

تأثیر تمرینات HIIT بر تغییرات P2X7، Pannexin-1، NLRP-1 بافت قلب موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲

یاسمن رفیعی^۱، علی اکبر علی‌زاده^۲، سعید شاکریان^۳، امیرحسین رضانی احمدی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف پژوهش حاضر، مطالعه‌ی تأثیر تمرینات HIIT بر تغییرات سطوح پروتئین‌های P2X7، Pannexin-1، NLRP-1 بافت قلب موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر ۸ هفته‌ای از نژاد ویستار به طور تصادفی به چهار گروه سالم کنترل+سالم+تمرین+دیابت کنترل (n = ۱۰) تقسیم شدند. به موش‌های گروه‌های مبتلا به دیابت به وسیله‌ی رژیم غذایی پرچرب و تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین دیابت القا گردید. پس از آن برنامه‌ی تمرینات HIIT شامل ۶ وهله ۲ دقیقه‌ای تمرین با ۸۰ درصد اوج سرعت در هفته اول بود که هر هفته ۱۰ درصد به سرعت آن‌ها اضافه شد و تا ۱۲ وهله در هفته‌ی هفتم و هشتم ادامه پیدا کرد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین تحت شرایط استریل بافت قلب جدا گردید و با استفاده از روش وسترن‌بلات میزان سطوح پروتئین مورد نظر اندازه‌گیری شد. از روش آماری one-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد، دیابت سبب افزایش معنی‌دار مقادیر پروتئین‌های P2X7، Pannexin-1، NLRP-1 در بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نسبت به گروه سالم شد ($P < 0/5$). همچنین مشخص شد، ۸ هفته تمرین HIIT باعث کاهش معنی‌دار در مقادیر پروتئین‌های P2X7، Pannexin-1، NLRP-1 در بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت تمرین کرده نسبت به گروه دیابت کنترل شد ($P < 0/5$).

نتیجه‌گیری: در نهایت می‌توان بیان کرد که تمرینات HIIT، نقش مفیدی در تنظیم سطح قند خون و مقادیر پروتئین‌های P2X7، Pannexin-1، NLRP-1 را در بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت داشته و احتمالاً می‌تواند به عنوان یک راهبردی غیردارویی امیدوارکننده باشد.

واژگان کلیدی: کاردیومیوپاتی دیابتی؛ HIIT؛ Pannexin-1؛ P2X7؛ NLRP-1

ارجاع: رفیعی یاسمن، علی‌زاده علی اکبر، شاکریان سعید، رضانی احمدی امیرحسین. تأثیر تمرینات HIIT بر تغییرات P2X7، Pannexin-1، NLRP-1 بافت قلب موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۶۹): ۴۴۰-۴۵۰.

به عنوان یک عارضه‌ی جدی برای بیماران مبتلا به دیابت محسوب می‌شود (۳). کاردیومیوپاتی دیابتی، به عنوان ناهنجاری‌های ساختار و عملکرد میوکارد در بیماران مبتلا به دیابت تعریف می‌شود (۴، ۵). در نتیجه دیابت تغییرات ساختاری و عملکردی، از جمله اختلال عملکرد بطنی، فیبروز بینابینی، هیپرتروفی کاردیومیوسیت، آپوپتوز میوکارد و اختلالات متابولیک در قلب رخ می‌دهد (۶). این تغییرات پاتوفیزیولوژیک در نهایت منجر به اختلال در ساختمان قلب و کاهش

مقدمه

دیابت، شایع‌ترین اختلال متابولیکی غدد درون‌ریز، از بیماری‌های مزمن شایع است که جوامع مختلف را به طور متفاوت تحت تأثیر قرار داده است و شیوع آن در بسیاری از جوامع رو به افزایش است (۱). مطالعات نشان داده است که دیابت، یک عامل خطر بسیار مهم در ابتلا به بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های قلبی و عروقی است (۲). از جمله عوارض دیابت، کاردیومیوپاتی دیابتی می‌باشد که

۱- کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۳- استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۴- استادیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: علی اکبر علی‌زاده، استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

Email: a.alizadeh@scu.ac.ir

IL-18 می‌شود. سپس، سلول‌ها مواد درون‌سلولی مانند لاکتات دهیدروژناز (LDH) را آزاد می‌کنند که واسطه‌ی آسیب سلولی است. در طی آسیب سلولی، باز شدن کانال یونی ناشی از انتشار ATP و P2X7 یکی از مسیرهای فعال‌سازی التهابی NLRP-1 است (۲۱).

ورزش، به عنوان یک ابزار تشخیصی و پیش‌آگهی برای نارسایی مزمن قلبی و یک معیار مهم برای مداخله‌ی درمانی در نظر گرفته می‌شود (۲۲). علاوه بر این، ورزش یک رویکرد کارآمد برای درمان عوارض دیابت است (۲۳). فعالیت ورزش می‌تواند با کاهش تولید ROS، بهبود اختلال عملکرد میتوکندری و حفظ تعادل انرژی، کاردیومیوپاتی دیابتی را در موش‌ها بهبود بخشد (۲۴، ۲۵) و در موش‌های مبتلا به دیابت، ورزش می‌تواند فیبروز میوکارد را کاهش داده (۲۶) و با مهار آپوپتوز سلول‌های میوکارد (۲۷) عملکرد قلب را بهبود بخشد. همچنین در مطالعات اخیر نشان داده شده است که تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) هیپرتروفی پاتولوژیک و فیبروز میوسیت‌های قلبی را که از ویژگی‌های کلیدی کاردیومیوپاتی دیابتی هستند، کاهش می‌دهد. این کاهش هیپرتروفی و فیبروز با کاهش تجمع کلاژن در بافت قلب همراه است که نشان دهنده تأثیر مثبت بر ساختار و عملکرد قلب در نتیجه HIIT می‌باشد (۲۸). با این حال ارتباط بین تمرینات HIIT و تغییرات میزان Panxin-1 و گیرنده‌های P2X7 و فرایندهای التهابی در بافت قلب موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ کاملاً مشخص نیست. بنابراین، این پژوهش با هدف بررسی تأثیر ورزش HIIT بر بیان مسیر التهابی Panxin-1/P2X7/NLRP-1 در بافت قلب موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی و به شیوه‌ی آزمایشگاهی و با طرح پس‌آزمون با گروه شاهد انجام شد. جهت انجام آزمایش، ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی تقریبی ۲۰۰ گرم به عنوان نمونه تحقیق از مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه شهید چمران اهواز (خوزستان، ایران) خریداری شد. همه‌ی موش‌ها تحت شرایط محیطی کنترل شده با دمای متوسط $1/4 \pm 22$ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ درصد و چرخه‌ی روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ نگهداری شدند و دسترسی آزاد به غذا و آب ویژه موش داشتند. موش‌ها به مدت ۱ هفته با شرایط آزمایشگاهی و تردمیل آشنا شدند. پس از آشنایی موش‌ها با شرایط آزمایشگاهی و تردمیل به صورت تصادفی به چهار گروه دیابت کنترل، دیابت تمرین، سالم کنترل و سالم تمرین تقسیم شدند. تمامی مراحل مطالعه‌ی حاضر به تصویب کمیته‌ی اخلاق در پژوهشی (IR.SCU.REC.1403.077) دانشگاه شهید چمران اهواز رسید.

نحوه‌ی القای دیابت: موش صحرایی با رژیم غذایی پرچرب

برون‌ده قلبی می‌شود و پمپاژ کافی خون تو سط قلب را مختل می‌کند (۷). پانکسین‌ها (Panxin) خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌های کانال ساز هستند که نقش مهمی در عملکردهای فیزیولوژیکی مختلف دارند. خانواده پانکسین سه عضو دارد که شامل Panxin-1، Panxin-2 و Panxin-3 می‌شود (۸).

Panxin-1 در عملکردهای مختلفی مانند آزادسازی ATP، انتشار کلسیم، تنظیم تون عروق و غیره نقش دارد. Panxin-2 و Panxin-3 در مقایسه با Panxin-1 الگوهای بیان محدودتری دارند. Panxin-1 نقش مهمی در کاردیومیوپاتی، به ویژه در زمینه‌ی هیپرتروفی قلبی و نارسایی قلبی دارد. Panxin-1 کانال غشایی آزادکننده‌ی ATP است و در فرایندهای قلبی-عروقی مختلف از جمله التهاب، تنظیم فشارخون و انفارکتوس میوکارد نقش دارد (۹). همچنین Panxin-1 با فیبروز قلبی مرتبط است و تحقیقات نشان می‌دهد که مهار کانال‌های Panxin-1 باعث سرکوب فیبروز قلبی می‌شود (۱۰). کانال‌های Panxin-1 همچنین به طور عملکردی با گیرنده‌های یونوتروپیک پورینرژیک P2X7 تعامل دارند. در بسیاری از موارد گزارش شده است که Panxin-1 مجرای آزادسازی ATP است (۱۱) و این می‌تواند به دنبال تحریک گیرنده‌های P2X7 با ATP رخ دهد. از سوی دیگر، گزارش شده‌است که گیرنده‌های P2X7 التهاب سلولی را تشدید می‌کند و منجر به فعال شدن کاسپاز-۱ و آزادسازی IL- 1β می‌شود (۱۲). همچنین مطالعات اخیر نشان داده است که گیرنده‌های پورینرژیک P2X7 نقش مهمی در انواع بیماری‌های قلبی-عروقی، از جمله تصلب شرایین (۱۳)، آریتمی پس از انفارکتوس میوکارد (۱۴) تغییر شکل عروق (۱۵) و فیبروز قلبی دارند (۱۶).

همچنین گیرنده‌ی P2X7 در ایجاد پیروپتوز در کاردیومیوسیت‌ها که نوعی مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که با انتشار عوامل پیش‌التهابی مشخص می‌شود، نقش دارد. این امر در پیشرفت کاردیومیوپاتی مؤثر است. فعال شدن گیرنده‌ی P2X7 منجر به فعال شدن برخی از پروتئین‌های سیتوزولی دخیل در التهاب موسوم به NOD-like receptor (NLR) از جمله NLRP شده که به نوبه خود، سبب فعال شدن فاکتورهای التهابی مانند IL- 1β و IL-18 می‌گردد. این فرایند به ایجاد پیروپتوز و کاردیومیوپاتی منجر می‌شود.

مسیر P2X7/NLRP-1/caspase-1 یک مسیر مهم پیش‌التهابی است که به فعال شدن کاسپاز-۱ و به دنبال آن آبشار التهابی منتهی می‌شود. تحت تحریک درون‌زا و برون‌زا، پروتئین مرتبط با آپوپتوز (ASC) پروکاسپاز-۱ را فعال می‌کند (۱۷). که به یکی از پروتئین‌های سیتوزولی دخیل در التهاب موسوم به NLRP-1 متصل می‌شود، که در تشکیل التهاب و فعال شدن کاسپاز-۱ نقش دارد (۲۰-۱۸) کاسپاز-۱ فعال شده باعث فعال شدن سایتوکین‌های پایین دستی مانند IL- 1β و

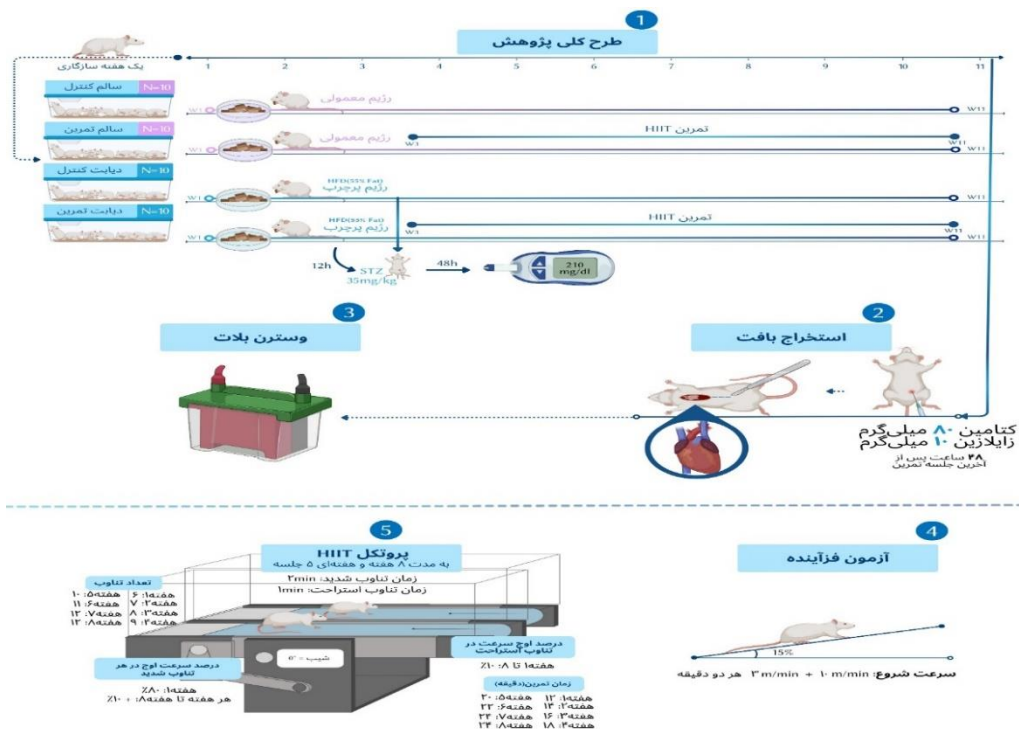
تمرین قرار گرفتند. پروتکل تمرین در هفته اول با ۸۰ درصد اوج سرعت آغاز و هر هفته ۱۰ درصد به این سرعت اضافه شد. تناوب‌های تمرینی شامل ۶ وهله ۲ دقیقه‌ای در هفته اول بود و تا ۱۲ وهله ۲ دقیقه‌ای در هفتم و هشتم ادامه یافت. پس از هر وهله تمرین، یک دقیقه استراحت فعال با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه انجام شد (جدول ۱) (۳۰).

سنجش پروتئین‌ها با استفاده از روش وسترن بلات: در ابتدا به ازای هر ۲۰۰ میلی‌گرم بافت ۱۰۰ میکرولیتر بافر لیزکننده سرد (لازیس بافر شامل ۰/۳ Tris-HCl، ۵۰ میلی‌مول در لیتر، تریتون ۰/۰۲ (۰/۱۰۰ X-100، ۰/۱ درصد، کلسیم دی‌اکسید سدیم ۰/۰۵) گرم، ۲۵ (۰/۴۳) NaCl، ۱۵۰ میلی‌مول در لیتر (۰/۰۲) گرم) EDTA، ۰/۱ درصد، اسید اتیلن دی آمینتراستیک (۵/۸۴) گرم) که در ۲۰ میلی‌لیتر آب مقطر و در pH = ۷/۴ مخلوط شد به نمونه‌های بافت قلبی افزوده و با ۲۵۰۰۰ دور در دقیقه با دستگاه هموژنایزر هموژن شدند (Speed Mill plus, analytikjena, آلمان). در مرحله‌ی بعد، پس از ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدن، نمونه‌ها با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه و انتقال مایع رویی به میکروتیوب جدید، از یک قرص مهارکننده پروتاز به ازای هر ۱۰ میلی‌لیتر (X10) استفاده شد. در مرحله‌ی بعد با استفاده از کیت براد فورد غلظت سوپرناتانت به دست آمده مورد بررسی قرار گرفت. سپس نمونه‌ها با نسبت یک به یک (بر اساس برآورد غلظت با روش برادفورد) با بافر نمونه (Loading Buffer) مخلوط و ۵ دقیقه جوشانده شدند تا ساختارهای مولکولی

(HFD) که ۵۵ درصد از کل کالری را تشکیل می‌داد، تغذیه شدند. حیوانات به مدت ۱۲ ساعت ناشتا بودند و سپس با تزریق داخل صفاقی ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم محلول STZ (سیگما، سنت لویس MO، ایالات متحده) تهیه شده در بافر سیترات ۵/۰ میلی‌مولار تازه ساخته شده (با pH = ۴/۵) در حالت دیابت قرار گرفتند. این کار با افزودن ۳۵ میلی‌گرم STZ به ۲ میلی‌لیتر بافر سیترات به ازای هر کیلوگرم وزن موش، با تنظیم حجم نهایی محلول STZ به دست آمد. حجم معادل بافر سیترات به موش‌های صحرایی غیردیابتی تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق، یک برش کوچک روی ورید دم با استفاده از لانس ایجاد شد و یک قطره خون روی نوار گلوکومتر برای اندازه‌گیری قند خون قرار گرفت. موش‌هایی با سطح گلوکز خون بالای ۲۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، دیابتی در نظر گرفته شدند و در مطالعه‌ی حاضر مورد استفاده قرار گرفتند (۲۹) (شکل ۱).

پروتکل تمرین:

پس از دوره‌ی آشناسازی و پیش از شروع پروتکل تمرینی اصلی، موش‌های صحرایی جهت تعیین اوج سرعت، یک آزمون فزاینده را تا سر حد خستگی انجام دادند. این آزمون با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه با شیب ۱۵ درصد آغاز و هر دو دقیقه ۳ متر بر دقیقه به سرعت نوارگردان افزوده شد. معیار خستگی موش‌ها عدم توانایی آن‌ها در ادامه‌ی فعالیت حتی با وجود اعمال شوک الکتریکی بود. تمرینات بر اساس درصدی از این سرعت بیشینه طراحی شد. گروه‌های تمرینی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ جلسه مورد



شکل ۱. طرح شماتیک از گروه‌بندی، نحوه القاء دیابت، پروتکل تمرین، استخراج بافت و سنجش پروتئین‌ها با روش وسترن بلات

جدول ۱. پروتکل تمرین HIIT در هفته‌های مختلف

هفته	شیب	تعداد جلسات در هفته	تعداد تناوب	زمان هر تناوب شدید (دقیقه)	سرعت در تناوب شدید (درصد اوج سرعت)	سرعت در تناوب (دقیقه)	زمان هر تناوب استراحت (دقیقه)	سرعت در تناوب استراحت (اوج سرعت)	زمان کل تمرین (دقیقه)
۱	۰	۵	۶	۲	۸۰	۲۶	۱	۱۰	۱۲
۲	۰	۵	۷	۲	+۱۰	۲۸	۱	۱۰	۱۴
۳	۰	۵	۸	۲	+۱۰	۳۱	۱	۱۰	۱۶
۴	۰	۵	۹	۲	+۱۰	۳۶	۱	۱۰	۱۸
۵	۰	۵	۱۰	۲	+۱۰	۴۰	۱	۱۰	۲۰
۶	۰	۵	۱۱	۲	+۱۰	۴۴	۱	۱۰	۲۲
۷	۰	۵	۱۲	۲	+۱۰	۴۸	۱	۱۰	۲۴
۸	۰	۵	۱۲	۲	+۱۰	۴۸	۱	۱۰	۲۴

میانگین تغییرات وزن در گروه دیابت تمرین نسبت به شروع رژیم غذایی افزایش معنی داری داشت ($P < 0/05$). علاوه بر این، تغییرات وزن در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل در مرحله‌ی پس از تمرین افزایش معنی داری داشته است ($P < 0/05$). میانگین تغییرات وزن در گروه سالم تمرین در مقایسه با گروه سالم کنترل معنی دار نبود ($P > 0/05$) (شکل ۲).

همچنین بررسی تغییرات گلوکز خون موش‌ها نشان داد که افزایش معنی داری در سطح گلوکز خون در گروه دیابت کنترل، یک هفته پس از تزریق STZ و بعد از تمرین نسبت به قبل از تزریق STZ وجود داشت ($P > 0/05$). همچنین افزایش معنی داری در سطح گلوکز خون در گروه دیابت کنترل نسبت به گروه سالم کنترل و سالم تمرین یک هفته پس از تزریق STZ و بعد از تمرین مشاهده شد ($P > 0/05$). علاوه بر این، افزایش معنی داری بین گروه دیابت تمرین و گروه‌های سالم کنترل و سالم تمرین یک هفته پس از تزریق STZ و بعد از تمرین مشاهده شد. کاهش معنی داری در سطح گلوکز خون در گروه دیابت تمرین در تمام مراحل تمرین وجود داشت ($P \leq 0/05$) (شکل ۳).

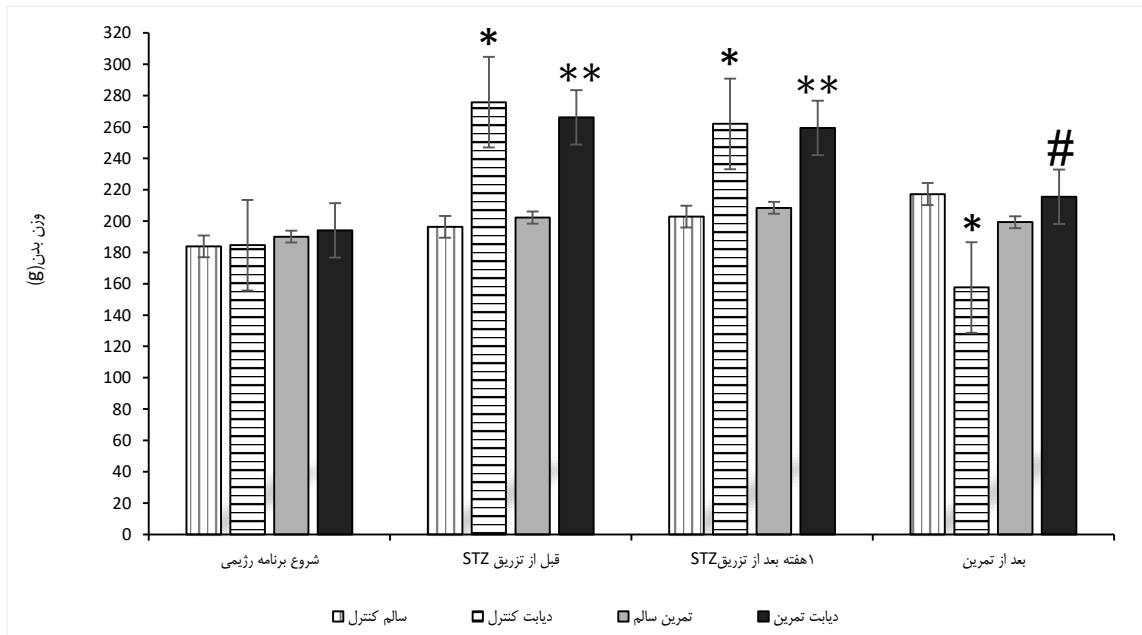
تجزیه و تحلیل با ندهای وسترن بلات پروتئین Pannexin-1 نشان‌دهنده‌ی افزایش معنی داری در سطح پروتئین Pannexin-1 در گروه‌های مبتلا به دیابت نسبت به گروه‌های سالم بود ($P < 0/05$). علاوه بر این، یک تمرین HIIT سطح بیان این پروتئین را در گروه مبتلا به دیابت کاهش داد ($P < 0/05$). همچنین، تمرین HIIT سطح پروتئین Pannexin-1 را در موش‌های مبتلا به دیابت به حدی کاهش داد که تفاوت معنی داری با گروه کنترل سالم نداشت ($P > 0/05$). نتایج آزمون Tukey پس از تمرین برای متغیر Pannexin-1 تفاوت معنی داری را بین گروه‌های مختلف نشان داد ($P < 0/05$)، به استثناء تفاوت بین گروه‌های سالم کنترل و دیابت تمرین ($P = 0/422$) (شکل ۴).

پروتئینی حالت خطی پیدا کنند. بخارات ایجاد شده در این حالت با ۵ ثانیه ورتکس سریع و قرار دادن نمونه در یخ از بین می‌رود. در این مرحله، نمونه‌ها در چاهک‌های الکتروفورز که حاوی ژل SDS-PAGE است ریخته شده و سپس فرایند الکتروفورز با ولتاژ ۶۰ V به مدت ۱۵ دقیقه و در ادامه با ولتاژ ۱۰۰ V به مدت ۶۰ دقیقه انجام گرفت. سپس در فرایند انتقال پروتئین‌ها به مدت ۱۵ دقیقه با ولتاژ ۶۰ V، در مدت زمان ۱۰۵ دقیقه و در درون بافر انتقال، بر روی کاغذ نیترو سلولز منتقل شدند. در مرحله‌ی بعد با آنتی‌بادی‌های اولیه مورد آزمایش قرار گرفتند (رقت ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۵۰۰۰ در بافر PBS) از آنتی‌بادی‌های ثانویه نیز با رقت ۱/۲۰۰۰ در بافر PBS به مدت ۱ ساعت برای اتصال به آنتی‌بادی اولیه استفاده شد. سپس کاغذها درون کاست محافظ پلاستیکی حاوی فیلم حساس قرار داده می‌شدند و در دستگاه پردازشگر X-RAY (LD-14 China) و با استفاده از کیت ECL ظهور باندها انجام می‌شد. سپس دانسیته باندهای پروتئینی با استفاده از نرم‌افزار JS2000 مورد بررسی قرار گرفت.

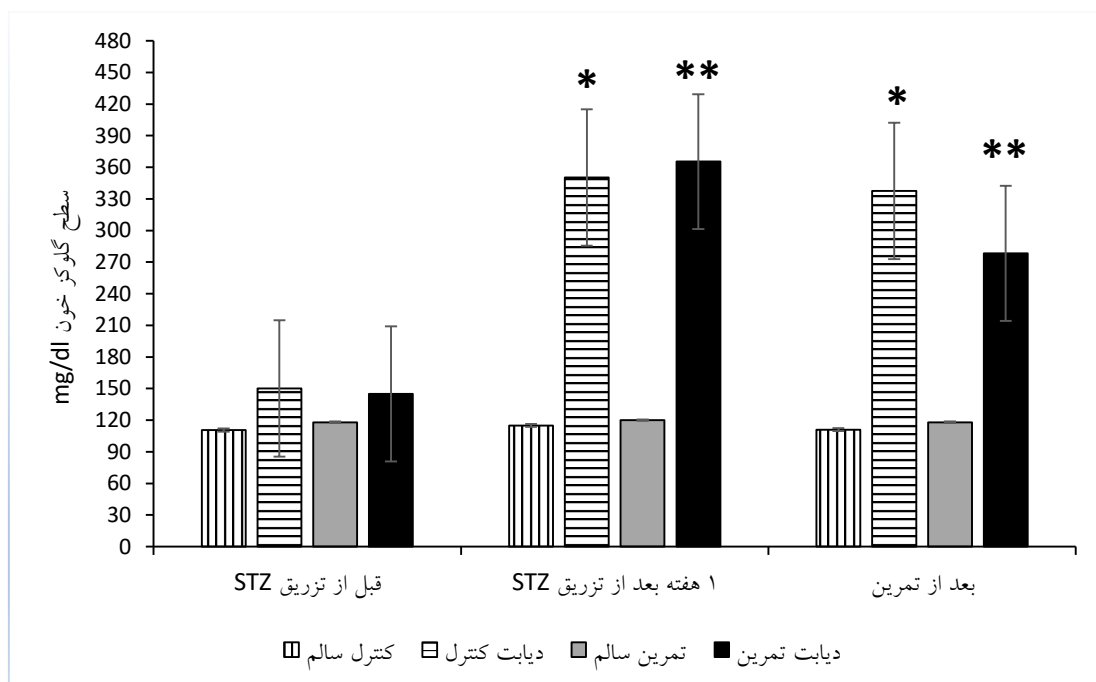
نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk ارزیابی شد که توزیع نرمال را تأیید کرد. برای ارزیابی همگنی واریانس‌ها از آزمون (Levene) استفاده شد. برای تفاوت میانگین در متغیرهای مورد مطالعه، از آزمون آنالیز one-way ANOVA و سپس آزمون Tukey تعقیبی استفاده گردید. سطح معنی داری ($P < 0/5$) در نظر گرفته شد. تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25,) (IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد.

یافته‌ها

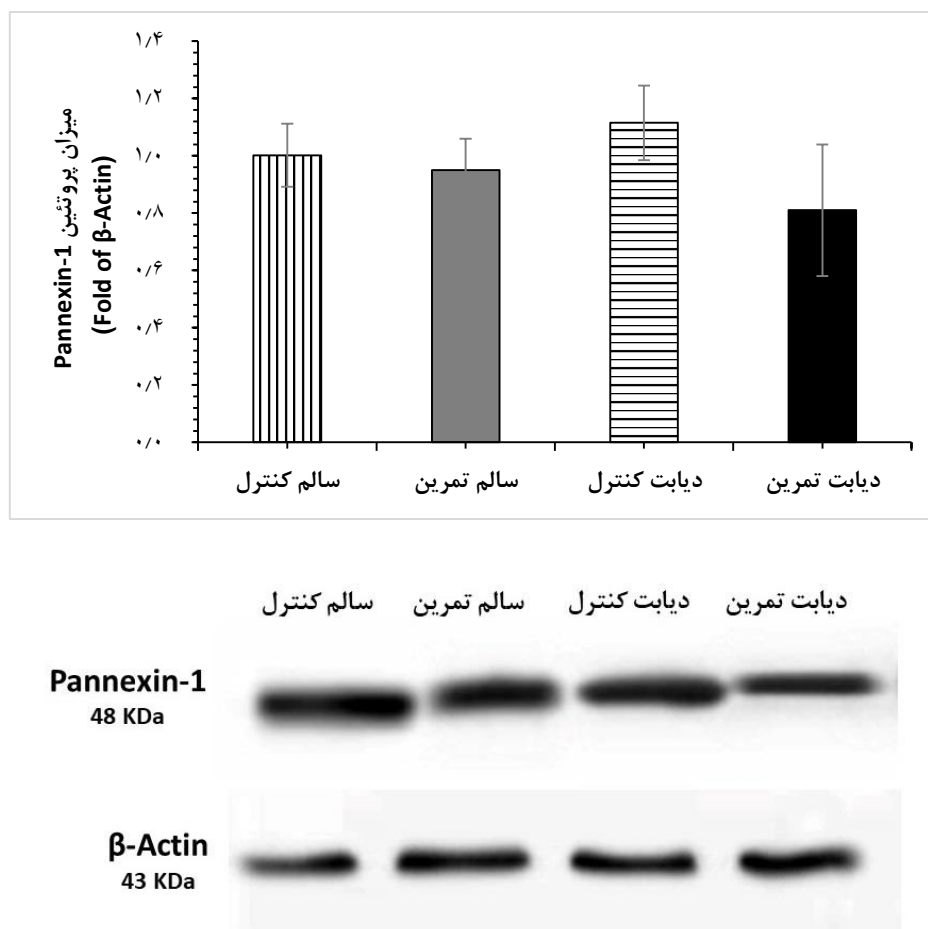
بررسی تغییرات وزن بدن موش‌ها در گروه‌های آزمایشی مختلف در طول دوره‌ی تمرین نشان داد که وزن‌های اولیه گروه‌ها تفاوت معنی داری را نشان نداد ($P > 0/05$). با این حال، در پایان مطالعه،



شکل ۲. تغییرات وزن بدن موش‌های صحرایی در مراحل مختلف پروتکل تمرینی. *: تفاوت معنی‌دار گروه دیابت کنترل در مراحل پیش از تزریق STZ و یک هفته پس از تزریق STZ با مراحل پس از تمرین و زمان شروع رژیم غذایی، همچنین تفاوت معنی‌دار گروه دیابت کنترل با گروه‌های سالم کنترل و سالم تمرین در مراحل پیش از تزریق STZ و یک هفته پس از تزریق STZ. **: تفاوت معنی‌دار گروه دیابت تمرین در مراحل پیش از تزریق STZ و یک هفته پس از تزریق STZ با مراحل پس از تمرین و زمان شروع رژیم غذایی، همچنین تفاوت معنی‌دار گروه دیابت تمرین با گروه سالم کنترل و سالم تمرین در مراحل پیش از تزریق STZ و یک هفته پس از تزریق STZ. #: تفاوت معنی‌دار گروه دیابت تمرین در مرحله پس از پایان تمرین با مرحله زمان شروع رژیم غذایی و همچنین تفاوت معنی‌دار گروه دیابت تمرین با گروه دیابت کنترل در مرحله پس از پایان تمرین ($P \leq 0.05$).



شکل ۳. تغییرات سطح گلوکز خون موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف در مراحل مختلف پروتکل تمرینی. *: تفاوت معنی‌دار گروه دیابت کنترل در مراحل یک هفته بعد از تزریق STZ و بعد از تمرین با مرحله قبل از تزریق STZ، همچنین تفاوت معنی‌دار سطح گلوکز خون در گروه دیابت کنترل با گروه‌های سالم کنترل و سالم تمرین در مرحله یک هفته بعد از تزریق STZ و تفاوت معنی‌دار با سایر گروه‌ها در مرحله بعد از تمرین. **: تفاوت معنی‌دار گروه دیابت تمرین با گروه‌های سالم کنترل و سالم تمرین در مرحله یک هفته بعد از تزریق STZ و تفاوت معنی‌دار با سایر گروه‌ها در مرحله بعد از تمرین، همچنین تفاوت معنی‌دار سطح گلوکز خون در گروه دیابت تمرین در تمام مراحل تمرینی ($P \leq 0.05$).



شکل ۴. A) محتوی پروتئین Pannexin-1 در گروه‌های مختلف تمرینی با استفاده از روش وسترن بلات. B) تغییرات نسبی پروتئین Pannexin-1 در گروه‌های مختلف تمرینی. **: نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابت کنترل و گروه سالم کنترل ***: نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابت تمرین با دیابت کنترل ($P \leq 0.05$).

مشاهده شد ($P = 0.0261$) (شکل ۶).

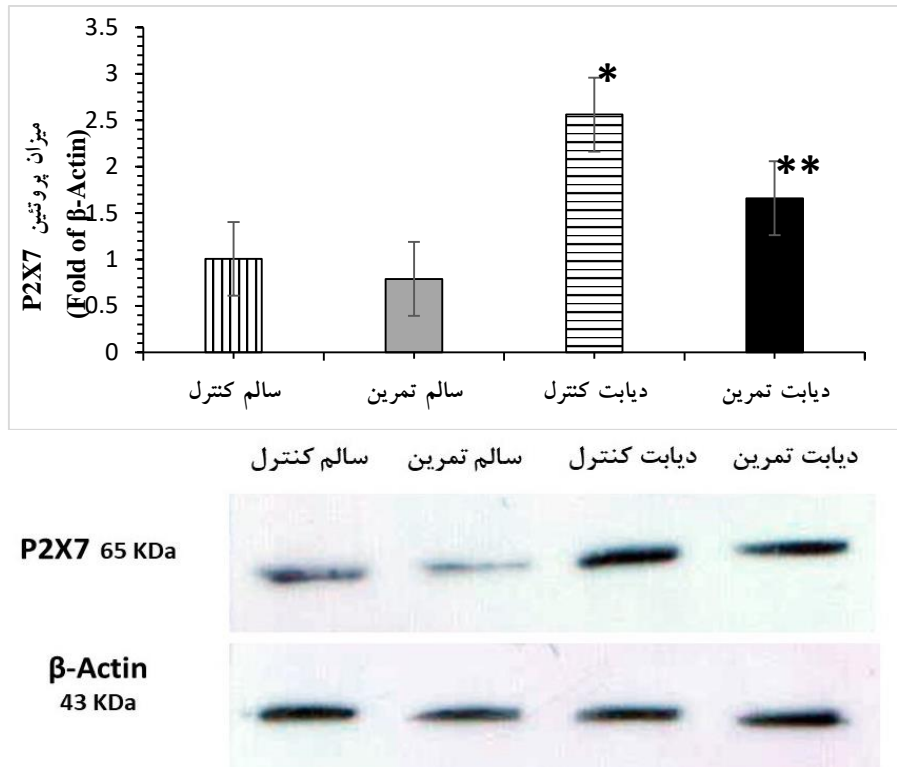
بحث

هدف مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر یک دوره تمرین HIIT بر تغییرات Pannexin-1، P2X7 و NLRP-1 در بافت قلب موش‌های صحرایی نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲ تأثیر بود. یافته‌های این مطالعه نشان داد که ورزش HIIT می‌تواند سطح گلوکز خون و همچنین سطوح پروتئین‌های Pannexin-1، P2X7 و NLRP-1 را در بافت قلب موش‌های مبتلا به دیابت کاهش دهد.

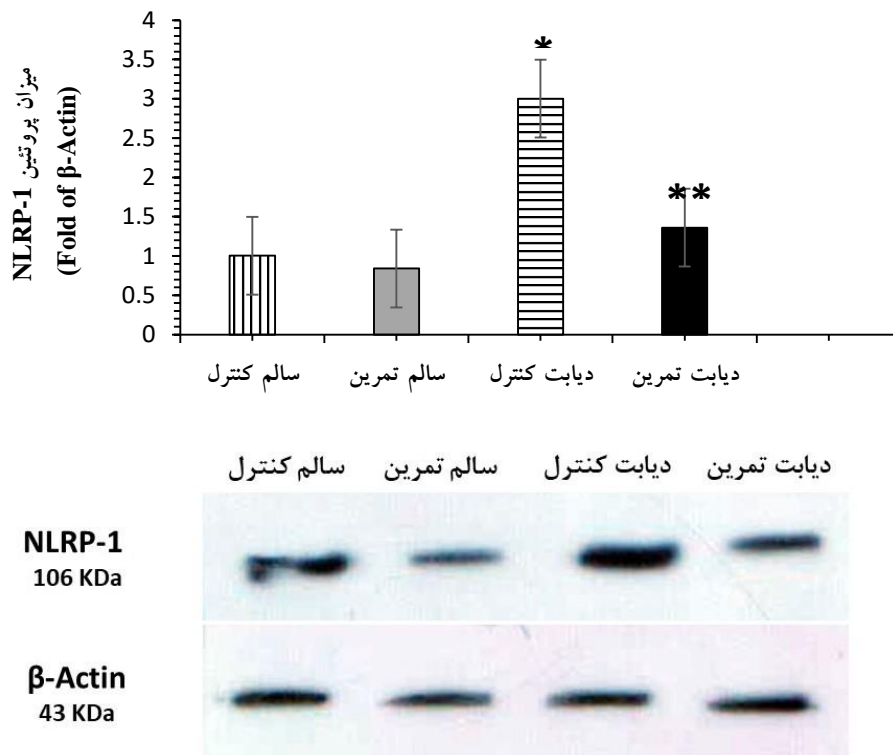
نتایج حاصل از سنجش منظم مقادیر گلوکز خون در طی این تحقیق نشان داد که یک دوره تمرین HIIT کاهش پایداری را در سطوح گلوکز خون در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت ایجاد کرد. در تأیید این نتایج، Zheng و همکاران در مطالعه‌ی خود بیان کردند که ورزش هوازی با شدت متوسط قبل از صبحانه، افزایش گلوکز خون صبحگاهی را در بیماران دیابت نوع ۲ کاهش داد.

همچنین تغییرات نسبی در بیان پروتئین P2X7 را نسبت به بتا اکتین در گروه‌های ورزشی مختلف موش مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۵). نتایج حاکی از افزایش معنی‌دار سطح بیان پروتئین P2X7 ناشی از دیابت در مقایسه با موش‌های سالم بود ($P < 0.05$). علاوه بر این، یک دوره تمرین HIIT منجر به کاهش سطح این پروتئین در موش‌های مبتلا به دیابت شد ($P < 0.05$) (شکل ۵).

بررسی سطوح بیان پروتئین NLRP-1 را نسبت به اکتین بتا در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد که دیابت، منجر به افزایش قابل توجهی در سطح بیان پروتئین NLRP-1 در مقایسه با موش‌های صحرایی سالم می‌شود ($P < 0.05$) (شکل ۶). علاوه بر این، نتایج نشان داد که ورزش HIIT، این سطوح پروتئین را در موش‌های مبتلا به دیابت کاهش می‌دهد ($P < 0.05$). تمرین HIIT در موش‌های مبتلا به دیابت، سطوح بیان پروتئین NLRP-1 را تا حدی کاهش داد که تفاوت معنی‌داری با گروه سالم کنترل نداشت ($P > 0.05$) علاوه بر این، بین گروه‌های سالم کنترل و سالم تمرین تفاوت معنی‌داری



شکل ۵. (A) محتوی پروتئین P2X7 در گروه‌های مختلف تمرینی با استفاده از روش وسترن بلات. (B) تغییرات نسبی پروتئین P2X7 در گروه‌های مختلف تمرینی. **: نشانه تفاوت معنادار بین گروه دیابت کنترل و گروه سالم کنترل. **: نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابت تمرین با دیابت کنترل ($P \leq 0/05$).



شکل ۶. (A) محتوی پروتئین NLRP-1 در گروه‌های مختلف تمرینی با استفاده از روش وسترن بلات. (B) تغییرات نسبی پروتئین NLRP-1 در گروه‌های مختلف تمرینی. **: نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابت کنترل و گروه سالم کنترل. **: نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابت تمرین با دیابت کنترل ($P \leq 0/05$).

به آسیب قلبی می‌شود (۱). شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که P2X7 نقش اساسی در بیماری‌های قلبی-عروقی ایفا می‌کند. فعال شدن گیرنده‌ی P2X7 و آبشار پیش‌تهابی آن در قلب مربوط به ATP خارج سلولی آزاد شده توسط کاردیومیوسیت‌های ایسکمیک، پلاکت‌های فعال شده و/یا سلول‌های التهابی است (۳۸).

Stachon و همکاران در سال ۲۰۱۷ دریافتند که تحت تحریک گلوکز بالا و اسید پالمیتیک، آزادسازی ATP فعال می‌شود و گیرنده‌های اندوتلیال P2X7 به تولید گونه‌های اکسیژن فعال و التهابی (ROS)، افزایش نفوذپذیری سلولی و کاهش فراهمی زیستی نیتریک اکسید (NO) کمک می‌کنند (۳۹).

علاوه بر این، این مطالعه افزایش بیان NLRP-1 را در شرایط هیپرگلیسمی و آسیب سلولی در بافت قلب موش‌های مبتلا به دیابت نشان می‌دهد. Magitt و همکاران اشاره کردند که NLRها با پروتئین‌های دیگر برهمکنش می‌کنند و کمپلکس‌های سیتوپلاسمی چند پروتئینی را تشکیل می‌دهند که کاسپازهای التهابی را فعال می‌کنند که باعث بلوغ سابتوکین‌های التهابی شده که بر آپوپتوز و بقای سلولی تأثیر می‌گذارند (۴۰).

علاوه بر این، Cao و همکاران در سال ۲۰۱۹ در پژوهش خود دریافتند که التهاب NLRP-1 پرو-کاسپاز ۱ را به کاسپاز ۱ فعال تبدیل می‌کند. کاسپاز-۱ سیتوکین‌های غیرفعال pro-IL-1 β و pro-IL-18 را به ترتیب به اشکال فعال آن‌ها IL-1 β و IL-18 تبدیل می‌کند و باعث ایجاد اختلال در غشای سلولی با افزایش بروز پیروپتوز و آزادسازی IL-1 β و IL-18 می‌شود (۴۱).

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که یک تمرین HIIT منجر به تعدیل سطوح بیان پروتئین Pannexin-1 و P2X7 و NLRP-1 شده و آن‌ها را به سطوح نرمال نزدیک می‌کند. Wang و همکاران در مطالعه‌ی خود در سال ۲۰۲۲ نقش ورزش را در کاهش بیان P2X7R، تعدیل فیروز قلبی و آپوپتوز و بهبود اختلال عملکرد قلب در کاردیومیوپاتی دیابتی، حداقل تا حدی با مهار سطوح P2X7R قلبی نشان دادند (۱). همچنین Lee و همکاران نشان دادند که بیان NLRP و IL-1 β در میوکارد موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی پرچرب (HFD) افزایش یافته است و به طور قابل توجهی با ۱۲ تا ۱۴ هفته دویدن داوطلبانه مهار شد (۴۲).

گیرنده‌ی پورینرژیک P2X7، نقش مهمی در ترویج پاسخ‌های التهابی به آسیب بافتی و مرگ سلولی ایفا می‌کند. در عضله‌ی قلب، فعال شدن گیرنده P2X7 و آبشار پیش‌تهابی آن به غلظت ATP خارج سلولی آزاد شده توسط کاردیومیوسیت‌های ایسکمیک، پلاکت‌های فعال شده و سلول‌های التهابی بستگی دارد (۴۳). ATP در نواحی آسیب بافتی تجمع می‌یابد و از طریق فعال شدن گیرنده‌ی P2X7 باعث التهاب NLRP، آزادسازی سیتوکین و مرگ سلولی می‌شود (۴۴).

علاوه بر این ورزش به طور قابل توجهی نوسانات گلوکز خون را کاهش داده و کنترل قند خون را در طول روز بهبود بخشید (۳۱). همچنین تحقیقات نشان داد که هم فعالیت تناوبی با شدت بالا و هم فعالیت با شدت متوسط سطوح گلوکز خون را، در حین تمرین و در زمان ریکاوری، در افراد مبتلا به دیابت کاهش می‌دهد (۳۲). ورزش، باعث افزایش غلظت GLUT-4 در غشای سلولی و افزایش جذب گلوکز در عضلات اسکلتی می‌شود. ورزش تحمل گلوکز، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۳۳). در شرایط پاتولوژیک مانند ایسکمی و کاردیومیوپاتی دیابتی، که در آن رادیکال‌های آزاد مانند NO افزایش می‌یابد، کانال‌های غشایی Pannexin-1 باز می‌مانند و یک آبشار سیگنالینگ را آغاز می‌کند که در نهایت منجر به مرگ سلولی می‌شود. یک رویداد کلیدی در فاز التهابی اولیه شامل آزادسازی خارج سلولی ATP از بافت آسیب‌دیده است؛ که در نهایت منجر به بلوغ و ترشح سیتوکین‌های پیش‌تهابی مانند اینترلوکین ۱ آلفا و بتا (IL1 α/β) و IL-18 می‌شود. در طی آسیب میوکارد، ATP آزاد شده از کاردیومیوسیت‌های می‌تواند گیرنده‌های P2X7 را فعال کرده و پلاکت‌ها و سلول‌های التهابی را تحریک کند (۳۴). فعال‌سازی طولانی مدت گیرنده‌های P2X7 منافذ غشایی غیرانتخابی را تشکیل می‌دهد که اجازه عبور مولکول‌ها تا ۹۰۰ کیلودالتون را می‌دهد که منجر به پارگی غشای سلولی و آپوپتوز سلولی می‌شود (۳۵). علاوه بر این، ATP خارج سلولی کانال‌های K⁺ را از طریق گیرنده‌های P2X7 در پیچه‌دار ATP باز می‌کند، خروج K⁺ را تسریع کرده و در نتیجه فعال‌سازی التهاب NLRP را تحریک می‌کند (۳۶).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که دیابت، منجر به افزایش قابل توجه سطح بیان پروتئین‌های Pannexin-1 و P2X7 در بافت قلب موش‌های مبتلا به دیابت می‌شود. مطالعات Meng و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد که بیان Pannexin-1 در شرایط هیپرگلیسمی افزایش می‌یابد (۲۱). غلظت بالای گلوکز خون در درازمدت، سبب آسیب بافتی می‌شود. اگر گلوکز خون در دیابت برای مدت طولانی کنترل نشود، عروق خونی بافت‌های متعدد بدن دچار اختلال شده و دستخوش تغییرات ساختمانی می‌شوند که موجب عدم خون‌رسانی کافی به بافت‌ها می‌گردد. بدین ترتیب خطر حملات قلبی، سکته‌ی مغزی، بیماری مرحله‌ی نهایی کلیه، رتینوپاتی و کوری، ایسکمی و گانگرن اندام‌ها افزایش می‌یابد (۳۷). افزایش بیان این پروتئین سبب راه‌اندازی آبشارهای سیگنالینگ تولید شاخص‌های التهابی می‌شود، مهار Pannexin-1 از رهایش فاکتورهای التهابی ناشی از هایپرگلیسمی جلوگیری می‌کند.

Wang و همکاران بیان کردند که بیان گیرنده‌های پورینرژیک P2X7 در قلب تحت شرایط هیپرگلیسمی ناشی از دیابت تغییر کرده و منجر

می‌تواند کمک مناسبی در کنار درمان‌های دارویی برای مبتلایان به دیابت بوده و راهکار مفیدی برای کنترل عوارض قلبی-عروقی ناشی از بیماری دیابت باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی فیزیولوژی ورزشی می‌باشد که در دانشگاه شهید چمران اهواز تصویب (IR.SCU.REC.1403.077) و با حمایت مالی دانشگاه شهید چمران اهواز به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از حمایت و پشتیبانی گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده‌ی علوم ورزشی و معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز تقدیر و تشکر می‌شود.

به نظر می‌رسد فعالیت بدنی می‌تواند به طور بالقوه از آزاد شدن نشانگرهای التهابی جلوگیری کند و فعالیت کانال‌های غشایی مانند Pannexin-1، فعالیت گیرنده‌ی P2X7 بعدی و عوامل التهابی مانند NLRP-1 را کاهش دهد. لازم به ذکر است که کاهش این عوامل می‌تواند از مرگ سلول‌های قلبی به دنبال التهاب جلوگیری کند (۴۵).

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات HIIT می‌تواند سطح کند خون و مقادیر پروتئین‌های Pannexin-1، P2X7، NLRP-1 را در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی کاهش دهد. این کاهش می‌تواند از ایجاد التهاب و بدنال آن مرگ سلولی ناشی از التهاب جلوگیری کند. لذا به نظر می‌رسد انجام منظم تمرینات HIIT تحت نظر پزشک

References

- Wang T, Li J, Li H, Huang Z, Wang Y. Aerobic exercise inhibited p2x7 purinergic receptors to improve cardiac remodeling in mice with type 2 diabetes. *Front Physiol* 2022; 13: 828020.
- Cannon A, Handelsman Y, Heile M, Shannon M. Burden of illness in type 2 diabetes mellitus. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24(9-a Suppl): S5-S13.
- Gulsin GS, Athithan L, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019; 10: 2042018819834869.
- Chen Y, Li X, Meng G. Distinct types of cell death and the implication in diabetic cardiomyopathy. *Front Pharmacol* 2020; 11: 491503.
- Wang J, Song Y, Wang Q, Kralik PM, Epstein PN. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy. *Rev Diabet Stud* 2006; 3(3): 108-17.
- Surprenant A, Rassendren F, Kawashima E, North R, Buell G. The cytolytic P2Z receptor for extracellular ATP identified as a P2X receptor (P2X7). *Science*. 1996; 272(5262): 735-8.
- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105(11): 1387-93.
- Isakson BE, Thompson RJ. Pannexin-1 as a potentiator of ligand-gated receptor signaling. *Channels (Austin)* 2014; 8(2): 118-23.
- Pavelec CM, Young AP, Luviano HL, Orrell EE, Szagdaj A, Poudel N, et al. Pannexin 1 channels control cardiomyocyte metabolism and neutrophil recruitment during non-ischemic heart failure. *bioRxiv* 2023: 2023-12.
- Li L, He L, Wu D, Chen L, Jiang Z. Pannexin-1 channels and their emerging functions in cardiovascular diseases. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2015; 47(6): 391-6.
- Locovei S, Bao L, Dahl G. Pannexin 1 in erythrocytes: function without a gap. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(20): 7655-9.
- Pelegrin P, Barroso-Gutierrez C, Surprenant A. P2X7 receptor differentially couples to distinct release pathways for IL-1 β in mouse macrophage. *J Immunol* 2008; 180(11): 7147-57.
- Gao H, Yin J, Shi Y, Hu H, Li X, Xue M, et al. Targeted P2X7R shRNA delivery attenuates sympathetic nerve sprouting and ameliorates cardiac dysfunction in rats with myocardial infarction. *Cardiovasc Ther* 2017; 35(2): e12245.
- Mahdi A, Jiao T, Tratsiakovich Y, Yang J, Östenson C-G, Pernow J, et al. Altered purinergic receptor sensitivity in type 2 diabetes-associated endothelial dysfunction and Up4A-mediated vascular contraction. *Int J Mol Sci* 2018; 19(12): 3942.
- Zhou J, Tian G, Quan Y, Li J, Wang X, Wu W, et al. Inhibition of P2X7 purinergic receptor ameliorates cardiac fibrosis by suppressing NLRP3/IL-1 β pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 7956274.
- Bracey NA, Beck PL, Muruve DA, Hirota SA, Guo J, Jabagi H, et al. The Nlrp3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1 β . *Exp Physiol* 2013; 98(2): 462-72.
- Doitsh G, Galloway NL, Geng X, Yang Z, Monroe KM, Zepeda O, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature* 2014; 505(7484): 509-14.
- Tan C-C, Zhang J-G, Tan M-S, Chen H, Meng D-W, Jiang T, et al. NLRP1 inflammasome is activated in patients with medial temporal lobe epilepsy and contributes to neuronal pyroptosis in amygdala kindling-induced rat model. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 18.
- White CS, Lawrence CB, Brough D, Rivers-Auty J. Inflammasomes as therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2017; 27(2): 223-34.
- Park M-K, Lee J-W, Lee J-C, Hwang S-J, Roh HW, Hong CH, et al. NLRP1 and NTN1, deregulated blood differentially methylated regions in mild cognitive impairment patients. *J Mol Neurosci* 2018; 66(4): 561-71.

21. Meng X-F, Wang X-L, Tian X-J, Yang Z-H, Chu G-P, Zhang J, et al. Nod-like receptor protein 1 inflammasome mediates neuron injury under high glucose. *Mol Neurobiol* 2014; 49(2): 673-84.
22. Yaribeygi H, Butler AE, Sahebkar A. Aerobic exercise can modulate the underlying mechanisms involved in the development of diabetic complications. *J Cell Physiol* 2019; 234(8): 12508-15.
23. Mahmoud AM. Exercise ameliorates metabolic disturbances and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy: possible underlying mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 2017; 999: 207-30.
24. Wang D, Wang H, Gao H, Zhang H, Zhang H, Wang Q, et al. P2X7 receptor mediates NLRP3 inflammasome activation in depression and diabetes. *Cell Biosci* 2020; 10: 28.
25. Wang S-Q, Li D, Yuan Y. Long-term moderate intensity exercise alleviates myocardial fibrosis in type 2 diabetic rats via inhibitions of oxidative stress and TGF- β 1/Smad pathway. *The J Physiol Sci* 2019; 69(6): 861-73.
26. Sun Y, Ding S. NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy and exercise intervention. *Int J Mol Sci* 2021; 22(24): 13228.
27. Asbun J, Villarreal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4): 693-700.
28. Rami M, Rahdar S, Ahmadi Hekmatikar A, Awang Daud DM. Highlighting the novel effects of high-intensity interval training on some histopathological and molecular indices in the heart of type 2 diabetic rats. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1175585.
29. Subhasree N, Kamella A, Kaliappan I, Agrawal A, Dubey GP. Antidiabetic and antihyperlipidemic activities of a novel polyherbal formulation in high fat diet/streptozotocin induced diabetic rat model. *Indian J Pharmacol* 2015; 47(5): 509-13.
30. Henderson KK, Wagner H, Favret F, Britton SL, Koch LG, Wagner PD, et al. Determinants of maximal O₂ uptake in rats selectively bred for endurance running capacity. *J Appl Physiol (1985)* 2002; 93(4): 1265-74.
31. Zheng X, Qi Y, Bi L, Shi W, Zhang Y, Zhao D, et al. Effects of exercise on blood glucose and glycemic variability in type 2 diabetic patients with dawn phenomenon. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 6408724.
32. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1289-94.
33. Röhling M, Herder C, Stemper T, Müssig K. Influence of acute and chronic exercise on glucose uptake. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2868652.
34. Baroja-Mazo A, Barberà-Cremades M, Pelegrín P. The participation of plasma membrane hemichannels to purinergic signaling. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1828(1): 79-93.
35. He Y, Taylor N, Fourgeaud L, Bhattacharya A. The role of microglial P2X7: modulation of cell death and cytokine release. *J Neuroinflammation* 2017; 14(1): 135.
36. Atianand MK, Rathinam VA, Fitzgerald KA. SnapShot: inflammasomes. *Cell* 2013; 153(1): 272- e1.
37. Hall JE. Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology E-Book. Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology E-Book. 13th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2015.
38. Burnstock G, Pelleg A. Cardiac purinergic signalling in health and disease. *Purinergic Signal* 2015; 11(1): 1-46.
39. Stachon P, Heidenreich A, Merz J, Hilgendorf I, Wolf D, Willecke F, et al. P2X7 deficiency blocks lesional inflammasome activity and ameliorates atherosclerosis in mice. *Circulation* 2017; 135(25): 2524-33.
40. Magitta N, Bøe Wolff A, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B, Myhr K, et al. A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes. *Genes Immun* 2009; 10(2): 120-4.
41. Cao L, Chen Y, Zhang Z, Li Y, Zhao P. Endoplasmic reticulum stress-induced NLRP1 inflammasome activation contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury. *Shock* 2019; 51(4): 511-8.
42. Lee J, Lee Y, LaVoy EC, Umetani M, Hong J, Park Y. Physical activity protects NLRP 3 inflammasome-associated coronary vascular dysfunction in obese mice. *Physiol Rep* 2018; 6(12): e13738.
43. Skaper SD, DeBetto P, Giusti P. P2X7 receptors in neurological and cardiovascular disorders. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2009; 2009: 861324.
44. Penuela S, Gyenis L, Ablack A, Churko JM, Berger AC, Litchfield DW, et al. Loss of pannexin 1 attenuates melanoma progression by reversion to a melanocytic phenotype. *J Biol Chem* 2012; 287(34): 29184-93.
45. Budai MM, Varga A, Mílesz S, Tózsér J, Benkő S. Aloe vera downregulates LPS-induced inflammatory cytokine production and expression of NLRP3 inflammasome in human macrophages. *Mol Immunol* 2013; 56(4): 471-9.

The Effect of HIIT Exercises on the Changes of Pannexin-1, P2X7, and NLRP-1 in Heart Tissue of Male Wistar Rats with Type 2 Diabetes

Yasaman Rafiei¹, Aliakbar Alizadeh², Saeid Shakerian³, Amirhossein Ramezani Ahmadi⁴

Original Article

Abstract

Background: The purpose of the present study is to study the effect of HIIT exercises on the changes in the levels of Pannexin-1, P2X7, and NLRP-1 proteins in the heart tissue of male Wistar rats with type 2 diabetes.

Methods: In this research, 40 8-week-old Wistar male rats were randomly divided into four groups: healthy control + healthy exercise + diabetes exercise + control diabetes (n = 10). Diabetic mice were induced by a high-fat diet and intraperitoneal injection of streptozocin. After that, the HIIT training program consisted of 6 2-minute sessions with 80% of the peak speed in the first week, which was increased by 10% every week and continued up to 12 sessions in the seventh and eighth weeks. 48 hours after the last training session, the heart tissue was isolated under sterile conditions, and the desired protein levels were measured using the western blot method. One-way statistical method and Tukey's post hoc test were used.

Findings: The results showed that diabetes caused a significant increase in the amount of Panexin-1, P2X7, and NLRP-1 proteins in the heart tissue of diabetic rats compared to the healthy group ($P < 0.5$). It was also found that eight weeks of HIIT training caused a significant decrease in the amounts of Panexin-1, P2X7, and NLRP-1 proteins in the heart tissue of trained diabetic rats compared to the control diabetic group ($P < 0.5$).

Conclusion: Finally, it can be stated that HIIT exercises have a beneficial role in regulating blood sugar levels and the amounts of Pannexin-1, P2X7, and NLRP-1 proteins in the heart tissue of diabetic rats and can probably be used as a Non-pharmacological strategy is promising.

Keywords: Diabetic cardiomyopathy; HIIT; Pannexin-1; P2X7; NLRP-1

Citation: Rafiei Y, Alizadeh A, Shakerian S, Ramezani Ahmadi A. **The Effect of HIIT Exercises on the Changes of Pannexin-1, P2X7, and NLRP-1 in Heart Tissue of Male Wistar Rats with Type 2 Diabetes.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(769): 440-50.

1- MSc, Department of Sport Physiology, School of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Assistant Professor, Department of Sport Physiology, School of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3- Professor, Department of Sport Physiology, School of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

4- Assistant Professor, Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Amirhossein Ahmadi Ramezani, Assistant Professor, Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: amir.h.r.ahmadi@gmail.com