

## The effect of 8-weeks of High-intensity interval training (HIIT) along with L-cysteine consumption on the level of NLRP3 in the heart tissue of rats with type 2 diabetes

Orhan Khodayi Zavyah <sup>1\*</sup>, Lotfali Bolboli <sup>2</sup>, Marefat Siahkohian <sup>2</sup>, Behrouz Baghaiee <sup>3</sup>

Receive 2024 July 15 ;Accepted 2024 September 14

### Abstract

**Aim:** NLRP3 inflammasome activation has a role in pathological processes and disorders, including obesity and type 2 diabetes, and is related to the pathophysiology of cardiovascular diseases, including heart failure and myocardial ischemia. The aim of this study is to investigate the effect of eight weeks of high-intensity interval training along with L-cysteine consumption on the level of NLRP3 in the heart tissue of rats with type 2 diabetes. **Methods:** In this study, 30 male Wistar rats were divided into five control groups (healthy control, diabetic control) and experimental (diabetic-exercise, Diabetic-L-cysteine supplementation, and Diabetic-L-cysteine supplementation and exercise). After inducing diabetes to experimental and diabetic control groups, the exercise group performed intense interval training for eight weeks. L-cysteine supplement group also took 200 mg tablets dissolved in 3 ml of water for eight weeks. To determine the difference between the groups, one-way analysis of variance and post hoc Bonferroni test were used. **Results:** Compared to the diabetic control group, all three experimental groups showed a significant decrease in NLRP3 index ( $p \geq 0.01$ ). In the comparison of two experimental groups included intense Interval Training with and without L-cysteine supplementation, no significant difference was observed in the decreasing changes of NLRP3 index ( $p \leq 0.05$ ). Also, in the comparison of the two experimental groups included intense Interval Training and L-cysteine supplement and single L-cysteine consumption, the intense interval training and L-cysteine supplement group had more and significant decreasing changes in the NLRP3 index in rats with type 2 diabetes. ( $p \geq 0.01$ ). **Conclusions:** The implementation of high-intensity interval training without L-cysteine consumption has a greater effect on the significant reduction of NLRP3 in the heart tissue of rats with type 2 diabetes.

Scan this QR code to see the accompanying video, or visit [jahssp.azaruniv.ac.ir](http://jahssp.azaruniv.ac.ir)

1. PhD student of sports physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran

\*Corresponding Author:

Email: [orhan.khodaei@gmail.com](mailto:orhan.khodaei@gmail.com) · Tel: 09901588464

2. Professor of Sports Physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran

3. Assistant Professor of Sports Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Aras Branch, Islamic Azad University, Jolfa, Iran

**Keywords:** high intensity interval training, L-cysteine, NLRP3, type 2 diabetes

*Cite as:* Orhan Khodayi Zavyah , Lotfali Bolboli, Marefat Siahkohian, Behrouz Baghaiee · The effect of 8-weeks of high intensity interval training (HIIT) along with L-cysteine consumption on the level of NLRP3 in the heart tissue of rats with type 2 diabetes. Applied Health Studies in Sport Physiology. ????????????

**Owner and Publisher:** Azarbaijan Shahid Madani University

**Journal ISSN** (online): 2676-6507

**Access Type:** Open Access

**DOI:** 10.22049/JAHSSP.2022.27811.1470



## Extended abstract

### Background

Inflammation is the basis of a wide range of physiological and pathological processes (1). In particular, it is based on the chronic biochemistry of modern human diseases (2). This situation, as a complex homeostatic response to harmful stimuli, protects the organism and by coordinating the innate immune response, restores and regenerates the tissue after damage (3). Inflammasomes are multiprotein complexes that act as molecular platforms to activate caspase-1 and other caspases and regulate the maturation of potent proinflammatory cytokines, including interleukin-1beta and IL-18 (4). It has been shown that the activation of the NLRP3 inflammasome is involved in various pathological processes and disorders, including obesity, diabetes mellitus, gout, rheumatoid arthritis, tumor, subarachnoid hemorrhage, and neurological disorders (7). Previous studies have reported that the inflammatory reaction in the cardiovascular system is important for the occurrence of cardiovascular disorders and anti-inflammatory treatments may be useful (9). It should be noted that NLRP3 inflammasome is related to the pathophysiology of cardiovascular diseases, including heart failure and myocardial ischemia. Inhibition of the NLRP3 inflammasome throughout the body has been shown to contribute to the inflammasome role of NLRP3 in the cardiovascular system, which requires 2 distinct steps, priming and activation. According to the belief of past cited literature, NF- $\kappa$ B network as a pro-inflammatory core has been involved in the development of many cardiovascular disorders. High Intensity Intermittent Training (HIIT) does not have a comprehensive definition and generally refers to the repetition of periodic exercise sessions that are relatively short and often performed with maximum effort or close to it. These types of exercises are also separated from each other by multiple efforts with a few minutes of rest or low-intensity sports activity (11). Performing high-intensity interval training is considered unpractical by some people because it is unbearable. However, in many studies, the potential value of high-intensity interval training in the field of health development and fitness has been understood (12). By reviewing the past research literature, to the best of our knowledge, the simultaneous effect of intense intermittent exercise along with the consumption of L-cysteine in the condition of type 2 diabetes in the indicators affecting the heart tissue has not been investigated. Therefore, the aim of this study is to investigate the effect of eight weeks of high-intensity interval training along with L-cysteine consumption on the level of NLRP3 in the heart tissue of rats with type 2 diabetes.

### Results:

Compared to the diabetic control group, all three experimental groups showed a significant decrease in NLRP3 index ( $p \geq 0.01$ ). In the comparison of two experimental groups included intense Interval Training with and without L-cysteine supplementation, no significant difference was observed in the decreasing changes of NLRP3 index ( $p \leq 0.05$ ). Also, in the comparison of the two experimental groups included intense Interval Training and L-cysteine supplement and single L-cysteine consumption, the intense interval training and L-cysteine supplement group had more and significant decreasing changes in the NLRP3 index in rats with type 2 diabetes. ( $p \geq 0.01$ ).

### Conclusion

The implementation of intense intermittent exercise without taking L-cysteine has a greater effect on the significant reduction of NLRP3 in the heart tissue of rats with type 2 diabetes.

## تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی شدت بالا (HIIT) به همراه مصرف ال سیستئین بر سطح NLRP3

## بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲

اورهان خدایی زاویه<sup>۱\*</sup> لطفعلی بلبلی<sup>۲</sup>، معرفت سیاهکوهیان<sup>۲</sup>، بهروز بقایی<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۶/۲۴

## چکیده

**هدف:** فعال شدن التهاب‌گر NLRP3 در فرآیندها و اختلالات پاتولوژیک از جمله چاقی و دیابت نوع دوم نقش داشته و با پاتوفیزیولوژی بیماری‌های قلبی عروقی، از جمله نارسایی قلبی و ایسکمی میوکارد مرتبط است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدت بالا به همراه مصرف ال سیستئین بر سطح NLRP3 بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دوم می‌باشد. **روش شناسی:** در این مطالعه تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در پنج گروه کنترل (کنترل سالم، کنترل دیابتی) و تجربی (دیابتی - تمرین، دیابتی - مکمل ال سیستئین و دیابتی - مکمل دهی ال سیستئین و تمرین) تقسیم شدند. پس از القای دیابت به گروه‌های تجربی و کنترل دیابتی، گروه تمرین به مدت هشت هفته تمرین تناوبی شدید را اجرا نمودند. گروه مکمل ال سیستئین نیز به صورت قرص‌های ۲۰۰ میلی‌گرمی حل شده در ۳ میلی‌لیتر آب به مدت هشت هفته مکمل مصرف کردند. جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و از آزمون تعقیبیبونفرونی استفاده شد. **یافته‌ها:** در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، هر سه گروه تجربی کاهش معناداری در شاخص NLRP3 نشان دادند ( $p \leq 0/01$ ). در مقایسه دو گروه تجربی تمرین تناوبی شدید با و بدون مصرف مکمل ال سیستئین، تفاوت معناداری در تغییرات کاهشی شاخص NLRP3 مشاهده نشد ( $p \geq 0/05$ ). همچنین در مقایسه دو گروه تجربی تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل ال سیستئین و مصرف تک‌ای ال سیستئین، گروه تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل ال سیستئین تغییرات کاهشی بیشتر و معنی‌داری در شاخص NLRP3 در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دوم داشت ( $p \leq 0/01$ ). **نتیجه‌گیری:** اجرای تمرین تناوبی شدید بدون مصرف ال سیستئین در کاهش معنی‌دار NLRP3 در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دوم تأثیر بیشتری دارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی شدت بالا، ال سیستئین، NLRP3، دیابت نوع دوم

**نحوه ارجاع:** اورهان خدایی زاویه، لطفعلی بلبلی، معرفت سیاهکوهیان، بهروز بقایی. "تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی شدت بالا (HIIT) به همراه مصرف ال سیستئین بر سطح NLRP3 بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ؟؟؟؟؟؟: ؟(؟)-؟-؟؟.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.27811.1470

عنوان یک هسته پیش التهابی در ایجاد بسیاری از اختلالات قلبی عروقی نقش داشته است. نکته مهم این است که در پاسخ به محرک های پیش التهابی، NF- $\kappa$ B در مرحله اول برای گسترش بیان pro-IL-1 $\beta$  و NLRP3 (پرایمینگ التهابی NLRP3) فعال می شود [۱۰].

شدت تمرین ورزشی به عنوان درصدی از اعمال بار تمرینی است که در سالهای اخیر مورد توجه متخصصین علوم ورزشی قرار گرفته است. تمرین تناوبی شدت بالا (HIIT)<sup>۴</sup> تعریف جامعی نداشته و عموماً به تکرار جلسات فعالیت های ورزشی تناوبی اطلاق می گردد که نسبتاً کوتاه بوده و اغلب با نهایت کوشش یا نزدیک به آن اجرا می شود. این نوع تمرینات همچنین با کوشش های متعدد با چند دقیقه استراحت و یا فعالیت ورزشی با شدت پایین از یکدیگر مجزا می شوند [۱۱]. اجرای تمرینات تناوبی شدت بالا به دلیل غیرقابل تحمل بودن توسط برخی از افراد غیر کاربردی عنوان می گردد. با این وجود در بسیاری از مطالعات ارزش بالقوه تمرینات تناوبی شدت بالا در زمینه توسعه سلامت و آمادگی درک شده است [۱۲]. به طور کلی به نظر می رسد که در این نوع از فعالیت ورزشی سازگاری های سلولی مشابه با سازگاری ناشی از تمرینات استقامتی مدت دار باشد، با این تفاوت که اجرای این تمرینات به مدت زمان متوسطی نیاز دارد.

کاردیومیوپاتی دیابتی نوعی اختلال در ساختار و عملکرد میوسیت قلبی است که ناشی از تشکیل محصولات گلیکوزیله است که سبب جهش ژنی بالا در غشاء فیبریلی قلب می گردد [۱۲]. با استناد به مطالعات گذشته می توان عنوان کرد که تغییرات کاردیومیوپاتی دیابتی به دلیل مقاومت به انسولین و تولید رادیکال های آزاد می باشد. افضل پور و همکاران (۱۴۰۱) در مطالعه ای با مقایسه تاثیر هشت هفته تمرین شنای تداومی و تناوبی با شدت بالا بر مقادیر بافتی آیریزین و حساسیت به انسولین در موش های صحرایی نر مبتلا به سندروم متابولیک به این نتیجه دست یافتند که مقادیر گلوکز در گروه شنای تداومی و تناوبی با شدت بالا به طور معنی داری از گروه کنترل استاندارد و کنترل سندروم متابولیک پایین تر بود. همچنین گزارش کردند که حساسیت به انسولین بین گروه های تمرین با گروه کنترل سندروم متابولیک تفاوت معنی داری نداشت [۱۳]. در مطالعه ای دیگر اکبری و همکاران (۱۳۹۸) با بررسی تاثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن های MMP-2، Col-III و عملکرد قلبی موش های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دوم به این نتیجه دست یافتند که سطوح گوکز، انسولین و شاخ مقاومت به انسولین در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری را نشان دادند. همچنین شاخص های کسر تخلیه ای و کسر کوتاه شدگی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشتند [۱۴]. استفاده از مکمل های غذایی مناسب و ورزش می تواند در کاهش عوارض

## مقدمه

التهاب زیربنای طیف گسترده ای از فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک است [۱]. به طور خاص، التهاب مزمن اساس بیوشیمیایی بسیاری از بیماری های انسان امروزی است [۲]. این وضعیت به عنوان یک پاسخ هموستاتیک پیچیده به محرک های مضر، از ارگانیزم محافظت کرده و با هماهنگ سازی پاسخ ایمنی ذاتی باعث ترمیم و بازسازی بافت پس از آسیب می شود [۳]. التهاب گر ها کمپلکس های چند پروتئینی هستند که به عنوان پلنفرم های مولکولی برای فعال کردن کاسپاز-۱ و سایر کاسپازها عمل می کنند و بلوغ سیتوکین های پیش التهابی قوی از جمله اینترلوکین-۱ $\beta$  و IL-18 را تنظیم می کنند [۴]. تا به امروز، اینفالومازوم NLRP3<sup>۲</sup> توجه بیشتری را نسبت به سایر التهاب گر ها به خود معطوف کرده است و بهترین عضو از مجموعه التهابی NLR می باشد [۵]. پس از شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوزن آکزوزن یا الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب درون زاء، فعال شدن التهابی NLRP3 در نهایت باعث ایجاد پاسخ های التهابی در بیماری های مختلف، به ویژه اختلالات التهابی مزمن می شود [۶].

نشان داده شده است که فعال شدن التهاب گر NLRP3 در فرآیندها و اختلالات پاتولوژیک مختلف، از جمله چاقی، دیابت شیرین، نقرس، آرتریت روماتوئید، تومور، خونریزی زیر عنکبوتیه و اختلالات عصبی نقش دارد [۷]. علاوه بر این، فعال سازی التهاب گر NLRP3 می تواند توسط برخی مولکول ها و داروها، از جمله ملاتونین (به دلیل مهار مسیر NF- $\kappa$ B) [فاکتور هسته ای  $\kappa$ B] و تولید گونه های اکسیژن فعال [ROS]<sup>۳</sup>، دوپامین (به دلیل ترویج یوبی کوئیتیناسیون و تخریب NLRP3)، آدیپونکتین (به دلیل مهار مسیر NF- $\kappa$ B)، و مهار کننده های نوکلئوزیدی رونوشت معکوس (به دلیل سرکوب NLRP3 با واسطه P2X7) تحت تاثیر قرار گیرد [۸].

مطالعات قبلی گزارش کرده اند که واکنش التهابی در سیستم قلبی عروقی برای بروز اختلالات قلبی عروقی مهم است و درمان های ضد التهابی ممکن است مفید باشند [۹]. قابل ذکر است که التهاب گر NLRP3 با پاتوفیزیولوژی بیماری های قلبی عروقی، از جمله نارسایی قلبی و ایسکمی میوکارد مرتبط است. نشان داده شده است که مهار التهاب گر NLRP3 در کل بدن به نقش التهابی NLRP3 در سیستم قلبی عروقی کمک می کند، که این فرآیند به ۲ مرحله مجزا، پرایمینگ و فعال سازی نیاز دارد. طبق باور ادبیات استنادی گذشته، شبکه NF- $\kappa$ B به

<sup>۳</sup>. Reactive Oxygen Species (ROS)

<sup>۴</sup>. High Intensity Interval Training

<sup>۱</sup>. IL (interleukin)-1 $\beta$

<sup>۲</sup>. NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3)



۵ □

رطوبت هوای  $50 \pm 5$  درصد با تهویه مناسب نگهداری شدند. همچنین در این پژوهش میزان گلوکز سرم سر موش‌ها پایین‌تر از ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه داری بودند. حداقل پس از گذشت دو هفته از استقرار موش‌ها مداخلات تمرینی در چرخه شبانه (ساعت ۱۹:۰۰) اجرا شدند. در طی پژوهش غذای استاندارد پلت و آب به صورت آزاد در اختیار نمونه‌ها قرار گرفتند.

#### روش القاء دیابت

استرپتوزوتوسین به صورت تک دوز در موش‌های دیابتی استفاده شد و القای دیابت به صورت وریدی با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین انجام شد و قند خون بالای ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم یک هفته پس از تزریق به عنوان دیابت القایی در نظر گرفته شد.

#### پروتکل تمرینی

قبل از اعمال پروتکل تمرینی، موش‌های صحرایی در یک جلسه فعالیت ورزشی وامانده ساز شرکت کردند. این پروتکل وامانده‌ساز با سرعت ۱۱ متر بر دقیقه شروع و هر دو دقیقه یک بار سرعتی معادل با سه متر بر دقیقه به آن افزوده شد. زمان رسیدن به خستگی با عدم توانایی موش‌های صحرایی در دویدن روی نوارگردان با وجود ایجاد تحریک الکتریکی مشخص شد. چند روز بعد از آزمون تعیین سرعت بیشینه برنامه تمرینی آغاز شد. برنامه تمرینی در گروه تمرین تناوبی شدید به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته اجرا شد. برنامه تمرین تناوبی در دو هفته اول مشتمل بر شش تناوب دو دقیقه‌ای بود که بعد از هر تناوب دو دقیقه‌ای یک تناوب یک دقیقه‌ای با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه اجرا شد. سپس هر هفته یک تناوب اضافه شد و در دو هفته آخر تعداد تناوب‌ها به ۱۲ رسید. شدت تمرین تناوبی در گروه تمرین تناوبی شدید برابر با ۹۰ درصد سرعت بیشینه (۴۰ متر بر دقیقه) بود. گروه‌های تمرینی علاوه بر برنامه تمرین تناوبی، روزانه (746 mg/kg) مکمل سترات سدیم نیز دریافت کردند [۱۷].

#### جراحی و نمونه برداری

در این مطالعه ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از یک شب ناشتا، نمونه‌گیری انجام شد. برای جمع‌آوری نمونه، ابتدا موش با ترکیبی از زایلایزین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و کتامین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به داخل صفاق بی‌هوش شد. سپس قلب موش‌ها استخراج شد و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیکی، بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد و برای آزمایش‌های سلولی مولکولی و بررسی متغیر اصلی تحقیق (NLRP3) در فریبرز ۸۰- نگهداری شد. برای تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی تغییرات سطوح NLRP3 از کیت Rat NLRp3 ELISA Kit ساخت شرکت ZellBio GmbH کشور آلمان استفاده شد.

تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی شدت بالا (HIIT) به همراه مصرف ال سیستین... دیابت موثر باشد از جمله این مکمل‌ها می‌توان به ال سیستین اشاره کرد. سیستین یک اسید آمینه با فرمول  $(SCH_2CH(NH_2)CO_2H)_2$  است که در بدن انسان از اکسیداسیون دو مولکول سیستین که یک پیوند دی سولفیدی را با هم تشکیل می‌دهند، تولید می‌شود. ال سیستین دارای اثرات ضد التهابی است. مطالعات مختلف نشان داده است که مکمل ال سیستین منجر به بهبود قند خون یا التهاب عروقی در حیوانات دیابتی یا مدل‌های معمولی می‌شود [۱۵]. کیم و همکاران (۲۰۰۹) با بررسی اثرات مکمل ال سیستین بر التهاب موضعی در نمونه‌های حیوانی به این نتیجه دست یافتند که تجویز ال سیستین با کاهش پاسخ‌های التهابی و بازگرداندن حساسیت سلول‌های ایمنی فعال به آپتوز به بازیابی هموستاز بدن کمک می‌کند [۱۶]. با بررسی ادبیات پژوهشی گذشته، تا حد دانش ما اثر همزمان تمرین تناوبی شدید و مصرف ال سیستین در وضعیت ابتلا به دیابت نوع دوم در شاخص‌های موثر بر بافت قلبی مورد بررسی قرار نگرفته است. لذا هدف این مطالعه بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدت بالا به همراه مصرف ال سیستین بر سطح NLRP3 بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دوم می‌باشد.

#### روش پژوهش

این مطالعه از نوع تجربی کاربردی با روش نمونه‌گیری تصادفی با جدول اعداد تصادفی با کد اخلاق در پژوهش IR.UMA.REC.1402.091 می‌باشد. به منظور انجام مطالعه حاضر تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن حدود دو تا سه ماه و در دامنه وزنی ۲۲۵ الی ۳۰۰ گرمی وارد مطالعه شدند. در طول دوره آشنایی نوار گردان، هیچ شیئی اعمال نگردید و سرعت آن ۱۰ تا ۱۵ متر در دقیقه و مدت زمان تمرین نیز ۱۰-۵ دقیقه در طول روز بود. در پایان دوره آزمودنی‌ها پس از مطابقت و همگن سازی وزنی به صورت تصادفی ساده در یکی از پنج گروه قرار گرفتند. نمونه پژوهش حاضر ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸ هفته‌ای تشکیل دادند، که به طور تصادفی و همگن سازی وزنی انتخاب و به صورت مساوی به تعداد ۶ سر موش در گروه‌های ۵ گانه پژوهش شامل کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابتی - تمرین، دیابتی - مکمل ال سیستین و دیابتی - مکمل دهی ال سیستین و تمرین تقسیم شدند.

#### محیط پژوهش و غذا

حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در طی دوره یک هفته‌ای آشنایی با محیط جدید و آشنایی با نوار گردان و همچنین دوره اجرای پروتکل در قالب گروه‌های تحقیق در قفس‌های پلی کربنات شفاف به طول ۳۰، عرض و ارتفاع ۱۵ سانتی متر ساخت شرکت رازی راد، در دمای محیطی با  $22 \pm 2$  درجه سانتی گراد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و

است ( ۰/۳ در برابر ۱/۴؛  $p=0/001$ ). همچنین می‌توان ادعا نمود که در وضعیت ابتلا به دیابت نوع دوم اجرای تمرین تناوبی شدید به طور کامل نمی‌تواند افزایش شاخص NLRP3 را به شرایط قبل از ابتلا(سالم) تعدیل کاهشی دهد(۰/۳ در برابر ۰/۴؛  $p=0/076$ ). یافته جالب توجه در این زمینه این است که اجرای تمرین تناوبی شدید به تنهایی نسبت به اجرای تمرین تناوبی شدید به همراه مصرف ال سیستین اثرات کاهشی بهتر داشته است وضعیتی که بین دو گروه تجربی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد(۰/۴ در برابر ۰/۵۵؛  $p=0/02$ ). همچنین اجرای تمرین تناوبی شدید به همراه مصرف ال سیستین باعث کاهش بیشتر و معنی‌داری نسبت به مصرف تکی ال سیستین بر شاخص NLRP3 در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دوم داشت(۰/۵۵ در برابر ۰/۹۵؛  $p=0/001$ ).

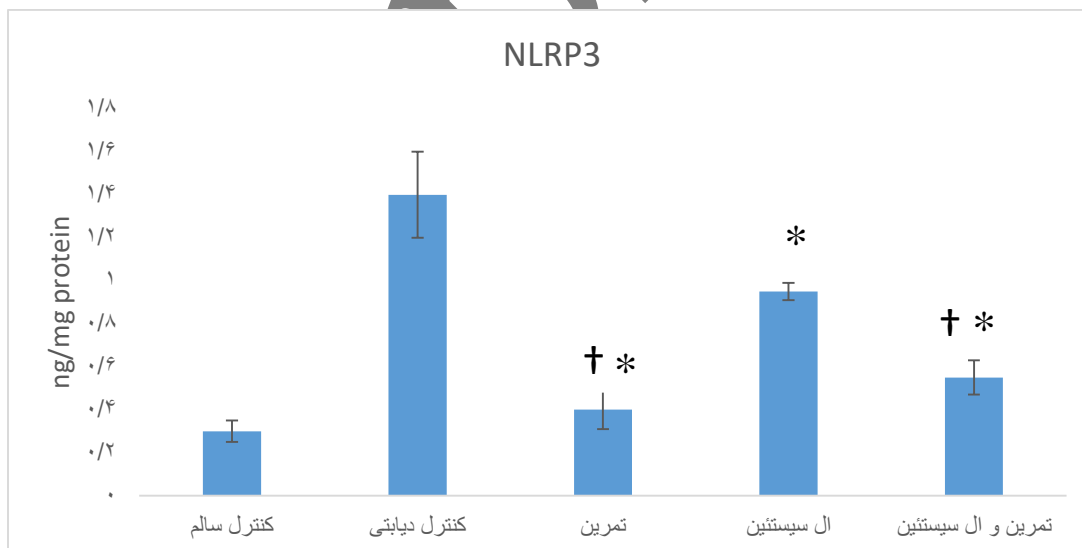
تجزیه و تحلیل آماری با انتقال داده ها به نرم افزار SPSS ۲۴ نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون Shapiro – Wilk ارزیابی و مشخص شد. سپس با استفاده از آزمون لون مساوی بودن واریانس ها ارزیابی شد. در ادامه برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. یافته در سطح اطمینان ۹۵ درصد و با میزان الفای خطای ۰/۰۵ مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها**

نتایج این مطالعه نشان داد که ابتلا به دیابت نوع دوم در موش‌های صحرایی با افزایش معنی‌داری در شاخص NLRP3 در بافت قلبی همراه

**جدول ۱. میانگین وزن ( بر حسب گرم) در بین گروه‌های مورد مطالعه**

گروه	کنترل سالم	کنترل دیابتی	تمرین	ال سیستین	تمرین و ال سیستین
	۲۲۹/۱۵ ± ۲/۴۱	۲۲۶/۴۳ ± ۸/۲۷	۲۳۰/۱۴ ± ۴/۵۶	۲۲۸/۲۵ ± ۳/۷۳	۲۳۱/۶۷ ± ۵/۱۱



شکل ۱. مقایسه میانگین شاخص NLRP3 در بین گروه‌های مورد مطالعه؛ علامت \* : در مقایسه با گروه کنترل، علامت † : در مقایسه با گروه ال سیستین

**جدول ۲. مقایسه گروه‌ها در آزمون تعقیبی بونفرونی**



تمرین و ال سیستین	ال سیستین	تمرین	گروه
P= ۰/۰۰۱	P= ۰/۰۰۱	P= ۰/۰۰۱	کنترل دیابتی
P= ۰/۰۰۸	P= ۰/۰۰۲		تمرین
P= ۰/۰۰۳		P= ۰/۰۰۲	ال سیستین
	P= ۰/۰۰۳	P= ۰/۰۰۸	تمرین و ال سیستین

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که اجرای تمرین تناوبی شدید بدون مصرف ال سیستین در کاهش معنی‌دار NLRP3 در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دوم تأثیر بیشتری دارد. نتایج این مطالعه در زمینه اثرات مطلوب تمرین تناوبی شدید در موش‌های صحرایی با مطالعه جعفری و همکاران (۱۴۰۰)، افضل‌پور و همکاران (۱۴۰۱)، اکبری و همکاران (۱۳۹۸)، الهی و همکاران (۱۳۹۹)، امانی و همکاران (۱۳۹۶)، بلباسی و همکاران (۱۴۰۱)، بهمنی و همکاران (۱۳۹۹)، جعفرزاده و همکاران (۱۴۰۲)، چاشمی و همکاران (۱۴۰۰)، سبزه‌پرور و همکاران (۱۳۹۹)، فخرفاطمی و همکاران (۱۴۰۲) و کاظمی و همکاران (۱۳۹۵) همسو می‌باشد [۱۳، ۱۴، ۱۸-۲۷]. همچنین نتایج مطالعه یوسف‌پور و همکاران (۱۳۹۶)، اردکانی و همکاران (۱۳۹۹) و قاسمیان و همکاران (۱۳۹۹) مغایر با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد [۲۸-۳۰].

فعال شدن التهاب منجر به مرگ برنامه ریزی شده سلولی وابسته به کاسپاز ۱ می‌شود که به آن پیروپتوز می‌گویند. پیروپتوز کاردیومیوسیت‌ها پس از انفارکتوس میوکارد مشاهده شده است [۱۴]. علاوه بر این، بیان NLRP3 در بافت‌های عروقی طبیعی و قلب طبیعی در چندین مطالعه گزارش شده است [۱۸-۲۲]. بیان سیتوپلاسمی NLRP3 در سلول‌های عضلانی قلب موش‌های BALB/c82 و جوجه‌های زرد چینی شناسایی شده است [۲۲]. در مطالعه دیگری، NLRP3 در سلول‌های اندوتلیال میکروواسکولار قلب پس از آسیب ایسکمیک/پرپیوژن مجدد میوکارد (I/R) گزارش شد [۲۳]. به عنوان یک محل مهم التهاب، سلول‌های اندوتلیال میکروواسکولار هم شرکت‌کنندگان فعال و هم تنظیم‌کننده فرآیندهای التهابی هستند [۲۱]. سلول‌های اندوتلیال ریز عروق قلب به عنوان بخش اصلی سلول‌های غیر عضلانی قلب، نقش کلیدی در ایجاد آسیب قلبی دارند [۱۸]. آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال قلب مقدم بر آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها است، که نشان می‌دهد التهاب NLRP3 ممکن است برهمکنش‌های بین سلول‌های اندوتلیال و کاردیومیوسیت‌ها را پل کند [۲۱]. به طور کلی، التهاب NLRP3 در سطوح پایین در بافت‌های قلب بیان می‌شود [۲۳]. لیو و همکاران بیان التهاب NLRP3 را در کاردیومیوسیت‌های نوزادی از موش‌های

C57BL/6J شناسایی کردند [۳۱]. دو مطالعه دیگر بیان NLRP3 را در بافت‌های قلب بالغ تشخیص داده‌اند [۲۲، ۲۳]. در میان بافت‌های مختلف مورد بررسی، قلب پروتئین‌های NLRP3 کمتری نسبت به بافت‌های درگیر در دفاع ایمنی بیان می‌کند و تجمع التهاب‌های عملکردی نیازمند تنظیم مثبت حداقل ۲ جزء است [۲۶]. چندین جزء مورد نیاز است زیرا فعال شدن التهاب NLRP3 در ۲ مرحله مجزا رخ می‌دهد. در شرایط عادی، یعنی در صورت عدم وجود محرک، بیان NLRP3 و فعالیت التهابی NLRP3 در قلب ممکن است محدود شود [۲۷].

مطالعات نشان داده‌اند فعال شدن اینفلامازوم NLRP3 یکی از مکانیسم‌های کلیدی در مقاومت به انسولین است از طرفی غیر فعال کردن این اینفلامازوم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ سبب کاهش وزن آنها می‌شود [۱۸]. بای و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که التهاب NLRP3 نقش مهمی در مقاومت به انسولین دارد و پلی‌مورفیسم NLRP3 ممکن است در ایجاد دیابت نوع دوم نقش داشته باشد. در مطالعه این محققین مشاهده شد که پلی‌مورفیسم rs10754558 در ژن NLRP3 در ناقلین CC خطر قابل توجه بالاتر از ابتلا به دیابت نوع دوم را در مقایسه با ناقلین GG هموزیگوت دارد [۳۲]. در مطالعه دیگری، وانگ و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که از سه پلی‌مورفیسم مورد بررسی در این زمینه، تنها پلی‌مورفیسم rs10754558 در ژن NLRP3 با ریسک ابتلا به دیابت نوع دوم در گروه‌های مورد مطالعه ارتباط دارد [۳۳].

کاردیومیوپاتی اختلال تشدید شونده در توانایی میوکارد برای انقباض با قابلیت اندازه‌گیری است. فرآیندهای التهابی زیربنای طیف گسترده‌ای از شرایط است که به عضله قلب آسیب می‌رساند و باعث نقص ساختاری و عملکردی می‌شود [۳۰]. در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی دیابتی، سطوح در گردش NLRP3، ASC، کاسپاز-۱ و IL-1 $\beta$  بالاتر نشان داده شده است [۳۱]. علاوه بر این، سطح بالای NLRP3 در PBMCs با کاهش عملکرد قلبی و افزایش بستری شدن مجدد در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی دیابتی همراه است. فعال‌سازی التهابی NLRP3 نیز به گسترش کاردیومیوپاتی دیابتی کمک می‌کند. التهاب NLRP3 فعال سازی کاسپاز-۱ و IL-1 $\beta$  ناشی از ROS را از طریق مسیر NF-kB



افزایش سنتز پروتئین و تولید و آزادسازی میوکین ها یا با کاهش دوره های هیپوکسی روزانه که بیان ژن سیتوکین های پیش التهابی را از طریق تولید رادیکال های آزاد تحریک می کند، منجر به کاهش بیان ژن سیتوکین ها می شود [۳۴]. یکی از محدودیت های این تحقیق عدم استفاده از آنالیزر گاز مخصوص موش صحرائی بود که در کنترل پابندی (Adherence) به تمرین ورزشی می توانست کاربردی باشد. لذا به تحقیقات آتی پیشنهاد می گردد که میزان پابندی به فعایت ورزشی را در مطالعات خود کنترل نمایند.

### نتیجه گیری

به طور کلی می توان عنوان کرد که اجرای تمرین تناوبی شدید به مدت هشت هفته به تنهایی بدون مصرف مکمل ال سیستئین با کاهش سطح التهاب NLRP3 در بافت قلب موش های صحرائی همراه است.

*emerged from studies in humans. Mechanisms of ageing and development, (۱)۲۸. ۲۰۰۷p. 92-105.*

۴. Kayagaki, N., et al., *Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11*. Nature, 2011. **479**(7371): p. 117-121.
۵. Abais, J.M., et al., *Redox regulation of NLRP3 inflammasomes: ROS as trigger or effector?* Antioxidants & redox signaling, 2015. **22**(13): p. 1111-1129.
۶. Zhou, R., et al., *A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation*. Nature, 2011. **469**(7329): p. 221-225.
۷. Skeldon, A.M., et al., *Caspase-12, but not caspase-11, inhibits obesity and insulin resistance*. The Journal of Immunology, 2016. **196**(1): p. 437-447.
۸. García, J.A., et al., *Disruption of the NF-κB/NLRP3 connection by melatonin requires retinoid-related orphan receptor-α and blocks the septic response in mice*. The FASEB Journal, 2015. **29**(9): p. 3.۳۸۷۵-۸۶۳
۹. Ridker, P.M. and T.F. Lüscher, *Anti-inflammatory therapies for*

TXNIP تعدیل می کند. مهار NLRP3 ممکن است یک اثر محافظتی بر روی کاردیومیوپاتی دیابتی اعمال کند همانطور که توسط اثرات تجویز روزوواستاتین نشان داده شده است [۳۲].

تحت شرایط فیزیولوژیکی طبیعی، فعالیت داخل سلولی التهاب NLRP3 برای حفظ حالت التهابی پایین بسیار کم است. مدتهاست که ورزش به عنوان یک مداخله مهم برای تنظیم پاسخ ایمنی ذاتی [۱۳] در نظر گرفته شده است. تصور می شود که ورزش مزمن با شدت کم و متوسط باعث بهبود سیستم ایمنی بدن می شود، در حالی که ورزش با شدت بالا آن را مختل می کند. از جمله مکانیسم های تاثیر تمرین تناوبی شدید بر تغییرات سطوح NLRP3 می توان به سازگاری های متابولیکی اشاره نمود. میتوکندری ها در تنظیم فعال سازی التهابی NLRP3 نقش دارند، حدس زده می شود که سازگاری ورزشی میتوکندری ممکن است بر فعالیت التهابی NLRP3 تأثیر بگذارد. مکانیسم دیگر این است که ورزش با

### تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت تحصیلات تکمیلی دانشگاه محقق اردبیلی با کد اخلاق IR.UMA.REC.1402.091 در قالب رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی اجرا گردیده است.

### تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند. ا خ در اجرای پژوهش و تهیه حالت خام مقاله و آنالیز داده ها. ل ب در طراحی طرح پژوهش. م س در طراحی طرح پژوهش، ب ب در اندازه گیری داده ها مشارکت داشتند.

### Reference

۱. Latz, E., T.S. Xiao, and A. Stutz, *Activation and regulation of the inflammasomes*. Nature Reviews Immunology, 2013. **13**(6): p. 397-411.
۲. Volt, H., et al., *Same molecule but different expression: aging and sepsis trigger NLRP3 inflammasome activation, a target of melatonin*. Journal of pineal research, 2016. **60**(2): p. 193-205.
۳. Franceschi, C., et al., *Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity*





- interval training and moderate-intensity continuous training on cardiac angiogenesis factor in diabetic male rats.* Journal of physiology and biochemistry, 2020. **76**: p. 291-299.
- .۱۸ Jafari, A., et al., *Effects of Two Months of High Intensity Interval Training and Caffeine Supplementation on the Expression of Beclin-1 and Bcl-2 Proteins in the Myocardium of Type 2 Male Diabetic Rats.* Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology, 2021. **8**(2): p. 83-91.
- .۱۹ Elahi, A., et al., *The Effect of Progressive Resistance Training and High-Intensity Interval Training on Cardiac Nuclear Factor-Kappa B Gene Expression and Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Male Diabetic Rats.* Journal of Isfahan Medical School, 2020. **38**(575): p. 317-324.
- .۲۰ AMANI, S., et al., *THE EFFECT OF THE HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING ON VISCERAL AND SUBCUTANEOUS LEVELS OF APELIN, PLASMA INSULIN AND GLUCOSE IN WISTAR MALE RATS.* 2017.
- .۲۱ Belbasi, M., A. Abbassi Daloi, and A. Abdi, *The effect of six weeks high-intensity interval training on adipose tissue VEGF-A, A-FABP adipose tissue and insulin resistance in type 2 diabetic obese rats.* Metabolism and Exercise, 2021. **11**(2): p. 1-14.
- .۲۲ Bahmani, M., et al., *The effect of the continuous aerobic and high-intensity interval training on IRS1 gene expression and its correlation with insulin resistance index of liver tissue in rats with type 2 diabetes mellitus.* Feyz Medical Sciences Journal, 2020. **24**(2): p. 142-150.
- .۲۳ Jafarzadeh, A. and N. Rezaeian, *Effect of high intensity interval training on adipose tissue levels of ste-roid receptor RNA activator and insulin resistance index in rats with type II diabetes.* 2023.
- تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی شدت بالا (HIIT) به همراه مصرف ال سیستین...  
*cardiovascular disease.* European heart journal, 2014. **35**(27): p. 1782-1791.
- .۱۰ Takahashi, M., *NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction.* International heart journal, 2014. **55**(2): p. 101-105.
- .۱۱ Ehsan, M., et al., *Adiponectin limits monocytic microparticle-induced endothelial activation by modulation of the AMPK, Akt and NF $\kappa$ B signaling pathways.* Atherosclerosis, 2016. **245**: p. 1-11.
- .۱۲ Gibala, M.J. and S.L. McGee, *Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain?* Exercise and sport sciences reviews, 2008. **36**(2): p. 58-63.
- .۱۳ AFZALPOUR, M.E., et al., *Comparison of Eight Weeks of Continuous and High Intensity Interval Swimming on Irisin Tissue Levels and Insulin Sensitivity in Male Rats with Metabolic Syndrome.* 2022.
- .۱۴ Akbari, N., M.A. Azarbayjani, and M. Delfan, *Effect of high intensity interval training (HIIT) on the gene expression of MMP-2, COL-III and myocardial function in type 2 diabetic rats.* Research in Medicine: Journal of Research in Medical Sciences, 2020. **44**(2).
- .۱۵ Jariyamana, N., et al., *Effects of N-acetyl cysteine on mitochondrial ROS, mitochondrial dynamics, and inflammation on lipopolysaccharide-treated human apical papilla cells.* Clinical Oral Investigations, 2021. **25**: p. 3919-3928.
- .۱۶ Kim, C., et al., *L-cysteine supplementation attenuates local inflammation and restores gut homeostasis in a porcine model of colitis.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 2009. **1790**(10): p. 1161-1169.
- .۱۷ Yazdani, F., F. Shahidi, and P. Karimi, *The effect of 8 weeks of high-intensity*

- Interval Training on Thioredoxin Reductase-1 Enzyme and Malondialdehyde in Hippocampal Tissue.* Journal of health research in community, 2020. **6**(2): p. 80-86.
۳۱. Liu, Y., et al., *TXNIP mediates NLRP3 inflammasome activation in cardiac microvascular endothelial cells as a novel mechanism in myocardial ischemia/reperfusion injury.* Basic research in cardiology, 2014. **109**: p. 1-14.
۳۲. Bai, L., et al., *Association of two common SNPs in NLRP3 with risk of type 2 diabetes mellitus and their interaction with environmental factors.* Int J Clin Exp Pathol, 2016. **9**(10): p. 10499-10506.
۳۳. Wang, S., et al., *Investigation into the association between NLRP3 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus.* Genet Mol Res, 2015. **14**(4): p. 17447-17452.
۳۴. Zhang, T., S. Ding, and R. Wang, *Research progress of mitochondrial mechanism in NLRP3 inflammasome activation and exercise regulation of NLRP3 inflammasome.* International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(19): p. 10866.
۲۴. Hashemi Chashmi, S.Z., H. Souri, and K. Jalali Dehkordi, *Effects of 8 weeks of continuous and intermittent aerobic training with resveratrol supplementation on Beclin-1 and LC3-II genes expression in heart tissue of diabetic male rats.* Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology, 2021. **8**(2): p. 61-69.
۲۵. Sabzparvar, M., S. Riyahi Malayeri, and B. Divkan, *Effect of high-intensity interval training and Aloe vera consumption on serum adiponectin and beta cells function in diabetic male rats.* Medical Science Journal of Islamic Azad University-Tehran Medical Branch, 2021. **31**(3): p. 299-306.
۲۶. Fakhri Fatemi, H., N. Rezaeian, and M. Karimi, *Effect of High Intensity Interval Training on Adipose Tissue Levels of Piezo1 and Insulin Resistance Index in Diabetic Rats.* Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology), 2023. **36**(4): p. 309-321.
۲۷. KAZEMI, A., S. AMANI, and R. SYEDYAZDI, *THE EFFECT OF THE HIIT ON ADIPONECTIN IN ADIPOSE TISSUE AND PLASMA INSULIN AND GLUCOSE IN MALE RATS.* 2016.
۲۸. Usefpor, M., A.A. Ghasemnian, and A. Rahmani, *The Effect of a period of high intensive interval training on total antioxidant capacity and level of liver tissue malondialdehyde in male Wistar rats.* Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences, 2017. **22**(5): p. 103-110.
۲۹. Abdi Ardekani, M., et al., *Effect of High-Intensity Interval Training and Thyme honey on liver enzymes of type II diabetic rats.* Journal of Diabetes Nursing, 2020. **8**(3): p. 1160-1174.
۳۰. Ghasemnian, A., et al., *Effects of Strenuous Endurance and High-Intensity*