

## Investigating the effect of high-intensity interval training and moderate-intensity continues training on the protein content of PI3K, AKT, and FOXO3 in the heart of rats fed a high-fat diet

Roghayyeh Afroundeh<sup>1\*</sup>, Mojdeh Khajehlandi<sup>2</sup>, Ali Khajehlandi<sup>3</sup>

Receive 2024 October 21; Accepted 2025 January 21

### Abstract

**Aim:** Although lack of exercise activity, and a high-fat diet (HFD) cause an imbalance between energy consumption and intake, exercise training prevents and controls obesity. Therefore, the recent study aimed to compare the effect of high-intensity interval training (HIIT) and moderate-intensity continues training (MICT) on the protein content of PI3K, AKT, and FOXO3 in the heart of rats fed a high-fat diet. **Methods:** In this experimental study, 20 male Wistar rats (approximate age=five weeks and average weight 110±10) were purchased and randomly placed in four groups of five: healthy control with normal diet (HC), sedentary control with HFD (SC), HIIT with HFD (HIIT), and MICT with HFD (MICT). Eight weeks of HIIT and MICT was performed for two groups, separately. To induce obesity, the animals were fed a high-fat diet for eight weeks. Western blot method was used to check protein content of PI3K, AKT, and FOXO3. One-way analysis of variance with Tukey's post-hoc test was used to analyze the data (with a significance level of  $P \leq 0.05$ ). **Results:** After eight weeks of MICT and HIIT, blood glucose, insulin, body weight, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), inflammatory factors, and FOXO3 protein content significantly decreased ( $P=0/001$ ), and protein content of AKT as well as PI3K significantly increased ( $P=0/001$ ) in HIIT and MICT groups compared to the SC group. **Conclusion:** It seems that both types of exercise training protocols played an important role in controlling factors and pathways related to heart failure by modulating insulin levels, blood glucose, lipid profile, inflammatory factors, as well as increase in protein content of PI3K and AKT and decrease in protein content of FOXO3 in HFD-fed rats.

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

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.  
\*(corresponding author) (afroundeh@gmail.com)
2. Postdoctoral Researcher, Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
3. Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Science, Gachsaran branch, Islamic Azad University, Gachsaran, Iran

**Keywords:** PI3K/AKT, FOXO3, Inflammation, Heart, Obesity

*Cite as:* Afroundeh, Roghayyeh. Khajehlandi, Mojdeh. Khajehlandi, Ali. Investigating the effect of high-intensity interval training and moderate-intensity continues training on the protein content of PI3K, AKT, and FOXO3 in the heart of rats fed a high-fat diet. Applied Health Studies in Sport Physiology. ????; ?(In press): ?-?.

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

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

**Access Type:** Open Access

**DOI:** 10.22049/jahssp.2025.30074.1693

:



## Extended abstract

### Background

High-fat diet (HFD) as a chronic over-nutrition has become a common problem in modern countries, as it contributes to a higher risk of metabolic, inflammatory, autoimmune, and carcinogenic disorders as well as increasing insulin resistance (1). Evidence has emerged that Phosphoinositide 3-kinases (PI3K)/Protein kinase B (PKB or AKT) signaling pathway is essential for healthy metabolism because of its properties and an imbalance that causes obesity. The PI3K/AKT pathway is essential for controlling the metabolism of cardiomyocytes. It is unknown how the protein content of Forkhead Box O3 (FOXO3) and the PI3K/AKT pathway contribute to a high glucose-induced apoptosis in cardiomyocytes. According to previous studies, elevated hyperglycemia activates caspase-3, which causes cardiomyocytes to undergo apoptosis. To our knowledge, no studies have conducted a comprehensive comparison of the effects of HIIT versus MICT on PI3K/AKT pathways and FOXO3 protein content in HFD-fed rats. We wanted to find the intensity of exercise that could increase the adaptation of the cardiac PI3K/AKT signaling and FOXO3 protein content. The study's primary aim was to demonstrate that HIIT is as effective as MICT in obesity management. We also evaluated changes in lipid profile and inflammatory factors. So, the recent study aimed to compare the effect of HIIT and MICT on the protein content of PI3K, AKT, and FOXO3.

### Materials and Methods

Twenty male rats were randomly placed in four groups of five: healthy control with normal diet (HC), sedentary control with HFD (SC), HIIT with HFD (HIIT), and MICT with HFD (MICT). Rats were in controlled conditions: this way, the average temperature was  $22\pm 3^{\circ}\text{C}$ , and the light-dark cycle was 12:12 hours. Three groups of rats were subjected to HFD consumption compared to the HC group, which received a regular diet with free access to water during the treatment. All rats were under controlled conditions with free access to water and special rat food. In this way, the average ambient temperature was  $22\pm 3$  degrees Celsius and the light-dark cycle was 12:12 hours.

### Training protocols

The treadmill exercise program consisted of eight weeks of five times a week HIIT and MICT protocols, for a total of forty training sessions. A 10-minute warm-up to 33–49% of the rat's maximum aerobic speed (MAS) was part of the MICT protocol. Animals in the control groups experienced identical procedures (moving from the animal facility to the laboratory running room) and were likewise placed on a treadmill turned off. Exercise physiology graduate student and undergraduate physical therapy student oversaw the training sessions.

### Assessment of studied factors

Decapitation was performed the day after the exercise protocols were completed. The protein levels of PI3K, AKT, and FOXO3 in cardiac were examined by western blotting. Rats were sedated with an intraperitoneal injection of 20–30 mg/kg of 10% ketamine and 2–3 mg/kg of 2% xylazine, and cardiac were extracted 48 hours after the eight weeks of treatments and after a night of fasting. To measure insulin using the Sandwich-ELISA method My BioSource Company's Rat Insulin ELISA Kit (Made in America) with a sensitivity of (preferably) 0.01 ng/m. Lipid profile (TG, TC, and LDL-C) estimation was carried out at the end of the study. Serum MCP-1, IL- $\beta$ , and TNF- $\alpha$  tests were performed utilizing a Bio-Plex Pro Rat Adipokine Magnetic Bead Panel (RADPKMAG-80K, 3017598) with a Luminex 200 system (Austin, TX, USA) from Wayen Biotechnologies Shanghai, Inc. by the manufacturer's instructions.

### Statistical analysis

Data of this research was analyzed using SPSS version 26 statistical software. The Shapiro-Wilk test (with a significance level of  $P\leq 0.05$ ) and one-way analysis of variance with Tukey's post hoc-test (with a significance level of  $P\leq 0.05$ ) were used, respectively to check the normality of the data and to compare groups.

### Results

The results of one-way ANOVA showed a significant difference between blood glucose levels, insulin, and body weight after eight weeks of HFD and exercise training. After 8 weeks of HFD exposure, blood glucose and insulin levels, as well as body weight, significantly increased in the SC group compared to the HC group ( $P=0.001$ ), but 48 hours after the last training session, a significant decrease was revealed in the HIIT and MICT groups compared to the SC group ( $P=0.001$ ). The result of one-way ANOVA for TG, TC, and LDL-C levels showed that there was a significant difference between groups ( $P=0/001$ ). After eight weeks of treatments the value of TG, TC, and LDL-C significantly decreased in HIIT and MICT groups compared to the SC group ( $P=0.001$ ). The result of one-way ANOVA showed that there was a significant difference between HC, SC, HIIT, and MICT groups ( $P=0/001$ ), and after eight weeks of HIIT and MICT value of ILB-1, MCP-1, and TNF- $\alpha$  significantly decreased in the HIIT and MICT groups compared to the SC group ( $P=0.001$ ). The result of one-way ANOVA showed that there was a significant change in the protein content of AKT, PI3K, and FOXO3



in the SC group compared to the HC group ( $P=0.001$ ). The protein content of AKT and PI3K showed a significant decrease in the SC group compared to the HC group ( $P=0.001$ ). However, there was a significant increase in the HIIT and MICT groups compared to the SC group ( $P=0.001$ ). The protein content of FOXO3 showed a significant increase in the DC group compared to the HC group ( $P=0.001$ ). However, there was a significant decrease in the HIIT and MICT groups compared to the SC group ( $P=0.001$ ).

### Discussion

It seems that both types of exercise training protocols played an important role in controlling factors and pathways related to heart failure by modulating insulin levels, blood glucose, lipid profile, inflammatory factors, as well as increase in protein content of PI3K and AKT and decrease in protein content of FOXO3 in HFD-fed rats.

### Article message

Taken together, our findings suggest that both exercises intensity may represent effective interventions for correcting deficiencies of HFD in rats by suppressing lipid deposition and inflammatory factors, decreasing blood glucose levels as well as insulin, and promoting PI3K, AKT and FOXO3 protein content. So, HIIT and MICT exercises are a cost-effective and practical form of health care that is superior to pharmacotherapy, however various factors such as exercise intensity, modality, duration, frequency of training, training environment, and temperature can all influence the outcomes of subjects' blood indicators.

Impress

## مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال؟، شماره؟

؟ و ؟؟؟؟؟ صفحات؟-؟؟

Open Access

مقاله پژوهشی

## تأثیر تمرینات تناوبی با شدت بالا و تداومی با شدت متوسط بر محتوای پروتئینی AKT، PI3K و FOXO3 قلب موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب

رقیه افرونده<sup>۱\*</sup>، مزده خواجه لندی<sup>۲</sup>، علی خواجه لندی<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۰۲

## چکیده

**هدف:** اگرچه عدم فعالیت ورزشی و رژیم غذایی پرچرب (HFD) باعث برهم زدن تعادل مصرف انرژی و دریافت انرژی می‌شود اما، تمرین ورزشی از چاقی پیشگیری و آن را کنترل می‌کند. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) بر محتوای پروتئینی AKT، PI3K و FOXO3 قلب موش‌های تغذیه‌شده با HFD انجام شد. **روش پژوهش:** در مطالعه تجربی حاضر، ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (سن حدود پنج هفته و میانگین وزن ۱۱۰±۱۰ گرم) خریداری و به‌طور تصادفی در چهار گروه پنج‌تایی تقسیم شدند: کنترل سالم با رژیم غذایی طبیعی (HC)، چاق غیرفعال (SC)، HIIT به همراه HFD (HIIT) و MICT به همراه HFD (MICT). برای القای چاقی، حیوانات هشت هفته رژیم غذایی پرچرب داشتند. هشت هفته HIIT و MICT برای هر گروه به‌صورت مجزا انجام شد. برای بررسی بیان پروتئین‌های AKT، PI3K و FOXO3 از روش وسترن بلات و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از تحلیل واریانس یک‌طرفه با آزمون تعقیبی توکی با سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  استفاده شد. **یافته‌ها:** پس از هشت هفته سطح گلوکز، انسولین، وزن بدن، تری-گلیسیرید (TG)، کلسترول تام (TC)، لیپوپروتئین با چگالی پایین کلسترول (LDL-C)، شاخص‌های التهابی و محتوای پروتئین FOXO3 به‌طور قابل‌توجهی در گروه‌های تمرینی کاهش ( $P=0.001$ ) و محتوای پروتئین AKT و PI3K به‌طور معنی‌داری در گروه‌های تمرینی افزایش یافت ( $P=0.001$ ). **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که هر دو نوع پروتکل تمرین ورزشی با تعدیل سطوح انسولین، گلوکز خون، پروفایل لیپیدی، عوامل التهابی و همچنین افزایش محتوای پروتئینی PI3K و AKT و کاهش محتوای پروتئین FOXO3 در موش‌های تغذیه‌شده با HFD نقش مهمی در کنترل عوامل و مسیرهای وابسته به نارسایی قلبی در موش‌های چاق داشتند.

## واژه‌های کلیدی: FOXO3، PI3K/AKT، التهاب، قلب، چاقی

**نحوه ارجاع:** افرونده، رقیه. خواجه لندی، مزده. خواجه لندی، علی. "تأثیر تمرینات تناوبی با شدت بالا و تداومی با شدت متوسط بر محتوای پروتئینی AKT، PI3K و FOXO3 قلب موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ؟؟؟؟؟؟ (؟)، ؟-؟؟.؟؟.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۶۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/jahssp.2025.30074.1693

:



## مقدمه

رژیم غذایی پرچرب (HFD)<sup>۱</sup> به یک مشکل رایج در کشورهای مدرن تبدیل شده است، زیرا منجر به افزایش خطر ابتلا به اختلالات متابولیک، التهابی، خود ایمنی و سرطان‌زا و همچنین افزایش مقاومت به انسولین می‌شود (۱). اعلام شده است که در حال حاضر، بالاتر از ۱۳ درصد بزرگسالان در سطح جهان دچار چاقی هستند (۲). چاقی یک عامل خطرزا و یک اپیدمی جهانی است که ابتلا به بیماری‌های مزمن مانند دیابت نوع ۲ (T2DM)<sup>۲</sup> را افزایش می‌دهد (۳). افزایش غلظت پلاسمایی تری-گلیسیرید (TG)<sup>۳</sup> و لیپوپروتئین با چگالی پایین کلسترول (LDL-C)<sup>۴</sup> عوامل خطرزای اصلی مرگ در میان بیماری‌های قلبی متابولیک ناشی از چاقی هستند (۴). یکی از عوامل بیماری‌زای اصلی که تصور می‌شود مسئول ناهنجاری‌هایی در سطح میوسیت قلبی است و در نهایت منجر به ناهنجاری‌های ساختاری و عملکردی می‌شود، هایپرگلیسمی می‌باشد (۵). هایپرگلیسمی نشانه بارز T2DM و چاقی است. دو بیماری پیچیده‌ی متابولیکی که بر چندین اندام تأثیر می‌گذارد. در واقع، چاقی به واسطه انباشت چربی احشایی و التهاب مزمن خفیف و گسترش بیماری‌های متابولیکی مانند T2DM همراه است و از جمله شاخص‌های درگیر در التهاب مقادیر MCP-1، IL6، TNF- $\alpha$  است. بنابراین، شناسایی دقیق علل چاقی و دیابت و همچنین توسعه استراتژی‌های بهتر برای مدیریت این شرایط ضروری است. بر اساس پیشینه‌های تحقیقاتی مشخص شده است که تمرین ورزشی می‌تواند تغییرات التهابی ناشی از چاقی و سیستم ایمنی را از طریق تولید واسطه‌های ضدالتهابی در اثر هر جلسه‌ی ورزشی تعدیل کند که با افزایش در بیان گلیکوپروتئین‌ها و مایوکاین‌های بیان شده توسط عضله‌ی اسکلتی با ویژگی‌های متابولیکی و ایمنولوژیکی و تغییرات در سلول‌های ایمنی مانند کاهش در بیان گیرنده‌های یونوتروپیک بر روی سطح سلول منوسیت‌ها و افزایش تعداد سلول‌های T تنظیمی ارتباط دارد (۶).

شواهدی به دست آمده است که مسیر سیگنالینگ فسفوئینوزیتید ۳-کیناز (PI3K)<sup>۵</sup>/پروتئین کیناز ب (PKB) به دلیل خواص آن و عدم تعادل در ایجاد چاقی برای متابولیسم سالم ضروری است (۷). مسیر PI3K/AKT برای کنترل متابولیسم کاردیومیوسیت‌ها ضروری است. با این حال، هنوز ناشناخته است که چگونه محتوای پروتئین FOXO<sup>۸</sup> و مسیر PI3K/AKT به آپوپتوز ناشی از گلوکز بالا در کاردیومیوسیت‌ها کمک می‌کند. طبق مطالعات قبلی، افزایش قند خون کاسپاز ۳ را فعال می‌کند و باعث می‌شود کاردیومیوسیت‌ها دچار آپوپتوز شوند (۸). فاکتورهای

رونویسی FOXO چهار عضو زیر خانواده عوامل پایین‌دستی AKT هستند (۹) که در فرآیندهای مختلفی از جمله آپوپتوز (۱۰)، کنترل متابولیک (۱۱) و پاسخ به استرس اکسیداتیو (۱۲) دخیل هستند. مشخص شده است که مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT و فاکتورهای رونویسی FOXO3 نقش مهمی در حفظ هموستاز میوسیت قلبی دارند. با این وجود، هنوز مشخص نیست که چه مکانیسمی باعث می‌شود که کاردیومیوسیت‌ها در معرض هایپرگلیسمی قرار گیرند. تحقیقات قبلی نشان داده است که مصرف طولانی‌مدت HFD باعث می‌شود افراد و حیوانات سطوح پایین‌تری از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلووتاتیون و همچنین افزایش پراکسیداسیون لیپیدی داشته باشند (۱۳-۱۵).

فعالیت ورزشی برای سلامت انسان مفید است و تحقیقات نشان می‌دهد که می‌تواند در صورت همراهی با یک رژیم غذایی کم‌کالری و محدود وزن و چربی بدن را کاهش دهد (۱۶). این سازوکار در درجه اول با سنتز بالاتر هورمون‌های مرتبط با تنظیم متابولیک و تقاضای انرژی که باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود توضیح داده می‌شود (۱۶). تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT)<sup>۸</sup> به عنوان بخشی از توصیه‌های درمان چاقی توصیه می‌شود، اما تبعیت افراد بیمار از این توصیه کم است. اثرات متابولیکی تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT)<sup>۹</sup>، یک روش تمرینی صرفه‌جویی در زمان، نامشخص است. به منظور دستیابی به کاهش وزن معنی‌دار بدون محدودیت غذایی، دستورالعمل‌ها حداقل ۲۲۵-۴۲۰ دقیقه MICT را توصیه می‌کنند (۱۷). زمان کمتری که این نوع از تمرینات می‌گیرند ممکن است یکی از موانع اصلی پایبندی به انجام تمرینات MICT باشد، زیرا محدودیت‌های زمانی اغلب افراد را از درگیر شدن در فعالیت بدنی بازمی‌دارد (۱۸). به همین دلیل، اخیراً HIIT به عنوان یک رویکرد کاهش وزن برای عموم مردم محبوبیت پیدا کرده است (۱۹). چنانچه می‌بینیم معینی و دیگران (۲۰۲۰) در تحقیق خود اعلام داشتند که اجرای پروتکل HIIT باعث کاهش مقاومت انسولینی می‌باشد و سبب افزایش بیان PI3K و ژن‌های پایین‌دست از قبیل AKT می‌شود (۲۰). بیگری و دیگران (۲۰۲۰) نیز در تحقیق خود بیان کرده‌اند که اجرای هشت هفته HIIT با شدت ۸۰ تا ۹۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی محتوای پروتئین FOXO3 و AKT را به ترتیب کاهش و افزایش می‌دهد (۲۱). با توجه به دانش ما، هیچ مطالعه‌ای مقایسه‌ی جامعی از اثرات HIIT در مقابل MICT بر مسیرهای PI3K/AKT و محتوای پروتئین FOXO3 در موش‌های تغذیه‌شده با

<sup>6</sup> Protein kinase B

<sup>7</sup> Forkhead Box O3

<sup>8</sup> Moderate-intensity continuous training

<sup>9</sup> High-intensity interval training

<sup>1</sup> High Fat Diet

<sup>2</sup> Type 2 diabetes mellitus

<sup>3</sup> Triglycerides

<sup>4</sup> Low density lipoprotein- cholesterol

<sup>5</sup> Phosphoinositide 3-kinases



جدول ۱- غذای استاندارد و پرچرب

چربی	پروتئین	فیبر	مواد معدنی	ویتامین	پودر کلسترول	روغن ذرت	چاقی
۷۰	۱۰	۲۰	۵۰	۵۰	۵۰	---	غذای استاندارد
۷۰	۱۰	۲۰	۵۰	۵۰	۱٪	۱٪	غذای پرچرب

### برآورد حداکثر سرعت هوازی موش‌ها

حداکثر سرعت هوازی<sup>۱۰</sup> (MAS) بر اساس مطالعه پیشین اندازه‌گیری شد. به این صورت که پروتکل این آزمون یک جلسه تمرین ورزشی بوده که در آن سرعت شروع ۱۰ متر در دقیقه و به تدریج به میزان ۳/۳۳ متر در دقیقه هر ۶۰ ثانیه افزایش می‌یافت تا آنجا که به ۲۶/۷ متر در دقیقه برسد و سپس به میزان ۱/۳۷ متر در دقیقه تا زمانی که موش‌ها دیگر قادر به دویدن نبودند، افزایش یافت (۲۴).

### پروتکل HIIT و MICT

پروتکل تمرینی HIIT هشت هفته تمرین تناوبی روی نوار گردان پنج‌خطی را شامل می‌شد که به مدت ۵ بار در هفته (سه روز متوالی تمرین یک روز استراحت و پس‌از آن دو روز تمرین و یک روز استراحت) و در کل شامل ۴۰ جلسه تمرینی بود. برای گرم کردن و سرد کردن فعالیت روی نوارگردان ۵ دقیقه‌ای با شدت ۴۰ درصد از MAS آن‌ها قبل و بعد از هر جلسه HIIT انجام شد. این جلسات تمرینی شامل ۷ تا ۱۰ جلسه تمرین HIIT روی نوارگردان با شدت تمرینی ۸۰ تا ۹۵ درصد MAS و استراحت فعال بین مرحله‌ای ۶۰ ثانیه‌ای با شدت تمرینی ۴۵ تا ۵۰ درصد MAS بود. تمرین MICT شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت تمرینی بین ۳۳ تا ۴۹ درصد MAS موش و به دنبال آن نیز ۵۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با شدت ۶۵ درصد MAS بود. تمرین با بازگردانی فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت ۲۰ تا ۳۰ درصد MAS موش‌ها خاتمه یافت (۲۵). گروه‌های کنترل نیز روی نوار گردان خاموش قرار داده شدند (شکل ۱).

HFD را انجام نداده است. بنابراین، در این مطالعه سعی بر آن شده است که شدت مناسب فعالیت ورزشی را پیدا کنیم که بتواند سازگاری سیگنال‌دهی قلبی PI3K/AKT و محتوای پروتئین FOXO3 را افزایش دهد. هدف اصلی این مطالعه این است آیا HIIT به‌اندازه MICT در مدیریت چاقی مؤثر است. بنابراین، مطالعه اخیر با هدف مقایسه اثر HIIT و MICT بر عوامل و مسیرهای وابسته به نارسایی قلبی در موش‌های تغذیه‌شده با HFD انجام شد.

### روش پژوهش

تحقیق حاضر از نوع تجربی، به روش آزمایشگاهی با طرح پس‌آزمون و نمونه‌های حیوانی آن موش‌های نر صحرایی نژاد ویستار است. بدین ترتیب، ۲۰ موش صحرایی ویستار (وزن:  $110 \pm 10$  گرم و سن: حدود پنج هفته) از مرکز نگهداری از حیوانات دانشگاه محقق اردبیل تهیه شد. پروپوزال این تحقیق در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه محقق اردبیلی با شماره IR.UMA.REC.1403.071 به ثبت رسیده است. حیوانات به‌طور تصادفی در چهار گروه پنج‌تایی: کنترل سالم با رژیم غذایی طبیعی (HC)، چاق غیرفعال (SC)، HIIT با HFD (HIIT) و MICT با HFD (MICT) تقسیم شدند. نمونه‌هایی که به‌عنوان گروه‌های چاق در نظر گرفته شدند به مدت هشت هفته رژیم غذایی پرچرب داشتند. موش‌ها طبق دستورالعمل‌های دقیق «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی» نگهداری شدند (۲۲). تمامی جوندگان در شرایط کنترل‌شده و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش آزمایشگاهی بودند. به این صورت که میانگین دمای محیطی  $22 \pm 3$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت  $55 \pm 4$  درصد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت بود.

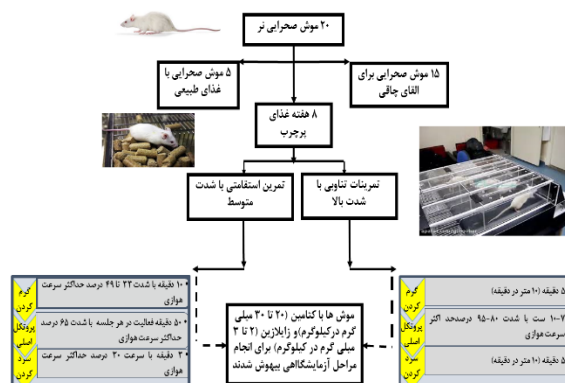
### القای چاقی

در تحقیقات نشان داده‌شده است که هشت هفته تغذیه HFD باعث چاقی در موش‌ها می‌شود. بدین ترتیب، برای تهیه HFD، ۱٪ روغن ذرت ۱۰۰٪ منحصربه‌فرد و ۱٪ پودر کلسترول به غذای استاندارد اضافه شد (۲۳). موش‌های چاق گروه کنترل نیز در طول دوره نیز مصرف غذای چرب داشتند (جدول ۱).

<sup>10</sup> Maximal aerobic speed

بافر لیز حاوی: Tris-Hcl (۰/۳ گرم، ۵۰ میلی مول در لیتر)، تریتون X-100 (۰/۰۲ گرم، ۰/۱ درصد)، کلسیم دی اکسید سدیم (۰/۰۵ گرم، ۰/۲۵ درصد)، سدیم کلرید (۰/۴۳ گرم، ۱۵۰ میلی مول در لیتر)، SDS (۰/۰۲ گرم، ۰/۱ درصد)، اتیلن دی آمین تترااستیک اسید (EDTA، ۵/۸۴، ۵/۸۴ گرم) حل شده در ۲۰ میلی لیتر آب مقطر با PH=۷/۴ به نمونه های بافت قلبی اضافه شد و با دستگاه هموژنیزه کننده با سرعت ۲۵۰۰۰ دور بر دقیقه (سرعت آسیاب پلاس، آنالیتیک بنا آلمان) همگن شد. در مرحله بعد، پس از سانتریفیوژ کردن نمونه ها در ۱۴۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه و انتقال مایع رویی به میکروتیوب های جدید، یک قرص مهارکننده پروتئاز برای هر ۱۰ میلی لیتر (X1۰) استفاده شد. در مرحله بعد، غلظت نیترات به دست آمده با استفاده از کیت برادفورد مورد آنالیز قرار گرفت. سپس، نمونه ها با بافر نمونه X2 (بافر بارگذاری) به نسبت یک به یک (بر اساس تخمین غلظت با روش برادفورد) مخلوط شده و به مدت ۵ دقیقه جوشانده شدند تا زمانی که ساختارهای مولکولی پروتئین ها تغییر یافته و خطی شدند. بخارهای شکل گرفته در این حالت با ۵ ثانیه ورتکس (چرخش) سریع و قرار دادن نمونه در یخ از بین رفتند. در این مرحله، نمونه ها در چاه های الکتروفورز حاوی ژل SDS-PAGE ریخته شدند و فرآیند الکتروفورز با ولتاژ ۶۰ ولت به مدت ۱۵ دقیقه و سپس با ولتاژ ۱۰۰ ولت به مدت ۶۰ دقیقه انجام شد. سپس در فرآیند انتقال، پروتئین ها بر روی کاغذ نیتروسولوز به مدت ۱۰۵ دقیقه با ولتاژ ۶۰ ولت و در داخل بافر انتقال، انتقال یافتند. بعد از سه مرحله ۵ دقیقه ای شستشوی کاغذ نیتروسولوز در محلول PBS، فرآیند مسدود کردن با بافر مسدودکننده طی شبانه روز در ۴ درجه سانتی گراد انجام شد. بعد از شستشوی مجدد با PBS، کاغذ نیتروسولوز با آنتی بادی های اولیه به مدت یک ساعت در دمای اتاق روی شیکر با ۶۵ دور در دقیقه انکوبه شدند (رقیق سازی ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۵۰۰۰ در بافر PBS). آنتی بادی های ثانویه نیز با رقیق سازی ۱/۲۰۰۰ در بافر PBS به مدت ۱ ساعت برای اتصال به آنتی بادی اولیه استفاده شدند. در این مرحله، کاغذها در اتاق تاریک تحت نور قرمز با دو محلول کیت ECL (۱۳۳۴۰۸، Abcam، امریکا) به مدت ۱ ساعت رنگ آمیزی شده و پس از خشک شدن در محیط، در یک کاست محافظ پلاستیکی حاوی فیلم حساس قرار گرفتند و در دستگاه قرار داده شدند. پردازشگر X-RAY برای فرآیند ظهور باندها استفاده شد. در نهایت، کاغذهای حساس به نور با استفاده از اسکنر JS 2000 (Bonnin Tech چین) اسکن شدند و چگالی باندها توسط نرم افزار JS 2000 محاسبه شد (۲۳).

روش های آماری



شکل ۱- رویه مطالعه

تعیین قند خون، پروفایل لیپیدی، نشانگرهای التهابی

خون وریدی از دم موش ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین در وضعیت ناشتا جمع آوری شد. سپس غلظت گلوکز خون مستقیماً با استفاده از دستگاه گلوکومتر (نمایشگر قند خون Infopia Easy Gluco، کره جنوبی) ارزیابی شد. مقادیر وزن بدن نیز توسط ترازوی مخصوص وزن کشی موش های آزمایشگاهی با دقت اندازه گیری ۰/۱ گرم ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین جمع آوری شد. نمونه خون از سینوس وریدی رترو-اوربیتال جمع آوری و سانتریفیوژ شد (۵ دقیقه، ۵۰۰۰ دور در دقیقه) تا سرم جدا شود و سطوح لیپیدی (TG، TC<sup>۱۱</sup> و LDL-C) با استفاده از کیت سنجش استاندارد تخمین زده شد. برای اندازه گیری انسولین با استفاده از روش Sandwich-ELISA و کیت انسولین ELISA موش های صحرایی شرکت My BioSource (ساخت آمریکا) انجام شد. برای سنجش نمونه های سرمی MCP-1<sup>۱۲</sup>، IL-β<sup>۱۳</sup> و TNF-α<sup>۱۴</sup> پل مهره مغناطیسی آدیوپکین موش های صحرایی با سیستم Luminex 200 استفاده از Wayen Biotechnologies Shangha به کار برده شد (۲۶).

استخراج و نگهداری بافت قلب

چهل و هشت ساعت پس از اتمام هشت هفته مداخلات تمرینی به دنبال یک شب ناشتایی موش های صحرایی با تزریق زیر جلدی ۳۰-۲۰ میلی-گرم بر کیلوگرم کتامین ۱۰ درصد و ۳-۲ میلی گرم در کیلوگرم زایلازین ۲ درصد بی هوش شدند. سپس بافت قلب سریع جدا و پس از شستشو با سرم فیزیولوژی در میکروتیوب های عاری از DNAase و RNAase جهت جلوگیری از هرگونه آلودگی مایع منجمد شدند.

واکسن بلات

بررسی محتوای پروتئین ها با استفاده از روش وسترن بلات انجام شد. در ابتدا، برای هر ۲۰۰ میلی گرم نمونه بافت، ۱۰۰ میکرو لیتر بافر سرد لیز

<sup>13</sup> Interleukin-1 beta

<sup>11</sup> Total cholesterol

<sup>14</sup> Tumor necrosis factor alpha

<sup>12</sup> Monocyte Chemoattractant Protein-1



نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که پس از هشت هفته مداخله برای مقادیر TG، TC و LDL-C بین گروه‌های HIIT، SC و MICT تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $P=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که مقادیر آن‌ها در گروه‌های HIIT، SC و MICT نسبت به گروه HC افزایش معنی‌دار و در گروه‌های HIIT و MICT نسبت به گروه SC به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P=0/001$ ) که در شکل ۲ نشان داده شده است.

### نتایج نشانگرهای التهابی

نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که پس از هشت هفته مداخله برای مقادیر MCP-1، ILB-1 و TNF- $\alpha$  بین گروه‌های HIIT، SC، HIIT و MICT تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $P=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که مقادیر آن‌ها در گروه‌های HIIT، SC و MICT نسبت به گروه HC افزایش معنی‌دار و در گروه‌های HIIT و MICT نسبت به گروه SC به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P=0/001$ ) که در شکل ۳ نشان داده شده است.

### نتایج تغییرات محتوای پروتئین AKT، PI3K و FOXO3

نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که پس از هشت هفته مداخله در محتوای پروتئین AKT، PI3K و FOXO3 بین گروه‌های HIIT، SC، HIIT و MICT تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $P=0/001$ ) و نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که تغییر معنی‌داری در گروه SC نسبت به گروه HIIT وجود دارد ( $P=0/001$ ). محتوای پروتئین AKT و PI3K کاهش معنی‌داری را در گروه SC نسبت به گروه HIIT نشان داد ( $P=0/001$ ). با این حال، افزایش قابل توجهی در گروه‌های HIIT و MICT در مقایسه با گروه SC به ترتیب برای AKT با  $P=0/001$  و اندازه اثر =  $0/353$  در گروه HIIT و  $P=0/001$  و اندازه اثر =  $0/346$  در گروه MICT و برای PI3K ( $P=0/001$  و اندازه اثر =  $0/364$ ) در گروه HIIT و  $P=0/001$  و اندازه اثر =  $0/377$  در گروه MICT وجود داشت. محتوای پروتئین FOXO3 افزایش معنی‌داری را در گروه SC نسبت به گروه HIIT نشان داد ( $P=0/001$ ). با این حال، کاهش معنی‌داری در گروه‌های HIIT ( $P=0/001$ ) و اندازه اثر =  $0/345$  و MICT ( $P=0/001$  و اندازه اثر =  $0/340$ ) نسبت به گروه SC وجود داشت. نتایج تغییر محتوای پروتئین AKT، PI3K و FOXO3 در بافت‌های قلبی در شکل ۴ نشان داده شده است.

تجزیه و تحلیل داده‌های تحقیق پیش رو با استفاده از نسخه ۲۶ نرم‌افزار آماري SPSS بود. از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه (با سطح معنی‌داری  $P \leq 0/05$ ) و برای مقایسه میزان تغییرات شاخص‌ها در بین چهار گروه و از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه دوبه‌دو گروه‌های تحقیق استفاده شد.

### یافته‌ها

#### نتایج گلوکز، انسولین و وزن موش‌ها

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که پس از هشت هفته مداخله بین سطوح گلوکز خون، انسولین و وزن بدن تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $P=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، کاهش معنی‌داری در سطوح آن‌ها در گروه‌های HIIT و MICT در مقایسه با گروه SC مشاهده شد ( $P=0/001$ ) (جدول ۲).

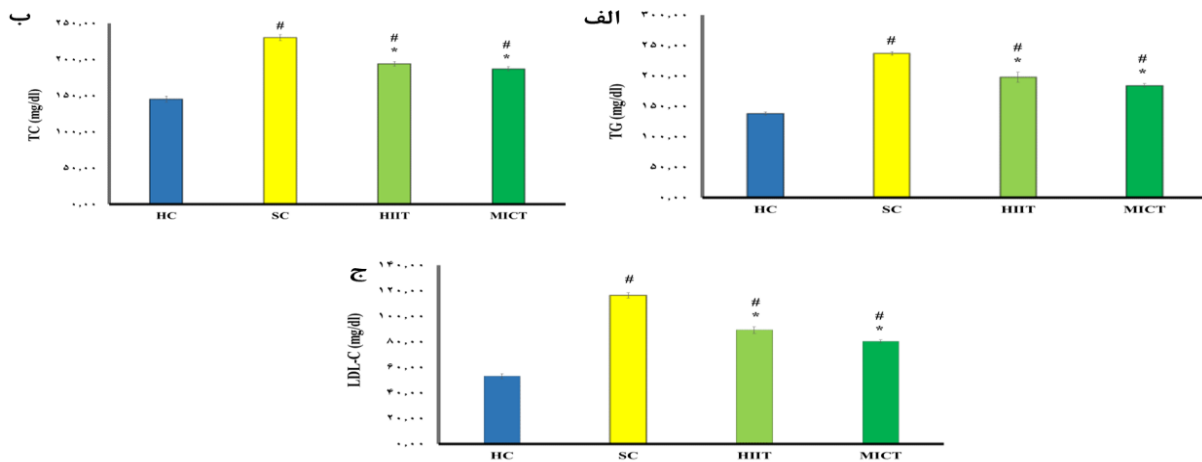
جدول ۲- میزان گلوکز، انسولین و وزن بدن در ۴ گروه پس از هشت هفته مداخله

شاخص	گلوکز خون (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	انسولین (میلی واحد بر میلی‌لیتر)	وزن بدن (گرم)
HC	۱۰۴/۳۸±۳/۲۵	۱/۵۶±۰/۳۶	۳۱۰/۲۲±۹/۱۱
SC	*۱۵۰/۱۶±۱۰/۵۴	*۲/۴۴±۰/۵۴	*۳۸۵/۴۸±۸/۹۴
HIIT	#۱۰۱/۸۷±۶/۳۲	#۱/۴۴±۰/۲۹	#۳۲۱/۷۶±۱۲/۴۸
MICT	#۱۰۵/۴۴±۱۰/۲۵	#۱/۴۸±۰/۶۱	#۳۲۹/۵۶±۱۰/۲۵

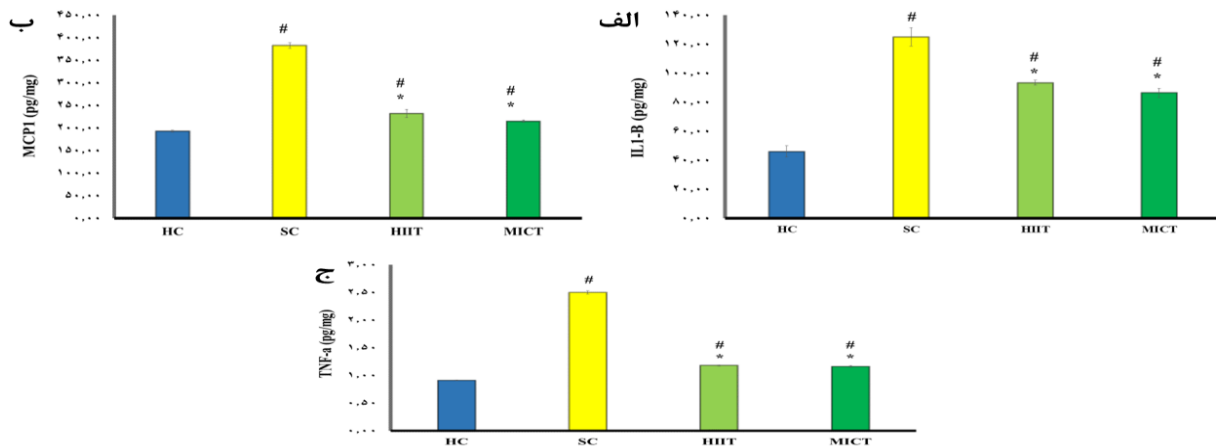
\*نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه SC و HC # نشان‌دهنده تفاوت بین گروه‌های تمرینی HIIT و MICT با گروه SC. اختصارات: HC: سالم کنترل، SC: کنترل چاق، HIIT: تمرین تناوبی با شدت بالا و MICT: تمرین استقامتی با شدت متوسط

### نتایج پروفایل لیپیدی

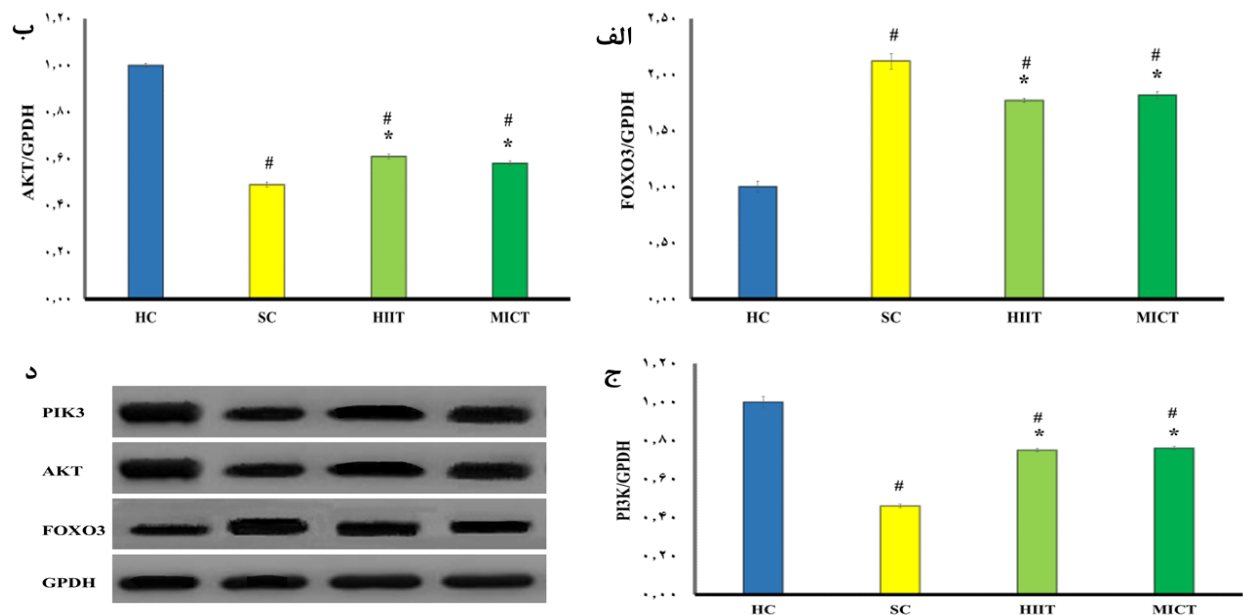




شکل ۲- مقایسه پروفایل لیپیدی در ۴ گروه HC، SC، HIIT و MICT پس از هشت هفته مداخله. # نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه‌های SC، HIIT و MICT با HC می‌باشد و \* نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه‌های تمرینی با گروه SC می‌باشد.



شکل ۳- مقایسه سطوح نشانگرهای التهابی در ۴ گروه HC، SC، HIIT و MICT پس از هشت هفته مداخله. # نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه‌های SC، HIIT و MICT با HC می‌باشد و \* نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه‌های تمرینی با گروه SC می‌باشد.



شکل ۴- مقایسه محتوای پروتئین در ۴ گروه HC، SC، HIIT و MICT پس از هشت هفته مداخله. # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های SC، HIIT و MICT با HC می‌باشد و \* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های تمرینی با گروه SC می‌باشد.

محتوای پروتئین FOXO3 به‌طور قابل توجهی کاهش یافت و محتوای پروتئین AKT و همچنین PI3K در گروه‌های HIIT و MICT به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. اگرچه تحقیقات قبلی نشان می‌دهد که شدت ورزش، به‌جای مدت یا حجم آن، ممکن است نقش مهمی در افزایش اثر محافظتی ورزش در برابر چاقی داشته باشد (۲۹)، در تحقیق حاضر تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های HIIT و MICT وجود نداشت، که نشان می‌دهد ممکن است حجم ورزش، نه شدت، در این پاسخ بسیار مهم باشد. احتمالاً دلایل کاهش قابل توجه گلوکز و انسولین خون، افزایش محتوای پروتئین گیرنده‌های انسولین و افزایش فعالیت AKT با تمرین هوازی است که نقش اساسی در انتقال پیام‌های انسولین دارد (۳۰). علاوه بر این، این کاهش سطح گلوکز و انسولین خون بر میزان وزن بدن، ترکیب بدن و پروفایل لیپیدی تأثیر می‌گذارد (۳۱). همان‌طور که در مطالعه حاضر نشان داده شد، هر دو نوع تمرین وزن بدن را در مقایسه با موش‌های غیرفعال تغذیه‌شده با HFD کاهش دادند. در این رابطه نتایج مطالعه کریمی و همکاران (۲۰۲۴) (۳۲) و سانگ<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۲۴) (۳۳) نیز نشان داد که به ترتیب اجرای یک دوره HIIT و MICT در کاهش وزن بدن نمونه‌ها و آزمودنی‌های چاق اثرگذار بوده است، که با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد. این

بحث

بروز بیماری‌هایی از جمله پرفشاری خون، چاقی و T2DM از سبک زندگی کم‌تحرک و بی‌تحرک منشأ می‌گیرد. علاوه بر این، داشتن یک رژیم غذایی پرچرب مداوم نیز می‌تواند موجب بروز چاقی شود و خطرات بزرگ مرتبط با سلامتی از قبیل اختلالات متابولیکی و توسعه و پیشرفت التهاب مزمن را آشکار نماید (۲۷). بدین ترتیب، چاقی به دلیل افزایش بروز و ارتباط آن با دیابت، فشارخون، چربی خون بالا و بیماری‌های قلبی عروقی در حال تبدیل شدن به یک مشکل جدی بهداشت عمومی است (۲۸). این مطالعه با هدف بررسی تأثیر فعالیت ورزشی با شدت‌های مختلف بر پروفایل لیپیدی، شاخص‌های التهابی و محتوای پروتئینی قلب در موش‌های تغذیه‌شده با HFD انجام شد. موش‌های ویستار افزایش قابل توجهی در سطح گلوکز، انسولین خون و همچنین وزن بدن، TG، TC، LDL-C، شاخص‌های التهابی و محتوای پروتئین FOXO3 و کاهش محتوای پروتئین AKT و همچنین PI3K پس از هشت هفته HFD نشان دادند. پس از هشت هفته تمرین، سطح گلوکز، انسولین خون، وزن بدن، TG، TC، LDL-C، شاخص‌های التهابی و

<sup>1</sup> Song

دیس لیپیدی یک عامل خطرزای مهم برای ایجاد بیماری اسکیمیک قلبی، آترواسکلروز و سکته است (۴۱). افزایش طولانی مدت در سطح چربی خون می‌تواند به‌راحتی منجر به رسوب و انباشته شدن کلسترول به دیواره رگ‌های خونی به‌طور قابل توجهی شود. علاوه بر این، می‌تواند رشد سلول‌های عضله صاف و فیروپلاست‌ها را در انتیما شریانی تحریک کند و در نهایت منجر به بیماری عروق کرونر قلب، آترواسکلروز و اختلالات قلبی-عروقی و عروق مغزی شود (۴۲). سطح بالای TG، TC و LDL-C یکی از عوامل مهم برای بیماری‌های قلبی-عروقی است و به‌خوبی شناخته شده است که بروز عوارض قلبی و چربی خون در چاقی افزایش می‌یابد (۴۳، ۴۴) به نظر می‌رسد کاهش سطح TG، TC و LDL-C از طریق درمان‌های رژیم غذایی و فعالیت ورزشی، استراتژی اولیه برای کاهش خطرزای بیماری قلبی باشد (۴۵). در مطالعه حاضر، سطوح سرمی TG، TC و LDL-C با تمرین HIIT و MICT به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. مطابق با نتایج مطالعه ما، اکثر مطالعات قبلی (۴۶، ۴۷) نشان دادند که تمرینات ورزشی منظم چندین اثر مثبت بر پروفایل چربی خون دارد. این یافته قابل توجه است، زیرا سطوح TG، TC و LDL-C ارتباط معکوس و نزدیک با خطر بیماری قلبی-عروقی دارند و شرکت منظم در تمرینات ورزشی می‌تواند سطوح سرمی آن‌ها را کاهش دهد، بنابراین از بیماری‌های مرتبط با قلبی-عروقی جلوگیری می‌کند (۴۸). از جمله عوامل دخیل در تغییر پروفایل لیپیدی در اثر تمرین ورزشی فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) است. مشخص شده است که تغییر در لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها اغلب به فعالیت LPL وابسته بوده که یک آنزیم کلیدی در کاتابولیسم لیپوپروتئین‌های غنی از TG وابسته است. تصور شده است که این آنزیم انتقال لیپیدها از شیلومیکرون‌ها و VLDL را به HDL-C تسریع می‌کند. فعالیت LPL از طریق کاهش TG بعد از تمرین ورزشی مشخص می‌شود. این کاهش می‌تواند موجب افزایش مقدار HDL-C شود. از دیگر سازوکارهای بالقوه برای افزایش تولید HDL-C می‌توان به افزایش فعالیت لستین کلسترول آسیلترانسفراز (LCAT) و کاهش کلیرنس HDL-C از طریق کاهش مرتبط با تمرین ورزشی در فعالیت لیپاز کبدی و کاهش آنزیم‌های سنتز کننده TG کبدی اشاره کرد (۴۹).

مسیر PI3K/AKT-FOXO3 می‌تواند از مرگ کاردیومیوسیت‌های دیابتی جلوگیری کند و کاردیومیوپاتی ساختاری ناشی از چاقی و تخریب عملکرد قلب را در موش‌های HFD متوقف کند. تحقیق فعلی تغییر قابل توجهی را در سطح پروتئین PI3K، AKT و FOXO3 پس از القای چاقی و عدم فعالیت نشان داد. چنانچه کاهش معنی‌دار PI3K و AKT و افزایش معنی‌دار FOXO3 پس از القای چاقی مشاهده شد. افزایش FOXO3 در کاردیومیوسیت باعث اختلالات متابولیکی،

کاهش وزن در موش‌های تمرین کرده را می‌توان این‌گونه بیان نمود که فعالیت بدنی سبب افزایش هزینه انرژی روزانه از طریق افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و کاهش محتوی بافت لیپیدی و افزایش عمل انسولین در بافت‌های محیطی می‌شود (۳۴).

فعالیت ورزشی از طریق سرکوب التهاب مزمن به‌عنوان عامل مفیدی در پیشگیری از مشکلات قلبی-عروقی مرتبط با چاقی شناخته شده است. مطالعات متعددی مکانیسمی که توسط آن تمرین ورزشی باعث کاهش التهاب مزمن می‌شود را نشان داده‌اند. همان‌گونه که مشخص شده است فعالیت ورزشی با شدت متوسط به‌طور کلی عملکرد سیستم ایمنی را بهبود می‌بخشد و التهاب را کاهش می‌دهد. در مورد تمرینات با شدت بالا این‌گونه مطرح شده است که یکی از دلایل اصلی کاهش التهاب با افزایش شدت فعالیت ورزشی می‌تواند با کاهش بافت چربی مرتبط باشد. چراکه مقادیر بیشتر توده چربی با افزایش التهاب در ارتباط است. بنابراین، مزایای ضدالتهابی فعالیت ورزشی ممکن است با تغییرات مطلوب در ترکیب بدن همراه باشد. به نظر می‌رسد که HIIT می‌تواند اثرات منفی رژیم غذایی پرچرب را بر پلاریزاسیون ماکروفاژها معکوس کند (۳۵). بیماری‌های قلبی-عروقی تا حدی توسط فرآیند التهابی ایجاد می‌شود. به نظر می‌رسد IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  واسطه‌های اصلی پیش‌التهابی آسیب سلولی و مقاومت به انسولین باشند (۳۶). افزایش سطوح MCP-1 در پاسخ به TNF- $\alpha$  پاسخ التهابی را تداوم می‌بخشد و بر شاخص توده بدنی تأثیر می‌گذارد (۳۷). در مدل‌های حیوانی دارای چاقی، تحقیقات اخیر نشان داد که درمان کوتاه‌مدت با یک آنتاگونیست دارویی گیرنده کموکین ۲، گیرنده‌ای با میل ترکیبی بالا برای MCP-1، باعث کاهش میزان ماکروفاژها در بافت چربی و افزایش حساسیت به انسولین بدون تغییر قابل ملاحظه توده بدن می‌شود (۳۸). این یافته درک جدیدی از فرآیندهایی ارائه می‌دهد که توسط آن MCP-1 به ایجاد مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی کمک می‌کند. سلول‌های عضلانی اسکلتی در حین فعالیت ورزشی منقبض می‌شوند و در نتیجه JNK/AP-1 و MAPK را فعال می‌کنند. این باعث تحریک IL-1 $\alpha$  و IL-10 می‌شود که به‌نوبه خود تولید TNF- $\alpha$  را مهار می‌کند (۳۹، ۴۰). یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که در شرایط هایپرگلیسمی هر دو تمرینات HIIT و MICT با کاهش TNF- $\alpha$ ، MCP-1 و IL-1 $\beta$  تأثیر مفیدی در کنترل چاقی دارند و هر دو تمرین این سطوح را کاهش دادند. در همین راستا در سایر مطالعات نیز نشان داده شده است که تمرینات تناوبی با شدت بالا افزایش ناشی از رژیم غذایی پرچرب یا چاقی را در نشانگرهای TNF- $\alpha$ ، MCP-1 و IL-6 معکوس کرد (۲۳، ۲۶) که با نتیجه مطالعه حاضر همسو است.

<sup>2</sup> Lecithin-cholesterol acyltransferase<sup>1</sup> Lipoprotein lipase

ما نشان داد که بین آن‌ها تفاوت معناداری وجود ندارد. از جمله نقاط قوت این تحقیق بررسی هم‌زمان دو پروتکل ورزشی بر عوامل مرتبط با متابولیک در وضعیت چاقی بوده است. شناخت محدودیت‌های این مطالعه، به‌ویژه در مورد استفاده از موش‌های صحرایی برای آزمایش تأثیرات پروتکل‌های مختلف تمرین ورزشی مهم است. اگرچه می‌توان نتایج مطالعه حاضر را برای مداخلات ورزشی بالینی قبل یا در مراحل اولیه بیماری پیشنهاد کرد، هنوز مشخص نیست که آیا اجرای این پروتکل‌های تمرینی مزایای مشابهی در انسان‌ها دارند یا خیر؟. موضوع دیگری که می‌توان در نظر گرفته شود این است که آیا جمعیت‌های بالینی مایل به اجرای پروتکل HIIT به‌کاررفته در مطالعه حاضر هستند، زیرا اگرچه HIIT ممکن است به دلیل مزایای بیشتر نسبت به MICT برای بیماران جذاب باشد، اما اجرای چنین تمرینات ورزشی به انگیزه و تلاش زیادی نیاز دارد. در مجموع، از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم اندازه‌گیری دقیق توده چربی، اندازه‌گیری و بررسی میزان پروتئینی شاخص‌های دیگر در آپوتوز و سایر عوامل دخیل در محتوا و تنفس میتوکندریایی و همچنین عوامل اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی بافت قلب در موش‌های صحرایی چاق بود که پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده مورد بررسی قرار گیرند.

### نتیجه‌گیری

در مجموع، یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که هر دو نوع پروتکلی تمرینی ممکن است آثار مفیدی برای سرکوب رسوب چربی و عوامل التهابی به‌علاوه کاهش سطح گلوکز، انسولین و محتوای پروتئین FOXO3 و افزایش محتوای پروتئین PI3K و AKT در موش‌های چاق باشد. بنابراین، ظاهراً فعالیت ورزشی می‌تواند یک‌راه مقرون‌به‌صرفه و عملی برای کنترل وضعیت متابولیکی، برخی فاکتورها و مسیرهای وابسته به نارسایی قلبی در موش‌های چاق باشد اما، عوامل مختلفی مانند شدت تمرین، روش، مدت‌زمان، دفعات تمرین، محیط تمرین و دما همگی می‌توانند اثرگذار باشند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی مصوب دانشگاه محقق اردبیلی بوده که با شماره ۱۴۰۳/د/۹/۱۴۹۷۳ به ثبت رسیده است.

### تضاد منافع

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

ساختاری و عملکردی قلب می‌شود. همچنین باعث اختلال در سوخت‌وساز و سنتز پروتئین‌ها از طریق مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT می‌شود (۵۰). مطالعات نشان داده‌اند که مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT در رشد، متابولیسم و مرگ سلول‌های قلبی دخیل است و همچنین از قلب از طریق زیر واحد آلفا کاتالیزوری فسفاتیدیل-۳-کیناز (PIK3CA) محافظت می‌کند (۵۱). نتیجه‌ی فسفوریلاسیون FOXO3 ناشی از AKT، افزایش در تخریب و کاهش فعالیت رونویسی FOXO3 است (۵۲). با توجه به کاهش FOXO3 در پژوهش حاضر می‌توان بیان کرد احتمالاً افزایش پروتئینی PI3K و AKT در پژوهش حاضر در حدی بوده است که باعث مهار عامل FOXO3 شود. چراکه نشان داده‌شده است هنگام غیرفعال شدن مسیر PI3K/AKT آتروفی عضلانی متعاقب فعال شدن FOXO3 رخ می‌دهد که نشان‌دهنده اثر مستقیم مسیر PI3K/AKT بر FOXO3 می‌باشد (۵۰). این‌گونه مطرح‌شده است که تجمع FOXO3 باعث القای کاسپاز-۸ در هسته می‌شود و باعث آپوتوز سلولی می‌شود، تمرین ورزشی منجر به فعال شدن AKT، غیرفعال شدن FOXO3 و سرکوب سیگنال آپوتوز کاسپاز-۸ می‌شود (۵۳). هنگامی که نتایج مطالعه حاضر با نتایج تحقیقات قبلی مقایسه می‌شود، نشان می‌دهد که اصلاح پروتئین ناشی از ورزش می‌تواند بر پروتئین‌های مسیر سلولی، از جمله مسیر مرگ سلولی وابسته به FOXO3 یا PI3K/AKT تأثیر بگذارد (۵۴) و نتیجه پژوهش حاضر در زمینه افزایش محتوای AKT و PI3K پس از یک دوره تمرین ورزشی نیز گواه این مورد بوده است که با اکثر مطالعات همسو است (۵۴، ۲۰). در تحقیق حاضر مشاهده‌شده که یکی از عوامل مهم در مرگ سلولی (FOXO3) کاهش محتوای پروتئینی داشته است. باین‌حال برخی مطالعات عدم‌تغییر معنی‌دار میزان FOXO3 را متعاقب تمرینات ورزشی گزارش کرده‌اند (۵۴، ۵۵) که عوامل مختلفی از قبیل: نوع آزمودنی (سالم، بیمار، چاق یا لاغر)، پروتکل تمرینی (استقامتی، مقاومتی و ترکیبی)، بافت اندازه‌گیری‌شده و دوره‌ی تمرینی را می‌توان علت این اختلاف دانست. در زمینه نوع تمرین ورزشی و مقایسه نتیجه تحقیق پیشرو با سایر تحقیقات می‌توان به این نکته اشاره کرد که ظاهراً هرگونه تغییر و دست‌کاری در برنامه تمرینی می‌تواند اثرات سلولی-مولکولی متفاوتی را بر جای بگذارد.

تعدادی از تحقیقات نشان می‌دهد که HIIT ممکن است نتایج بهتری نسبت به MICT برای شاخص‌های مختلف سلامت هم در افراد مبتلایه بیماری‌های مزمن و هم در افراد دارای سلامت هستند، ارائه دهد. اما بر اساس ارزیابی معیارهای ذکرشده در بالا، یافته‌های تحقیق

### Reference

10. Stahl M, Dijkers PF, Kops GJ, Lens S, Coffey PJ, Burgering BM, et al. The forkhead transcription factor FoxO regulates transcription of p27Kip1 and Bim in response to IL-2. *The Journal of Immunology*. 2002;168(10):5024-31.
11. Puigserver P, Rhee J, Donovan J, Walkey CJ, Yoon JC, Oriente F, et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1–PGC-1 $\alpha$  interaction. *Nature*. 2003;423(6939):550-5.
12. Sengupta A, Molkenin JD, Paik J-H, DePinho RA, Yutzey KE. FoxO transcription factors promote cardiomyocyte survival upon induction of oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(9):7468-78.
13. Jodayree S, Patterson ZR, MacKay H, Abizaid AB, Tsopmo A. Blood and liver antioxidant capacity of mice fed high fat diet supplemented with digested oat bran proteins. *Int J Food Sci Nutr Eng*. 2014;4(1):9-14.
14. Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancukas MC, Laskowski S, Dougherty J, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PloS one*. 2014;9(3):e92193.
15. Meng R, Zhu D-L, Bi Y, Yang D-H, Wang Y-P. Anti-oxidative effect of apocynin on insulin resistance in high-fat diet mice. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2011;41(3):236-43.
16. Washburn RA, Szabo AN, Lambourne K, Willis EA, Ptomey LT, Honas JJ, et al. Does the method of weight loss effect long-term changes in weight, body composition or chronic disease risk factors in overweight or obese adults? A systematic review. *PloS one*. 2014;9(10):e109849.
17. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(2):459-71.
1. Shirvani H, Mirnejad R, Soleimani M, Arabzadeh E. Swimming exercise improves gene expression of PPAR- $\gamma$  and downregulates the overexpression of TLR4, MyD88, IL-6, and TNF- $\alpha$  after high-fat diet in rat skeletal muscle cells. *Gene*. 2021;775:145441.
2. Lingvay I, Cohen RV, le Roux CW, Sumithran P. Obesity in adults. *The Lancet*. 2024;404(10456):972-87.
3. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*. 2003;289(1):76-9.
4. Azar JT, Maleki AH, Moshari S, Razi M. The effect of different types of exercise training on diet-induced obesity in rats, cross-talk between cell cycle proteins and apoptosis in testis. *Gene*. 2020;754:144850.
5. Tarquini R, Lazzeri C, Pala L, Rotella CM, Gensini GF. The diabetic cardiomyopathy. *Acta diabetologica*. 2011;48:173-81.
6. Asle mohamadi zadeh M, Afrasyabi S, Asle mohamadi Z. THE effect of 24 weeks of intense intermittent exercise and diet intervention on changes in interleukin 6 index in obese male patients WITH TYPE 2 DIABETES. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2021;20(2):117-36. [In Persian]
7. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *International journal of biological sciences*. 2018;14(11):1483.
8. Zhou X, Lu X. The role of oxidative stress in high glucose-induced apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes. *Experimental Biology and Medicine*. 2013;238(8):898-902.
9. Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *cell*. 1999;96(6):857-68.

26. Yuan Z, Xiao-Wei L, Juan W, Xiu-Juan L, Nian-Yun Z, Lei S. HIIT and MICT attenuate high-fat diet-induced hepatic lipid accumulation and ER stress via the PERK-ATF4-CHOP signaling pathway. *Journal of physiology and biochemistry*. 2022;78(3):641-52.
27. Varra F-N, Varras M, Varra V-K, Theodosis-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options. *Molecular Medicine Reports*. 2024;29(6):95.
28. Chang G-R, Hou P-H, Chen W-K, Lin C-T, Tsai H-P, Mao FC. Exercise affects blood glucose levels and tissue chromium distribution in high-fat diet-fed C57BL6 mice. *Molecules*. 2020;25(7):1658.
29. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2011;106(3):460-8.
30. Chakraborty S, Rajeswari VD. Biomedical aspects of beta-glucan on glucose metabolism and its role on primary gene PIK3R1. *Journal of Functional Foods*. 2022;99:105296.
31. Telles S, Pal S, Sharma SK, Singh A, Kala N, Balkrishna A. The association between the lipid profile and fasting blood glucose with weight related outcomes in healthy obese adults. *BMC Research Notes*. 2018;11:1-4.
32. Karimi M, Saghebjo M, Sarir H, Hedayati M. Skeletal muscle metabolomics analysis after high-intensity interval training in rats fed a high-fat diet. *Daneshvar Medicine*. 2024;31(5):69-91. [In Persian]
33. Song X, Cui X, Su W, Shang X, Tao M, Wang J, et al. Comparative effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on weight and metabolic
18. Trost SG, Owen N, Bauman AE, Sallis JF, Brown W. Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Medicine & science in sports & exercise*. 2002;34(12):1996-2001.
19. Obert J, Pearlman M, Obert L, Chapin S. Popular weight loss strategies: a review of four weight loss techniques. *Current gastroenterology reports*. 2017;19:1-4.
20. Biglari S, Afousi AG, Mafi F, Shabkhiz F. High-intensity interval training-induced hypertrophy in gastrocnemius muscle via improved IGF-I/Akt/FoxO and myostatin/Smad signaling pathways in rats. *Physiology International*. 2020;107(2):220-30.
21. Moeini M, Behpoor N, Tadibi V. The effect of 8 weeks high-intensity interval training on the expression of PI3K in the left ventricle and insulin resistance of male Wistar rats with type 2 diabetes. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2020;8(16):48-58. [In Persian]
22. Care IoLARCo, Animals UoL. Guide for the care and use of laboratory animals: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National ...; 1986.
23. Khajehlandi M, Bolboli L. Protective effect of moderate-intensity endurance training and high-intensity interval training on the cardiac apoptosis in high fat diet fed rats. 2024.
24. Pengam M, Goanvec C, Moisan C, Simon B, Albacète G, Féray A, et al. Moderate intensity continuous versus high intensity interval training: Metabolic responses of slow and fast skeletal muscles in rat. *Plos one*. 2023;18(10):e0292225.
25. Dupas J, Feray A, Guernec A, Pengam M, Inizan M, Guerrero F, et al. Effect of personalized moderate exercise training on Wistar rats fed with a fructose enriched water. *Nutrition & metabolism*. 2018;15:1-12.

42. Totoń-Żurańska J, Mikolajczyk TP, Saju B, Guzik TJ. Vascular remodelling in cardiovascular diseases: hypertension, oxidation, and inflammation. *Clinical Science*. 2024;138(13):817-50.
43. Michaelson J, Hariharan V, Huang H. Hyperglycemic and hyperlipidemic conditions alter cardiac cell biomechanical properties. *Biophysical Journal*. 2014;106(11):2322-9.
44. Georgoulis M, Chrysohoou C, Georgousopoulou E, Damigou E, Skoumas I, Pitsavos C, et al. Long-term prognostic value of LDL-C, HDL-C, lp (a) and TG levels on cardiovascular disease incidence, by body weight status, dietary habits and lipid-lowering treatment: the ATTICA epidemiological cohort study (2002–2012). *Lipids in Health and Disease*. 2022;21(1):141.
45. El-Missiry M, Othman A, Amer M. L-Arginine ameliorates oxidative stress in alloxan-induced experimental diabetes mellitus. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*. 2004;24(2):93-7.
46. Aadahl M, Kjær M, Jørgensen T. Associations between overall physical activity level and cardiovascular risk factors in an adult population. *European journal of epidemiology*. 2007;22:369-78.
47. Ikekpeazu EJ, Neboh EE, Maduka IC, Ejezie FE, Ufelle S. Menopausal syndrome: Effect on serum lipid and lipoprotein profiles. *Biomed Res*. 2009;20:208-11.
48. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports medicine*. 2014;44:211-21.
49. Zarei M, Golmohammadi R, Iziy E, Beheshti Nasr SM. The effect of aerobic exercise on liver enzymes and lipid profile in epileptic rats with Pentylene-tetrazole. *Journal of Sabzevar health in college students with obesity*. *Scientific Reports*. 2024;14(1):16558.
34. Imierska M, Kurianiuk A, Błachnio-Zabielska A. The influence of physical activity on the bioactive lipids metabolism in obesity-induced muscle insulin resistance. *Biomolecules*. 2020;10(12):1665.
35. Fatahian A, Kordi M, Ravasi AA, Gharakhanlou R. The effect of high-intensity interval training with a high-fat diet on the expression of m1 and m2 macrophages in the gastrocnemius muscle of male wistar rats. *Daneshvar Medicine*. 2024;32(3):80-94.. [In Persian]
36. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunology and cell biology*. 2016;94(2):146-50.
37. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(5):1111-9.
38. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(1):115-24.
39. Cabral-Santos C, Gerosa-Neto J, Inoue DS, Panissa VLG, Gobbo LA, Zagatto AM, et al. Similar anti-inflammatory acute responses from moderate-intensity continuous and high-intensity intermittent exercise. *Journal of sports science & medicine*. 2015;14(4):849.
40. Lira FS, Dos Santos T, Caldeira RS, Inoue DS, Panissa VL, Cabral-Santos C, et al. Short-term high-and moderate-intensity training modifies inflammatory and metabolic factors in response to acute exercise. *Frontiers in physiology*. 2017;8:856.
41. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2004;94(1):20-4.

University of Medical Sciences. 2021;28(2):165-72. [In Persian]

50. Liu P-j, Hu Y-s, Wang M-j, Kang L. Nutrient weight against sarcopenia: regulation of the IGF-1/PI3K/Akt/FOXO pathway in quinoa metabolites. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;61:136-41.

51. Wu Z, Huang A, Yan J, Liu B, Liu Q, Zhang J, et al. Resveratrol ameliorates cardiac dysfunction by inhibiting apoptosis via the PI3K/Akt/FoxO3a pathway in a rat model of diabetic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2017;70(3):184-93.

52. Tzivion G, Dobson M, Ramakrishnan G. FoxO transcription factors; Regulation by AKT and 14-3-3 proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2011;1813(11):1938-45.

53. Cui J-W, Hong Y, Kuo Y-M, Yu S-H, Wu X-B, Cui Z-Y, et al. Voluntary exercise training attenuated the middle-aged maturity-induced cardiac apoptosis. *Life Sciences*. 2020;259:118187.

54. Rami M, Rahdar S, Azimpour M, Khoramipour K. The effect of high intensity interval training on FOXO3, PI3K and AKT proteins content in heart muscle of type two diabetic rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2023;11(27):8-21. [In Persian]

55. Xu M, Chen X, Chen D, Yu B, Huang Z. FoxO1: a novel insight into its molecular mechanisms in the regulation of skeletal muscle differentiation and fiber type specification. *Oncotarget*. 2017;8(6):10662.