

The effect of eight weeks of high-intensity interval swimming training on the expression of PGC-1 α and IL-6 proteins and memory function in brain hippocampus in rats with non-alcoholic steatohepatitis induced by high fat diet

Maryam Abbasi ¹, Mohammadreza Kordi ^{2*}, Farhad Daryanoosh ³

Receive 2023 April 30; Accepted 2023 July 12

Abstract

Aim: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is the result of excessive accumulation of triglycerides in liver cells, which is associated with a decrease in PGC-1 α and an increase in inflammatory cytokines. The present study was conducted with the aim of investigating the effect of eight weeks of high-intensity interval swimming training on the expression of PGC-1 α and IL-6 proteins and memory function in the brain hippocampus in rats with non-alcoholic steatohepatitis induced by a high-fat diet. **Methods:** The present research was experimental. 40 male Sprague-Dawley rats were divided into two groups: healthy (n=20) and high-fat diet (HFD) (n=20). The HFD group received a high-fat diet for eight weeks with the aim of inducing the disease. After proving the disease, the rats were divided into four groups: control-healthy (n=9), training-healthy (n=9), control-disease (n=9), and training-disease (n=9). The training groups performed eight weeks of high-intensity interval swimming exercises (three sessions per week, each session lasting 30 minutes). In the end, PGC-1 α and IL-6 proteins in the hippocampus of the brain were measured by the ELISA method, and memory performance was evaluated by the Morris water Maze behavioral test. One-way analysis of variance with the Bonferroni post hoc test was used for data analysis (p<0.05) and all statistical methods were performed using spss version 26 software. **Results:** The highest and lowest amount of PGC-1 α protein was observed in training-healthy and control-disease groups, respectively. Also, in the IL-6 variable, the highest and lowest levels were observed in the control-disease and training-healthy groups, respectively. There was also a significant difference between the groups in the variable of memory performance (P<0.05). **Conclusion:** high-intensity interval swimming training in NASH can lead increase in PGC-1 α and decrease IL-6 in the brain hippocampus and improve memory function.

Keywords: Nonalcoholic steatohepatitis, high-intensity interval swimming, hippocampus, IL-6, PGC-1 α , memory function



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

1. Master Student of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran.

2. Professor of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran. *

Corresponding Author: Email: mrkordi@ut.ac.ir

3. Associate Professor in Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Department of Sports Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran

Cite as: Abbasi, Maryam. Mohammadreza, Kordi. Daryanoosh, Farhad. The effect of eight weeks of high-intensity interval swimming training on the expression of PGC-1 α and IL-6 proteins and memory function in brain hippocampus in rats with non-alcoholic steatohepatitis induced by high fat diet. *Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2026; 13(1): 1-14.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28611.1552

:

Extended abstract

Background

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease, the cause of which includes genetic and environmental factors, including unhealthy lifestyle. NAFLD includes the accumulation of excess fats in the liver, which causes fat toxicity and it may turn into non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is the result of excessive accumulation of triglycerides in liver cells and disruption of beta-oxidation of fatty acids. In this stage there is also inflammation and these patients are at higher risk for advanced liver fibrosis, cirrhosis and liver cancer, which is associated with a decrease in PGC-1 α and an increase in inflammatory cytokines and can disrupt hippocampus-dependent memory. The present research was conducted with the aim of investigating the effect of eight weeks of high-intensity interval swimming training on the expression of PGC-1 α and IL-6 proteins and memory function in the brain hippocampus in rats with non-alcoholic steatohepatitis induced by a high-fat diet.

Materials and Methods

The present research was experimental. In this research, 40 male Sprague- Dawley rats with an age of 6 to 8 weeks and an average weight of 230 ± 20 were selected and investigated. The selected rats were divided into two groups: the first group was a healthy group and the second group was subjected to a high-fat diet for eight weeks to develop non-alcoholic steatohepatitis. The high-fat diet used in the present study was used as an emulsion (liquid with high viscosity). The content of high-fat emulsion consisted of 77% fat, 14% protein, and 9% carbohydrate. After proving the induction of disease in rats, the patient group (high-fat diet) was randomly divided into two groups: control-disease (n=9), training-disease (n=9), and the healthy group divided into two groups: Control-healthy (n=9) and training-healthy (n=9). After dividing the groups, all the rats in the training groups spent two weeks familiarizing themselves with the animal pool before starting the main training. After 48 hours after the last familiarization session, the rats in the training group, first warmed up for 5 minutes and then the main exercise of HIIT (High Intensity Interval Training) swimming, including 20 times of 30 seconds of swimming with 30 seconds of rest in between. This exercise program was conducted for eight weeks (three days a week). In the periodical training, the weight applied in the first week was 7% of the body weight of each rat, and one percent was added to it every week. So that in the last (eighth) week, the rats swam with a weight of 14% of their body weight, which was tied to the root of their tail. The ELISA method measured PGC-1 α and IL-6 proteins in the brain's hippocampus, and memory function was evaluated by the Water Morris Maze behavioral test.

Findings

In the present research One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare the average of variables in groups. The results obtained from the ANOVA test showed that there is a difference between the four research groups in PGC-1 α and IL-6 proteins. Comparison between groups was done with Bonferroni's test and the results showed that the highest and lowest amount of PGC-1 α protein was observed in training-healthy and control-disease groups, respectively. Also, in the IL-6 variable, the highest and lowest levels were observed in the control-disease and training-healthy groups, respectively. There was also a significant difference between the groups in the variable of memory performance ($P < 0.05$).

Conclusion

Based on the results of the present research and comparing it with the findings of previous researches, it can be concluded that high-intensity interval swimming training in patients with non-alcoholic steatohepatitis who have liver dysfunction can be effective and improve lipid metabolism. and the biogenesis of mitochondrial and activate the influencing factors in the hippocampus of the brain and improve memory function by reducing inflammation.

Article message

The results of this research support the protective effects of high-intensity interval swimming training on the expression of PGC-1 α and IL-6 proteins in patients with non-alcoholic steatohepatitis disease. Trainers and sports science specialists can use them to increase the effectiveness of exercise programs that improve beta-oxidation of fatty acids in people with non-alcoholic steatohepatitis disease.

Keywords: Nonalcoholic steatohepatitis, high-intensity interval swimming, hippocampus, IL-6, PGC-1 α , memory function

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال سیزدهم، شماره اول؛

بهار و تابستان 1405؛ صفحات 1-14

Open Access

مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرینات شنای تناوبی با شدت بالا بر بیان پروتئین های PGC-1 α و IL-6 و عملکرد حافظه در هیپوکمپ مغز رت های مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی القا شده با رژیم پرچرب

مریم عباسی¹، محمدرضا کردی^{2*}، فرهاد دریانوش³

تاریخ دریافت: 1402/02/10 تاریخ پذیرش: 1402/04/21

چکیده



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

هدف: استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) پیامد تجمع بیش از حد تری گلیسرید در سلول های کبد است که با کاهش PGC-1 α و افزایش سایتوکاین های التهابی همراه است. تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شنا با شدت بالا بر بیان پروتئین های PGC-1 α و IL-6 و عملکرد حافظه در هیپوکمپ مغز در رت های مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی القا شده با رژیم پرچرب انجام شد. **روش شناسی:** تحقیق حاضر از نوع تجربی بود. 40 سر رت نر نژاد اسپراگوداولی به دو گروه سالم (n=20) و رژیم پرچرب (HFD) (n=20) تقسیم شدند. گروه HFD با هدف القا بیماری، به مدت هشت هفته رژیم غذایی پرچرب دریافت کردند. پس از اثبات بیماری، رت ها به چهار گروه کنترل-سالم (n=9)، تمرین-سالم (n=9)، کنترل-بیمار (n=9) و تمرین-بیمار (n=9) تقسیم شدند. گروه های تمرینی هشت هفته تمرینات شنای تناوبی با شدت بالا (سه جلسه در هفته، هر جلسه 30 دقیقه) انجام دادند. در پایان، پروتئین های PGC-1 α و IL-6 درون هیپوکمپ مغز به روش الایزا اندازه گیری شد و عملکرد حافظه با آزمون رفتاری ماز آبی موریس ارزیابی شد. جهت آنالیز داده ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه با آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد (p<0/05) و همه روش های آماری با استفاده از نرم افزار spss version 26 انجام شد. **یافته ها:** بالاترین و پایین ترین مقدار پروتئین PGC-1 α به ترتیب در گروه های تمرین-سالم و کنترل-بیمار مشاهده شد. هم چنین در متغیر IL-6 بالاترین و پایین ترین میزان به ترتیب در گروه های کنترل-بیمار و تمرین-سالم مشاهده گردید. در متغیر عملکرد حافظه نیز بین گروه ها تفاوت معنادار وجود داشت (P<0/05). **نتیجه گیری:** تمرینات شنای تناوبی با شدت بالا در NASH می تواند منجر به افزایش PGC-1 α و کاهش IL-6 در هیپوکمپ مغز شود و عملکرد حافظه را بهبود بخشد.

واژه های کلیدی: استئاتوهپاتیت غیرالکلی، شنای تناوبی با شدت بالا، هیپوکمپ، IL-6، PGC-1 α ، عملکرد حافظه

1. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران-ایران
2. استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران-ایران (نویسنده مسئول): mrkordi@ut.ac.ir
3. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز-ایران

نحوه ارجاع: عباسی، مریم، کردی، محمدرضا، دریانوش، فرهاد. "تأثیر هشت هفته تمرینات شنای تناوبی با شدت بالا بر بیان پروتئین های PGC-1 α و IL-6 و عملکرد حافظه در هیپوکمپ مغز رت های مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی القا شده با رژیم پرچرب". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. 1405: 13 (1)، 1-14.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: 2676-6507

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28611.1552

:



Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)¹ شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی است، که علت آن شامل عوامل ژنتیکی و محیطی از جمله سبک زندگی ناسالم است. براساس نتایج تحقیقات، تغذیه ناسالم به ویژه مصرف بیش از حد فروکتوز و FFA اشباع شده همراه با سبک زندگی کم‌تحرك-منجر به افزایش جهانی چاقی NAFLD شده است (1). NAFLD شامل تجمع چربی‌های اضافی در کبد است که باعث سمیت چربی می‌شود و ممکن است به استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)² که پیامد تجمع بیش از حد تری‌گلیسرید در سلول‌های کبد و اختلال در بتاکسیداسیون اسیدهای چرب است، تبدیل شود که در این مرحله التهاب نیز وجود دارد و این بیماران در معرض خطر بیشتری برای فیبروز کبدی پیشرفته، سیروز و سرطان کبد هستند. تقریباً تمام تحقیقات در مورد NASH، تاکنون بر روی اثرات محیطی این بیماری تمرکز کرده است، در حالی که اثرات NASH بر روی عملکرد مرکزی و حافظه تا حد زیادی نادیده گرفته شده است. حافظه فرایندی است که طی آن اطلاعات حفظ و ذخیره می‌شوند و انواع مختلفی دارد که یکی از انواع آن حافظه فضایی است که به توانایی به یاد آوردن مکان‌ها در محیط اطراف اشاره دارد همچنین، سیستم‌های فضایی منبعی برای تشخیص فضاهای اشیاء در محیط‌های پیرامون هستند (2). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد NASH حافظه وابسته به هیپوکمپ را مختل می‌کند. به نظر می‌رسد ساز و کار این موضوع به این صورت است که در این بیماری که با اختلال در متابولیسم لیپید مشخص می‌شود، تری‌گلیسرید در گردش خون (TGs) افزایش پیدا می‌کند. تری‌گلیسرید بالا، از عبور عوامل موثر مولکولی بر عملکرد حافظه از جمله لپتین و فاکتور رشد شبه‌انسولین 1 (IGF-1) از سدخونی مغز جلوگیری می‌کند. این موضوع، باعث کاهش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) می‌شود که این فرایند بسیار مهم است چرا که BDNF باعث رشد سلول‌های هیپوکمپ می‌شود و در حافظه نقش دارد. همچنین IGF-1، برای رشد و تریم نورورن‌های هیپوکمپ و یادگیری و حافظه بسیار مهم است؛ بنابراین می‌توان گفت کاهش سطوح IGF-1 و BDNF، تاثیر منفی بر حافظه وابسته به هیپوکمپ دارد (3). از طرف دیگر با حضور التهاب کبدی یعنی NASH، التهاب گسترش می‌یابد که می‌تواند سایر اندام‌ها، از جمله مغز

را تحت تاثیر قرار دهد. در نهایت، سایتوکاین‌های التهابی به CNS می‌رسند و از سد خونی مغزی عبور می‌کنند و عملکرد مغز را مختل می‌کنند (4). میتوکندری‌ها منبع اصلی انرژی برای فعالیت سلولی توسط تولید ATP از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو هستند و عملکرد آبشارهای سیگنال‌دهی درون‌سلولی را تنظیم می‌کنند، همچنین اکسیداسیون اسیدهای چرب بتا را برعهده دارند. گیرنده فعال شده با تکثیر پراکسی زوم گاما (PGC-1 α)³ یک فعال کننده رونویسی است و به عنوان تنظیم‌کننده اصلی بایوژنز و عملکرد میتوکندری، از جمله فسفوریلاسیون اکسیداتیو و سم‌زدایی گونه‌های فعال اکسیژن بیان می‌شود و به وضوح با پاتوژنز سندروم متابولیک و عوارض اصلی آن از جمله چاقی، دیابت نوع 2 و استئاتوز کبدی مرتبط است. اختلال در تنظیم PGC-1 α و کاهش آن در شرایط بیماری از طریق کاهش AMPK القا می‌شود که منجر به کاهش بتا اکسیداسیون اسیدچرب و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شود همچنین گونه‌های فعال اکسیژن و استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد که باعث افزایش بیان فاکتور هسته‌ای- $\kappa\beta$ در نهایت سایتوکاین‌های التهابی می‌شود. بنابراین می‌توان گفت نقش سایتوکاین‌های التهابی مهم می‌شود. یکی از انواع سایتوکاین‌های التهابی، اینترلوکین-6 است (5). گلیکوپروتئین پلیوتروپیک IL-6 یک مولکول سیگنالینگ مهم در فعال سازی سیستم ایمنی در پاسخ به عفونت‌ها و التهاب سیستمیک است. IL-6 سلول‌های T را فعال می‌کند، تمایز سلول‌های B را تقویت می‌کند و پاسخ فاز حاد را در کبد تنظیم می‌کند. همچنین بر متابولیسم لیپید، مقاومت به انسولین و فعالیت میتوکندری تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، نشان داده شد که IL-6 التهاب مزمن را حفظ می‌کند و بنابراین پیشرفت بیماری را تقویت می‌کند. با توجه به اینکه NASH مرحله‌ای از بیماری است که فرد هنوز به فیبروز پیشرفته مبتلا نشده است لذا روش‌های درمانی در این مرحله از بیماری برای جلوگیری از مبتلا شدن به فیبروز پیشرفته بسیار ضروری است (6). از آنجا که تقریباً عامل دارویی موثری برای این بیماری یافت نشده است و پژوهشگران بر کاهش چربی کبد از طریق کاهش وزن اتفاق نظر دارند بنابراین با اصلاح سبک زندگی از طریق مداخلات غیردارویی از جمله رژیم غذایی و فعالیت ورزشی می‌توان NASH را بهبود داد (7، 8). یکی از این استراتژی‌های موفق در درمان NASH فعالیت-بدنی و ورزش است چرا که فعالیت ورزشی جذب اسیدهای چرب آزاد کبدی را کاهش می‌دهد (9). افزایش فعالیت بدنی با بهبود آسیب کبدی و چربی کبد، مستقل از کاهش وزن، اثرات مفیدی بر NAFLD دارد. باکی و همکاران (2013) با مقایسه تمرین هوازی و تمرین مقاومتی برای کاهش سطح تری‌گلیسرید در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2، کاهش مشابهی را

³Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivators⁴High intensity interval training¹Non-alcoholic fatty liver disease²Non-alcoholic steatohepatitis

شدند و مورد تحقیق و بررسی قرار گرفتند. این رت‌ها در حیوان خانه دانشگاه شیراز با دمای 22 تا 24 درجه سانتی گراد، رطوبت 45 درصد و چرخه تاریکی-روشنایی 12-12 نگهداری شدند. غذای رت‌ها با استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. همچنین آب مورد نیاز حیوانات به صورت آزادانه در اختیارشان قرار داده شد. موش‌های صحرایی انتخاب شده به دو گروه 20 تایی تقسیم شدند، گروه اول گروه سالم و گروه دوم در مدت هشت هفته تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند تا به بیماری استئاتوهپاتیت غیرالکلی مبتلا شوند. رژیم پرچرب به کار رفته در پژوهش حاضر به صورت امولوسیون (مایع با ویسکوزیته بالا) استفاده شد. با استفاده از روش گاواژ روزانه رژیم پرچرب به موش‌ها داده می‌شد، محتوای امولوسیون پرچرب از 77 درصد چربی، 14 درصد پروتئین و 9 درصد کربوهیدرات تشکیل گردید که محتوا شامل روغن ذرت، ساکارز، پودر شیر خشک، کلسترول، سدیم دزوکسی کولات، توئین 80، پروپیلین گلیکول، مخلوط ویتامین و مواد معدنی و آب مقطر بود. در این امولوسیون پروتئین‌ها توسط پودر شیر خشک، کربوهیدرات‌ها توسط ساکارز و چربی توسط روغن ذرت و پودر کلسترول تامین شدند و هروعه از مخلوطی از ویتامین و مواد معدنی تکمیل گردید. این امولوسیون در دمای چهار درجه سانتی‌گراد ذخیره، در حمام آب به دمای 42 درجه سانتی گراد، گرم و قبل از استفاده کاملاً میکس شد (15). گروه رژیم پرچرب علاوه بر غذای استاندارد، با امولوسیون پرچرب (10 میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) یک بار در روز تحت گاواژ قرار گرفتند. این روش هشت هفته ادامه یافت تا موش‌ها به NASH مبتلا شدند. به رت‌های گروه سالم روزانه مقدار مساوی محلول نمک (سالین) داده شد. در پایان دوره القا بیماری استئاتوهپاتیت غیرالکلی، جهت اثبات ایجاد بیماری NASH، به طور تصادفی از گروه بیمار و سالم، جداگانه، دو رت کشتار شدند و پس از این که آنالیزهای مربوطه توسط متخصص پاتولوژیست از بافت کبد آن‌ها انجام شد، نتایج زیر به دست آمد. رنگ-آمیزی Oil red O: ابتدا بافت کبد در ایزوپنتان (isopentane) غوطه‌ور و در دمای برش بهینه (Fisher OCT Tissue-Plus®) (HealthCareTM) برش داده شد. نمونه‌های کبد بر روی یک کرایواستات (CM3050S, Leica Microsystems, Nussloch, ساخت کشور آلمان) به برش‌هایی به ضخامت پنج میکرومتر برش داده شدند. مقاطع کبد با Oil Red O (105230, Merck, Darmstadt, Germany) رنگ-آمیزی شدند. تصاویر زیر یک میکروسکوپ نوری (Olympus, CX22)، توکیو، ژاپن) مشاهده شد و از یک میدان تصادفی X40 از کبد هر حیوان با استفاده از نرم افزار (ToupView, ToupTek Photonics, Zhejiang, چین) گرفته شد (16). یک میدان میکروسکوپی نوری در هر بخش

در هر دو گروه گزارش کرد (10). محققان همواره به دنبال بهترین پروتکل تمرینی از لحاظ نوع، شدت و مدت تمرین بوده‌اند. تمرین‌های تناوبی با شدت بالا (HIIT) به صورت فواصل کار و استراحت با شدت تمرین تقریباً 85 تا 95 درصد حداکثر ضربان قلب (HR) یا بیش از 90 درصد حداکثر مصرف اکسیژن (VO_{2max}) و پس از آن دوره‌های استراحت یا ریکاوری فعال با شدت متوسط انجام می‌شود (11). انتظار می‌رود که HIIT در بهبود دیابت و NAFLD در مقایسه با تمرین‌های تداومی استقامتی (CET)⁵ موثرتر باشد. همچنین برخی شواهد نشان می‌دهند اجرای حاد HIIT می‌تواند باعث افزایش بیان $PGC-1\alpha / mRNA$ شود. به علاوه مطالعه‌ای نشان داد که تمرینات HIIT در افزایش بیان ژن مسیر $AMPK / PGC-1\alpha$ موثرتر از تمرین‌های تداومی با شدت متوسط (MICT)⁶ است (12). HIIT مبتنی بر زمین ممکن است برای همه انتخاب مناسبی نباشد، تحقیقات اندکی پاسخ‌های حاد و سازگاری مزمن HIIT را در یک محیط آبی مورد بررسی قرار داده‌اند و تقریباً هیچ مطالعه‌ای پاسخ‌های قلبی متابولیک یک برنامه تمرین مبتنی بر آب را با یک برنامه تمرین HIIT مبتنی بر خشکی مقایسه نکرده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که غوطه‌ور شدن در آب و ورزش ممکن است در مقایسه با ورزش‌های زمینی معادل، توانایی‌های شناختی را تقویت کند. به عنوان مثال، محققان مشاهده کرده‌اند که افراد جوان و مسن‌تر سالم، در تست‌های یادآوری حافظه هنگام فعالیت ورزشی در آب، خطاهای شناختی کمتری در مقایسه با فعالیت‌های ورزشی در خشکی داشتند (13). به دلیل ویسکوزیته و چگالی آب، حرکات عمده با هدف افزایش سرعت باعث می‌شود مقاومت در برابر جریان بیشتر شود و یک محیط ایده‌آل برای افزایش بازده کار و هزینه انرژی ایجاد می‌کند. همچنین ویژگی‌های هیدرودینامیکی منحصربه‌فرد، HIIT که در محیط آبی انجام می‌شود می‌تواند جایگزین هوازی ایمن و کم‌تر برای برنامه‌های تمرین تناوبی زمینی به افراد ارائه می‌دهد (14). عمده پژوهش‌ها اثرات متفاوت تمرینات تداومی، مقاومتی و تناوبی را در خشکی بررسی کرده‌اند و پژوهش‌های اندکی در زمینه اثر تمرین در آب بر بهبود این بیماری وجود دارد از این رو لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد. بنابراین هدف از تحقیق حاضر انجام هشت هفته تمرینات شنای تناوبی با شدت بالا بر بیان پروتئین‌های $PGC-1\alpha$ و عملکرد حافظه درون هیپوکمپ مغز رت‌های مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی بود.

روش پژوهش

تحقیق حاضر از نوع تجربی است. در این پژوهش 40 سر رت نر از نژاد اسپرگوداولی با سن 6 تا 8 هفته و میانگین وزن 230 ± 20 انتخاب

⁵Moderate intensity continuous training

⁶Continuous endurance training

خشک شده و به قفس‌هایشان منتقل شدند. این برنامه ورزشی به مدت هشت هفته (سه روز در هفته، روزهای زوج) انجام شد. در تمرین تناوبی بار اعمال شده در هفته اول، وزنه‌ای به میزان 7 درصد وزن بدن هر موش صحرایی بود و هر هفته یک درصد به آن اضافه شد؛ به طوری که در هفته آخر (هشتم) موش‌های صحرایی با وزنه‌ای به میزان 14 درصد وزن بدن خود که به ریشه دم آن‌ها بسته شد، شنا کردند (جدول 2) تمرینات، عصرهنگام (بهترین زمان تمرین در ریتم فعالیت طبیعی موش‌های صحرایی) انجام شد (18). در مدت دوره تداخل، گروه کنترل هیچ گونه برنامه تمرینی نداشتند. برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، بعد از 48 ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرایی با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (30 تا 50 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (سه تا پنج میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند، بافت هیپوکمپ مغز از بدن حیوانات استخراج و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده شد و سپس بلافاصله در دمای منهای 80 درجه سانتی‌گراد فریز شد. جهت اندازه‌گیری پروتئین بافتی، بافت هیپوکمپ پس از جداسازی، بلافاصله در تانک ازت در دمای منهای 196 درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای اندازه‌گیری PGC-1 α با استفاده از روش آزمایشگاهی الایزا توسط کیت تشخیصی از شرکت develop به شماره کاتالوگ DL-PPARGC1a-Ra استفاده شد. همچنین، برای اندازه‌گیری IL-6 با استفاده از روش آزمایشگاهی الایزا توسط کیت تشخیصی از شرکت biotechnie به شماره کاتالوگ DY506-05 استفاده شد. برای اندازه‌گیری حافظه فضایی هر چهار گروه از آزمون رفتاری ماز آبی موریس 24 ساعت پس از آخرین روز تمرین استفاده شد که شامل سه روز آموزش و یک روز آزمون بود. آموزش شامل چهار بار رها کردن موش از چهار جهت مختلف بود و در هر بار رها کردن 60 ثانیه زمان داده می‌شد تا سکو را پیدا کند. حرکت موش توسط دوربین ثبت می‌شد و متغیرهای 1. مدت زمان رسیدن به سکو 2. مدت زمانی که در منطقه سکو قرار دارد 3. مسافت طی شده اندازه‌گیری شد. در بخش آماری برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه با آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. تمام آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه 26 در سطح معناداری ($P < 0/05$) انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد تایید قرار گرفته است.

(IR.SUMS.REHAB.REC.1400.008)

مشاهده شد و برای شدت استئاتوز کبدی، التهاب و فیروز بر اساس معیارهای زیر نمره‌گذاری شد: برای استئاتوز کبدی: درجه صفر، بدون چربی، درجه یک، استئاتوز کمتر از 33 درصد از پارانشیم کبدی را اشغال می‌کند. درجه دو، 34 تا 66 درصد از پارانشیم کبدی. درجه سه، بیش از 66 درصد از پارانشیم کبدی. برای انفیلتراسیون التهاب سلولی: درجه صفر: هیچ foci/field. درجه یک، 1-2 foci/field. درجه 2، 3-4 foci/field. درجه 3، بیش از 4 foci/field. مرحله بندی فیروز کبدی با رنگ آمیزی Oil red O به شرح زیر بررسی شد: صفر، هیچ؛ یک، خفیف، منطقه (3 zone)، پری-سینوزوئیدال؛ دو، متوسط، منطقه 3، پری-سینوزوئیدال؛ سه، پورتال/پری-پورتال؛ چهار، فیروزیس همان گونه که در جدول 1 نشان داده شده است در نمونه‌های بیمار 1 و 2 پس از هشت هفته تغذیه با رژیم پرچرب نمره استئاتوزیس و التهاب، مقادیر سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و همچنین آنالیز بافتی کبد نشان داد که کبد رت‌ها در مرحله دوم فیروزیس قرار دارد. همچنین در شکل 1، تصاویر کیفی از نمونه‌های کبد سالم و بیمار آورده شده است. در قسمت A از شکل 1 قطرات چربی به رنگ قرمز در آمده‌اند و به عنوان نمونه با علامت‌های مشکمی نمایش داده شده‌اند و در قسمت B از شکل 1 نمونه کبد سالم در زیر میکروسکوپ نشان داده شده است که لکه قرمز مشاهده نمی‌شود و به این معنا است که در آن چربی تجمع نداشته است. پس از اثبات القا بیماری در موش‌های صحرایی، گروه بیمار (رژیم پرچرب) به طور تصادفی به دو گروه کنترل-بیمار ($n=9$)، تمرین-بیمار ($n=9$) و گروه سالم نیز به طور تصادفی به دو گروه کنترل-سالم ($n=9$)، گروه تمرین-سالم ($n=9$) تقسیم شدند. لازم به ذکر است، رژیم غذایی پرچرب گروه‌های بیمار تا پایان دوره تمرینات ادامه داشت. پس از تقسیم‌بندی گروه‌ها، همه موش‌های صحرایی گروه‌های تمرین به مدت دو هفته مرحله آشنایی با استخر حیوانات (قطر 160 سانتی و ارتفاع 80 سانتی‌متر) را قبل از شروع تمرین اصلی گذراندند (17). در هفته اول موش‌های صحرایی با دقت زیاد در استخر حیوانات با عمق آب 50 سانتی‌متر و میانگین دمای $30 \pm 0/5$ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند و با سرعت دلخواه به مدت 20 دقیقه به طور متناوب شنا کردند. در هفته دوم که موش‌های صحرایی به خوبی با استخر حیوانات آشنا شدند؛ برای آشنایی با نوع تمرین تناوبی، چندین مرتبه بعد از یک دقیقه شنا به وسیله صفحه استراحت از آب بیرون آورده و دوباره در آب قرار داده شدند. بعد از گذشت 48 ساعت از زمان آخرین جلسه آشنایی، موش‌های صحرایی گروه تمرین، ابتدا 5 دقیقه گرم کردن و سپس تمرین اصلی HIIT (تمرین تناوبی با شدت بالا) شنا، شامل 20 نوبت 30 ثانیه‌ای شنا با 30 ثانیه استراحت بین هر نوبت را انجام دادند. در پایان هر برنامه تمرینی نیز 5 دقیقه عمل سرد کردن انجام شد و سپس تمام موش‌های صحرایی کاملاً

یافته‌ها

در نمودار 1 میانگین $\pm$ انحراف معیار وزن گروه‌های سالم ($n=20$) و رژیم پرچرب (HFD) ($n=20$)، در مدت هشت هفته القا رژیم پرچرب نمایش داده شده است. اولین هفته به عنوان سازگاری رت‌ها با محیط آزمایشگاه در نظر گرفته شد و پس از آن دوره هشت هفته‌ای القا رژیم پرچرب ادامه یافت.

نمودار 2، وزن گروه‌های تحقیق پس از اثبات بیماری استئاتوهایپیت غیرالکلی و تقسیم‌بندی تصادفی آن‌ها به چهار گروه کنترل-سالم ($n=9$)، تمرین-سالم ($n=9$)، کنترل-بیمار ($n=9$) و تمرین-بیمار ($n=9$)، نشان می‌دهد. در این نمودار هفته‌های اول و دوم جهت آشنایی و سازگاری موش‌های صحرایی با محیط استخر و نوع تمرین در نظر گرفته شد. هفته‌های یک تا هشت، بازه تمرین اصلی مطابق پروتکل ارائه شده بود و هفته نهم، هفته تشریح موش‌های صحرایی گروه‌های آزمایش بود. بر اساس میانگین وزن هر گروه در هشت هفته (هفته اول الی هفته هشتم) مشخص شد، بین گروه‌های کنترل-سالم و تمرین-سالم ($P=0/003$) و میان گروه‌های کنترل-بیمار و تمرین-سالم ($P=0/002$) تفاوت معنادار وجود دارد.

بر اساس نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه می‌توان گفت تفاوت معناداری بین میانگین متغیر $PGC-1\alpha$ هیپوکمپ مغز [$16/17, P=0/001$] = $16/17$ در گروه‌های تحقیق وجود داشت. با توجه به نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی، نمودار 3، در پروتئین $PGC-1\alpha$ در گروه کنترل-بیمار در مقایسه با گروه کنترل-سالم تفاوت معنادار وجود داشت که این میزان در گروه کنترل-بیمار پایین‌تر بود ($P=0/0001$). همچنین در گروه تمرین-سالم نسبت به گروه کنترل-سالم تفاوت معنادار بود و در گروه تمرین-سالم این میزان بالاتر بود ($P=0/002$). با این حال به میزان 14 درصد افزایش غیرمعنادار در گروه تمرین-بیمار نسبت به گروه کنترل-بیمار مشاهده شد همچنین در گروه تمرین-بیمار نسبت به گروه تمرین سالم تفاوت معنادار نبود اما گروه تمرین-بیمار به میزان 33 درصد پایین‌تر از گروه تمرین-سالم بود. در نمودار 3 میزان پروتئین $PGC-1\alpha$ هیپوکمپ مغز به صورت کمی نشان داده شده است. گروه کنترل-سالم به عنوان معیار، عدد یک در نظر گرفته شده است و مابقی گروه‌ها نسبت به گروه کنترل-سالم میزان کمی پروتئین آن‌ها سنجیده شده است.

نمودار 4 متغیر IL-6 هیپوکمپ مغز را نشان می‌دهد، بر اساس نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه می‌توان گفت تفاوت معناداری بین میانگین متغیر IL-6 هیپوکمپ مغز در گروه‌های تحقیق وجود داشت [$21/05, P=0/001$] = $21/05$ ، $F(3,18)$]. در این متغیر در گروه کنترل-بیمار تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل-سالم ($P=0/0001$) مشاهده شد که این میزان در گروه کنترل-بیمار بالاتر بود. گروه تمرین-سالم نسبت به

گروه کنترل-سالم تفاوت معناداری نداشت ($P=0/544$) اما، به میزان 60 درصد گروه تمرین-سالم پایین‌تر بود. همچنین در گروه تمرین-بیمار نسبت به گروه کنترل-بیمار تفاوت غیرمعنادار بود ($P=0/129$) و به میزان 30 درصد پایین‌تر بود. به‌علاوه در گروه تمرین-بیمار تفاوت معناداری نسبت به گروه تمرین-سالم ($P=0/001$) مشاهده شد، که این میزان در گروه تمرین-بیمار نسبت به گروه تمرین-سالم بالاتر بود.

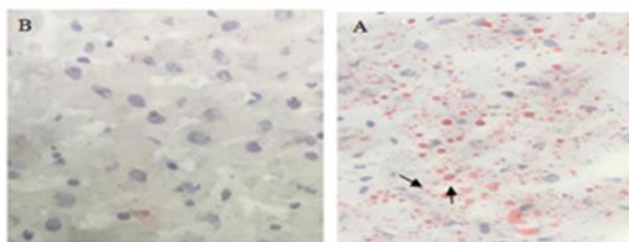
بر اساس نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه می‌توان گفت تفاوت معناداری بین میانگین‌ها در متغیر زمان رسیدن به سکو (T) در آزمون ماز آبی موریس، در تحقیق حاضر مشاهده شد [$5/48, P=0/002$] = $5/48$ ، $F(3,20)$]. با توجه به تست تعقیبی بونفرونی، در این متغیر تفاوت معنادار در گروه کنترل-بیمار نسبت به کنترل-سالم مشاهده شد ($P=0/025$) و این تفاوت در گروه کنترل-بیمار بالاتر بود. در گروه تمرین-سالم نسبت به گروه کنترل-سالم تفاوت غیرمعنادار بود ($P=0/99$)، همچنین میزان تفاوت گروه تمرین-سالم پایین‌تر بود. گروه تمرین-بیمار در مقایسه با گروه کنترل-بیمار تفاوت معنادار داشته است که این میزان پایین‌تر از گروه کنترل-بیمار بود. ($P=0/048$) در گروه تمرین-بیمار نیز نسبت به گروه تمرین-سالم تفاوت غیرمعنادار مشاهده شد ($P=1/00$) و این میزان در گروه تمرین-بیمار نسبت به تمرین-سالم بالاتر بود (شکل A). در متغیر مسافت پیموده شده در منطقه سکو ($Q2$) در آزمون موریس میز، بر اساس نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه تفاوت معنادار بین میانگین حداقل یکی از گروه‌ها وجود داشت [$5/35, P=0/002$] = $5/35$ ، $F(3,19)$]. طبق آزمون تعقیبی بونفرونی تفاوت معنادار در گروه کنترل-بیمار نسبت به کنترل-سالم ($P=0/002$) مشاهده شد که در گروه کنترل-بیمار این میزان پایین‌تر بود. همچنین تفاوت غیرمعنادار در گروه تمرین-بیمار نسبت به گروه کنترل-بیمار مشاهده شد، با این حال به میزان 9/78 درصد در گروه تمرین-بیمار بالاتر بود. همچنین در گروه تمرین-بیمار در مقایسه با تمرین-سالم تفاوت غیرمعنادار و پایین‌تر بود ($P=1/00$). (شکل B) در متغیر زمان سپری شده در منطقه سکو ($TQ2$) در آزمون موریس میز با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه می‌توان گفت تفاوت معناداری بین میانگین گروه‌ها وجود دارد [$4/50, P=0/18$] = $4/50$ ، $F(3,19)$]. با توجه به تست تعقیبی بونفرونی گروه کنترل-بیمار نسبت به گروه کنترل-سالم تفاوت غیرمعنادار و پایین‌تری داشته است. گروه تمرین-سالم در مقایسه با کنترل-سالم تفاوت غیرمعنادار و بالاتری داشته است. در گروه تمرین-بیمار نسبت به کنترل-بیمار تفاوت معنادار مشاهده شد ($P=0/44$) که این میزان در گروه تمرین-بیمار بالاتر بود. همچنین در گروه تمرین-بیمار نسبت به گروه تمرین-سالم تفاوت غیرمعنادار مشاهده شد که در گروه تمرین-بیمار نسبت به گروه تمرین-سالم پایین‌تر بود. (شکل C)

جدول 1: نتایج آزمایش بافتی و خونی جهت اثبات بیماری

شماره رت	نمره استئاتوزیس	نمره التهاب	مرحله فیبروزیس	ALT	AST
1 (بیمار)*	2/33	0/3	2	64/54	60/9
2 (بیمار)*	2/75	0/9	2	69/7	67/84
1 (سالم)	0	0	0	46/3	41/21
2 (سالم)	0	0	0	40/39	38/41

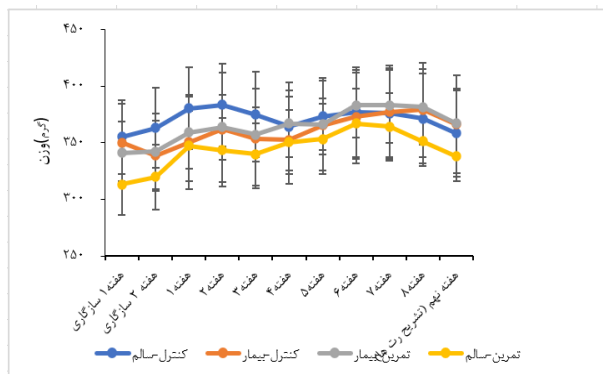
جدول 2: پروتکل تمرین شنای تناوبی با شدت بالا

تعداد (نوبت)	مدت تلاش (ثانیه)	مدت استراحت (ثانیه)	میزان اضافه بار (درصد وزن بدن)
هفته اول	20	30	7
هفته دوم	20	30	8
هفته سوم	20	30	9
هفته چهارم	20	30	10
هفته پنجم	20	30	11
هفته ششم	20	30	12
هفته هفتم	20	30	13
هفته هشتم	20	30	14

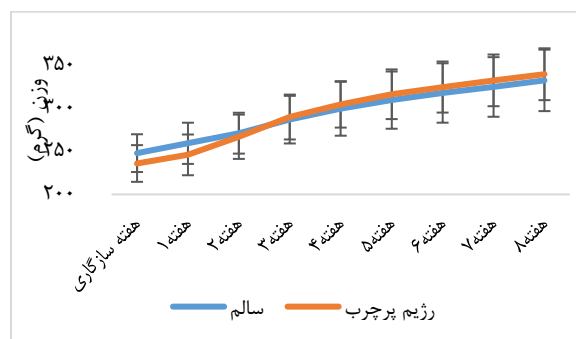


شکل 1: رنگ آمیزی بافت کبد توسط oil red O

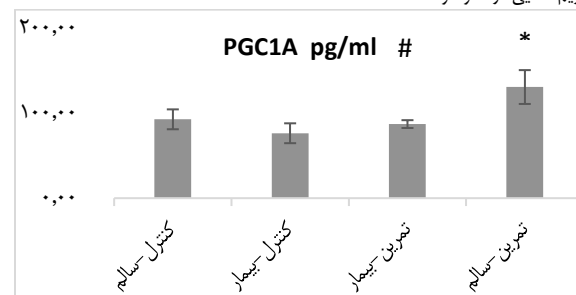
A: کبد چرب، لیپیدها به رنگ قرمز درآمده‌اند. B: کبد سالم، به دلیل عدم وجود چربی رنگ قرمزی مشاهده نمی‌شود.



نمودار 2: میانگین $\pm$ انحراف معیار تغییرات وزن چهار گروه آزمایش در هشت هفته دوم پس از اثبات بیماری استئاتوهپاتیت غیرالکلی، در ابتدا دو هفته به عنوان سازگاری رت با محیط تمرین در نظر گرفته شد و سپس از هفته‌های یک تا هشت تمرین اصلی مطابق پروتکل تمرینی انجام شد. هفته نهم، هفته تشریح رت‌ها



نمودار 3: میزان پروتئین PGC-1α درون هیپوکمپ مغز، #: تفاوت معنادار بین گروه تمرین-سالم با گروه‌های کنترل-سالم، کنترل-بیمار و تمرین-بیمار. *: تفاوت معنادار بین گروه تمرین-بیمار با گروه تمرین-سالم



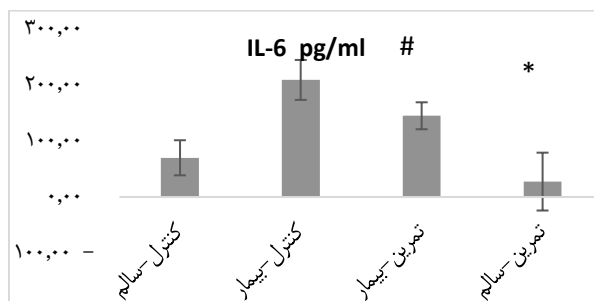
نمودار 3: میزان پروتئین PGC-1α درون هیپوکمپ مغز، #: تفاوت معنادار بین گروه تمرین-سالم با گروه‌های کنترل-سالم، کنترل-بیمار و تمرین-بیمار. *: تفاوت معنادار بین گروه تمرین-بیمار با گروه تمرین-سالم

(Q2) در میان چهار گروه-#: تفاوت معنادار بین گروه کنترل-سالم با ، تمرین-بیمار، کنترل-بیمار- ($p<0/05$) - شکل C: زمان سپری شده در منطقه سکو (Q2) در میان چهار گروه- تفاوت معنادار در گروه تمرین-بیمار ($p<0/05$)

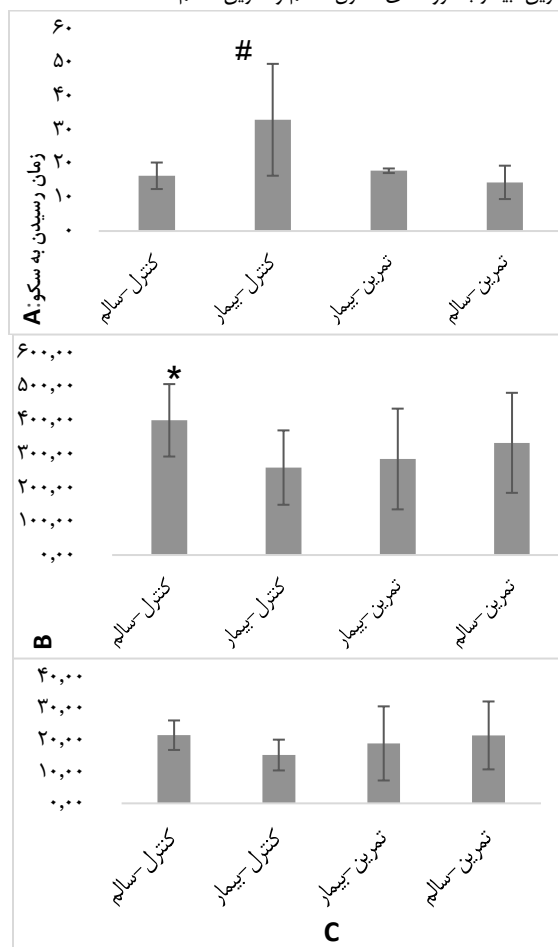
بحث

در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک و التهاب با درجه پایین، سطوح IL6 در گردش خون اغلب افزایش می‌یابد و با اعمال متابولیک مضر همراه است. همچنین افزایش سطح سرمی IL-6 با شدت با افزایش خطر ابتلا به کارسینوم سلول‌های کبدی و بالعکس ارتباط دارد. در تحقیق حاضر هشت هفته تمرین شنای تناوبی با شدت بالا باعث کاهش معنادار IL6 هیپوکمپ مغز در گروه تمرین-سالم نسبت به گروه کنترل-سالم شد، همچنین گروه تمرین-بیمار به‌طور غیرمعناداری نسبت به گروه کنترل-بیمار پایین‌تر بود. در مقایسه با تحقیق حاضر، پژوهش حق‌شناس و همکاران (2020) تأثیر دوازده هفته فعالیت ورزشی استقامتی بر IL6 پلاسمای رت‌های نر چاق مورد ارزیابی قرار دادند. یافته‌های پژوهش مذکور کاهش معنادار IL6 مشاهده شد. در تحقیق حاضر نیز کاهش IL6 در گروه تمرین-بیمار نسبت به گروه کنترل-بیمار به میزان 30 درصد مشاهده شد، اما غیرمعنادار بود و از جمله دلایل غیرمعنادار بودن در تحقیق حاضر با تحقیق حق‌شناس و همکاران (2020) می‌توان به بافت مورد ارزیابی برای IL-6 اشاره کرد در پژوهش حاضر IL-6 از بافت هیپوکمپ ارزیابی شده است و در تحقیق مذکور از پلاسما اندازه‌گیری شده است. شدت تمرین نیز از جمله دلایل غیرمعنادار بودن نتایج می‌تواند باشد، در تحقیق مذکور پروتکل تمرین هوازی که 5 روز در هفته و هر جلسه 60 دقیقه با سرعت 25 تا 30 متر در دقیقه دویدن روی تردمیل بدون شیب بود و در تحقیق حاضر تمرین شنای تناوبی با شدت بالا سه روز در هفته و هر جلسه 30 دقیقه به‌صورت 20 نوبت 30 ثانیه‌ای بود که شدت بسیار بالاتری در مقایسه با تحقیق مذکور داشت. با توجه به اینکه تمرینات تناوبی با شدت بالا نسبت به تمرینات تداومی فسفوریلاسیون و لیپولیز HSL را پس از تمرین بیشتر افزایش می‌دهد بنابراین، احتمالاً کاهش وزن و چربی بیشتری را به‌همراه خواهد داشت (19).

IL6 در ابتدا به عنوان یک سایتوکاین پیش‌التهابی در نظر گرفته می‌شد و به دلیل غلظت بالای آن در پلاسما در افراد مبتلا به سندرم متابولیک و به طور کلی به التهاب درجه پایین موجود در این اختلالات کمک می‌کند. محرک‌های بالادستی برای ترشح IL6 بر اساس نوع سلول متفاوت



نمودار 4: مقدار IL-6 درون هیپوکمپ مغز، #: تفاوت معنادار بین گروه تمرین-سالم با گروه های کنترل-بیمار و تمرین-بیمار #: تفاوت معنادار بین گروه تمرین-بیمار با گروه های کنترل-سالم و تمرین-سالم



نمودار 5: شکل A: زمان رسیدن به سکو (T) در میان چهار گروه- #: تفاوت معنادار بین گروه کنترل-بیمار با کنترل-سالم، تمرین-بیمار، تمرین-سالم- ($p<0/05$) - شکل B: مسافت پیموده شده در منطقه سکو

در محیط آبی، سه روز در هفته به مدت هشت هفته و در تحقیق مذکور تمرینات ورزشی تناوبی شدید در محیط خشکی، چهار روز در هفته به مدت سه هفته بود. همچنین از جمله دلایل مغایرت نتایج تحقیق شرفی و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در متغیر $PGC-1\alpha$ می توان به نوع آزمودنی‌ها اشاره کرد. آزمودنی‌های تحقیق حاضر دائماً رژیم غذایی شامل 77 درصد چربی مصرف می کردند و مبتلا به بیماری NASH بودند و همچنین نژاد رت‌ها از نوع اسپرادلولی بود اما در تحقیق شرفی و همکاران نژاد رت‌ها از نوع ویستار و همه رت‌ها سالم بودند و از رژیم استاندارد استفاده می کردند. به علاوه در تحقیق دیگری، همسو با تحقیق حاضر اثر نوع تمرین ورزشی بر بیان ژن $PGC-1\alpha$ در رت‌های مبتلا به NAFLD را مورد بررسی قرار دادند. نتایج پژوهش مذکور نشان داد میزان $PGC-1\alpha$ پس از تمرینات استقامتی کم شدت و اینتروال شدید در بافت قلب موش‌های صحرایی نر افزایش یافت (25). $PGC-1\alpha$ به عنوان یک تنظیم کننده اصلی بایوژنز میتوکندری است. اختلال در تنظیم $PGC-1\alpha$ هموستاز ردوکس را در سلول‌ها تغییر می دهد و پاسخ التهابی را تشدید می کند که معمولاً با اختلالات متابولیک همراه است. در طول التهاب، سطوح پایین $PGC-1\alpha$ بیان ژن آنتی اکسیدانی میتوکندری را کاهش می دهد، استرس اکسیداتیو را القاء می کند و باعث فعال شدن فاکتور هسته‌ای کاپا B می شود. بیان $PGC-1\alpha$ به طور قابل توجهی در بافت‌هایی با نیازهای انرژی بالا افزایش می یابد. مطالعات نشان داده اند که $PGC-1\alpha$ برای فعال کردن پاسخ‌های ناشتا کبدی، که شامل β -اکسیداسیون اسیدچرب است، ضروری است. در حالت ناشتا، پروتئین سیرتوئین-1 ($SIRT1$) $PGC-1\alpha$ را استیل می کند و فعالیت آن افزایش می یابد بر این اساس، حذف سلول‌های کبدی $SIRT1$ بیان ژن‌های β -اکسیداسیون را کاهش می دهد، تجمع لیپید را در کبد افزایش می دهد و استاتوز ناشی از رژیم غذایی را تحریک می کند (26، 27). علاوه بر این در مقایسه با تحقیق عظیمی دخت و همکاران (2019) که تأثیر هشت هفته تمرین اجباری با شدت کم روی نوارگردان بر بیان ژن $FNDC5$ ، $PGC-1\alpha$ و BDNF در هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار را مورد سنجش قرار دادند، در هر سه متغیر مورد ارزیابی در تحقیق مذکور افزایش معنادار در گروه تمرین اجباری نسبت به کنترل مشاهده شد (17). در تحقیق حاضر نیز افزایش غیرمعنادار در گروه تمرین-بیمار نسبت به گروه کنترل-بیمار داشتیم که علت این عدم معناداری را احتمالاً می توان به محیط و شدت تمرین ارتباط داد. در تحقیق عظیمی دخت و همکاران تمرینات تناوبی اجباری روی نوار گردان، پنج روز در هفته به مدت هشت هفته در خشکی بود. همچنین در تحقیق حاضر اندازه گیری $PGC-1\alpha$ از طریق تکنیک الایزا مورد ارزیابی قرار گرفت اما در تحقیق مذکور از تکنیک ریل

است. در سلول‌های ایمنی، فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$)⁷ با فعال شدن مسیر سیگنال دهی فاکتور هسته‌ای $\kappa\beta$ - باعث ترشح IL6 می شود. برعکس، در عضله اسکلتی، ترشح IL6 توسط فعال سازی فاکتور هسته‌ای- $\kappa\beta$ با واسطه $TNF-\alpha$ القا نمی شود، اما احتمالاً ناشی از افزایش سیتوزولی Ca^{2+} و فعال شدن پروتئین کیناز یا کلسی نورین فعال شده با میتوزن P38 در طول عضله اسکلتی باشد. با این حال، IL-6 همچنین ممکن است از التهاب محافظت کند. به علاوه در تحقیق دیگری توسط برزگر و همکاران (2017) تأثیر شیوه‌های گوناگون فعالیت‌های ورزشی از جمله فعالیت ورزشی استقامتی، HIIT و فعالیت ورزشی تناوبی شدید را بر سطوح پلاسمایی IL6 موش‌های صحرایی نر بالغ را بررسی کردند (20). یافته‌های تحقیق مذکور همسو با یافته‌های تحقیق حاضر نشان می دهد در گروه فعالیت ورزشی HIIT میزان IL6 نسبت به گروه کنترل کاهش داشته است. یافته‌های حاصل از تحقیقات نشان می دهد IL6 به عنوان یک تنظیم کننده حیاتی لیپولیز و β -اکسیداسیون از طریق القای پروتئین کیناز فعال شده با AMPK (AMP) است و درمان IL6 لیپولیز و β -اکسیداسیون را هم در میوتوب‌ها و هم در سلول‌های چربی افزایش می دهد. بنابراین IL6 یک سایتوکاین منحصر به فرد است که بسته به محل تشریحی و شرایطی که تحت آن القا شده است، می تواند نقش‌های پیش-التهابی و ضدالتهابی ایفا کند (21). پروتئین کیناز فعال شده با AMPK (AMPK) یک حسگر انرژی است که توسط IL6 فعال می شود و باعث فسفوریله شدن $PGC-1\alpha$ می شود. که منجر به افزایش انتقال گلوکز، اکسیداسیون اسیدهای چرب و بایوژنز میتوکندری می شود. بر اساس مطالعات کاهش فعالیت AMPK می تواند به ایجاد چاقی، دیس لیپیدی و سندروم متابولیک کمک کند و هنگامی که افزایش پیدا می کند اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می دهد (22).

بر اساس یافته‌های حاصل از تحقیقات کاهش $PGC-1\alpha$ با افزایش سایتوکاین‌های التهابی همراه است (23). در مطالعه حاضر هشت هفته تمرین تناوبی شنا با شدت بالا تفاوت معنادار و بالاتری بر پروتئین- $PGC-1\alpha$ درون هیپوکمپ مغز در گروه تمرین-سالم نسبت به گروه کنترل-سالم و تمرین-بیمار داشت. در مقایسه با نتایج تحقیق حاضر در تحقیق شرفی و همکاران (2019) اثر تمرین ورزشی تناوبی شدید بر سطوح سرمی و بیان ژن $Tfam$ و $PGC-1\alpha$ در هیپوکمپ رت‌های نر مورد بررسی قرار دادند. هر دو متغیر مورد ارزیابی در تحقیق مذکور افزایش معنادار داشته اند (24). در تحقیق حاضر افزایش غیرمعنادار در گروه تمرین-بیمار نسبت به گروه کنترل-بیمار وجود داشت که از جمله دلایل عدم معناداری نسبت به تحقیق شرفی می توان به مدت و محیط پروتکل تمرین اشاره کرد؛ که در تحقیق حاضر تمرینات شنای تناوبی با شدت بالا

⁷ Human tumor necrosis factor- α

شدن سلول های چربی بزرگ در بافت چربی سفید، که منجر به افزایش گرمایی و افزایش مصرف انرژی می شود در FND5/irisin CNS مکانیسم های مرکزی را تنظیم می کند که پاسخ های تطبیقی را با بهبود جداسازی میتوکندری عصبی و افزایش بیان نوروتروفین ها و پروتئین های محافظ عصبی تنظیم می کند (29). مطالعه ای در این باره نشان داد که بیان PGC-1 α و FND5 در نورون های هیپوکمپ پس از گذراندن 2 هفته دویدن در چرخ های ورزشی، افزایش یافت. بیان بالاتر FND5 همچنین بیان ژن های BDNF را افزایش داد که توسط فعالیت عصبی القا می شود (30).

به نظر می رسد پروتکل تمرین شنای تناوبی با شدت بالا در تحقیق حاضر می تواند با کاهش بافت چربی و افزایش توده عضلانی و تغییر نوع چربی از بافت چربی سفید به چربی قهوه ای باعث افزایش UCP1 مصرف انرژی را افزایش دهد که این امر می تواند با افزایش PGC-1 α همراه باشد. تمرینات استقامتی یک راه موثر برای پیشگیری از چاقی و کاهش وزن است زیرا لیپولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب را در عضلات اسکلتی افزایش می دهد. این افزایش به شدت تمرین وابسته است، زیرا میزان مطلق اکسیداسیون چربی (گرم در دقیقه) از شدت کم به متوسط افزایش می یابد و پس از آن با شدیدتر شدن تمرین کاهش می یابد (31). در راستای مطالب ذکر شده در پژوهش قربانیان و همکاران (1400) اثر یک دوره تمرینات تناوبی شدید HIIT بر شاخص های گلیسمی و ترکیب بدنی در زنان مبتلا به کبدچرب غیرالکلی را مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج تحقیق مذکور کاهش معنادار در شاخص مقاومت انسولینی، درصد چربی بدن، شاخص توده بدن، نسبت دور کمر به لگن و وزن بدن در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده کردند (32). علاوه بر این در پژوهش باقری و همکاران (1399)، تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن PPAR γ و میزان TG کبدی در رت های مبتلا به بیماری کبدچرب را مورد بررسی قرار دادند که تمرین فزاینده ای براساس درصدی از حداکثر سرعت را (75 تا 90 درصد) به مدت هشت هفته انجام داد نتیجه افزایش معنادار در بیان ژن PPAR γ و کاهش تری گلیسرید را نشان داد (33). با این حال مکانیسم دقیق کاهش چربی و وزن پس از HIIT نامشخص است، یک دلیل احتمالی افزایش متابولیسم پس از ورزش است، همچنین افزایش اکسیژن مصرفی اضافی (EPOC)⁹ پس از HIIT به واسطه افزایش کاتکولامین ها می تواند باعث افزایش اکسایش چربی شود (19). سازگاری های فیزیولوژیکی خاص ناشی از HIIT احتمالاً توسط چندین پارامتر از جمله شدت، مدت زمان، تعداد فواصل انجام شده، مدت زمان و فعالیت در طول ریکاوری، حالت ورزش و رژیم بالقوه تعیین می شود. در افراد تمرین نکرده، HIIT کوتاه مدت (2 هفته) یک محرک قوی برای

تایم PCR و بیان ژن PGC-1 α استفاده شد. با این وجود در هر دو تحقیق عملکرد حافظه در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل بهبود معناداری داشت. این نشان می دهد که تغییرات بیوشیمیایی در بافت هیپوکمپ نسبت به سازگاری های رفتاری و محیطی با تأخیر انجام می شود. علاوه بر مقایسه های انجام شده در تحقیق دیگری توسط رضایی و همکاران تأثیر تمرین استقامتی بر بیان ژن PGC-1 α و BDNF و اختلالات یادگیری در هیپوکمپ رت های سالمند را مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل از تحقیق مذکور افزایش معنادار در متغیر PGC-1 α و BDNF نشان داد. همچنین در رابطه حافظه و یادگیری رت های سالمند-تمرین نسبت به رت های سالمند به طور معناداری سریع تر به سکو رسیدند و کاهش معناداری در مسافت رسیدن به سکو در طی 4 روز آموزش داشتند که این نتیجه نیز مثبت بودن روند یادگیری و حافظه را نشان می دهد (28). با این وجود در تحقیق حاضر افزایش غیرمعنادار در زمان در منطقه سکو و مسافت طی شده نشان داده شد که در ارتباط با غیرمعنادار بودن می توان به این مورد اشاره کرد که در تحقیق حاضر آزمودنی ها دائماً رژیم غذایی شامل 77 درصد چربی در اختیارشان بود و مصرف می کردند و به بیماری اختلال کبدی استئاتوهپاتیت غیرالکلی دچار بودند اما در تحقیق مذکور رت ها سالم و سالمند بودند و همچنین غذای استاندارد مصرف می کردند. این نتایج خطرات زیان بار مصرف دائمی رژیم پرچرب و اختلال عملکرد کبد در بیماری استئاتوهپاتیت غیرالکلی را بر پروتئین PGC-1 α در گروه کنترل-بیمار نشان می دهد که با افت عملکرد حافظه همراه بود با این حال در گروه تمرین-بیمار، شنای تناوبی با شدت بالا توانست به مقدار زیادی افت PGC-1 α و عملکرد حافظه را کاهش دهد؛ اما به اندازه ای نبود که بتواند همانند تحقیق رضایی و همکاران در رت های سالمند موجب افزایش معنادار آن شود و این مطلب نشان دهنده خطر بالقوه مصرف دائمی رژیم پرچرب و اختلال عملکرد کبد است و می تواند به شدت بر هیپوکمپ مغز تأثیر منفی بگذارد. تنظیم مثبت دفاع آنتی اکسیدانی توسط PGC1 α برای جلوگیری از مرگ سلولی مرتبط با نارسایی میتوکندری ضروری است. تنظیم مثبت PGC-1 α با محافظت از سلول ها در برابر تولید بیش از حد ROS میتوکندریایی، بقای سلولی را ارتقا می دهد PGC1 α ، هنگامی که سلول ها در معرض استرس اکسیداتیو قرار می گیرند به طور مثبت تنظیم می شود تا از آسیب اکسیداتیو جلوگیری شود. کاهش SIRT1 با اضافه بار مواد مغذی منجر به استیله شدن و غیرفعال شدن PGC1 α می شود. کاهش فعالیت PGC1 α با کاهش بیان PPAR α و بایوژنز میتوکندری، β -اکسیداسیون را کاهش می دهد، که منجر به افزایش تجمع لیپید در LDs و استئاتوز کبدی می شود. در پستانداران، PGC-1 α PPAR γ و FND5¹⁰ که در طول ورزش ترشح می شوند، باعث تقویت قهوه ای

⁹Excess Post-Exercise Oxygen Consumption (EPOC)¹⁰Fibronectin type III domain-containing protein 5

کبدی هستند می تواند تاثیرگذار باشد و باعث بهبود متابولیسم لیپید و بایوژنز میتوکندری شود و عوامل تاثیرگذار در هیپوکمپ مغز را فعال کند و با کاهش التهاب عملکرد حافظه را بهبود بخشد.

تشکر و قدردانی

به این وسیله پژوهش گران از تمام افرادی که در انجام پایان نامه حاضر همکاری داشته اند، قدردانی می نماید.

تضاد منافع

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

القای تغییرات قلبی تنفسی و فیزیولوژیکی مشابه تمرینات استقامتی است، علیرغم اینکه حجم کل تمرین و تعهد زمان تمرین کمتر است. از نظر مکانیکی، HIIT باعث تحریک PGC1 α و بایوژنز میتوکندری می شود همچنین می تواند ظرفیت اکسیداتیو کل بدن و حداکثر مصرف اکسیژن را افزایش دهد. علاوه بر این، نشان داده شده است که HIIT ساختار و عملکرد عروق محیطی را بهبود می بخشد، میزان استفاده از گلیکوژن و تولید لاکتات را کاهش می دهد و اکسیداسیون لیپید را افزایش می دهد (34).

نتیجه گیری

براساس نتایج حاصل از تحقیق حاضر و مقایسه آن با یافته های پژوهش های پیشین می توان نتیجه گرفت که فعالیت شای تنابوی با شدت بالا در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی که دچار اختلال عملکرد

Reference

and possible biological roles. The FASEB journal. 2002;16(11):1335-47.

7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57.

8. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2012;55(6):1738-45.

9. Brunner KT, Henneberg CJ, Wilechansky RM, Long MT. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity treatment. Current obesity reports. 2019;8:220-8.

10. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). Hepatology. 2013;58(4):1287-95.

11. Lunt H, Draper N, Marshall HC, Logan FJ, Hamlin MJ, Shearman JP, et al. High intensity interval training in a real world setting: a randomized controlled feasibility study in overweight inactive adults, measuring change in

1. Rives C, Fougerat A, Ellero-Simatós S, Loiseau N, Guillou H, Gamet-Payrastre L, et al. Oxidative stress in NAFLD: Role of nutrients and food contaminants. Biomolecules. 2020;10(12):1702.

2. Mirzarazi Dehaghi R, Safavi Homami S, Alaei H. The Comparison of Immobilization Stress on Learning and Spatial Memory in Young and Old Male Rats. Motor Behavior. 2018;10(32):165-78. [In Persian]

3. Ross A, Bruggeman E, Kasumu A, Mielke J, Parent M. Non-alcoholic fatty liver disease impairs hippocampal-dependent memory in male rats. Physiology & behavior. 2012;106(2):133-41.

4. Kjærgaard K, Mikkelsen ACD, Wernberg CW, Grønkjær LL, Eriksen PL, Damholdt MF, et al. Cognitive dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease—current knowledge, mechanisms and perspectives. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(4):673.

5. Tobey T, Mondon C, Zavaroni I, Reaven G. Mechanism of insulin resistance in fructose-fed rats. Metabolism. 1982;31(6):608-12.

6. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation

20. Barzegar H, Vosadi E, Borjian Fard M. The Effect of Different Modes of Training on Plasma Levels of IL-6 and IL-10 in Male Mature Wistar Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2017;9(2):171-81. [In Persian]
21. Kern L, Mittenbühler MJ, Vesting AJ, Ostermann AL, Wunderlich CM, Wunderlich FT. Obesity-induced TNF α and IL-6 signaling: the missing link between obesity and inflammation—driven liver and colorectal cancers. *Cancers*. 2018;11(1):24.
22. Pietrelli A, Matković L, Vacotto M, Lopez-Costa J, Basso N, Brusco A. Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats. *Neurobiology of learning and memory*. 2018;155:528-42.
23. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules*. 2022;12(6):824.
24. Sharafi Dehrhm F, Soori R, Abbasian S, Rastegar MM M. The effect of high-intensity exercise training on serum levels and gene expression of Tfam and PGC1 α in hippocampus of male rats. *Sport Physiology & Management Investigations*. 2019;11(2):75-85. [In Persian]
25. Bagherian M, Banaeifar A, Arshadi S, Azarbayjani M. THE EFFECT OF EXERCISE TYPE ON THE EXPRESSION OF PGC-1 α AND HEART TISSUE TRIGLYCERIDE CONTENT IN RATS WITH FATTY LIVER (NAFLD). *Studies in Medical Sciences*. 2020;31(4):282-94. [In Persian]
26. Nunes-Souza V, Alenina N, Qadri F, Penninger JM, Santos RAS, Bader M, et al. CD36/sirtuin 1 axis impairment contributes to hepatic steatosis in ACE2-deficient mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016.
27. Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, Ortega ÁL, Pérez S. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020;2020.
28. Rezaee Z, Marandi SM, Alaei H, Esfarjani F. The effect of endurance training on gene expression of PGC-1 α , BDNF and learning maximal oxygen uptake. *PloS one*. 2014;9(1):e83256.
12. Khalafi M, Mohebbi H, Karimi P. High-intensity interval training increases mitochondria biogenesis in adipose tissue and improves insulin resistance in high fat diet-induced obese rat. *International Journal of Applied Exercise Physiology*. 2019;8(1):43-50. [In Persian]
13. Bressel E, Louder TJ, Raikes AC, Alphonsa S, Kyvelidou A. Water immersion affects episodic memory and postural control in healthy older adults. *Journal of Geriatric Physical Therapy*. 2019;42(4):E1-E6.
14. Nagle EF, Sanders ME, Franklin BA. Aquatic high intensity interval training for cardiometabolic health: benefits and training design. *American journal of lifestyle medicine*. 2017;11(1):64-76.
15. Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, et al. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Life sciences*. 2006;79(11):1100-7.
16. Chen B, Ma Y, Xue X, Wei J, Hu G, Lin Y. Tetramethylpyrazine reduces inflammation in the livers of mice fed a high fat diet. *Molecular Medicine Reports*. 2019;19(4):2561-8.
17. Azimi Dokht SMA, Gharakhanlou R, Naghdi N, Khodadadi D, Zare Zade Mehrizi AA. The effect of the treadmill running on genes expression of the PGC-1 α , FNDC5 and BDNF in hippocampus of male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2019;7(14):91-101. [In Persian]
18. Ramos-Filho D, Chicaybam G, de-Souza-Ferreira E, Guerra Martinez C, Kurtenbach E, Casimiro-Lopes G, et al. High intensity interval training (HIIT) induces specific changes in respiration and electron leakage in the mitochondria of different rat skeletal muscles. *PloS one*. 2015;10(6):e0131766.
19. Liu Y, Dong G, Zhao X, Huang Z, Li P, Zhang H. Post-exercise effects and long-term training adaptations of hormone sensitive lipase lipolysis induced by high-intensity interval training in adipose tissue of mice. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:535722.

disorders in the hippocampus of aging rats. *Sport physiology*. 2019;11(43):91-104. [In Persian]

29. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis—a critical update. *Peptides*. 2014;54:89-100.

30. Zhang Q, Wu Y, Sha H, Zhang P, Jia J, Hu Y, et al. Early exercise affects mitochondrial transcription factors expression after cerebral ischemia in rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13(2):1670-9.

31. Alahmadi M. High-intensity interval training and obesity. *J Nov Physiother*. 2014;4(3):211.

32. Ghorbanian B, Egtesadi S. The effect of high intensity interval training (HIIT) on serum levels of selenoprotein P and glycemic and body composition indices in women with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2022;9(1):12-21. [In Persian]

33. Bagheri MH, Azamian Jazi A, Bani Talebi E, Nasr-Esfahani MH. The effects of eight weeks of high intensity interval training on expression of PPAR γ and liver TG in rats with fatty liver disease. *Sport Physiology*. 2020;12(47):113-32. [In Persian]

34. Forbes SC, Candow DG, Smith-Ryan AE, Hirsch KR, Roberts MD, VanDusseldorp TA, et al. Supplements and nutritional interventions to augment high-intensity interval training physiological and performance adaptations—a narrative review. *Nutrients*. 2020;12(2):390.