Original Article

The effect of 4 weeks high intensity interval training (HIIT) on the content of FOXO3a Beclin-1 proteins in the left ventricular heart tissue with type 2 diabetic rats

Jokar M[1], Sherafati-Moghadam M[2*]

1- Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Kharazmi University, Tehran, I.R. Iran.
2- Department of PURE and Basic Science, Hashtgerd Branch, Islamic Azad University, Alborz, I.R. Iran.

Received: 2019/09/17 | Accepted: 2020/04/21

Abstract:

Background: Autophagy is a mechanism that could be inhibited or activated through exercise. FOXO3a and Beclin-1 proteins are important proteins in autophagy regulation. Therefore, this study aimed to investigate the effect of 4 weeks high intensity interval training (HIIT) on the content of FOXO3a and Beclin-1 proteins in the left ventricular heart tissue with type 2 diabetic rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 12 two-month-old Sprague-Dawley rats with a mean weight of 270±20 g were selected. After diabetic induction with STZ and Nicotinamide, rats were randomly assigned to two groups, diabetic training (6 heads) and diabetic control (6 heads). The training group trained for 4 days a week in accordance with the training program for 4 weeks, while the control group did not have any training program. Also, the rats did not receive any insulin treatment during the study period. The protein content of the present study was measured by Western blotting. Data were analyzed by SPSS software version 19 and independent t-test.

Results: Four weeks of HIIT training resulted in a significant decrease in FOXO3a (P=0.03) and Beclin-1 (P=0.0001) proteins content in the diabetic training group compared to the diabetic control group.

Conclusion: Four weeks of HIIT training would decrease the content of FOXO3a and Beclin-1 proteins which leads to inhibition of autophagy in the left ventricle of subjects with type 2 diabetes. Therefore, HIIT training could be a new therapeutic approach in diabetics.

Keywords: High intensity interval training, Heart muscle, Protein FOXO3a, Protein Beclin-1, Type 2 diabetes

***Corresponding Author:**
Email: m.sherafati@hiau.ac.ir
Tel: 0098 916 672 9271
Fax: 0098 264 421 0165

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2020; Vol. 24, No 2, Pages 160-169

Please cite this article as: Jokar M, Sherafati-Moghadam M. The effect of 4 weeks high intensity interval training (HIIT) on the content of FOXO3a Beclin-1 proteins in the left ventricular heart tissue with type 2 diabetic rats. ***Feyz*** 2020; 24(2): 160-9.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-17]

تأثیر ۴ هفته تمرین تناوبی پرشدت بر محتوای پروتئین‌های جعبه سرچنگالی-3Oa و بکلین-۱ در بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲

مسعود جوکار[۱]، محمّد شرافتی‌مقدم[۲*]

خلاصه:

سابقه و هدف: اتوفاژی مکانیسمی است که می‌تواند از طریق فعالیت ورزشی مهار یا فعال شود. پروتئین‌های جعبه سرچنگالی-3Oa (FOXO3a) و بکلین-۱ (Beclin-1) پروتئین‌های مهم در تنظیم اتوفاژی هستند؛ بنابراین، هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر ٤ هفته تمرین تناوبی پرشدت (HIIT) بر محتوای پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 در بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۲ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگوداولی با میانگین وزن ۲۰±۲۷۰ گرم انتخاب و پس از دیابتی شدن از طریق القای STZ و نیکوتین‌آمید به روش تصادفی به ۲ گروه تمرین دیابتی (٦ سر) و کنترل دیابتی (٦ سر) تقسیم شدند. گروه تمرینی ٤ روز در هفته مطابق با برنامه تمرینی به مدت ٤ هفته به تمرین HIIT پرداختند؛ در حالی‌که گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. همچنین موش‌های صحرایی هیچ‌گونه درمانی را با انسولین در طول دوره پژوهش دریافت نکردند. محتوای پروتئین‌های تحقیق حاضر به روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۹ و از آزمون t مستقل استفاده شد.

نتایج: چهار هفته تمرین HIIT منجر به کاهش معنی‌داری در محتوای پروتئین‌های FOXO3a (P=۰/۰۳) و Beclin-1 (P=۰/۰۰۰۱) گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی شد.

نتیجه‌گیری: چهار هفته تمرین HIIT با کاهش محتوای پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 منجر به مهار اتوفاژی در بطن چپ قلب آزمودنی‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ شده است. بنابراین، تمرین HIIT می‌تواند رویکرد جدید درمانی برای دیابت باشد.

واژگان کلیدی: تمرین تناوبی پرشدت، عضله قلبی، پروتئین FOXO3a، پروتئین Beclin-1، دیابت نوع ۲

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و چهارم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۹، صفحات ۱٦۹-۱٦۰

مقدمه

اتوفاژی یک فرآیند پروتئوستاتیک است که در طول تکامل وجود دارد و در کلیه سلول‌های یوکاریوتی از مخمر تا انسان شناخته شده است [۲،۱]. در درجه اوّل اتوفاژی یک مسیر تخریب می‌باشد که در تمام سلول‌های یوکاریوتی اتفاق می‌افتد. اتوفاژی برای بازیافت سیتوپلاسم، تولید بلوک‌های ساختمانی ماکرومولکولی و انرژی در شرایط استرس، از بین بردن اندام‌های اضافی و آسیب‌دیده، همچنین برای سازگاری با شرایط تغذیه‌ای و حفظ هموستاز سلولی ضروری است.

علاوه‌بر این، اتوفاژی با جلوگیری از تجمع پروتئین‌های سمّی و از طریق عملکرد آن در جنبه‌های مختلف ایمنی، از جمله: از بین بردن میکروب‌های تهاجمی و مشارکت آن در ارائه آنتی‌ژن نقش مهمّی در محافظت از سمّیت بدن دارد [۳]. بیماری قلبی که اغلب تحت عنوان کاردیومیوپاتی دیابتی اطلاق می‌شود، علت اصلی مرگ در میان بیماران دیابتی است [٤]. عارضه کاردیومیوپاتی با کاهش توده عضلانی قلب، ضعف عضلانی قلب و کاهش فیزیکی ظرفیت عملکردی مشخص می‌شود [٦،٥]. مکانیسم دقیق بروز کاردیومیوپاتی دیابتی به‌خوبی شناخته نشده است؛ اما مکانیسم‌های متعددی از جمله نقص در بیان پروتئین‌های مسیرهای سلولی [۷]، اختلال در متابولیسم انسولین [۸] و ناهنجاری‌های میوفیلامنت‌ها در بروز این عارضه دخیل هستند [۹]. کاردیومیوپاتی دیابتی یکی از مهم‌ترین عوارض ناشی از دیابت نوع ۲ می‌باشد و آن را به‌عنوان بیماری ویژه‌ی عضله‌ی قلب می‌دانند [۱۰]. در این عارضه هرگونه اختلال غیرعادی در گلوکز پلاسما و میزان انسولین، سلول‌های عضله‌ی قلبی را مستعد مرگ سلولی می‌کند و در نهایت موجب تغییر انقباضی عضلانی می‌شود [۱۱]. یکی از مسیرهای مهم در کاردیومیوپاتی دیابتی در قلب مسیر FOXO3a/Beclin-1

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۲. گروه عمومی و پایه، واحد هشتگرد، دانشگاه آزاد اسلامی، البرز، ایران

* **نشانی نویسنده مسؤول:**

استان البرز، هشتگرد، پایین‌تر از میدان صنعت، خیابان شهید صدوقی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد هشتگرد

تلفن: ۰۹۱۶۶۷۲۹۲۷۱ **دورنویس:** ۰۲۶۴۴۲۱۰۱۶۵

پست الکترونیک: m.sherafati@hiau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۶/۲۶ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۹/۲/۲

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-17]

می‌باشد. بیماری دیابت می‌تواند از طریق این مسیر منجر به اتوفاژی سلولی در سلول‌های قلب شود [۱۲]. خانواده پروتئین جعبه سرچنگالی (Forkhead Box; FOXO) که به‌طور تکاملی از فاکتورهای رونویسی محافظت‌شده هستند، از مهم‌ترین پروتئین‌هایی می‌باشند که به‌عنوان تنظیم‌کننده بیان ژن‌های اتوفاژی و لیزوزوم‌ها شناخته شده‌اند. عملکرد و فعالیت پروتئین‌های FOXO عمدتاً توسط تغییرات پس از ترجمه، مانند فسفوریلاسیون و استیله‌شدن که بر بومی‌سازی سلولی آن‌ها تأثیر می‌گذارد، تنظیم می‌شود [۱۳]. بهترین نمونه این خانواده، پروتئین جعبه سرچنگالی 3Oa (Forkhead Box O3; FOXO3a)، از فاکتورهای رونویسی است. FOXO3a یک برنامه رونویسی را هدایت می‌کند که موجب تقویت بیان ژن‌های متعدد مربوط به اتوفاژی در انواع مختلف سلول می‌شود [۱٤]. FOXO3a با مهار رشد کاردیومیوسیت‌ها و ترویج اتوفاژی، اندازه کاردیومیوسیت‌ها را حفظ می‌کند. این پروتئین با چندین مولکول درون‌سلولی ارتباط برقرار می‌کند و یک مسیر بازخورد را از طریق مسیرهای مستقیم یا غیرمستقیم تشکیل می‌دهد [۱۵]. به‌عنوان مثال، FOXO3a در پاسخ به استرس سلولی، رونویسی پروتئین‌های اتوفاژی هسته، مانند کاتپسین-L (Cathepsin-L)، BNIP3 (BCL2 Interacting Protein 3) و بکلین-۱ (Beclin-1) را تنظیم می‌کند [۱۷،۱٦]. پروتئین Beclin-1 تنظیم‌کننده اصلی اتوفاژی در سلول‌های پستانداران است [۱۸]. Beclin-1 در مرحله آغاز اتوفاژی با تشکیل غشای ایزوله عمل و یک ساختار دو غشایی ایجاد و مواد سیتوپلاسمی را درگیر می‌کند تا اتوفاژوزوم تشکیل شود [۱۹]. Beclin-1 شامل سه حوزه ساختاری است: یک دامنه BH-3، یک دامنه مارپیچ مرکزی (Coiled-Coil Domain; CCD) و یک دامنه محافظت‌شده تکامل‌یافته (Evolutionarily Conserved Domain; ECD) [۲۰]. این حوزه‌ها با شبکه‌ای از پروتئین‌های دخیل در تنظیم اتوفاژی ارتباط برقرار می‌کنند. تصور می‌شود که کاهش سطح Beclin-1 باعث جلوگیری از اتوفاژی و نیز گردش میتوکندری‌های آسیب‌دیده می‌شود که تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر و استرس ژنوتوکسیک را به دنبال دارد. این پروتئین نقش احتمالی تنظیم اوّلیه در توسعه اتوفاژی میوکارد را نشان می‌دهد [۲۱]. مدت‌هاست که فعالیت ورزشی به‌عنوان یک محرک فیزیولوژیکی قدرتمند برای طیف گسترده‌ای از سازگاری‌های متابولیک با پیامدهای سلامتی و عملکرد شناخته شده است. بازیافت اجزای سلولی توسط اتوفاژی اخیراً به‌عنوان یک فرآیند مهمّ درگیر در پاسخ‌های تطبیقی به فعالیت ورزشی محسوب می‌شود [۲۲]. به‌طور هم‌زمان، فعالیت ورزشی می‌تواند بسیاری از این فشارها را ایجاد کند که ممکن است در فعال‌شدن اتوفاژی نقش داشته باشد [۲۳]. علاوه‌بر این، در پژوهشی نشان داده شده است که با انجام ورزش‌های حاد و مزمن، اتوفاژی رخ می‌دهد و این پاسخ مناسبی به فعالیت ورزشی است [۲٤]. افزایش بیان ژن‌های اتوفاژی و همچنین القای پروتئین‌های اتوفاژی در پاسخ به فعالیت ورزشی از آن زمان در بافت‌های مختلفی، هم در انسان و هم در جوندگان مشاهده شده است [۲٦،۲۵]. درواقع، القای اتوفاژی بعد از فعالیت ورزشی در اندام‌های مختلف متابولیکی، مانند عضلات، کبد، قلب، لوزالمعده و بافت چربی نشان داده شده است [۲۷]. تمرین تناوبی پرشدت (High Intensity Interval Training; HIIT) شامل تمرین هوازی است که با شدت زیاد در دوره‌های ریکاوری فعال یا غیرفعال انجام می‌شود. HIIT منجر به بهبود عملکرد قلبی - عروقی و ظرفیت هوازی در مردان و جوندگان می‌شود [۲۸]. این یافته‌ها همچنین بازسازی قلبی - عروقی را به‌عنوان یک پاسخ سازگار به‌طور بالقوه قابل تغییر با HIIT برجسته می‌کند [۲۹،۲۸]. مطالعات بر روی انسان و حیوانات سازگاری‌های قلبی - عروقی ناشی از HIIT را با ارتباط بین عملکرد گردش خون بهبودیافته [۲۹]، ظرفیت آنتی‌اکسیدان میوکارد و ظرفیت تنفس میتوکندری در عضله قلبی مشخص کرده است. با این‌حال، سازگاری متابولیک سلولی و مولکولی اساسی در قلب ناشناخته است. از پروتئین‌های مهم در فرآیند اتوفاژی که تمرینات ورزشی می‌تواند بر آن تأثیرگذار باشد، پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 است. در این راستا نشان داده شده است که تمرین ورزشی حاد [۳۰] و انقباض اکسنتریک عضله [۳۱]، می‌تواند سطوح پروتئین FOXO3a را افزایش دهد. در مقابل تمرین هوازی بر روی آزمودنی‌های سرطانی منجر به کاهش محتوای این پروتئین می‌شود [۳۲]. در ارتباط با تأثیر تمرین ورزشی بر روی محتوای پروتئین Beclin-1 نشان داده شده است که یک جلسه تمرین حاد منجر به افزایش محتوای این پروتئین می‌شود [۳۳]. Kavazis و همکاران (۲۰۱٤) در تحقیقی به بررسی تأثیر تمرین تداومی هوازی بر بیان ژن FOXO3a پرداختند. این محققان نشان دادند تمرین ورزشی کوتاه‌مدت، در اثر وجود دوکسوروبیسین (Doxorubicin) منجر به کاهش رونویسی FOXO3a mRNA در عضله قلب و عضله نعلی می‌شود [۳٤]. Li و همکاران (۲۰۱۸) در تحقیقی به بررسی تأثیر تمرین HIIT و تمرین تناوبی با شدت متوسط (Moderate Intensity Interval Training; MCIT) بر محتوای پروتئین Beclin-1 در قلب موش‌های صحرایی پرداختند. تمرین HIIT شامل ۱۰ هفته و ۵ جلسه در هفته بود. محتوای پروتئین Beclin-1 بعد از ۱۰ هفته

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-17]

تمرین HIIT افزایش قابل توجهی داشت، اما تمرین MCIT تغییر معنی‌داری را نشان نداد [۳۵]. بنابراین، مشخص می‌شود پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 در تنظیم مسیر اتوفاژی نقش بسیار مهمّی دارند. از طرفی دیابت می‌تواند اتوفاژی را سریع کند. همچنین مشخص شده است تمرینات ورزشی با شدت‌های مختلف می‌تواند اتوفاژی را مهار یا فعال کند. تحقیقات بسیار کمی، نقش مکانیزم سلولی اتوفاژی را در قلب افراد دیابتی نوع ۲ بررسی کرده‌اند؛ علاوه‌بر این، چگونگی تغییرات اتوفاژی و مکانیسم‌های زیربنایی تغییر از فعال شدن سیستم تجزیه پروتئین از طریق تمرین HIIT نیز به‌طور کامل درک نشده است؛ بنابراین، هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر ٤ هفته تمرین HIIT بر محتوای پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 در بافت عضله بطن چپ قلب موش‌های صحرایی نر نژاد اسپراگوداولی مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

مواد و روش‌ها

نمونه و نوع تحقیق

پژوهش حاضر از نوع تجربی - بنیادی می‌باشد که به‌صورت گروه آزمایش و کنترل انجام شده است. در این پژوهش، ۱۲ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن ۲۰±۲۷۰ گرم انتخاب شدند. موش‌های صحرایی در حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی شیراز با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰-٤۰ درصد و چرخه تاریکی - روشنایی ۱۲-۱۲ نگهداری شدند. غذای حیوانات به‌صورت آزادانه و استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. همچنین آب موردنیاز حیوانات به‌صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه‌ی حیوانات آزمایشگاهی، در اختیار آن‌ها قرار داده شد. اصول اخلاقی (کد اخلاقی IR.SUMS.REC.1396.S1062) مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد توجه قرار گرفت.

روش القای دیابت

در هفته دهم بعد از به وزن رسیدن موش‌های صحرایی برای ایجاد دیابت در آن‌ها، محلول استرپتوزوتوسین (Streptozotocin; STZ) (حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با pH=٤/٥) به‌صورت داخل‌صفاقی و فقط یک‌مرتبه با دوز ٦۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن بعد از ۱۵ دقیقه تزریق نیکوتین‌آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق شد [۳٦]. جهت اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند خون آن‌ها ۷۲ ساعت پس از تزریق با کمک گلوکومتر و نمونه خونی گرفته‌شده از سیاهرگ دمی موش‌ها اندازه‌گیری و قند خون بالای ۱۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد [۳۷].

پروتکل تمرینی

پس از القای دیابت، موش‌های صحرایی به روش تصادفی به ۲ گروه: تمرین دیابتی (٦ سر) و کنترل دیابتی (٦ سر) تقسیم شدند. موش‌های گروه تمرین برای آشنایی با نوار گردان به مدت یک هفته با سرعت ٥ تا ۱۰ متر بر دقیقه، روی نوار گردان دویدند. برنامه گروه تمرینی به مدت ٤ هفته و هر هفته شامل ٤ جلسه بود. موش‌های تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه به مدت ٦ دقیقه خود را گرم می‌کردند. سپس برنامه تمرینی شامل ٥ وهله ٤ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت و دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ٥۰ تا ٦۰ درصد حداکثر سرعت انجام شد. در پایان هر جلسه نیز موش‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه به مدت ٦ دقیقه خود را سرد می‌کردند. کلّ مدت‌زمان دویدن موش‌های صحرایی در هر جلسه بر روی نوار گردان ٤٤ دقیقه بود. شیب نوار گردان صفر درجه بود و در ٤ هفته تغییری نداشت [۳۸]. آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت با سرعت ٥ متر در دقیقه شروع شد و هر ۳ دقیقه سرعت تردمیل ٥ متر در دقیقه افزایش یافت تا موش‌های صحرایی به خستگی (چسبیدن موش‌ها به انتهای تردمیل) برسند. سرعتی که موش‌های صحرایی در آن به خستگی رسیدند، به‌عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد [۳۹]. در این مدت، گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. همچنین موش‌های صحرایی هیچ‌گونه درمانی را با انسولین در طول دوره پژوهش نداشتند.

روش بافت‌برداری

برای از بین بردن آثار حادّ تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، بعد از گذشت ٢٤ ساعت از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ٥۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ٥ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت عضله قلبی از بدن حیوان برداشته و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده شد و بلافاصله با استفاده از مایع ازت منجمد برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- فریزر شد [٤۰].

روش‌های آزمایشگاهی

با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن - بلات متغیرهای

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-17]

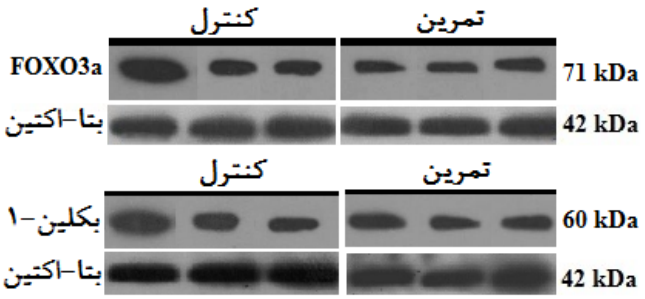
پژوهش اندازه‌گیری شد. برای استخراج پروتئین‌های بافت قلب از بافر RIPA حاوی ۰/۰۵ میلی‌مولار بافر تریس (pH برابر ۸)، ۱۵۰ میلی‌مولار کلرید سدیم، ۰/۰۱ درصد EGTA، یک‌درصد سدیم دو دسیل سولفات (Sodium dodecyl sulfate; SDS) به اضافه ۰/۱ درصد آنتی‌پروتئاز کوکتیل (sigma) استفاده شد. به این‌ترتیب که ۱۰۰ میلی‌گرم بافت در ۵۰۰ میکرولیتر بافر حاوی آنتی‌پروتئاز توسط یک هموژنایزر دستی هموژن شد و نیم ساعت در دمای ٤ درجه‌ی سانتی‌گراد گذاشته شد و سپس در یک سانتریفوژ یخچال‌دار (bo, sw14rfroil) در دور ۱۲۰۰۰ و دمای ٤ درجه‌ی سانتی‌گراد، به‌مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد. سپس مایع رویی جمع‌آوری و غلظت پروتئین آن با کیت تعیین‌کننده‌ی پروتئین (Bio-Rad) اندازه‌گیری شد (در طول موج ۵۹۵ نانومتر). در نهایت در ۲۰ درجه زیر صفر نگهداری شد، سپس هموژن به‌دست‌آمده به نسبت ۱:۱ با نمونه لودینگ بافر (mM50 تریس – کلرید هیدروژن، ۲ درصد سدیم دو دسیل سولفات، ۱۰ درصد گلیسرول، ۵ درصد بتا – مرکاپتواتانول و ۰/۰۰۵ درصد برموفنول آبی) مخلوط گردید. در ادامه، نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه جوشانده شدند تا تمام پروتئین‌ها کاملاً دناتوره شوند. پروتئین‌ها با استفاده از الکتروفورز ژل SDS-Polyacrylamide جدا و به غشای نیترو سلولز منتقل شدند. غشا به‌مدت ۱ ساعت در ۵ درصد BSA در Tris-Buffered Saline و ۰/۱ درصد (Tween 20 TBST) مسدود و در آنتی‌بادی اوّلیه (۱:۵۰۰) انکوبه شد. انکوباسیون در آنتی‌بادی ثانویه روز بعد به‌مدت ۱ ساعت در دمای اتاق در ٤ درصد TBST انجام شد. پروتئین‌ها با یک واکنش شیمیایی لومینسانس (ECL) و با تجزیه و تحلیل densitometry با نرم‌افزار Image J (نسخه ۱/۸/۰/۱۱۲) اندازه‌گیری شدند. آنتی‌بادی اوّلیه و ثانویه anti-FOXO3a (DP-12) (sc-48348) و anti-Beclin-1 (E-8) (Sc-48341) شرکت سانتاکروز ساخت کشور آمریکا مورد استفاده قرار گرفتند [٤١].

تحلیل آماری

ابتدا از آزمون کالموگروف اسمیرنوف (KS) برای تعیین نرمالیتی توزیع داده‌های پژوهش استفاده شد. با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها در متغیرها، آزمون پارامتریک t مستقل برای مقایسه بین گروهی به‌کار برده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۹ انجام و سطح معنی‌داری تجزیه و تحلیل آماری تحقیق حاضر، $P\leq$۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

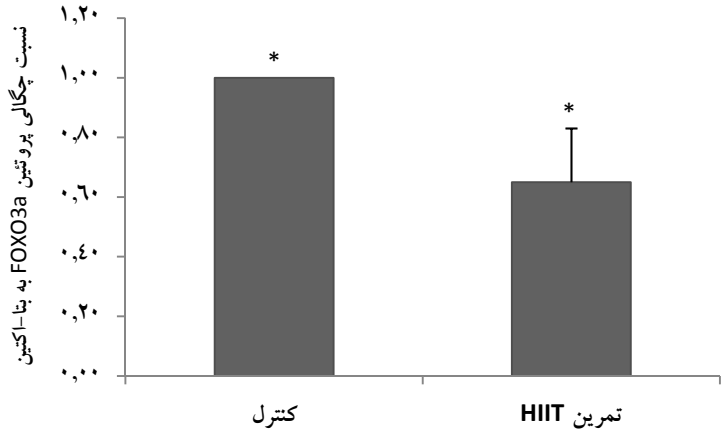
نتایج

در پایان پژوهش، نتایج نشان دادند که به دنبال چهار هفته تمرین HIIT، کاهش معنی‌داری در محتوای پروتئین FOXO3a (P=۰/۰۳) (شکل شماره ۱ و ۲) و محتوای پروتئین Beclin-1 (P=۰/۰۰۰۱) (شکل شماره ۱ و ۳) بین گروه‌های تمرین دیابتی و کنترل دیابتی در بافت عضله قلبی وجود دارد.



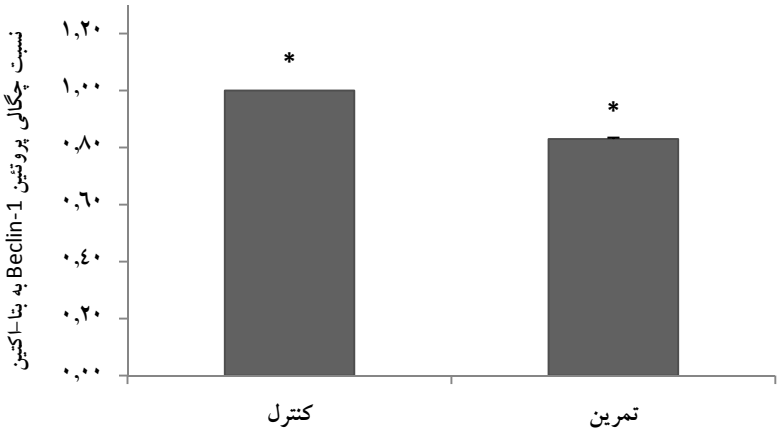
شکل شماره ۱- تصاویر وسترن‌بلات پروتئین‌های FOXO3a و بکلین-۱ نسبت به بتا - اکتین (به‌عنوان کنترل داخلی) در بافت عضله قلب

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-17]



شکل شماره ۲- نمودار ستونی (میانگین و انحراف استاندارد) نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمّی‌شده باندهای پروتئین FOXO3a در مقابل کنترل داخلی (بتا – اکتین) می‌باشد که به‌صورت چند برابر گروه کنترل ارائه شده است.

(*وجود تفاوت معنی‌داری بین پروتئین‌ها در سطح ۰/۰۵)



شکل شماره ۳- نمودار ستونی (میانگین و انحراف استاندارد) نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمّی‌شده باندهای پروتئین بکلین – ۱ در مقابل کنترل داخلی (بتا – اکتین) می‌باشد که به‌صورت چند برابر گروه کنترل ارائه شده است.

(*وجود تفاوت معنی‌داری بین پروتئین‌ها در سطح ۰/۰۵)

بحث

نتایج حاصل از این تمرین نشان داد، چهار هفته تمرین HIIT منجر به کاهش معنی‌داری در محتوای پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌شود. تحقیقات بسیار اندکی به بررسی محتوای پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 بر روی آزمودنی‌های دیابتی که مستعد کاردیومیوپاتی دیابتی و مرگ سلول عضله قلبی هستند، پرداخته‌اند. براساس شواهد هنوز ماهیت تمرینات ورزشی به‌خصوص تمرینات HIIT بر روی فرآیند اتوفاژی به‌درستی مشخص نشده است. در مورد رابطه بین سازگاری عضلانی قلبی ناشی از تمرین ورزشی و تغییر اتوفاژی پایه [٤۲] گزارش شده است که تمرینات ورزشی در بعضی از موارد، محتوای اتوفاژوزوم در عضله قلب را تغییر می‌دهند [٤۳]. در این راستا در تحقیقی Holloway و همکاران (۲۰۱۵) به بررسی تأثیر ٤ هفته تمرینات HIIT و استقامتی بر محتوای پروتئین FOXO3a در عضله قلب موش‌های صحرایی دچار نقص قلبی پرداختند. نتایج، تغییر معنی‌داری در محتوای پروتئین FOXO3a به دنبال انجام تمرینات تناوبی پرشدت و استقامتی نشان نداد [٤٤]. در مقابل Sun و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که افزایش حجم تمرینات استقامتی (به‌مدت ۸ هفته) با افزایش مدت زمان و در عین‌حال شدت در سطح پایدار باعث افزایش راندمان عضلات قلبی و فعالیت‌های اتوفاژی پایه از جمله افزایش محتوای پروتئین

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-17]

Beclin-1 به‌عنوان نشانگر اتوفاژی می‌شود [٤٥]. نتایج هر دو تحقیق گزارش‌شده (Holloway و همکاران و Sun و همکاران) با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا نمی‌باشد؛ زیرا در تحقیق حاضر محتوای FOXO3a و Beclin-1 به دنبال ٤ هفته تمرین HIIT کاهش معنی‌داری یافته است و این در حالی است که در تحقیق Holloway و همکاران عدم معنی‌داری پروتئین FOXO3a و در تحقیق Sun و همکاران افزایش محتوای پروتئین Beclin-1 گزارش شده است. مدت‌زمان تحقیق Holloway و همکاران با مدت‌زمان تحقیق حاضر یکی می‌باشد؛ بنابراین عاملی غیر از مدت‌زمان تمرین ورزشی تأثیرگذار است که می‌تواند شدت یا نوع آزمودنی‌ها باشد. در تحقیق Holloway و همکاران آزمودنی‌ها دچار نقص قلبی بودند، در حالی‌که در تحقیق حاضر آزمودنی‌ها دیابت نوع ۲ داشتند؛ اما Sun و همکاران در تحقیق خود از ۸ هفته تمرین استقامتی استفاده کرده‌اند که هم از نظر مدت‌زمان تمرین و هم از نظر شدت تمرین با تمرین تحقیق حاضر در تناقض می‌باشد. این مطلب نشان می‌دهد که هرگونه دستکاری در تمرینات ورزشی می‌تواند بر روی پروتئین‌های مسیرهای سلولی از جمله مسیر اتوفاژی وابسته به پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 تأثیرگذار باشد و نتایج متناقضی را نشان دهد [۳۵-۳۰]. البته گفتنی است که مسیرهای سلولی و مولکولی که از طریق آن اتوفاژی تغییر می‌کند، حائز اهمیت است. مسیر اصلی پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 در تنظیم اتوفاژی، مکانیسم سلولی ماکرواتوفاژی است. اتوفاژی توسط مکانیسم‌های پیچیده‌ای تنظیم می‌شود که می‌توان به سیگنال‌های ورودی گوناگون از جمله مواد مغذی، فاکتورهای رشدی، هورمون‌ها، غلظت کلسیم داخل سلولی، میزان ATP، هیپوکسی و ... اشاره کرد. مسیر اصلی تنظیم‌کننده این عوامل، مسیر mTORC1 است که در پاسخ‌های سلولی مانند رشد، تکثیر، سنتز پروتئین و اتوفاژی فعال می‌شود. مسیر mTORC1 با تنظیم پروتئین‌های ULK1 (Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 1)، ATG13 (Autophagy Related 13) و FIP200 (FAK Family Kinase-Interacting Protein of 200 kDa) می‌تواند مهارکننده یا فعال‌کننده مکانیسم اتوفاژی باشد [٤٦]. در طی پایین آمدن سطح انرژی، پروتئین ULK1 موجب فعال شدن کمپلکس فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز کلاس III (Phosphatidylinositol 3-Kinase Catalytic Subunit Type 3; PIK3C3) می‌شود که پروتئین Beclin-1 هسته کمپلکس PIK3C3 را تشکیل می‌دهد و به منزله جایگاهی برای اتصال انواع واکنش‌گرهای دخیل در تنظیم PIK3C3 می‌باشد. تنظیم PIK3C3 منجر به ادامه آبشار اتوفاژی در سلول می‌شود [٤٧]. در تحقیقی دیگر، Li و همکاران (۲۰۱۸) به بررسی تأثیر تمرینات HIIT بر محتوای پروتئین Beclin-1 عضله قلب موش‌های صحرایی پرداختند. تمرین HIIT شامل ۵ جلسه در هفته به مدت ۱۰ هفته با شدت ۹۹-۹۵ درصد VO2max بود. تمرین HIIT منجر به افزایش محتوای پروتئین Beclin-1 شد [٤٨]. نتایج تحقیق Li و همکاران با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا نمی‌باشد؛ زیرا محققان پژوهش حاضر کاهش معنی‌داری را در محتوای پروتئین Beclin-1 مشاهده کردند. از عوامل تأثیرگذار می‌توان به مدت تمرین ورزشی اشاره کرد. در تحقیق حاضر، مدت زمان تمرین HIIT، ٤ هفته بود و این در صورتی است که Li و همکاران به مدت ۱۰ هفته تمرین HIIT را انجام دادند. شدت تمرین ورزشی نیز می‌تواند عاملی دیگر در کسب این نتایج باشد. Li و همکاران در تحقیق خود از شدت ۹۵ تا ۹۹ درصد VO2max استفاده کردند، اما محققان پژوهش حاضر، شدتی بین ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت را به کار گرفتند. شدت بالا می‌تواند عامل مهمّی برای افزایش اتوفاژی باشد. بیماری آزمودنی‌های تحقیق حاضر نیز می‌تواند عامل مهمّ دیگری در کسب نتایج باشد. موش‌های دیابتی به دلیل اختلال در مسیر انسولین، مستعد اتوفاژی در سلول‌های خود به‌خصوص سلول‌های پانکراس هستند [٤٩]. از آن‌جایی که انسولین مسیر PI3K/AKT/mTORC1 را فعال می‌کند، در ابتدا تصور می‌شد که اتوفاژی در هر دو نوع دیابت ۱ (کمبود انسولین) و ۲ (مقاومت به انسولین) افزایش می‌یابد. مطابق با این فرضیه، موش‌هایی که فاقد گیرنده انسولین (Insulin Receptor Substrate; IRS) بودند، اتوفاژی را در قلب خود تقویت کردند [۵۰]. بنابراین، در آزمودنی‌های تحقیق حاضر که به دیابت نوع ۲ مبتلا بودند، مقاومت به انسولین منجر به ایجاد نقص در مسیر PI3K/AKT/mTORC1 می‌شود که این نقص می‌تواند اتوفاژی را در قلب آزمودنی‌ها افزایش دهد؛ اما نتایج تحقیق حاضر کاهش محتوای پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 را نشان داد که بر اثر تمرینات HIIT ایجاد شده است. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات HIIT با فعال کردن مسیر PI3K/AKT/mTORC1 می‌تواند اتوفاژی را در سلول‌های بطن چپ قلب مهار کند. همچنین نشان داده شده است که سرکوب اتوفاژی در قلب بیماران دیابتی به دلیل افزایش فعالیت مسیر mTORC1 و کاهش فعالیت AMPK (AMP-activated protein kinase) می‌باشد [۵۱]. با این‌حال، عدم تناقضات عمده در روش‌های مورد استفاده برای ارزیابی اتوفاژی بین مطالعات،

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-17]

احتمالاً بخش بزرگی از اختلافات در نتایج را شامل می‌شود. شواهد در حال رشد نشان می‌دهد که اتوفاژی در طی یک دوره فعالیت ورزشی در بافت‌ها و انواع سلول‌ها تغییر ایجاد می‌کند. همچنین کاملاً آشکار می‌شود که اتوفاژی از طریق افزایش گردش سلولی در سازگاری‌های ناشی از فعالیت ورزشی نقش دارد. با توجه به این نکات، مطالعه اتوفاژی و فعالیت ورزشی هنوز در مراحل ابتدایی است و تحقیقات بیشتری در مورد مکانیسم‌های فعال‌سازی اتوفاژی و کمک به سازگاری‌های طولانی‌مدت موردنیاز است [۵۲،۱۳].

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ٤ هفته تمرین HIIT منجر به کاهش محتوای پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 در بافت بطن چپ قلب می‌شود که می‌تواند باعث مهار مسیر اتوفاژی از طریق این مسیر شود. همچنین نتایج این تحقیق توانست با بررسی مسیر FOXO3a/Beclin-1 در آزمودنی‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ به درک ما در مورد وضعیت اتوفاژی و میتوفاژی در قلب و همچنین سهم اتوفاژی در پاتوژنز کاردیومیوپاتی دیابتی کمک کند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل تلاش نویسندگان این تحقیق می باشد که در دانشگاه علوم پزشکی شیراز و دانشگاه شیراز انجام شده است. از تمامی افرادی که در این امر مهم ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

References:

[1] Madeo F, Zimmermann A, Maiuri MC, Kroemer G. Essential role for autophagy in life span extension. ***J Clin Invest*** 2015; 125(1): 85-93.
[2] Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: an update. ***Ageing Res Rev*** 2017; 39: 36-45.
[3] Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. ***Cell Res*** 2014; 24(1):24-41.
[4] Daryanoosh F, Bazgir B, Alizadeh H. Effect of aerobic trainings on heart's functioned and structure in diabetic Sprague-dawely albino species male rats. ***Res Appl Exer Physiol*** 2010; 6(12): 59-72. [in Persian]
[5] Zhao J, Randive R, Stewart JA. Molecular mechanisms of AGE/RAGE-mediated fibrosis in the diabetic heart. ***World J Diabetes*** 2014; 5(6): 860-7.
[6] Grøntved A, Pan A, Mekary RA, Stampfer M, Willett WC, Manson JE, et al. Muscle-strengthening and conditioning activities and risk of type 2 diabetes: a prospective study in two cohorts of US women. ***PLoS Med*** 2014; 11(1): 1-15.
[7] Kim JA, Jang HJ, Martinez-Lemus LA, Sowers JR. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. ***Am J Physiol Endocrinol Metabol*** 2011; 302(2): 201-8.
[8] Jia G, Habibi J, DeMarco VG, Martinez-Lemus LA, Ma L, Whaley-Connell AT, et al. Endothelial mineralocorticoid receptor deletion prevents diet-induced cardiac diastolic dysfunction in females. ***Hypertension*** 2015; 66 (6): 1159-67.
[9] Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. ***Nat Rev Endocrinol*** 2016; 12(3): 144-53.
[10] Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. ***Heart Fail Rev*** 2013; 18(2): 149-66.
[11] Kanter M, Aksu F, Takir M, Kostek O, Kanter B, Oymagil A. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic rat heart. ***Experim Clin Endocrinol Diabetes*** 2017; 125(09): 583-91.
[12] Kobayashi S, Liang Q. Autophagy and mitophagy in diabetic cardiomyopathy. ***Biochim Biophys Acta*** 2015; 1852(2): 252-61.
[13] Vainshtein A, Hood DA. The regulation of autophagy during exercise in skeletal muscle. ***J Appl Physiol*** 2015; 120(6): 664-73.
[14] Pietrocola F, Izzo V, Niso-Santano M, Vacchelli E, Galluzzi L, Maiuri MC, et al. Regulation of autophagy by stress-responsive transcription factors. ***Semin Cancer Biol*** 2013; 23(5): 310-22.
[15] Seok HY, Chen J, Kataoka M, Huang ZP, Ding J, Yan J, et al. Loss of MicroRNA-155 protects the heart from pathological cardiac hypertrophy. ***Circ Res*** 2014; 114(10): 1585-95.
[16] Milan G, Romanello V, Pescatore F, Armani A, Paik JH, Frasson L, et al. Regulation of autophagy and the ubiquitin–proteasome system by the FoxO transcriptional network during muscle atrophy. ***Nat Commun*** 2015; 6(6670):1-19.
[17] Van Der Vos KE, Eliasson P, Proikas-Cezanne T, Vervoort SJ, Van Boxtel R, Putker M, et al. Modulation of glutamine metabolism by the PI(3) K–PKB–FOXO network regulates autophagy. ***Nat Cell Biol*** 2012; 14(8):829-37.
[18] Xie Y, Kang R, Tang D. Role of the Beclin 1 Network in the Cross-Regulation between Autophagy and Apoptosis. ***Elsevier Academic Press*** 2016; 75-88.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-17]

[19] Wirawan E, Lippens S, Vanden Berghe T, Romagnoli A, Fimia GM, Piacentini M, et al. Beclin1: a role in membrane dynamics and beyond. ***Autophagy*** 2012; 8(1): 6-17.
[20] Sun Q, Fan W, Zhong Q. Regulation of Beclin 1 in autophagy. ***Autophagy*** 2009; 5(5): 713-6.
[21] Ma S, Wang Y, Chen Y, Cao F. The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury. ***Biochim Biophy Acta*** 2015; 1852(2): 271-6.
[22] Halling JF, Pilegaard H. Autophagy-dependent beneficial effects of exercise. ***Cold Spring Harb Perspect Med*** 2017; 7(8): 1-17.
[23] Lo Verso F, Carnio S, Vainshtein A, Sandri M. Autophagy is not required to sustain exercise and PRKAA1/AMPK activity but is important to prevent mitochondrial damage during physical activity. ***Autophagy*** 2014; 10(11): 1883-94.
[24] Grumati P, Coletto L, Schiavinato A, Castagnaro S, Bertaggia E, Sandri M, et al. Physical exercise stimulates autophagy in normal skeletal muscles but is detrimental for collagen VI-deficient muscles. ***Autophagy*** 2011; 7(12): 1415-23.
[25] Medina DL, Di Paola S, Peluso I, Armani A, De Stefani D, Venditti R, et al. Lysosomal calcium signalling regulates autophagy through calcineurin and TFEB. ***Nat Cell Boil*** 2015; 17(3):288-99.
[26] Vainshtein A, Tryon LD, Pauly M, Hood DA. Role of PGC-1α during acute exercise-induced autophagy and mitophagy in skeletal muscle. ***Am J Physiol Cell Physiol*** 2015; 308(9):C710-9.
[27] He C, Sumpter Jr R, Levine B. Exercise induces autophagy in peripheral tissues and in the brain. ***Autophagy*** 2012; 8(10): 1548-51.
[28] Hafstad AD, Boardman NT, Lund J, Hagve M, Khalid AM, Wisløff U, et al. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. ***J Appl Physiol*** 2011; 111(5): 1235-41.
[29] Trilk JL, Singhal A, Bigelman KA, Cureton KJ. Effect of sprint interval training on circulatory function during exercise in sedentary, overweight/obese women. ***Eur J Appl Physiol*** 2011; 111(8): 1591-7.
[30] Slopack D, Roudier E, Liu ST, Nwadozi E, Birot O, Haas TL. Forkhead BoxO transcription factors restrain exercise-induced angiogenesis. ***J Physiol*** 2014; 592(18): 4069-82.
[31] Lee K, Ochi E, Song H, Nakazato K. Activation of AMP-activated protein kinase induce expression of FoxO1, FoxO3a, and myostatin after exercise-induced muscle damage. ***Biochem Biophys Res Commun*** 2015; 466(3): 289-94.
[32] Møller AB, Lønbro S, Farup J, Voss TS, Rittig N, Wang J, et al. Molecular and cellular adaptations to exercise training in skeletal muscle from cancer patients treated with chemotherapy. ***J Cancer Res Clin Oncol*** 2019; 145(6): 1449-60.
[33] Kim YA, Kim YS, Song W. Autophagic response to a single bout of moderate exercise in murine skeletal muscle. ***J Physiol Biochemi*** 2012; 68(2): 229-35.
[34] Kavazis AN, Smuder AJ, Powers SK. Effects of short_term endurance exercise training on acute doxorubicin_induced foxO transcription in cardiac and skeletal muscle. ***J Appl Physiol*** 2014; 117(3): 223-30.
[35] Li FH, Li T, Su YM, Ai JY, Duan R, Liu TC. Cardiac basal autophagic activity and increased exercise capacity. ***J Physiol Sci*** 2018; 68(6): 729-42.
[36] Safhi MM, Anwer T, Khan G, Siddiqui R, Moni Sivakumar S, Alam MF. The combination of canagliflozin and omega-3 fatty acid ameliorates insulin resistance and cardiac biomarkers via modulation of inflammatory cytokines in type 2 diabetic rats. ***Korean J Physiol Pharmacol*** 2018; 22(5): 493-501.
[37] Khalili A, Nekooeian AA, Khosravi MB. Oleuropein improves glucose tolerance and lipid profile in rats with simultaneous renovascular hypertension and type 2 diabetes. ***J Asian Nat Prod Res*** 2017; 19(10): 1011-21.
[38] Sherafati Moghadam M, Salesi M, Daryanoosh F, Hemati Nafar M, Fallahi A. The Effect of 4 Weeks of High Intensity Interval Training on the Content of AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in Soleus Skeletal Muscle of Rats with Type 2 Diabetes: An Experimental Study. ***J Rafsanjan Uni Med Sci*** 2018; 17(9): 843-54. [in Persian]
[39] Garcia NF, Sponton AC, Delbin MA, Parente JM, Castro MM, Zanesco A, et al. Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr-/-mice: role of aerobic exercise training. ***Am J Cardiovasc Dis*** 2017; 7(2): 64-71.
[40] Aghaei N, Sherafati Moghadam M, Daryanoosh F, Shadmehri S, Jahani Golbar S. The effect of 4 weeks' aerobic training on the content of mTORC1 signaling pathway proteins in heart tissue of type 1 diabetes rats. ***Iran J Dia Metab*** 2019; 18(3): 116-25. [in Persian]
[41] Khani M, Motamedi P, Dehkhoda MR, Nikukheslat SD, Karimi P. Effect of thyme extract supplementation on lipid peroxidation, antioxidant capacity, PGC-1α content and endurance exercise performance in rats. ***J Int Soc Sports Nutr*** 2017; 14 (1): 1-8.
[42] Lee Y, Kwon I, Jang Y, Song W, Cosio-Lima LM, Roltsch MH. Potential signaling pathways of acute endurance exercise-induced cardiac autophagy and mitophagy and its possible role in cardioprotection. ***J Physiol Sci*** 2017; 67(6): 639-54.
[43] Smuder AJ, Kavazis AN, Min K, Powers SK. Doxorubicin-induced markers of myocardial autophagic signaling in sedentary and exercise trained animals. ***J Appl Physiol*** 2013; 115(2): 176-85.
[44] Holloway TM, Bloemberg D, Da Silva ML, Simpson JA, Quadrilatero J, Spriet LL. High intensity interval and endurance training have opposing effects on markers of heart failure and

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-17]

cardiac remodeling in hypertensive rats. ***PloS One*** 2015; 10(3): e0121138.
[45] Sun M, Huang C, Wang C, Zheng J, Zhang P, Xu Y, et al. Ginsenoside Rg3 improves cardiac mitochondrial population quality: mimetic exercise training. ***Biochem Biophys Res Commun*** 2013; 441(1): 169-74.
[46] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. ***J Cell Sci*** 2009; 122(20): 3589-94.
[47] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. ***Cell*** 2012; 149(2): 274-93.
[48] Li FH, Tao Li JY, Sun L, Min Z, Duan R, Zhu L, et al. Beneficial Autophagic Activities, Mitochondrial Function, and Metabolic Phenotype Adaptations Promoted by High-Intensity Interval Training in a Rat Model. ***Front Physiol*** 2018; 9: 571.
[49] Kubli DA, Gustafsson ÅB. Unbreak my heart: targeting mitochondrial autophagy in diabetic cardiomyopathy. ***Antioxid Redox Signal*** 2015; 22(17): 1527-44.
[50] Riehle C, Wende AR, Sena S, Pires KM, Pereira RO, Zhu Y, et al. Insulin receptor substrate signaling suppresses neonatal autophagy in the heart. ***J Clin Invest*** 2013; 123(12): 5319-33.
[51] Xu X, Hua Y, Sreejayan N, Zhang Y, Ren J. Akt2 knockout preserves cardiac function in high-fat diet-induced obesity by rescuing cardiac autophagosome maturation. ***J Mol Cell Biol*** 2012; 5(1): 61-3.
[52] Frühbeis C, Helmig S, Tug S, Simon P, Krämer-Albers EM. Physical exercise induces rapid release of small extracellular vesicles into the circulation. ***J Extracell Vesicles*** 2015; 4(1): 28239.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-17]