

## تأثیر ۸ هفته تمرینات تناوبی شنا با شدت بالا بر سطح فاکتور شبه‌هسته‌ای ۲ مشتق از اریترئوئید ۲ (Nrf2) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در موش‌های صحرائی نر چاق مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی

محمد هاشمی عزیزلی<sup>۱</sup>، فرهاد دریانوش<sup>۲\*</sup>، هما شیخانی شاهین<sup>۳</sup>، علیرضا جوهری<sup>۴</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد تغذیه ورزشی، موسسه آموزش عالی زند، شیراز، ایران

۲- دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه علوم ورزشی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۳- استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، موسسه آموزش عالی زند، شیراز، ایران

۴- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه علوم ورزشی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

\* نشانی نویسنده مسئول: ایران، استان فارس، شیراز، میدان ارم، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه علوم ورزشی

Email: shirazu.ac.ir

پذیرش: ۱۴۰۱/۶/۶

دریافت: ۱۴۰۱/۴/۲۹

### چکیده

**مقدمه و هدف:** با افزایش بی‌حرکی در دنیای مدرن امروزی، بسیاری از بیماری‌های متابولیکی ناشی از عدم فعالیت بدنی گسترش یافته‌اند. از جمله این بیماری‌های می‌توان به بیماری استئاتوهپاتیت غیرالکلی اشاره کرد که با افزایش استرس اکسیداتیو همراه است. هدف از این پژوهش، بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات تناوبی شنا با شدت بالا بر سطح فاکتور شبه‌هسته‌ای ۲ مشتق از اریترئوئید ۲ (Nrf2) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در موش‌های صحرائی نر چاق مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) بود.

**مواد و روش‌ها:** در ابتدا موش‌های صحرائی در سن ۶ تا ۸ هفته به‌طور تصادفی به دو گروه سالم ( $n=20$ ) و بیمار (رژیم پرچرب (HFD)) ( $n=20$ ) تقسیم شدند. رژیم پرچرب به مدت ۸ هفته ادامه داشت تا موش‌های صحرائی مبتلا به NASH شوند. پس از القا بیماری، گروه بیمار به‌طور تصادفی به ۲ گروه بیمار - بی‌تحرك ( $n=10$ )، بیمار - شنا ( $n=10$ )، تقسیم شدند؛ هم‌چنین گروه سالم نیز به دو گروه سالم - بی‌تحرك ( $n=10$ ) و گروه سالم - شنا ( $n=10$ ) تقسیم گردیدند. تمرین HIIT شنا، شامل ۲۰ نوبت ۳۰ ثانیه‌ای شنا با ۳۰ ثانیه استراحت بین هر نوبت (سه روز در هفته به مدت هشت هفته) بود. در تمرین تناوبی، بار اعمال شده در هفته اول، وزنه‌ای به میزان ۷ درصد وزن بدن هر موش صحرائی بود و هر هفته ۱ درصد به آن اضافه شد. پروتئین Nrf2 از بافت کبد و از طریق تکنیک وسترن بلات و SOD از سرم خون اندازه‌گیری شدند. برای مشخص نمودن تفاوت میان گروه‌ها از آزمون آماری آنوای یک‌راهه و آزمون تعقیبی بونفرونی ( $P<0/05$ ) استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج آنالیز آماری نشان داد در متغیر SOD، گروه بیمار بی‌تحرك نسبت به سالم بی‌تحرك و سالم - شنا کاهش معنادار ( $P<0/05$ ) و گروه سالم - شنا نسبت به بیمار - شنا افزایش معنادار وجود داشت ( $P<0/05$ ). در متغیر Nrf2 گروه سالم - بی‌تحرك نسبت به گروه‌های بیمار بی‌تحرك و بیمار - شنا افزایش معنادار وجود داشت ( $P<0/05$ ). هم‌چنین در گروه بیمار - شنا نسبت به بیمار - بی‌تحرك تغییر معناداری وجود نداشت ( $P>0/05$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** تمرینات تناوبی شنا با شدت بالا در بیماران مبتلا به NASH، می‌تواند بر سیستم آنتی‌اکسیدانی تأثیر مثبت داشته باشد با این وجود در این زمینه انجام پژوهش‌های دیگر ضروری است.

**واژه‌های کلیدی:** فاکتور شبه‌هسته‌ای ۲ مشتق از اریترئوئید ۲، سوپراکسید دیسموتاز، تمرین ورزشی شنا با شدت بالا، استئاتوهپاتیت غیرالکلی

## مقدمه

کبدچرب غیرالکلی (NAFLD)<sup>۱</sup> به عنوان شایع ترین علت بیماری مزمن کبدی در کشورهای پیشرفته شناخته شده است. شواهد نشان دادند که فراوانی NAFLD در افراد چاق ۶/۴ برابر بیشتر است و تا ۷۴ درصد این جمعیت، مبتلا به کبدچرب هستند (۱). از طرف دیگر افزایش تجمع چربی باعث افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو می شود. از جمله نشانه های بروز استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)<sup>۲</sup> افزایش استرس اکسیداتیو است که با کاهش عوامل آنتی اکسیدانی همراه است (۲،۳).

تولید بیش از حد ROS و استرس اکسیداتیو در NASH می تواند منجر به پراکسیداسیون لیپیدها، اختلال در اکسیداسیون میتوکندریایی و آزادسازی سایتوکاین ها شود که این امر می تواند باعث ایجاد التهاب و فعال شدن سلول های ماهواره ای شوند که این سلول ها باعث فیبروز و زخم خواهند شد (۴). علاوه بر این تولید گسترده ROS در NASH، عامل اکسیداسیون LDL خواهد شد، که این امر ممکن است باعث مهاجرت ماکروفاژها به داخل سلول های فوم<sup>۳</sup> شوند که این عمل، اولین مرحله در تشکیل ضایعه آترواسکلروتیک است (۴،۵). بنابراین داده های تحقیقات گذشته نشان می دهند که استرس اکسیداتیو ناشی از ROS و التهاب ممکن است دلیل اصلی در پاتوژنز NASH باشد که متعاقباً می تواند با مرگ سلول های کبدی و آپوپتوز همراه باشند (۵). شواهد تحقیقات اخیر نشان می دهد که اختلال عملکرد میتوکندریایی، کاهش آنتی اکسیدان های داخل سلولی و التهاب نقش مهمی در استرس اکسیداتیو کبدی و توسعه NASH دارد (۵). چندین مطالعه نشان دهنده کاهش سطح آنتی اکسیدان ها مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD)<sup>۴</sup>، کاتالاز (CAT)<sup>۵</sup> و گلوکاتایون (GSH)<sup>۶</sup> در NASH است (۶). دینگ و همکاران در سال ۲۰۱۶ افزایش قابل توجهی در مقدار متوسط MDA و ROS را در کبد نشان دادند در حالی که فعالیت SOD به طور قابل توجهی کاهش یافته بود (۷). به همین ترتیب کراوتبائر و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که SOD در کبد موش های نر تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب کاهش می یابد (۸). سوپراکسید دیسموتاز یکی از مهم ترین آنتی اکسیدان ها است که سوپراکسید آنیونی (O<sup>۲•</sup>) را به

پراکسید هیدروژن (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>۷</sup> و O<sup>۲•</sup> تبدیل می کند. کاهش قابل توجهی از GSH، GR<sup>۸</sup>، GPx، GST و SOD کبدی نیز قبلاً در گروه NAFLD گزارش شده بود. بنابراین کاهش سطح برخی از آنتی اکسیدان ها ممکن است دلیل اصلی پیشرفت NASH و آسیب بیشتر به کبد باشد (۵).

Nrf2 به عنوان یک عامل پایه برای دفاع آنتی اکسیدانی طبیعی محسوب می شود به طوری که وقتی این عامل در سلول های اندوتلیال عروق حیوانات بیان شد، منجر به تنظیم سیستم آنتی اکسیدانی این نوع سلول ها گردید. Nrf2 به وسیله ژن NFE2L2 کدگذاری می شود و باعث بیان پانصد ژن پایین دست مرتبط با عوامل آنتی اکسیدانی می شود و عموماً در نقش محافظتی ظاهر می شوند. Nrf2 وقتی با گونه های فعال اکسیژن روبرو می شود، از طریق مسیر Nrf2-ARE فعال می شوند و استرس اکسیداتیو را خنثی می کنند و موجب فعالیت بالای آنزیم های آنتی اکسیدانی از جمله SOD می شوند. از این رو این آنزیم ها باعث جلوگیری از التهاب می شوند و به بهبود عملکرد میتوکندریایی و تنفس سلولی کمک می کنند (۹). هم چنین Nrf2 باعث تعادل و تنظیم سوخت و ساز می شود و به هموستاز بدن کمک می کند. نتایج برخی پژوهش ها نشان داده اند که Nrf2 با انجام ورزش منظم افزایش می یابد و در نتیجه می تواند به واسطه ورزش باعث جلوگیری از ابتلا به بیماری های متابولیکی شود (۱۰). مطالعات نشان داده اند افرادی که سبک زندگی پرتحرک دارند نسبت به افراد بی تحرک از Nrf2 بیشتری برخوردارند و عملکرد آن در این افراد بالاتر است (۱۱). بی تحرکی موجب می شود مسیر سیگنال دهی Nrf2-KEAP1 مختل شود و باعث افزایش استرس اکسیداتیو سلول شود (۱۲). اما با افزایش فعالیت بدنی این روند معکوس می شود. با توجه به گزارش پژوهش های قبلی می توان گفت که سبک زندگی فعال باعث افزایش عملکرد Nrf2 و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی می شود (۱۳). هم چنین به بهبود عملکرد تنفس میتوکندری سلولی منجر می شود. هم چنین در اثر سازگاری تمرین استقامتی پروتئین Nrf2 باعث بهبود ظرفیت تنفسی و میزان تولید ATP در طول ورزش را افزایش می دهد (۱۴).

بر اساس تجزیه و تحلیل اخیر یاناسی و همکاران به نظر می رسد، NASH بار کلینیکی و اقتصادی قابل توجهی را برای اقتصاد ایالات متحده و اروپا به همراه دارند و توجه پزشکان،

1. Non-alcoholic fatty liver disease
2. Non-alcoholic steatohepatitis
3. Foam cells
4. Superoxide dismutase
5. Catalase
6. Glutathione

7. Hydrogen peroxide
8. Glutathione reductase

محققان و سیاست‌گذاران بهداشت را بیش از قبل به خود جلب کرده است (۱۵). برای مقابله با این شرایط مهم و بسیار شایع، درمان‌های NASH بسیار ضروری به‌نظر می‌رسند (۱۶). خوشبختانه NASH از جمله بیماری‌هایی است که قابل بازگشت هستند، خصوصاً قبل از این‌که به فیروز پیشرفته و سیروز تبدیل و تثبیت شوند. در زمینه درمان این بیماری، محققان بر کاهش وزن اتفاق نظر دارند زیرا کاهش شاخص توده بدن (BMI)<sup>۱</sup> به میزان ۵ درصد با کاهش نسبی ۲۵ درصدی چربی کبد همراه است (۱۷). از جمله استراتژی‌های مختلف درمانی بر پایه کاهش وزن، مداخلات رژیم غذایی، فعالیت ورزشی، گزینه‌های دارویی و همچنین عمل‌های جراحی چاقی هستند. یکی از استراتژی‌های موفق و راهبردی درمان NASH، فعالیت بدنی و ورزش است (۱۶). فعالیت ورزشی باعث کاهش جذب اسیدچرب آزاد کبدی و کاهش تری‌گلیسیرید درون کبدی (IHTG)<sup>۲</sup> می‌شود (۱۸). انواع مختلف فعالیت ورزشی (تمرینات تداومی در مقابل تمرینات مقاومتی در مقابل تمرینات تناوبی) و پروتکل‌های تمرینی که شامل متغیرهای تمرینی از جمله تکرار، مدت و شدت تمرینات است، ممکن است تأثیرات متفاوتی در بهبود چربی کبد و فیروز داشته باشد، از این‌رو تحقیقات انجام شده تلاش کرده‌اند تا بهترین نوع تمرین و دوز تمرینی را برای کاهش محتوای چربی کبد، معکوس کردن روند پیشرفت NASH یا بهبود فیروز را مشخص کنند که تا به حال به این هدف نائل نشده‌اند (۱۹). رهنمودهای متداول انجمن مطالعه بیماری‌های کبدی در آمریکا یادآور می‌شود که فعالیت ورزشی به تنهایی می‌تواند استئاتوز کبدی را بهبود بخشد اما تأثیرات آن بر NASH کمتر مشخص شده است (۱۹). اکثر مطالعات درمورد تأثیرات ورزش تداومی نسبت به نوع مقاومتی و تناوبی در کاهش چربی کبد پرداخته‌اند (۲۰).

از سوی دیگر اکثر پژوهش‌ها بر تمرینات ورزشی در خشکی متمرکز شده‌اند و و نتایج ضدو نقیضی از تأثیر این نوع تمرینات بر بهبود استرس اکسیداتیو در بیماران NASH گزارش کرده‌اند. از طرف دیگر پژوهش‌های بسیار اندکی درباره تأثیر محیط آبی و شنا بر میزان بهبود نشانگرهای استرس اکسیداتیو در بیماران NASH وجود دارند (۲۱). در همین راستا مارتینز و همکاران در سال ۲۰۱۱ روی رت‌های نر جوان سالم پژوهشی

انجام دادند و نشان دادند که تمرینات روزانه شنا با شدت متوسط با کاهش پراکسیداسیون لیپید و نشانگرهای استرس اکسیداتیو و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان GPX همراه است (۲۲). زلبر و همکاران (۲۰۱۰)، بر اساس مطالعه‌ای به رت‌های مبتلا به کبدچرب غیرالکلی دوازده هفته تمرین استقامتی منظم شنا دادند. آن‌ها بعد از دوازده هفته مشاهده کردند که سطح پلاسمایی TNF- $\alpha$  کاهش یافته است. با این‌حال طی جستجوهای فراوان پژوهش‌های بسیار اندکی در زمینه تأثیر تمرینات آبی بر بهبود نشانگرهای استرس اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدانی وجود دارد و همچنین مکانیسم‌های سلولی و مولکولی اثرات بهبوددهنده چند عاملی فعالیت ورزشی به خصوص در محیط آبی بر NASH هم‌چنان مورد بحث است و ناشناخته مانده است (۲۰). از این‌رو به مطالعات بیشتری در زمینه بررسی نقش‌های خاص تمرین ورزشی در محیط آبی در شبکه‌های متابولیکی و مسیرهای سیگنالینگ اصلی مورد بحث، نیاز است. لذا محققان تحقیق حاضر به دنبال تأثیر هشت هفته تمرینات تناوبی شنا با شدت بالا بر سطح فاکتور شبه هسته‌ای ۲ مشتق از اریترئوئید ۲ (Nrf2) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در موش‌های صحرایی نر چاق مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) بودند.

## روش‌شناسی

روش تحقیق مورد استفاده در این پژوهش از نوع تجربی می‌باشد. در این پژوهش، ۴۰ سر موش صحرایی نر (سن: ۶ تا ۸ هفته) از نژاد اسپراگوداولی با میانگین وزن  $230 \pm 20$  گرم انتخاب شدند. موش‌های صحرایی در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی شیراز با دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگهداری شدند. ۲۰ سر موش صحرایی سالم از این ۴۰ سر، به دو گروه سالم-بی‌تحرک (C) و سالم-شنا (SH) تقسیم شدند. در ادامه، ۲۰ سر موش صحرایی دیگر از این نمونه آماری به بیماری کبد چرب غیرالکلی دچار شدند. بعد از ۸ هفته که این تعداد موش‌های صحرایی به بیماری کبد چرب غیرالکلی دچار شدند، آن‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه بیمار-بی‌تحرک (CD) و گروه بیمار-شنا (SD) تقسیم شدند. اصول اخلاقی (IR.SUMS.REHAB.REC.1400.008) مطالعه مطابق با اصول

1. Body mass index
2. Intrahepatic triglycerides

کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد توجه قرار گرفت.

رژیم امولسیون پرچرب، که ۷۷ درصد از چربی، ۱۴ درصد از پروتئین و ۹ درصد از کربوهیدرات‌ها است، تشکیل شد. در این امولسیون، پروتئین‌ها توسط پودر شیر خشک، کربوهیدرات‌ها توسط ساکاروز و چربی توسط روغن ذرت و کلسترول تأمین شدند. هر وعده با مخلوطی از ویتامین و مواد معدنی تکمیل شد. این امولسیون در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد ذخیره، در حمام آب با دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد گرم و قبل از استفاده کاملاً میکس و مخلوط شد. در گروه رژیم پرچرب علاوه بر غذای روزانه استاندارد جوندگان، به صورت خوراکی و توسط تکنیک گاواژ، موش‌های صحرایی با امولسیون پرچرب (۱۰ میلی‌لیتر در کیلوگرم) یک‌بار در روز تحت درمان قرار گرفتند. به موش‌های صحرایی گروه سالم نیز از طریق تکنیک گاواژ، روزانه مقدار مساوی محلول نمک (سالین) داده شد. این شیوه تغذیه‌ای به مدت هشت هفته ادامه داشت تا بر اساس مقالات پیشینه موش‌های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی پیشرفته (NASH) شدند (۲۳).

در پژوهش حاضر، همه موش‌های صحرایی به مدت یک هفته مرحله آشنایی با استخر حیوانات (قطر ۱۶۰ سانتی و ارتفاع ۸۰ سانتی‌متر) را قبل از شروع تمرین اصلی گذراند (۲۴). در روز اول موش‌های صحرایی با نهایت دقت و آرامش در استخر حیوانات با عمق آب ۵۰ سانتی‌متر و میانگین دمای  $30 \pm 0.5$  درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند و با سرعت دلخواه به مدت ۵ دقیقه شنا کردند. در جلسات بعد که موش‌های صحرایی به خوبی با استخر حیوانات آشنا شدند؛ برای آشنایی با نوع تمرین تناوبی، چندین بار بعد از یک دقیقه شنا به وسیله صفحه استراحت از آب بیرون آورده و دوباره در آب قرار داده شدند. بعد از گذشت ۴۸ ساعت از زمان آخرین جلسه آشنایی، موش‌های صحرایی گروه تمرین، تمرین HIIT شنا، شامل ۲۰ نوبت ۳۰ ثانیه‌ای شنا با ۳۰ ثانیه استراحت بین هر نوبت را انجام دادند. این برنامه ورزشی به مدت هشت هفته (سه روز در هفته، یک روز در میان) انجام شد. در تمرین تناوبی بار اعمال شده در هفته اول، وزنه‌ای به میزان ۷ درصد وزن بدن هر موش صحرایی بود و هر هفته ۱ درصد به آن اضافه شد؛ به طوری که در هفته آخر (هشتم) موش‌های صحرایی با وزنه‌ای به میزان ۱۴ درصد وزن بدن خود که به ریشه دم آن‌ها بسته شد، شنا کردند

(جدول ۱) (۲۵). تمرینات، عصرهنگام (بهترین زمان تمرین در ریتم فعالیت طبیعی موش‌های صحرایی) انجام شد (۲۶). در مدت دوره تداخل، گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، بعد از ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرایی با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس نمونه خونی از آن‌ها گرفته شد و پس از جداسازی سرم از آن‌ها برای سنجش‌های بعدی با دمای منهای ۸۰ درجه سانتی‌گراد فریز شد. با استفاده از روش آزمایشگاهی الایزا SOD سرم اندازه‌گیری شد. جداسازی سرم بدین شکل بود که پس از بیهوشی و نمونه‌گیری از قلب موش صحرایی به میزان ۵ میلی‌لیتر؛ بلافاصله آن‌را در داخل لوله آزمایش ژل کلات اکتیویتر انتقال داده و سپس توسط سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه و دمای ۱۸ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. پس از آن توسط سمپلر به میکروتیوب‌های ۲ میلی‌لیتر سرم خون منتقل شد و برای آنالیز نهایی در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اندازه‌گیری SOD از کیت Rat SOD به شماره کاتالوگ ZB-SOD-96A، از شرکت ZellBio GmbH ساخت کشور آلمان استفاده شد. همچنین جهت اندازه‌گیری پروتئین بافتی، بافت کبد پس از جداسازی، در محلول نرمال سالین شستشو داده شد و بلافاصله در تانک ازت در دمای منهای ۱۹۶ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس جهت انجام تکنیک وسترن بلات و آنالیزهای نهایی پروتئین Nrf2، به آزمایشگاه منتقل شد. به‌طور کلی مراحل انجام تکنیک وسترن بلات به ترتیب شامل لیز کردن بافت، تعیین غلظت پروتئین به وسیله بردفورد، تهیه غلظت‌های مختلف BSA برای کشیدن منحنی استاندارد، غلظت‌های پروتئین، آب و سمپل بافر، آماده سازی نمونه، ساخت الکتروفورز بر روی ژل SDS page، تهیه محلول‌ها، روش انجام آزمایش و ساختن ژل پابین و بالا، الکتروفورز بر ژل SDS page، وسترن بلات یا ایمنوبلاکینگ، مرحله انتقال از ژل به کاغذ، مرحله بلاکینگ، مرحله انکوبه کردن با آنتی بادی اولیه m-IgGk BP-HRP: sc- (آنتی‌بادی ثانویه) (Nrf2 (A-10): sc-365949,  $\beta$ -Actin (C4): sc-47778)، مرحله

516102, mouse anti-rabbit IgG-HRP: sc-2357), مرحله آشکارسازی، ظهور فیلم در تاریک‌خانه، روش Striping بود.

### روش‌های آماری

در بخش آمار توصیفی از شاخص‌های پراکندگی، میانگین، انحراف معیار و نمودار استفاده شد. در بخش آمار استنباطی اطلاعات جمع‌آوری شده برای تعیین نحوه توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. در صورت طبیعی بودن

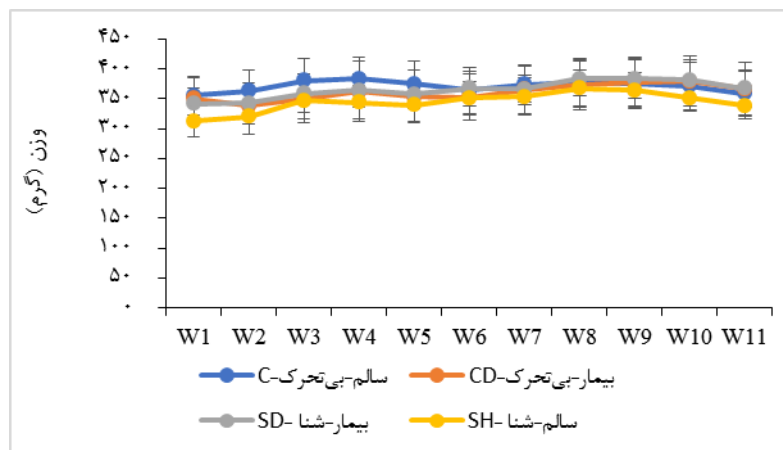
یافته‌ها، از روش تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد. در صورت معنادار بودن تفاوت‌ها، از آزمون تعقیبی بونفرونی برای تعیین محل دقیق تفاوت‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) در نظر گرفته شد. کلیه روش‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد و برای رسم نمودارها از نرم‌افزار Excel 2019 کمک گرفته شد.

جدول ۱. پروتکل تمرینی شنا با شدت بالا (یک روز در میان)

میزان اضافه بار (درصد وزن بدن)	مدت استراحت (ثانیه)	مدت تلاش (ثانیه)	تعداد (نوبت)	هفته
۷	۳۰	۳۰	۲۰	هفته اول
۸	۳۰	۳۰	۲۰	هفته دوم
۹	۳۰	۳۰	۲۰	هفته سوم
۱۰	۳۰	۳۰	۲۰	هفته چهارم
۱۱	۳۰	۳۰	۲۰	هفته پنجم
۱۲	۳۰	۳۰	۲۰	هفته ششم
۱۳	۳۰	۳۰	۲۰	هفته هفتم
۱۴	۳۰	۳۰	۲۰	هفته هشتم

سازگاری با آب و هفته‌های سه تا ده دوره تمرین اصلی و هفته یازدهم وزن کشتی نهایی و کشتار رت‌ها بودند.

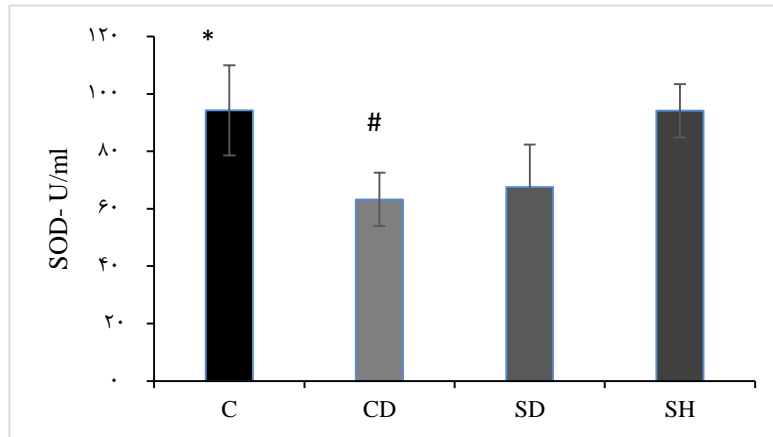
در نمودار ۱ میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد وزن گروه‌های آزمایش طی دوره تداخل تمرینی در گروه‌های مختلف در هفته‌های اول تا یازدهم ارائه شده است. هفته‌های یک و دو



نمودار ۱. میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد وزن گروه‌های آزمایش طی دوره تداخل تمرینی

در متغیر SOD، بین گروه‌های (SH-SD)، (CD-SH)، (CD-C) با این حال میزان SOD سرم خون در گروه بیمارشنا نسبت به گروه بیمار-بی‌تحرك به میزان ۶/۸۵۹ درصد بالاتر بود.

همان‌گونه که در نمودار ۲ مشخص است؛ بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه، می‌توان گفت تفاوت معناداری بین میانگین متغیر SOD ( $F(3,20) = 14/033, P < 0/05$ ) وجود داشت. با توجه به نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی این تفاوت‌ها

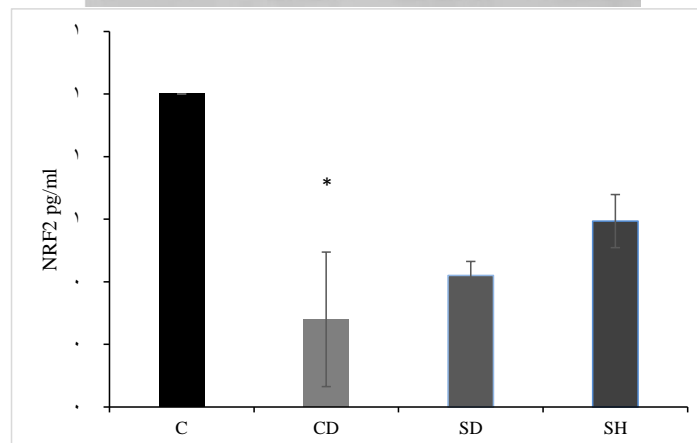
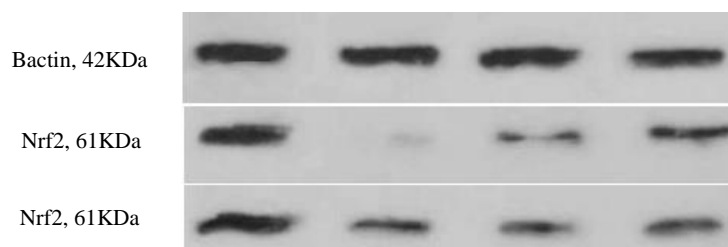


نمودار ۲. سطح سرمی SOD در میان چهار گروه

\* تفاوت معنادار بین گروه بیمار-بی‌تحرك (CD) با سالم-بی‌تحرك (C) و سالم-شنا (SH)  
# تفاوت معنادار بین گروه بیمار-شنا (SD) با سالم-شنا (SH) - ( $p < 0/05$ )

هم‌چنین با توجه به میانگین‌ها درمی‌یابیم که ۳۳/۳۳ درصد افزایش در پروتئین Nrf2 در گروه بیمار-شنا نسبت به بیمار بی‌تحرك بوده است.

با توجه به نمودار ۳، تفاوت معنادار در متغیر Nrf2 ( $F(3,4) = 7/138, P < 0/05$ ) در هر چهار گروه وجود دارد. با توجه به نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی درمی‌یابیم این متغیر، بین گروه‌های (C-SD)، (C-CD) تفاوت معناداری دارد ( $P < 0/05$ ).



نمودار ۳. سطح پروتئین Nrf2 بین ۴ گروه

\* تفاوت معنی‌دار بین گروه سالم بی‌تحرك با بیمار بی‌تحرك، بیمار شنا ( $p < 0/05$ )

## بحث

در مطالعه حاضر تمرینات تناوبی شنا با شدت بالا باعث افزایش SOD در گروه‌های تمرین نسبت به گروه بیمار-بی‌تحرك بود؛ به طوری که در گروه سالم-شنا افزایش معنادار و در گروه بیمار-شنا نسبت به بیمار-بی‌تحرك تغییر معناداری وجود نداشت. هم‌چنین Nrf2 در گروه بیمار-شنا نسبت به گروه بیمار-بی‌تحرك تغییر معناداری وجود نداشت. همسو با نتایج پژوهش حاضر می‌توان به پژوهش اسکندری و همکاران در سال ۲۰۱۶ اشاره کرد. آن‌ها اثر هشت هفته تمرین بی‌هوای افزایشی بر سطح سرمی آنزیم‌های SOD و CAT رت‌ها را مورد بررسی قرار دادند. در پایان نتایج آنالیز آن‌ها نشان داد که این مدل تمرینات باعث افزایش در سطح سرمی SOD شد (۲۷). عالویی و همکاران (۲۰۱۷)، اثر تمرین استقامتی با مکمل برگ‌های بابونه، بر فعالیت SOD و سطح MDA کبدی موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو بررسی کردند. در پایان آن‌ها دریافتند که سطح مالون‌دی‌آلدهید در گروه تمرین + مکمل بابونه به اندازه‌ای کاهش معنادار یافته بود که هم‌سطح گروه سالم-تمرین شده بود. هم‌چنین SOD کبدی نیز در این گروه افزایش یافته بود. هم‌چنین در گروه تمرین بدون مصرف مکمل نیز همین نتایج بدست آمد با این وجود به اندازه تمرین + مکمل نبود. در پایان آن‌ها نتیجه گرفتند که تمرینات به همراه مصرف مکمل بابونه ممکن است بر بهبود عملکرد اکسایشی این بیماران تأثیر مثبت داشته باشد (۲۸). در پژوهش حاضر سطح SOD در گروه بیمار-شنا، نسبت به بیمار-بی‌تحرك افزایش داشت اما معنادار نبود. از جمله دلایل تناقض نتایج تحقیق حاضر با تحقیق یادشده می‌توان به نوع بیماری (دیابت نوع یک در برابر استئاتوهپاتیت غیرالکلی)، نوع تمرین (هوای فزاینده طولانی‌مدت خشکی در برابر تناوبی پرشدت شنا) و هم‌چنین مصرف دائم رژیم غذایی پرچرب در تمام طول دوره تحقیق توسط موش‌های بیمار اشاره کرد؛ این در حالی است که تحقیق یاد شده از غذای پرچرب استفاده نکردند. در این رابطه حسینی و همکاران (۲۰۱۸)، طی پژوهشی تأثیر یک دوره تمرین شنا بر ظرفیت اکسایش موش‌های صحرائی نر بالغ مورد ارزیابی قرار دادند. در پایان پس از ارزیابی نهایی از سطح سرمی آن‌ها، دریافتند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی رت‌های گروه تمرین شنا نسبت به کنترل افزایش یافته بود (۲۹). با این حال نوناتا و همکاران (۲۰۱۶)، هیچ‌گونه تفاوتی در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام

غیرآنزیمی در مغز موش‌ها پس از تمرینات شنا مشاهده نکردند و نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد تمرینات شنا باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام غیرآنزیمی در مغز موش‌ها نمی‌شود (۳۰). هم‌چنین برخی مطالعات گزارش کرده‌اند تمرین شنا اثری بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در کبد و عضله اسکلتی ندارد (۳۱). برخی محققان بیان کردند اسید آسکوربیک، آلفا توکوفرول، پروتئین‌ها و بیلی‌روبین از عوامل اصلی کمک‌کننده به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما هستند. بنابراین در صورتی که تمرین بتواند منجر به تغییر عوامل فوق گردد، تغییر در سطوح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما ممکن می‌شود؛ هرچند یکی از محدودیت‌های تحقیق حاضر، عدم اندازه‌گیری عوامل فوق برای شفاف‌تر شدن نتایج بود (۳۲). ناظم و همکاران (۲۰۱۵)، در پژوهشی اثر هشت هفته تمرین استقامتی را روی سوپراکسیددیسموتاز و استرس اکسیداتیو لیپیدی در رت‌های مبتلا به دیابت نوع یک بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که فعالیت ورزشی هوای باعث کاهش در فشار اکسایشی می‌شود (۳۳). در مطالعه‌ای دیگر پیری و همکاران (۲۰۱۲)، اثر دو هفته ورزش هوای بر عوامل آنتی‌اکسیدانی درون کبد رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو بررسی کردند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که ورزش هوای باعث افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود (۳۴). از سوی دیگر Nrf2 یک عامل رونویسی است که دارای دومین زیپ لوسین است که تولید عوامل بالادستی پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی را کنترل می‌کند. نقش این پروتئین آنتی‌اکسیدان آن است که از تخریب اکسیداتیو سلولی در اثر التهاب یا صدمه به سلول‌ها از طریق افزایش پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری کند و باعث بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی شود. فعالیت ورزشی از طریق افزایش بیان ژن‌های Nrf-2 در هسته سلول‌ها منجر به افزایش تولید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند هم‌اکسیژناز (HO-1)، NADQO1، گلوتاتیون ترانسفراز (GST)، تیورودوکسین ردوکتاز (TXNRD1) می‌شود، علاوه بر این از پراکسیداسیون اسیدچرب جلوگیری می‌کند که می‌تواند آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو را در سلول‌ها و بافت‌ها کاهش دهد. علاوه بر این، فعالیت ورزشی از طریق افزایش بیان مسیر Nrf-2 منجر به سرکوب فعالیت NF-k $\beta$  از طریق مهار فسفوریلاسیون IKK- $\alpha$  می‌شود که می‌تواند از فسفوریلاسیون I $\kappa$ B $\alpha$  و تولید پروتئین‌های ۴-هیدروکسی نونال (HNE-4) جلوگیری کرده و

از شدت استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به NAFLD و NASH بکاهد (۳۵). پینگ وانگ و همکاران (۲۰۱۶)، به بررسی اثر ورزش حاد بر سیگنال‌دهی فاکتور اکسایشی فاکتور ۱ (Ref1) و عامل هسته‌ای اریتروئید ۲ (Nrf2) و ارتباط با تولید آب اکسیژنه در اندامک میتوکندری و مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی در عضلات اسکلتی پرداختند. یافته‌های آن‌ها نشان داد که تولید آب اکسیژنه بر اثر ورزش تک جلسه‌ای در اندامک میتوکندری در بافت عضله اسکلتی در موش ارتباط نزدیکی با تنظیم مثبت سیگنال‌دهی Ref1/Nrf2 دارد. در پایان آن‌ها نتیجه گرفتند که مسیر و تقویت اجزای دفاعی آنتی‌اکسیدانی، از جمله GSH و MnSOD باعث فعال‌سازی مسیرهای دفاعی Ref1/Nrf2 آنتی‌اکسیدانی می‌شود و ممکن است باعث جلوگیری از استرس اکسیداتیو سلولی در طول ورزش حاد شود (۱۱). مندازو و همکاران (۲۰۱۹)، طی انجام یک مرور نظامند به بررسی تأثیر شیوه‌های مختلف فعالیت ورزشی بر پاسخ متابولیک آنتی‌اکسیدانی هدایت‌شده توسط Nrf2 پرداختند. آن‌ها بیان کردند که در طول فعالیت ورزشی، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) افزایش می‌یابد. بنابراین، اگر دفاع آنتی‌اکسیدانی درون‌زا و برون‌زا قادر به کنترل افزایش ROS نباشند، استرس اکسیداتیو ایجاد شده باعث فعال شدن فاکتور رونویسی Nrf2 برای القای پاسخ آنتی‌اکسیدانی می‌شود. بر اساس نتایج آن‌ها می‌توان این احتمال را داد که یکی از دلایل افزایش Nrf2 در گروه‌های تمرین (سالم و بیمار) افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از شدت بالای فعالیت ورزشی تحقیق حاضر بوده است که طی هشت هفته تمرین به یک افزایش در سازگاری رسیده است (۱۰). کیانیو و همکاران (۲۰۱۹)، مطالعه‌ای را با هدف بررسی مکانیسم‌های مولکولی اثرات بهبود تمرین هوازی مزمن بر استئاتوپاتیت غیر الکلی (NASH) در عضله اسکلتی موش صحرایی انجام دادند. نتایج آن‌ها نشان داد فعالیت ورزشی هوازی طولانی مدت باعث افزایش Nrf2 و SOD و در نهایت موجب ارتقا دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌شود. هم‌چنین آن‌ها نتیجه گرفتند به دنبال یک دوره فعالیت ورزشی هوازی، تری‌گلیسیرید درون‌کبدی در این بیماران کاهش می‌یابد (۳۶). افراد دارای کبد چرب، دچار استرس اکسیداتیو بالایی به همراه افزایش قندخون می‌شوند. در این حالت دفاع آنتی‌اکسیدانی طبیعی بدن مختل شده و تولید رادیکال‌های آزاد از جمله اکسیژن یکبار منفی افزایش می‌یابد و این عامل باعث

آسیب بیشتر به غشا سلول‌های کبدی می‌شود و عملکرد آن‌ها را مختل می‌کند. از جمله دلیل‌های کاهش پروتئین Nrf2 در آزمودنی‌های بیمار و بی‌تحرک کاهش شدید آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی بدن بود و از طرفی چون مالون‌دی‌آلدهید افزایش یافته بود می‌توان نتیجه گرفت که استرس اکسیداتیو در این بیماران بالا بوده است. با ادامه این روند انسولین کاهش یافته و باعث بیش‌فعالی آنزیم آسپیل چرب کوانزیم A اکسیداز می‌شود. این آنزیم باعث افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از لپید می‌شود؛ در نتیجه عملکرد غشا سلول مختل می‌شود. به غشا آسیب می‌رسد و محتوای سلول به درون گردش خون رها می‌شوند. هم‌چنین با آسیب به غشا گیرنده‌ها کاهش می‌یابند یا تضعیف می‌شوند و در نتیجه سیگنالینگ درون سلولی مختل می‌شود. حال آن‌که پژوهش‌های پیشین نشان داده است که تمرینات HIIT باعث بهبود آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی بدن می‌شود و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۳۷). هم‌سو با نتایج پژوهش گونزالز و همکاران، نتایج پژوهش حاضر نیز در گروه‌های سالم شنا و بیمار شنا افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی طبیعی و کاهش استرس اکسیداتیو را نشان داد. کوسکان و همکاران در سال ۲۰۰۴ طی پژوهشی به این نتیجه رسیدند که ورزش منظم با شدت‌های متوسط یا شدید می‌تواند سلول‌های بتای پانکراس را افزایش دهد، مقدار انسولین و عملکرد آن‌را افزایش دهد و هم‌چنین استرس اکسیداتیو در این سلول‌ها را کاهش دهد (۳۸). هم‌چنین با انجام فعالیت ورزشی آنزیم LDH افزایش می‌یابد و باعث جلوگیری از عملکرد مالون‌دی‌آلدهید می‌شود و در نتیجه استرس اکسیداتیو کاهش می‌یابد (۵).

مکانیسم احتمالی دیگر مسیرهای مربوط به پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) می‌باشد. MAPK متشکل از سه قسمت اصلی ERK, P38kinase و JNK است که در کنترل برخی از فرآیندهای سلولی مانند تکثیر، تمایز و آپوپتوز نقش دارد. در میان این فاکتورها، P38 Kinase یکی از مسیرهای اصلی سیگنالینگ است که در پاسخ به استرس اکسیداتیو نقش دارد. مطالعات نشان داده‌اند که بی‌تحرکی می‌تواند محصولات اکسیدکننده مانند مالون‌دی‌آلدهید را افزایش داده، نسبت GSH / GSSG را کاهش داده و مسیر P38MAPK را تحریک کند. فعالیت ورزشی هم‌چنین تأثیر مستقیمی بر متیلاسیون ژن P38 MAPK دارد که بیان آن را کاهش می‌دهد و بنابراین مانع استرس اکسیداتیو و آپوپتوز سلولی می‌شود؛ بنابراین، سرکوب



## نتیجه‌گیری

در پایان باید گفت ورزش شنای تناوبی با شدت بالا بر اساس پروتکل مورد تحقیق در پژوهش حاضر می‌تواند باعث بهبود فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی بدن از جمله سوپراکسید دیسموتاز و Nrf2 شود و می‌تواند برای بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی مفید باشد. با این حال چون روی حیوان آزمایش شده است برای حصول نتایج قطعی می‌بایست مطالعه روی انسان نیز انجام شود.

P38 MAPK می‌تواند تولید ROS را در بیماری NAFLD و NASH کاهش دهد (۳۹). با این حال دلایل و مکانیسم‌های بیوشیمیایی ذکر شده در بالا می‌تواند از دلایل احتمالی افزایش SOD و Nrf2 به دنبال تمرینات تناوبی شنا با شدت بالا در آب باشد. از طرف دیگر از جمله محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به کنترل کامل استرس رت‌ها در حین بیهوشی جهت تشریح اشاره کرد، یا این وجود بر اساس پروتکل اصول اخلاق در پژوهش؛ بیهوشی و تشریح رت‌ها انجام شد.

## منابع

- Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *AP&T*. 2011;34(3):274-85.
- Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)—current treatment recommendations and future developments. *ZFG*. 2019;57(04):508-17.
- Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and extra-hepatic comorbidities: current evidence on a multi-organ metabolic syndrome. *IJERPH*. 2019;16(18):3415.
- Polimeni L, Del Ben M, Baratta F, Perri L, Albanese F, Pastori D, et al. Oxidative stress: New insights on the association of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *WJH*. 2015;7(10):1325.
- Farzanegi P, Dana A, Ebrahimipour Z, Asadi M, Azarbayjani MA. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. *EJSS*. 2019;19(7):994-1003.
- Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. *APB*. 2019;125(2):142-9.
- Ding C, Zhao Y, Shi X, Zhang N, Zu G, Li Z, et al. New insights into salvianolic acid A action: Regulation of the TXNIP/NLRP3 and TXNIP/ChREBP pathways ameliorates HFD-induced NAFLD in rats. *SR*. 2016;6:28734.
- Krautbauer S, Eisinger K, Lupke M, Wanninger J, Ruemmele P, Hader Y, et al. Manganese superoxide dismutase is reduced in the liver of male but not female humans and rodents with non-alcoholic fatty liver disease. *EMP*. 2013;95(3):330-5.
- Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional regulation by Nrf2. *A&RS*. 2018;29(17):1727-45.
- Vargas-Mendoza N, Morales-González Á, Madrigal-Santillán EO, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, García-Melo LF, et al. Antioxidant and Adaptive Response Mediated by Nrf2 during Physical Exercise. *ANTIGE*. 2019;8(6):196.
- Wang P, Li CG, Qi Z, Cui D, Ding S. Acute exercise stress promotes Ref1/Nrf2 signalling and increases mitochondrial antioxidant activity in skeletal muscle. *EP*. 2016;101(3):410-20.
- Li T, He S, Liu S, Kong Z, Wang J, Zhang Y. Effects of different exercise durations on Keap1-Nrf2-ARE pathway activation in mouse skeletal muscle. *FRR*. 2015;49(10):1269-74.
- Ostrom EL, Valencia AP, Marcinek DJ, Traustadóttir T. High intensity muscle stimulation activates a systemic Nrf2-mediated redox stress response. *FRBM*. 2021;172:82-9.
- Done AJ, Traustadóttir T. Nrf2 mediates redox adaptations to exercise. *RB*. 2016;10:191-9.
- Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *HPTLD9*. 2016;64(5):1577-86.
- Brunner KT, Henneberg CJ, Wilechansky RM, Long MT. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity treatment. *COR*. 2019;8(3):220-8.
- Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, Hooker J, Kisselva T, Schnabl B, et al. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *CGH*. 2015;13(3):561-8.
- Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *HPTLD9*. 2016;63(6):2032-43.
- 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. *HPTLD9*. 2018;67(1):328-57.
- Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, Harari G, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *WJG*. 2014;20(15):4382.
- Nagle EF, Sanders ME, Franklin BA. Aquatic high intensity interval training for cardiometabolic health: benefits and training design. *AJLM*. 2017;11(1):64-76.
- Martins RR, de Oliveira Macedo UB, Leite LD, Rezende AA, Brandão-Neto J, Almeida MdG. Lipoic acid and moderate swimming improves the estrous cycle and oxidative stress in Wistar rats. *APNM*. 2011;36(5):693-7.
- Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, et al. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *LS*. 2006;79(11):1100-7.

24. Farzanegi P, habibian m, alinejad h. The Combined Effect of Regular Aerobic Exercise with Garlic Extract on Renal Apoptosis Regulatory Factors in Aged rats with Chronic Kidney Disease. *JAUMS*. 2016;19(3):62-70. [In Persian]
25. 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.
26. Shafiee A, Gaeini A, Soleimani M, Nekouei A, Hadidi V. The effect of eight week of high intensity interval training on expression of mir-210 and ephrinA3 mRNA in soleus muscle healthy male rats. *JAUMS*. 2014;17(3):26-34. [In Persian]
27. Skandari M, Nazemzadegan GH, Daryanosh F, Samadi M, Honarpisheh S, Hasanpor M. Comparative effect of single bout of continuous endurance and high intensity interval exercise on serum BDNF in rat. *KAUMS (FEYZ)*. 2016;20(2):141-6. [Persian]
28. Alouie A, Zehsaz F, Pouzesh Jadidi R. Effect of endurance exercise with chamomile recutita leaves extract on liver superoxide dismutase activity and malondialdehyde levels in type 1 diabetic rats. *RM*. 2017;40(4):165-71. [In Persian]
29. Mohammad Hosseini F, Hosseini SA, Ahmadi M. The effect of a period of swimming training and chamomile extract on antioxidant status in adult male rats. *QUMSJ*. 2018;12(6):10-9. [In Persian]
30. Nonato L, Rocha-Vieira E, Tossige-Gomes R, Soares A, Soares B, Freitas D, et al. Swimming training attenuates oxidative damage and increases enzymatic but not non-enzymatic antioxidant defenses in the rat brain. *BJMBR*. 2016;49.
31. Casimiro-Lopes G, Ramos D, Sorenson MM, Salerno VP. Redox balance and mitochondrial glycerol phosphate dehydrogenase activity in trained rats. *EJAP*. 2012;112(11):3839-46.
32. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *ABJ*. 1996;239(1):70-6.
33. Nazem F, Farhangi N, Neshat-Gharamaleki M. Beneficial effects of endurance exercise with Rosmarinus officinalis labiatae leaves extract on blood antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *CJD*. 2015;39(3):229-34.
34. Peeri M, Haghhigh MM, Azarbayjani MA, Atashak S, Behrouzi G. Effect of aqueous extract of saffron and aerobic training on hepatic non enzymatic antioxidant levels in streptozotocin-diabetic rats. *ADS*. 2012;65(10):525-32. [In Persian]
35. Henkel J, Buchheim-Dieckow K, Castro JP, Laeger T, Wardelmann K, Kleinridders A, et al. Reduced oxidative stress and enhanced FGF21 formation in livers of endurance-exercised rats with diet-induced NASH. *NUTRHU*. 2019;11(11):2709.
36. Keihanian A, Arazi H, Kargarfard M. Effects of aerobic versus resistance training on serum fetuin-A, fetuin-B, and fibroblast growth factor-21 levels in male diabetic patients. *PIJ*. 2019;106(1):70-80.
37. Gonzalez A, Huerta-Salgado C, Orozco-Aguilar J, Aguirre F, Tacchi F, Simon F, et al. Role of oxidative stress in hepatic and extrahepatic dysfunctions during nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *OMCL*. 2020.
38. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and  $\beta$ -cell damage in rat pancreas. *TJEM*. 2004;203(3):145-54.
39. Zou Y, Chen Z, Sun C, Yang D, Zhou Z, Peng X, et al. Exercise intervention mitigates pathological liver changes in nafld zebrafish by activating sirt1/ampk/nrf2 signaling. *IJMS*. 2021;22(20):10940.

# The effect of 8 weeks of high-intensity swimming interval training on the factor level of Erythroid-Derived 2-nuclear Factor 2 (Nrf2) and Superoxide Dismutase (SOD) in obese male rats with Non-alcoholic Steatohepatitis

Mohammad Hashemi Azizli<sup>1</sup>, Farhad Daryanoosh<sup>2\*</sup>, Homa Shakhani Shahin<sup>3</sup>, Alireza Jowhari<sup>4</sup>

1. MSc Student of Sports Nutrition, Zand Higher Education Institute, Shiraz, Iran
2. Associate Professor in Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Department of Sports Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran
3. Assistant Professor of Sport Physiology, Department of Sport Science, Zand Higher Education Institute, Shiraz, Iran
4. PhD Candidate in Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Department of Sports Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran

Received: 2022/07/20

Accepted: 2022/08/28

## \*Correspondence:

### Email:

shirazu.ac.ir

## Abstract

**Introduction and purpose:** With the increase of inactivity in today's modern world, many metabolic diseases caused by lack of physical activity have spread. Among these diseases, we can mention non-alcoholic steatohepatitis, which is associated with increased oxidative stress. This study aimed to investigate the effect of 8 weeks of high-intensity swimming interval training on the factor level of Erythroid-Derived 2-Nuclear Factor 2 (Nrf2) and superoxide dismutase (SOD) in obese male rats with non-alcoholic Steatohepatitis (NASH).

**Materials and methods:** At the beginning, rats aged 6 to 8 years were randomly divided into healthy (n=20) and sick (high fat diet (HFD)) (n=20) groups. The high-fat diet lasted eight weeks until the rats became infected with NASH. After induction of the disease, the patient group was divided into 2 groups: disease-immobile (n=10), disease-swimming (n=10) by chance; Also, the healthy group was divided into two groups: healthy-immobile (n=10) and healthy-swimming (n=10). The HIIT swimming exercise consisted of 20 30-second swimming sessions with a 30-second break between sessions (three days a week for eight weeks). In the interval training load applied in the first week, a weight of 7% of each rat's body weight added, and 1% added to it every week. Nrf2 protein measured from liver tissue through the western blotting technique and SOD from blood serum. One-way ANOVA and Bonferroni post hoc test (p<0.05) were used to determine the differences between the groups.

**Results:** The results of statistical analysis showed that in the SOD variable, there was a significant decrease (P<0.05) in the inactive disease group compared to the sedentary and sedentary healthy group and a significant increase in the healthy-swimming group compared to the patient-swimming group (P<0.05). There was a significant increase in the Nrf2 variable of the healthy-inactive group compared to the patient-inactive and disease-swimming groups (P<0.05). There was also a non-significant increase in the disease-swimming group compared to the patient-immobile.

**Discussion and Conclusion:** high-intensity swimming interval training in patients with NASH can have a positive effect on the anti-oxidant system, but it is necessary to conduct other research.

**Key words:** Erythroid-Derived 2-Nuclear Factor 2, Superoxide Dismutase, High-intensity swimming interval training, Non-alcoholic Steatohepatitis