیاهرگی بسیار بیشتر است و به ۱۰۰ تا۲۰۰ برابر زمان استراحت می رسد از آنجا که ۲ تا ۵ درصد اکسیژن مصرفی به رادیکال های آزاد تبدیل می شود، افزایش مصرف اکسیژن منجر به افزایش انتقال الکترون از طریق زنجیره تنفسی و در نتیجه افزایش تولید رادیکال های آزاد و ROS می شود، بنابراین ROS می تواند منجر به آپوپتوز در میان سلول های سالم شود و می تواند التهاب را تحریک کند یا عملکرد های سلول را تغییر دهد (۳۴). آپوپتوز ناشی از ورزش در بافت های در معرض استرس های خاص ممکن است یک روند طبیعی باشد که برای از بین بردن سلول های آسیب دیده جزئی استفاده می شود. ورزش بیش از حد یا غیر عادی ممکن است باعث ایجاد آسیب مکانیکی قابل توجهی شود و به دنبال آن یک واکنش التهابی منجر به آپوپتوز شود (۵). نتایج مطالعات در مورد تاثیر تمرین بر آپوپتوز، متناقض است به طوری که پس از تمرین افزایش وکاهش و عدم تغییر معنی دار آپوپتوز گزارش شده است (۳۵)، اگر چه مکانیسم دقیق فعالیت ورزشی بر تنظیم مسیر آپوپتوزی بافت کبد به طور واضح مشخص نیست، اما اینکه چه ورزشی و یا چه نوع پروتکلی، سوالی است که پژوهشگران همیشه در پی کشف آن هستند. مطالعات نشان دادند که اثر فعالیت بدنی بر مسیر آپوپتوز هپاتوسیتی وابسته به نوع وشدت آن می باشد (۳۶). پس از ورزش های شدید، آسیب های ناشی از رادیکال های آزاد به طور مستقیم و آسیب های اکسایشی ناشی از آن به طور غیر مستقیم، در بسیاری از پژوهش ها گزارش شده است. ژنجون و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که تمرینات خسته کننده، منجر به آپوپتوز می شود (۳۷). همچنین تاس (۲۰۱۷) با بررسی اثر تمرین تردمیل بر میزان استرس اکسیداتیو در بافت کبد موش های صحرایی نشان داد که ورزش بیش از حد باعث افزایش استرس اکسیداتیو می شود و ظرفیت آنتی اکسیدانی کاهش می یابد (۳۸)، در مقابل فیلی و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند ورزش کوتاه مدت باعث کاهش مارکر های گردش دهنده آپوپتوز کبدی می شود که همسو با نتایج این پژوهش است (۳۹). پس از فعالیت ورزشی، تولید رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن اجتناب ناپذیر است و بدن با طراحی مکانیسم های دفاع آنتی اکسیدانی، اثرات زیان بار آنها را تا حدودی خنثی می نماید. اگر چه در صورت افزایش تولید رادیکال های آزاد، صدمات ناشی از آنها یا استرس اکسیداتیو افزایش می یابد، اما آنتی اکسیدان ها می توانند با مکانیسم هایی مختلفی مانند برداشت اکسیژن یا کاهش غلظت موضعی اکسیژن، برداشت گونه های فعال اکسیژن مانند سوپراکسیداز و هیدروژن پراکساید، اثرات مخرب رادیکال های آزاد را کاهش دهند. به نظر می رسد قرار گرفتن مداوم در معرض تمرینات بدنی، می تواند سازگاری های آنزیمی را که مسوولیت کاهش استرس اکسایشی را برعهده دارند، افزایش دهد (۴۰). همچنین تمرینات ورزشی هوازی منظم ظرفیت ضد اکسایشی بدن را تقویت می کند که بدین طریق ممکن

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

است آسیب سلولی در سطح سلول های کبدی را کاهش دهد (۴۱) لذا توصیه می گردد از تمرینات استقامتی با شدت متوسط برای حفاظت کبد استفاده شود. پژوهشگران در توجیه کاهش میزان آپوپتوز در اثر تمرین استقامتی با شدت متوسط معتقدند که NO در غلظت های فیزیولوژیکی به صورت معکوس سیتوکروم اکسیداز را مهار می کند. این پدیده منجر به هایپرپلاریزاسیون غشای میتوکندری می گردد و در نتیجه از آپوپتوز جلوگیری می شود (۴۲). همچنین تمرینات ورزشی استقامتی پروتئین های طرفدار آپوپتوز مانند P۵۳، P۲۱ و Bax را تنظیم می کند (۲۴). p۲۱ یک هدف پایین دست برای P۵۳ است و به طور مستقیم توسط P۵۳ کنترل می شود. P۵۳ با اتصال به پروموتور P۲۱ به طور مستقیم باعث بیان آن می شود. به این صورت در سرطان های انسانی غیر فعال شدن P۵۳ باعث کاهش سطح P۲۱ می شود (۴۳). از طرفی نشان داده شده است که تمرینات منظم ورزشی باعث کاهش استرس اکسیداتیو و بالا رفتن دفاع آنتی اکسیدانی بدن می شود. کاهش استرس اکسیداتیو در سلول ها، متعاقبا منجر به کاهش آسیب به DNA و سطوح پروتئین P۵۳ می شود (۴۴, ۴۵). از طرفی می دانیم P۲۱ به طور مستقیم توسط P۵۳ کنترل می شود، به نظر می رسد با کاهش سطح پروتئین P۵۳ و استرس اکسیداتیو در سلول سطوح پروتئین P۲۱ نیز کاهش یابد. با توجه به نتایج بدست آمده از پژوهش حاضر می توان نتیجه گرفت که تمرینات تمرینات ورزشی MIT، HIIT وHIT باعث کاهش بیان ژن P۲۱ می شود.

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات تمرینات ورزشیMIT، HIIT وHIT باعث کاهش بیان ژن P۲۱ می شود. از طرفی ثابت شده است که این ژن در فرایند آپوپتوز مشارکت دارند. بنابراین می توان نتیجه گرفت تمرینات ورزشی تغییرات مطلوبی بر آپوپتوز بافت کبد ایجاد می کند. این تاثیرات در هر سه روش تمرینات ورزشیMIT، HIIT وHIT مشاهده شد و تفاوت معنی داری بین سه روش تمرینی مشاهده نشد. بنابراین نتایج بدست آمده نشان دهنده نقش مثبت و تاثیر گذار تمرینات ورزشی MIT، HIIT و HIT در پیشگیری از بیماری های کبدی می باشد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله نویسندگان مراتب سپاس خویش را از همکاری کلیه کسانی که به نوعی در انجام مطالعه نقش داشته‌اند، اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

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

Reference

1. Malhi H, Gores GJ, Lemasters JJ. Apoptosis and necrosis in the liver: a tale of two deaths? Hepatology. 2006;43(S1):S31-S44.
2. Guicciardi ME, Malhi H, Mott JL, Gores GJ. Apoptosis and necrosis in the liver. Comprehensive Physiology. 2013;3(2):977-1010.
3. Porbak Z BK. An over view of apoptosis and its role on health and disease. Razi. 2003;11(4):20-8.
4. Shapiro GI, Harper JW. Anticancer drug targets: cell cycle and checkpoint control. The Journal of clinical investigation. 1999;104(12):1645-53.
5. Phaneuf S, Leeuwenburgh C. Apoptosis and exercise. Medicine and science in sports and exercise. 2001;33(3):393-6.
6. Farokhpour M EM. Molecular basis of Apoptosis. Razi. 2007;6(18):41-4.
7. Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2018;15(12):738-52.
8. Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. Archives of physiology and biochemistry. 2019;125(2):142-9.
9. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. Nature medicine. 2009;15(9):1082-7.
10. Gartel AL, Tyner AL. The role of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in apoptosis 1 supported in part by NIH grant R01 DK56283 (to ALT) for the p21 research and Campus Research Board and Illinois Department of Public Health Penny Severns Breast and Cervical Cancer grants (to ALG). 1. Molecular cancer therapeutics. 2002;1(8):639-49.
11. Blundell R. The biology of p21 Waf1/Cip1-review paper. 2006.
12. Gartel AL. The conflicting roles of the cdk inhibitor p21 (CIP1/WAF1) in apoptosis. Leukemia research. 2005;29(11):1237-8.
13. Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities. Nature Reviews Cancer. 2009;9(6):400-14.
14. Shiraki K, Wagayama H. Cytoplasmic p21 (WAF1/CIP1) expression in human hepatocellular carcinomas. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2006;26(8):1018-9.
15. Albrecht JH, Meyer AH, Hu MY. Regulation of cyclin-dependent kinase inhibitor p21WAF1/Cip1/Sdi1 gene expression in hepatic regeneration. Hepatology. 1997;25(3):557-63.
16. Mullany LK, Nelsen CJ, Hanse EA, Goggin MM, Anttila CK, Peterson M, et al. Akt-mediated liver growth promotes induction of cyclin E through a novel translational mechanism and a p21-mediated cell cycle arrest. Journal of Biological Chemistry. 2007;282(29):21244-52.
17. Gréchez-Cassiau A, Rayet B, Guillaumond F, Teboul M, Delaunay F. The circadian clock component BMAL1 is a critical regulator of p21WAF1/CIP1 expression and hepatocyte proliferation. Journal of Biological Chemistry. 2008;283(8):4535-42.
18. Brunt EM, Walsh SN, Hayashi PH, LaBundy J, Di Bisceglie AM. Hepatocyte senescence in end-stage chronic liver disease: a study of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in liver biopsies as a marker for progression to hepatocellular carcinoma. Liver international. 2007;27(5):662-71.
19. Siahkohian M, Asgharpour-Arshad M, Bolboli L, Jafari A, Hesari FS. Effect of 12-weeks aerobic training on some indices of skeletal muscle apoptosis in male rats.

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services. 2017;39(6):35-43.
20. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, Beckers PJ, Coeckelberghs E, Cornelissen VA, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study. International journal of cardiology. 2015;179:203-10.
21. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European Journal of Preventive Cardiology. 2007;14(6):753-60.
22. Deschenes M, Maresh C, Crivello J, Armstrong L, Kraemer W, Covault J. The effects of exercise training of different intensities on neuromuscular junction morphology. Journal of neurocytology. 1993;22(8):603-15.
23. Aparicio VA, Nebot E, Porres JM, Ortega FB, Heredia JM, López-Jurado M, et al. Effects of high-whey-protein intake and resistance training on renal, bone and metabolic parameters in rats. British Journal of Nutrition. 2011;105(6):836-45.
24. Kwon I, Song W, Jang Y, Choi MD, Vinci DM, Lee Y. Elevation of hepatic autophagy and antioxidative capacity by endurance exercise is associated with suppression of apoptosis in mice. Annals of hepatology. 2020;19(1):69-78.
25. Huang C-C, Chiang W-D, Huang W-C, Huang C-Y, Hsu M-C, Lin W-T. Hepatoprotective effects of swimming exercise against D-galactose-induced senescence rat model. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013;2013.
26. ASGHARI RM, BARARI A, ABDI A, HASRAK K. THE REVIEW OF SHORT-TERM CONCURRENT TRAINING ON EXPRESSION OF P53 AND P21 TUMOR SUPPRESSOR GENES IN MEN WITH PROSTATE CANCER. 2018.
27. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quiñones L, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. Clinical science. 2004;106(3):261-8.
28. Adams AK, Best TM. The role of antioxidants in exercise and disease prevention. The physician and sportsmedicine. 2002;30(5):37-44.
29. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine. 1999;222(3):283-92.
30. Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radical Biology and Medicine. 2008;44(2):153-9.
31. Margaritis I, Palazzetti S, Rousseau A-S, Richard M-J, Favier A. Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise-induced antioxidant response. Journal of the American College of Nutrition. 2003;22(2):147-56.
32. Sen C, Packer L, Hiinnincn O. Exercise and oxygen radical production by muscle. Handbook of oxidants and antioxidants in exercise. 2000:57.
33. Agarwal M, Murugan M, Sharma A, Rai R, Kamboj A, Sharma H, et al. Nanoparticles and its toxic effects: a review. Int. J. Curr. Microbiology and Applied Sciencesn 2013; 2(10):76-82.
34. Ghahremani Moghaddam M. The role of physical activity in oxidative damage and anti-oxidant status in elderly people: A review of mechanisms. Pathobiology Research. 2017;20(3):1-16.
35. Seo H, Park C-H, Choi S, Kim W, Jeon B-D, Ryu S. Effects of voluntary exercise on apoptosis and cortisol after chronic restraint stress in mice. Journal of exercise nutrition & biochemistry. 2016;20(3):16.
36. Yaghoobpour Yekani O, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi P. Effect of type of training on markers of hepatocyte apoptosis in rats fed with high fat diet. Yafteh. 2018;19(5):106-16.
37. Zhenjun T, Weixin X, Linong D. Effect of Exercise Training on Expression of NOS, Bcl-2 and Bax in Liver Tissue of Rats [J]. Journal of Chengdu Sport University. 2006;5:100-3.
38. TAŞ M. The effect of exercise treadmill of rat liver tissue. US-China Education Review A. 2017;7(1):58-62.
39. Fealy CE, Haus JM, Solomon TP, Pagadala M, Flask CA, McCullough AJ, et al. Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. Journal of Applied Physiology. 2012;113(1):1-6.
40. Dadban-Shahamat M, Dabidi-Roshan V, Farazmandfar T. The protective effect of 6 weeks of voluntary training on liver apoptosis induced by doxorubicin in aging model rats. Journal of Isfahan Medical School. 2018;36(465):14-21.
41. Lee S-D, Shyu W-C, Cheng I-S, Kuo C-H, Chan Y-S, Lin Y-M, et al. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2013;23(6):566-73.
42. MirdarHarijani S, Musavi N, Hamidian GR. Effect of endurance swimming training and silymarin treatment on changes in liver apoptotic index in pregnant rats exposed to cadmium. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences. 2015;13(8):705-14.
43. Abukhdeir AM, Park BH. P21 and p27: roles in carcinogenesis and drug resistance. Expert reviews in molecular medicine. 2008;10:e19.
44. Qi Z, He J, Zhang Y, Shao Y, Ding S. Exercise training attenuates oxidative stress and decreases p53 protein content in skeletal muscle of type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. Free Radical Biology and Medicine. 2011;50(7):794-800.
45. Wawrzyniak A, Górnicka M, Hamułka J, Gajewska M, Drywień M, Pierzynowska J, et al. α-Tocopherol, ascorbic acid, and β-carotene protect against oxidative stress but reveal no direct influence on p53 expression in rats subjected to stress. Nutrition research. 2013;33(10):868-75.

Copyright ©The authors