

The effect of vitamin D catabolism supplementation and very intense intermittent exercise on some systemic indices (IL-1b and beta-catenin) of heart tissue in middle-aged Wistar males

Parnia Sarikhani^{*1}, Abbas Ali Gaeini², Ali Asghar Ravasi³

1. PhD Student of exercise physiology. Kharazmi University, Tehran, Iran. 2,3. Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Tehran University, Tehran Iran.

(Received:2024/5/18; Accepted:2025/3/9)

Abstract

IL-1 β and β -catenin are key regulators of cardiac myocyte inflammation and function. This experimental study examined the combined effects of vitamin D supplementation and high-intensity interval training (HIIT) on these inflammatory markers in cardiac tissue of middle-aged male Wistar rats. Twenty-two 12-month-old rats (250-300g) were randomly assigned to four groups: 1) control, 2) vitamin D alone (500 IU/kg via gavage 3 \times /week), 3) HIIT alone (4 days/week for 3 weeks), and 4) HIIT+vitamin D. Cardiac tissue analysis revealed that the combined intervention significantly decreased IL-1 β gene expression while increasing β -catenin levels ($p<0.05$). Additionally, maximal oxygen consumption (VO₂max) significantly improved in the combined treatment group ($p<0.05$). These findings suggest that concurrent vitamin D supplementation and HIIT may reduce cardiac inflammation through IL-1 β suppression while promoting beneficial cardiac remodeling via β -catenin upregulation, potentially enhancing cardiovascular stability and function.

Key words

HIIT, Inflammation indices, Vitamin D.

* Corresponding Author: parniasari99@gmail.com

پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش

دوره ۱۷، شماره ۱، بهار ۱۴۰۴

ص ص: ۷۳-۵۵

تأثیر مکمل‌سازی ویتامین D و تمرین تناوبی خیلی شدید بر برخی شاخص‌های دستگاه التهابی ($IL-1\beta$) و بتا-کاتنین) بافت قلب رت‌های میان‌سال نر و بیستار

پرنیا ساریخانی^{۱*}، عباسعلی گایینی^۲، علی اصغر رواسی^۳

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران ۲ و ۳. استاد تمام، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده

تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران، تهران، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۲/۲۹، تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۱۲/۱۹)

کد اخلاق: IR.UT.SPORT.REC.1400.021

چکیده

IL-1 β و بتا-کاتنین از عوامل تأثیرگذار بر التهاب و عملکردهای میوسیت‌های قلبی است. هدف از پژوهش حاضر، بررسی تعامل مکمل‌سازی ویتامین D و تمرین تناوبی خیلی شدید بر برخی شاخص‌های دستگاه التهابی (**IL-1 β** و بتا-کاتنین) بافت قلب رت‌های میان‌سال نر و بیستار است. در این پژوهش تجربی-توسعه‌ای، ۲۲ سر رت میان‌سال نر و بیستار (۱۲ ماهه) با میانگین وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم به صورت تصادفی به ۴ گروه (۱) گروه کنترل (۲) گروه ویتامین D، (۳) گروه تمرین تناوبی خیلی شدید و (۴) گروه فعالیت ورزشی خیلی شدید+ویتامین D تقسیم شدند. برنامه تمرین تناوبی خیلی شدید به مدت ۳ هفته، ۴ روز در هفته انجام شد. ویتامین D_r به میزان روزانه ۵۰۰ واحد به‌ازای هر کیلوگرم سه نوبت در هفته به آزمودنی‌ها از راه گاوآژ خورانده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد تعامل ویتامین D و تمرین تناوبی خیلی شدید، منجر به کاهش معنادار در بیان ژن **IL-1 β** و افزایش معنادار در بتا-کاتنین در بافت قلب رت‌های میان‌سال نر و بیستار می‌شود ($p \leq 0/05$). همچنین مشخص گردید تعامل ویتامین D و تمرین تناوبی خیلی شدید، باعث افزایش معنادار میزان **VO2max** در رت‌های میان‌سال نر و بیستار تأثیر می‌شود ($p \leq 0/05$). در نهایت می‌توان گفت به‌دنبال انجام تمرینات تناوبی خیلی شدید و مکمل‌سازی ویتامین D کاهش بیان ژن **IL-1 β** رخ داده است که انتظار می‌رود سطح التهاب در میوسیت‌های قلبی کاهش یابد و از طرف دیگر با افزایش بتا-کاتنین، پیش‌بینی می‌شود هاپیرتروفی فیزیولوژیک و چسبندگی سلول‌های قلبی بهبود پیدا کند که این فرآیندهای فیزیولوژیکی به ثبات و عملکرد قلبی عروقی کمک می‌کند و می‌تواند بازده قلب را بالا ببرد.

واژه‌های کلیدی

تمرین تناوبی خیلی شدید، شاخص‌های التهاب، قلب، ویتامین D

مقدمه

از بیماری‌های خود التهابی است. سرکوب $IL-1\beta$ به کاهش سریع و مداوم در شدت بیماری منجر می‌شود (۴). سلول‌های التهابی فعال‌شده، واسطه‌های حاد التهاب را آزاد می‌کنند، مانند سیتوکین‌های پیش‌التهابی TNF، اینترلوکین- 1β و اینترلوکین-۶، که اثرات عمیقی بر بازسازی بافت، پاسخ به عفونت یا درد و فعالیت عصبی دارند. هنگامی که این سیتوکین‌های پیش‌التهابی تنظیم نمی‌شوند، می‌توانند در پاتوژن‌ز بیماری‌هایی مانند سندرم پاسخ التهابی سیستم یک، آترواسکلروز، آرتریت روماتوئید، مولتی پل اسکلروزیس و شوک سپتیک سهیم شوند. RONS، از جمله رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن، مانند رادیکال سوپراکسید، رادیکال هیدروکسیل و رادیکال اکسایدنیتریک، مولکول‌های پیش‌التهابی هستند که باعث پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو می‌شوند (۵). $IL-1\beta$ ، یک نمونه اولیه سایتوکین‌های پیش‌التهابی ترشح‌شده توسط سلول‌های ایمنی ذاتی است؛ در حال حاضر به یک هدف ثابت در درمان بیماری‌های التهابی تبدیل شده‌است که در آن تولید کنترل‌نشده این سایتوکین مشاهده می‌شود (۴).

بتا-کاتنین، یک پروتئین چند منظوره و در ابتدا به عنوان جزئی از عوامل چسبندگی سلول به سلول شناسایی شد. سیگنالینگ با واسطه بتا-کاتنین، که فرآیندهای رشد را تنظیم می‌کند، ممکن است به‌عنوان یک ارتباط بالقوه در التهاب عمل کند. پروتئین بتا-کاتنین جزء ضروری اتصالات بین سلولی و مسیر سیگنالینگ رشد Wnt است. بتا-کاتنین، توسط ژن CTNNB1 کدگذاری می‌شود (۶). مسیر سیگنالینگ بتا-کاتنین/Wnt علاوه بر نقش مهم خود در رشد جنینی و خود نوسازی هموستاتیک در بافت‌های بالغ، عملکردهای ضدالتهابی و پیش‌التهابی را نیز اعمال می‌کند. این، حداقل تا حدی، به دلیل سرکوب یا افزایش مسیر NF- κ B است (۷).

التهاب نشان دهنده یک عامل خطر آفرین برای بیماری‌های قلبی-عروقی به‌شمار می‌رود و با پیامدهای نامطلوب در سالمندان همراه است. سطوح بالای نشانگرهای التهابی، به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده رویدادهای قلبی-عروقی برای آینده شناسایی می‌شود (۱). التهاب از آسیب‌های بیشتر میوکارد، شریانی و پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کند و باعث بهبودی سلامت می‌شود. با این حال، اثربخشی واضح در عمل بالینی نامیدکننده بوده است. یک محدودیت عمده ممکن است این باشد که ابزارهای موجود در حال حاضر برای اندازه‌گیری التهاب، دقیق نیستند و اطلاعاتی درباره محل و فعالیت بیماری ارائه نمی‌دهند، یا بین مسیرهای فعال‌سازی از نظر عملکرد مهم تمایز قائل نمی‌شوند (۲).

یکی از ویژگی‌های مهم که با افزایش سن رخ می‌دهد، التهاب مزمن می‌باشد. اصطلاح التهاب، تعریفی از شدت التهاب (درجه پایین، مزمن، سیستم یک) می‌باشد که ممکن است منجر به آسیب شدید بافت شود. این حالت پیش‌التهابی با سطوح بالای واسطه‌های پیش‌التهابی در گردش خون از جمله اینترلوکین-۱، ۶، ۸، ۱۸، پروتئین واکنشی C- (CRP)، اینترفرون α^2 و β ، فاکتور رشد β (TGF- β)^۲، فاکتور نکروز توموری (TNF)^۴ و غیره همراه است (۳).

خانواده لیگاندها و گیرنده‌های اینترلوکین-۱ ($IL-1$)، خانواده اصلی سایتوکین‌های مرتبط با التهاب حاد و مزمن هستند. در میان اعضای مختلف خانواده $IL-1$ ، ثابت شده است که $IL-1\beta$ یک هدف درمانی برای تعداد فزاینده‌ای

^۱C-Reactive Protein^۲Interferon^۳Growth Factor Transformant- β ^۴Tumor Necrosis Factor

بر عکس، تمرین مزمن با شدت بالا، افزایش معنی‌دار در سطوح IL-1 β را به‌همراه داشت (۱۲). در تحقیقی دیگر سلطان‌محمدی و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید همراه بر میزان بیان ژن بتا-کاتنین در بافت پانکراس رت‌های نر مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداختند. آزمودنی‌های گروه‌های تمرینی ۵ جلسه در هفته و به‌مدت ۸ هفته به فعالیت بر روی نوار گردان با شدت ۹۰ درصد VO₂max پرداختند. نتایج نشان داد افزایش معناداری به‌دنبال انجام تمرین، بر بیان ژن بتا-کاتنین رخ می‌دهد (۱۳).

نقش ویتامین D در تنظیم تعادل کلسیم-فسفات و عوارض متابولیکی آن (راشیتیسم، پوکی‌استخوان، استئوپنیا) به‌طور گسترده شناخته شده‌است (۱۴). ارتباط ثابتی بین وضعیت کم ویتامین D و افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی، فشار خون بالا و حوادث قلبی-عروقی، از جمله حوادث ایسکمیک قلبی، کاردیومیوپاتی، نارسایی احتقانی قلب، سکته، التهاب و حتی مرگ و میر قلبی-عروقی وجود دارد (۱۵). ویتامین D و فعالیت‌های ورزشی نقش‌های حمایتی دارند و می‌توانند در تنظیم سطوح عوامل سایتوکاینی و التهابی نقش به‌سزایی داشته باشند. در این ارتباط در تحقیقی به مقایسه تأثیر مکمل یاری ویتامین D و/یا برنامه تمرین در آب‌بر سطح سرمی سایتوکین التهابی IL-1 β پرداختند. گروه تمرین در آب به‌مدت ۱۰ هفته/۲ جلسه در هفته/۶۰ دقیقه فعالیت‌های مبتنی بر آب را انجام شد؛ در حالی که گروه مکمل‌یاری به‌صورت خوراکی ۵۰،۰۰۰ IU ویتامین D₃ در روز دریافت کردند. نتایج نشان داد که هر سه رویکرد، باعث کاهش سطح سرمی IL-1 β می‌شوند (۱۶).

هنوز به‌درستی نقش فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی و همچنین ویتامین D در تنظیم عوامل سایتوکاینی مانند IL-1 β و دیگر عوامل مرتبط مانند بتا-کاتنین

فعالیت ورزشی در هنگام و پس از اجرای آن به‌عنوان یک عامل استرس‌زا عمل می‌کند و در نتیجه می‌تواند باعث التهاب شود (۸). با این حال، تمرین‌های ورزشی منظم ممکن است یک درمان ضدالتهابی طولانی‌مدت، پس از برطرف شدن تأثیرات التهابی حاد در نظر گرفته شود (۹). علاوه بر این، فرآیندهای پیش‌التهابی که پس از فعالیت ورزشی رخ می‌دهند، مانند افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، ممکن است برای پاسخ‌های تطبیقی طولانی‌مدت به تمرین ورزشی حیاتی باشند. التهاب به‌منظور ترمیم فرآیندهایی که رخ می‌دهند، مانند فرآیندهای ناشی از فعالیت ورزشی و تمرین ضروری است (۱۰). تمرین تناوبی با شدت بالا یا خیلی شدید (HIIT) یک رژیم تمرینی است که دوره‌های کوتاه تمرین بی‌هواری با شدت بالا یا انفجاری را با دوره‌های ریکاوری کوتاه تا زمانی که تمام شود جایگزین می‌کند، بنابراین تقریباً حداکثر بر سیستم آزادسازی انرژی بی‌هواری تکیه می‌کند (۱۱).

در ارتباط با نقش فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی در تحقیقی خاکرو و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی اثر حاد و مزمن تمرینات هواری با شدت متوسط و بالا بر سطوح سایتوکاین IL-1 β در مردان جوان پرداختند. برنامه‌های تمرینی برای گروه تمرین متوسط از شدت ۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه شروع و با افزایش تدریجی با شدت ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه به اتمام رسید. برای گروه با شدت بالا نیز تمرین با شدت ۷۰ درصد شروع و با شدت ۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه به اتمام رسید. نتایج نشان داد که تمرین حاد تک‌جلسه‌ای هواری با شدت متوسط تأثیر معنی‌داری بر سطوح سرمی IL-1 β ندارد؛ در حالی که تمرین حاد با شدت بالا با افزایش معنی‌دار سطوح IL-1 β همراه بود. همچنین تمرینات مزمن هواری با شدت متوسط باعث کاهش معنی‌دار سطوح IL-1 β شد و

ورزشی خیلی شدید+ویتامین D تقسیم شدند. هر ۴ سر رت در یک قفس از جنس پلی‌کربنات در دمای محیط ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰ درجه و چرخه‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته (۱۲ ظهر تا ۱۲ شب) در حیوان‌خانه دانشکده علوم ورزشی دانشگاه تهران نگهداری شدند. برای حفظ دما و رطوبت هوا از دماسنج و رطوبت سنج استفاده شد. قفس‌ها به ارتفاع حدود یک سانتی‌متر با تراشه‌های چوب تهیه‌شده از انیستیتو پاستور ایران پوشیده شده و هفته‌ای سه بار تراشه‌ها تعویض می‌شدند.

مشخص نشده است. مطالعات نتایج متناقضی را نشان می‌دهند. از طرفی عملکرد و کارایی بافت قلب به دنبال افزایش سن و ایجاد التهاب کاهش می‌یابد و انجام فعالیت‌های ورزشی و مصرف مکمل‌های ویتامینی مانند D می‌تواند نقش حمایتی داشته‌باشند. بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر، تعامل مکمل‌سازی ویتامین D و تمرین تناوبی خیلی شدید بر برخی شاخص‌های دستگاه التهابی ($IL-1\beta$ و بتا-کاتنین) بافت قلب رت‌های میان‌سال نر ویستار می‌باشد.

آشنایی رت‌ها با محیط آزمایشگاه و انجام تمرین

ورزشی روی نوار گردان

رت‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه حیوانات دانشکده به مدت ۴۸ ساعت با محیط آزمایشگاه آشنا شدند. سپس به مدت ۱۰ روز، یک روز در میان دوره آشناسازی با نوارگردان و روش‌های تمرینی را به صورت زیر انجام دادند (جدول ۱) (۱۷).

روش‌شناسی پژوهش

این پژوهش تجربی و از نوع توسعه‌ای می‌باشد. تعداد ۲۲ سر رت میانسال نر ویستار (۱۲ ماهه) با میانگین وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم از انیستیتو پاستور ایران خریداری شد. در ابتدا وزن رت‌ها اندازه‌گیری شد و نمونه‌ها به صورت تصادفی به ۴ گروه (۱ گروه کنترل ۲) گروه ویتامین D، (۳) گروه تمرین تناوبی خیلی شدید و (۴) گروه فعالیت

جدول ۱. برنامه آشنایی با نوار گردان

روز اول	۱۰ دقیقه با سرعت ۱۲ متر در دقیقه
روز دوم	۲۰ دقیقه با سرعت ۱۲ متر در دقیقه
روز سوم	۳۰ دقیقه با سرعت ۱۲ متر در دقیقه
روز چهارم	۱۰ دقیقه با سرعت ۱۲ متر در دقیقه + ۵ دقیقه با سرعت ۱۸ متر در دقیقه
روز پنجم	$2 \times (5 \text{ دقیقه با سرعت } 10 \text{ متر در دقیقه} + 4 \text{ دقیقه با سرعت } 18 \text{ متر در دقیقه})$

*هنگام فعالیت ورزشی، شیب نوار گردان صفر و از شوک الکتریکی ۱ میلی‌آمپر استفاده شد.

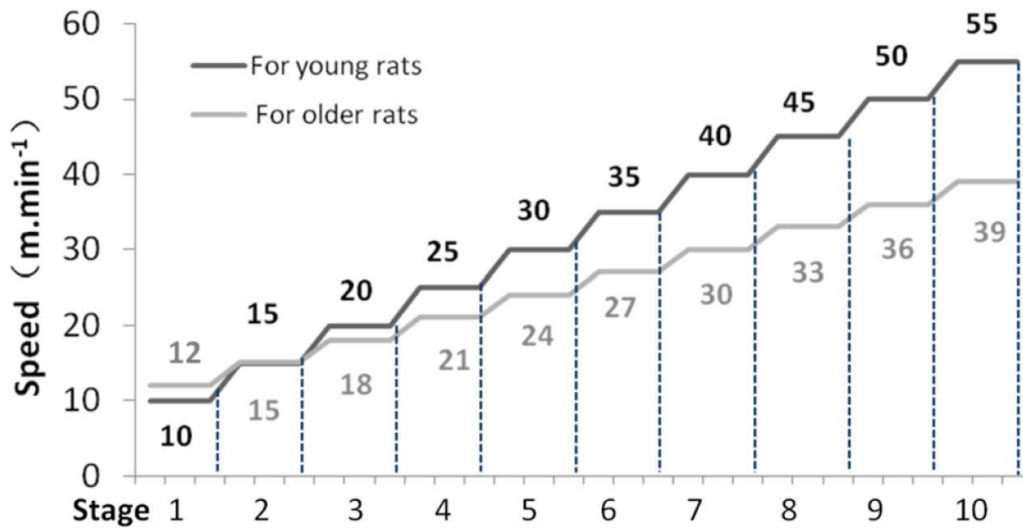
درصدی از سرعت بیشینه دویدن (حداکثر اکسیژن مصرفی) و با استفاده از پژوهش (۱۸) ارزیابی شد. به طور خلاصه، رت‌ها با سرعت پایه ۱۲ متر در دقیقه شروع به دویدن می‌کردند سپس، هر سه دقیقه ۳ متر در دقیقه به سرعت تردمیل افزوده می‌شد تا زمانی که رت‌ها قادر به دویدن نبودند. آنگاه، آن سرعت به عنوان سرعت بیشینه‌ی دویدن رت‌ها در نظر گرفته می‌شد (شکل ۱).

برنامه فعالیت‌های ورزشی

آزمون حداکثر سرعت

به مدت ۳ هفته و ۴ جلسه در هفته پروتکل فعالیت ورزشی تناوبی خیلی شدید انجام شد. در ابتدای هر هفته سرعت بیشینه آزمودنی‌ها سنجیده می‌شد. حداکثر سرعت دویدن رت‌ها با هدف طراحی برنامه تمرین با توجه به

شیب = صفر، شوک = ۱ میلی‌آمپر، RAMP = ۲ ثانیه



شکل ۱. برنامه آزمون حداکثر سرعت

برنامه تمرینی تناوبی خیلی شدید

محاسبه حداکثر اکسیژن مصرفی

تمرین آشناسازی با تردمیل سه روز پیش از شروع برنامه‌های پژوهشی متوقف شد برای انجام تمرین تناوبی خیلی شدید از تردمیل استفاده شد. زمان انجام تمرین‌ها نیز در چرخه تاریکی انجام شد. سرعت بیشینه رت‌ها (شکل ۱) هفتگی ارزیابی و متناسب با سازگاری‌های ایجاد شده، شدت تمرین محاسبه می‌شد. پیش از شروع تمرین رت‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۵۰ درصد VO_2max گرم می‌شدند و پس از تمرین نیز به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۴۰ درصد VO_2max سرد می‌شدند. پروتکل تمرین ۴ روز متوالی در هفته مطابق شرح جدول ۲ انجام شد. در این پژوهش تناوب‌های دویدن و استراحت فعال با مدت زمان ۲ دقیقه در نظر گرفته شد (۲۰).

در پژوهش حاضر، حداکثر اکسیژن مصرفی رت‌ها به روش غیر مستقیم محاسبه شد (۱۹). در این روش از حداکثر سرعتی که رت‌ها با استفاده از یک پروتکل فزاینده به آن می‌رسیدند (که شرح آن در بالا داده شد) و قرار دادن آن در رابطه (فرمول ۱) زیر، VO_2max رت‌ها به دست آمد:

$$VO_2max = (MAX\ Speed/60) \times 161 - 1$$

فرمول ۱.

در این روش VO_2max بر حسب میلی‌لیتر به‌ازای کیلوگرم در دقیقه و حداکثر سرعت بر حسب متر در دقیقه است.

جدول ۲. برنامه تمرین ورزشی تناوبی خیلی شدید

هفته	شدت تمرین (درصد VO_2max)	شدت استراحت فعال (درصد VO_2max)	زمان (دقیقه)
اول	۵ تکرار با ۸۰ درصد VO_2max	۴ تکرار با ۶۰ درصد VO_2max	۱۸
دوم	۶ تکرار با ۸۰ درصد VO_2max	۵ تکرار با ۶۰ درصد VO_2max	۲۲
سوم	۷ تکرار با ۹۰ درصد VO_2max	۵ تکرار با ۵۰ درصد VO_2max	۲۶

مکمل‌سازی ویتامین D

آمیول ویتامین D ساخت شرکت ایران هورمون برای حجیم شدن در روغن زیتون حل شد. مکمل‌سازی ویتامین D با شروع پروتکل تمرین آغاز شد. در ابتدای هر هفته پس از وزن‌کشی آزمودنی‌ها، ویتامین D_۳ به میزان روزانه ۵۰۰ واحد به‌ازای هر کیلوگرم، به‌مدت یک هفته محاسبه و همراه با ۱ میلی‌لیتر روغن زیتون در هر نوبت محلول و در سه نوبت در هفته به آزمودنی‌ها از راه گاوآژ خورانده شد. لازم به ذکر است به آزمودنی‌های گروه تمرین تناوبی خیلی شدید و گروه کنترل به همان اندازه گروه تمرین و مکمل‌سازی ویتامین D روغن زیتون از راه گاوآژ خورانده شد (۲۱، ۲۲).

سنجش متغیرهای وابسته

۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه فعالیت ورزشی (۴۸ ساعت پس از آخرین آزمون سرعت بیشینه) و ۲۴ ساعت پس از آخرین گاوآژ، رت‌های مورد مطالعه هر گروه ابتدا با بی‌هوشی استنشاقی کلروفم بی‌هوش شدند. سپس، بدن آن‌ها شکافته و بافت قلب برداشته شد. برای هر نمونه، وزن قلب سنجیده شد، به قطعات کوچک تقسیم و پس از قرار گرفتن در میکروتیوب، در تانک ازت فریز شده و به یخچال ۲۰- منتقل شد. استخراج RNA با استفاده از کیت استخراج اسید نوکلئیک پارس طوس انجام شد که با توجه به سرعت بالای استخراج، خلوص و مقدار مناسب محصول به‌دست آمد که بر اساس نسبت جذب ۲۶۰nm به ۲۸۰nm در اسپکتوفتومتر حدود ۱/۸ تا ۲ بود. این روش جهت استخراج RNA از همه نمونه‌ها به کار گرفته شد. بعد از آگاهی از کیفیت و حدود غلظت RNA، با

استفاده از کیت سنتز cDNA شرکت پارس طوس اقدام به ساخت cDNA از روی RNAها بر طبق دستورالعمل کیت گردید و cDNAهای ساخته شده در ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. از پروتکل معرفی‌شده توسط شرکت برای تولید cDNA تک رشته‌ای برای استفاده در Real Time PCR استفاده شد. همه‌ی ترکیبات واکنش را بعد از دفریز کردن، سانتریفیوژ کوتاه نموده و در روی یخ نگهداری شدند. ترکیبات خاصی بر روی یخ اضافه شد و به‌مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه انکوبه شد. پس از انکوبه دمایی به‌مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۴۷ درجه انکوبه شدند. ترکیب حاصل ۵ دقیقه در دمای ۸۵ درجه انکوبه شد و سپس به فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد. بعد از سنتز cDNA ابتدا پرایمرهای ژن‌ها را آماده و رقیق شد. سپس تست‌های مورد نیاز برای Real-Time PCR اعم از Matrix Mix، پرایمر، DNA الگو و D.W انجام شد. سپس نمونه‌ها پس از Set Up کردن دستگاه، داخل دستگاه گذاشته شد (۲۳).

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

بعد از جمع‌آوری داده‌ها نرمال بودن آن‌ها از طریق روش آماری کلوموگورف-اسمیرنوف بررسی شد. بر اساس نرمال بودن داده‌ها از آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد. همچنین برای طراحی نمودارها از آزمون اکسل نسخه ۲۰۱۹ استفاده شد. سطح معنی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار SPSS، ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۳. نتایج آزمون آنوای یک‌طرفه بیان ژن‌های IL-1 β و بتا-کاتنین و مقادیر VO₂max

متغیر	گروه	مجموع مجذورات	میانگین مجذورات	F	p
IL-1 β	بین‌گروهی	۰/۷۹۵	۰/۲۶۵	۶/۹۴	۰/۰۱
	درون‌گروهی	۰/۳۰۶	۰/۰۳۸		
بتا-کاتنین	بین‌گروهی	۱۱۳/۱۸۱	۳۷/۷۲۷	۹۳/۱۵	۰/۰۰۰۱
	درون‌گروهی	۳/۲۴۰	۰/۴۰۵		
VO ₂ max	بین‌گروهی	۶۸۶/۱۱	۲۲۸۷/۰۳	۴۳/۸۲	۰/۰۰۰۱
	درون‌گروهی	۸۸۷/۱۱	۵۲/۱۸		

یافته‌ها

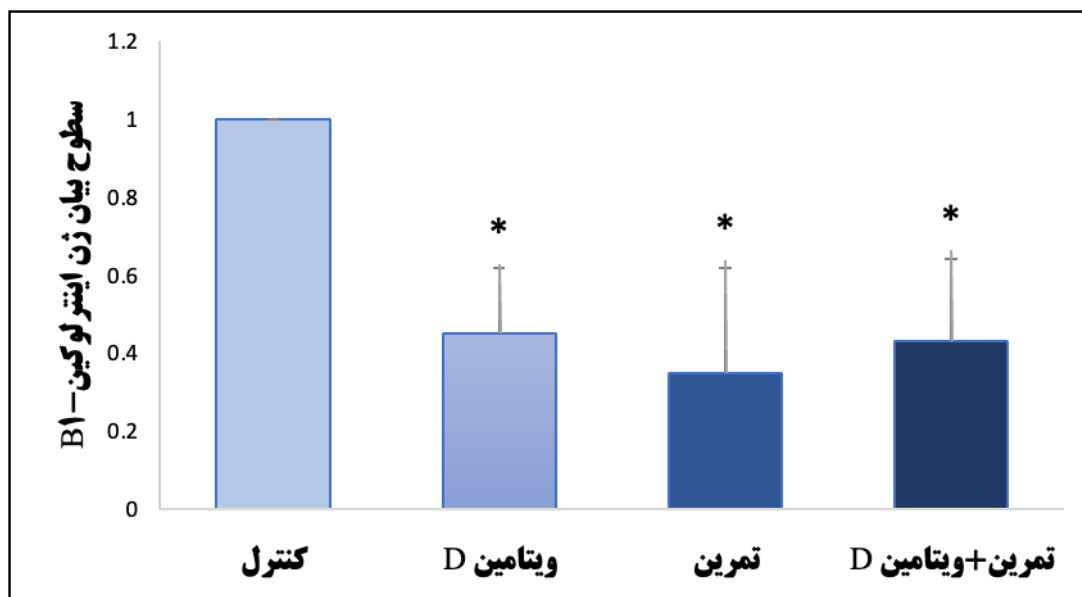
با توجه به نتایج آزمون آنوای یک‌طرفه در جدول ۳ و مقادیر به‌دست آمده برای IL-1 β (F, ۶/۹۴ و معنی‌داری (p=۰/۰۱) و بتا-کاتنین (F, ۹۳/۱۵ و معنی‌داری (p=۰/۰۰۰۱) تفاوت معنی‌داری را بین گروه‌های مختلف پژوهش نشان داد. همچنین تفاوت معنی‌داری را در متغیر VO₂max مشاهده شد (F, ۴۳/۸۲ و معنی‌داری (p=۰/۰۰۰۱). این تفاوت معنی‌دار بین جفت گروه‌ها در شکل‌های ۲، ۳ و ۴ نشان داده شده است.

آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت معنادار بین جفت گروه‌ها برای بیان ژن IL-1 β ، بین گروه‌های کنترل نسبت به ویتامین D (p=۰/۰۳)؛ گروه‌های کنترل نسبت به تمرین (p=۰/۰۱) و گروه‌های کنترل نسبت به تمرین+ویتامین D (p=۰/۰۳) می‌باشد (شکل ۲).

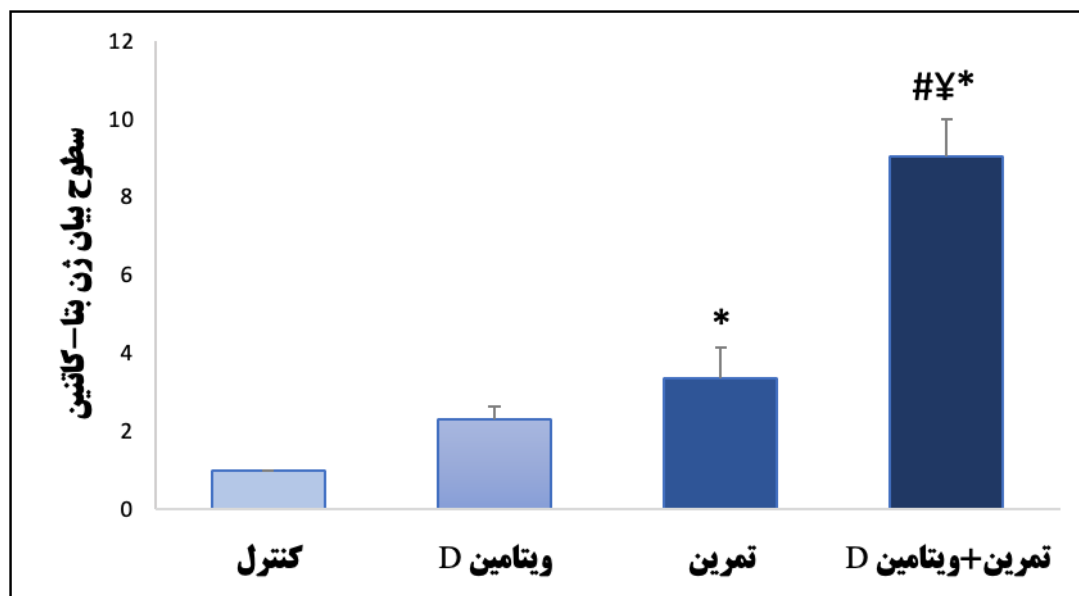
همچنین آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت معنادار بین جفت گروه‌ها برای بیان ژن بتا-کاتنین، بین

گروه‌های کنترل نسبت به تمرین (p=۰/۰۰۸)؛ گروه‌های کنترل نسبت به تمرین+ویتامین D (p=۰/۰۰۰۱) می‌باشد. همچنین بین جفت گروه‌های ویتامین D نسبت به تمرین+ویتامین D (p=۰/۰۰۰۱) و گروه‌های تمرین نسبت به تمرین+ویتامین D (p=۰/۰۰۰۱) تفاوت معناداری وجود داشت (شکل ۳).

از طرفی آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت معنادار بین جفت گروه‌ها برای میزان VO₂max، بین گروه‌های کنترل نسبت به تمرین (p=۰/۰۰۲)؛ کنترل نسبت به ویتامین D (p=۰/۰۰۰۱)؛ گروه‌های کنترل نسبت به تمرین+ویتامین D (p=۰/۰۰۰۱) می‌باشد. همچنین بین جفت گروه‌های ویتامین D نسبت به تمرین (p=۰/۰۰۰۱)؛ ویتامین D نسبت به تمرین+ویتامین D (p=۰/۰۰۰۱) تفاوت معناداری وجود داشت (شکل ۴).



شکل ۲. تأثیر مکمل‌سازی ویتامین D و تمرین تناوبی خیلی شدید بر بیان ژن IL-1 β افت قلب رت‌های میان‌سال نر و بیستار (* وجود تفاوت معنادار بین گروه‌ها نسبت به گروه کنترل)

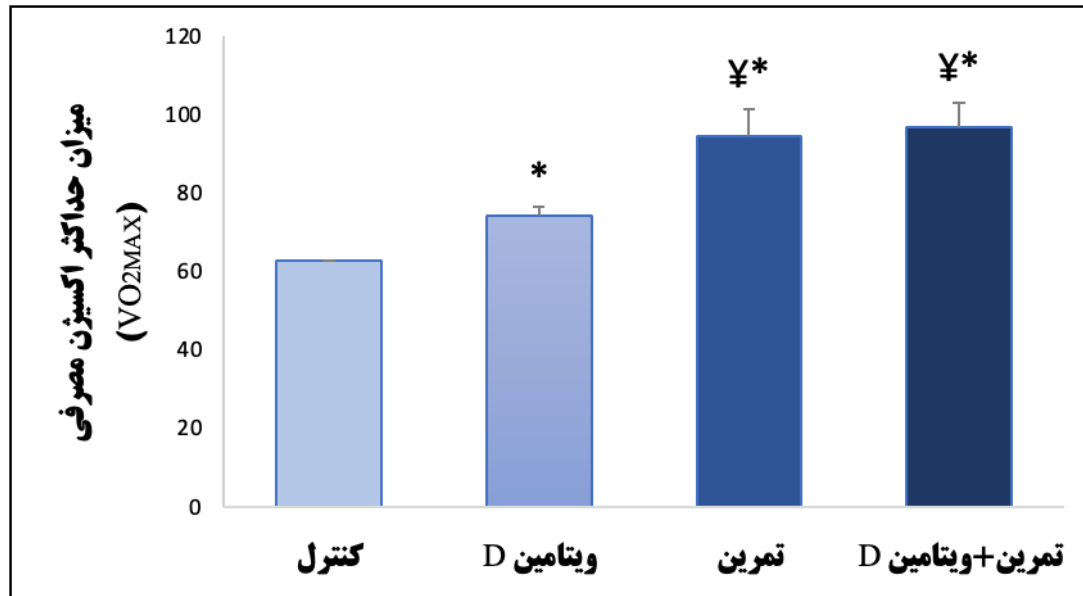


شکل ۳. تأثیر مکمل‌سازی ویتامین D و تمرین تناوبی خیلی شدید بر بیان ژن بتا-کاتنین بافت قلب رت‌های میان‌سال نر و بیستار

(* وجود تفاوت معنادار بین گروه‌ها نسبت به گروه کنترل)

(¥ وجود تفاوت معنادار بین گروه ویتامین D نسبت به گروه تمرین+ویتامین D)

(# وجود تفاوت معنادار بین گروه تمرین نسبت به گروه تمرین+ویتامین D)



شکل ۴. تأثیر مکمل‌سازی ویتامین D و تمرین تناوبی خیلی شدید بر حداکثر اکسیژن مصرفی در رت‌های میان‌سال نر ویستار (* وجود تفاوت معنادار بین گروه‌ها نسبت به گروه کنترل) و ¥ وجود تفاوت معنادار بین گروه ویتامین D نسبت به گروه تمرین + ویتامین D)

بحث و نتیجه‌گیری

تفاوت معناداری وجود داشت. تقابل ویتامین D و تمرین تناوبی خیلی شدید بر حداکثر اکسیژن مصرفی (VO₂max) رت‌های میان‌سال نر ویستار تأثیر معناداری دارد. آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت معنادار بین جفت گروه‌های کنترل نسبت به تمرین (p=۰/۰۰۲)؛ کنترل نسبت به ویتامین D (p=۰/۰۰۰۱)؛ گروه‌های کنترل نسبت به تمرین + ویتامین D (p=۰/۰۰۰۱) می‌باشد. همچنین بین جفت گروه‌های ویتامین D نسبت به تمرین (p=۰/۰۰۰۱)؛ ویتامین D نسبت به تمرین + ویتامین D (p=۰/۰۰۰۱) تفاوت معناداری وجود داشت.

با توجه به تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر پاسخ‌های ایمنی، بین غلظت بیومارکرهای التهابی و سطوح فعالیت بدنی ارتباط معکوس وجود دارد، به این معنی که در افراد با فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی بالا، عوامل التهابی به طور قابل توجهی کمتر از افراد بدون فعالیت یا آمادگی جسمانی پایین هستند (۲۴). در ارتباط با تأثیر فعالیت‌ها

تقابل ویتامین D و تمرین تناوبی خیلی شدید بر بیان ژن اینترلوکین-۱β در بافت قلب رت‌های میان‌سال نر ویستار تأثیر معناداری دارد. آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت معنادار بین جفت گروه‌های کنترل نسبت به ویتامین D (p=۰/۰۰۳)؛ گروه‌های کنترل نسبت به تمرین (p=۰/۰۰۱) و گروه‌های کنترل نسبت به تمرین + ویتامین D (p=۰/۰۰۳) می‌باشد. در دیگر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. تقابل ویتامین D و تمرین تناوبی خیلی شدید بر بیان ژن بتا-کاتنین در بافت قلب رت‌های میان‌سال نر ویستار تأثیر معناداری دارد. آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت معنادار بین جفت گروه‌های کنترل نسبت به تمرین (p=۰/۰۰۰۸)؛ گروه‌های کنترل نسبت به تمرین + ویتامین D (p=۰/۰۰۰۱) می‌باشد. همچنین بین جفت گروه‌های ویتامین D نسبت به تمرین + ویتامین D (p=۰/۰۰۰۱) و گروه‌های تمرین نسبت به تمرین + ویتامین D

صورت استقامتی انجام شده است و این در حالی است که در تحقیق حاضر تمرین ورزشی خیلی شدید اعمال شد. همچنین مدت زمان تحقیق حاضر نسبت به تحقیق برودریک و همکاران متفاوت است؛ در تحقیق حاضر تمرین تناوبی خیلی شدید به مدت سه هفته انجام شد و در تحقیق برودریک و همکاران مدت زمان تمرین ورزشی هوازی ۸ هفته بود. با این وجود ما شاهد کاهش $IL-1\beta$ در هر دو تحقیق هستیم. کاهش $IL-1\beta$ در بافت قلب از طریق انجام تمرین‌های ورزشی نشان‌دهنده کاهش التهاب است. فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی با کاهش عوامل سایتوکینی التهابی می‌توانند منجر به بهبود عملکرد اندامی-بافتی شوند. اشکال مختلف فعالیت بدنی - استقامتی، تناوبی با شدت‌های مختلف، مقاومتی یا قدرت پویا- باعث تحریک انتشار سایتوکین‌ها از بافت‌های مختلف به جریان خون می‌شود. گیرنده‌های سایتوکین‌های ناشی از فعالیت‌های ورزشی در بافت عضلانی (قلب و عضله اسکلتی)، بافت چربی، کبد، مغز، استخوان‌ها، سیستم قلبی-عروقی، سیستم ایمنی، پانکراس و پوست وجود دارد. آنها فعالیت‌های اتوکراین، پاراکرین و غدد درون‌ریز دارند (۲۷).

در ارتباط با تأثیرگذاری تمرین‌های ورزشی بر سطوح شاخص التهابی $IL-1\beta$ در تحقیقی توسط چن و همکاران (۲۰۱۹) تمرین ورزشی هوازی بر شاخص التهابی $IL-1\beta$ در سرم و میوکارد رت‌های با رژیم غذایی پرچرب بررسی شد. رت‌های گروه‌های تمرینی در روز اول به مدت ۶۰ دقیقه روی تردمیل با سرعت ۵ متر در دقیقه تمرین کردند. سرعت دویدن هر روز ۱ متر در دقیقه افزایش یافت تا اینکه سرعت در پایان پروتکل تمرینی به ۱۰ متر در دقیقه رسید. این موش‌ها ۷ روز در هفته به مدت ۱۲ هفته تمرین داده شدند. به دنبال تمرین ورزشی هوازی بیان $IL-1\beta$ در سرم و میوکارد بهبود یافته بود (۲۸).

و تمرین‌های ورزشی در تحقیقی اثر حاد دو برنامه با شدت تمرینی متفاوت (متوسط و بالا) بر سطوح $IL-1\beta$ در گردش در ورزش‌کاران بررسی شد. شرکت‌کنندگان یک برنامه تمرینی با شدت متوسط (شدت متوسط: ۶۰-۶۵ درصد) و با شدت بالا (شدت بالا: ۷۵-۸۰ درصد) ضربان قلب ذخیره شده را انجام دادند. هر جلسه شامل ۳۰ دقیقه دویدن، با شدت متوسط و با شدت بالا بود. نتایج نشان داد که غلظت سرمی $IL-1\beta$ پس از تمرین با شدت متوسط تفاوت معنی‌داری ندارد (۲۵). نتایج تحقیق گزارش شده بالا با نتایج تحقیق حاضر در یک راستا نمی‌باشد؛ زیرا در تحقیق حاضر ما شاهد کاهش بیان ژن $IL-1\beta$ بودیم. از عوامل تأثیرگذار در این نتایج متناقض می‌توان به نوع آزمودنی و مکان اندازه‌گیری و همچنین روش آزمایشگاهی سطوح $IL-1\beta$ اشاره کرد. در تحقیق گزارش شده آزمودنی‌ها انسان (زن) و سطوح $IL-1\beta$ در خون از طریق روش آزمایشگاهی الایزا بوده است؛ این در حالی است که در تحقیق حاضر بیان ژن $IL-1\beta$ در قلب و از طریق روش آزمایشگاهی Real-time PCR بوده است. همچنین عوامل دیگر مانند نوع و شدت تمرین و طریقه انجام آن نیز می‌تواند در نتایج تحقیقات تأثیرگذار باشد. در ارتباط با نتایج تحقیق حاضر در تحقیقی برودریک و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی اثرات ضد التهابی تمرین ورزشی در عضله قلب موش‌های دیابتی پرداختند. تمرین ورزشی هوازی با شدت متوسط ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته روی تردمیل انجام شد. بیان $IL-1\beta$ به‌طور قابل توجهی توسط تمرین ورزشی هوازی با شدت متوسط در قلب موش‌ها کاهش یافت (۲۶). نتایج تحقیق برودریک و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در یک راستا می‌باشد و در هر دو تحقیق ما شاهد کاهش $IL-1\beta$ در بافت قلب هستیم. این در حالی است که نوع تمرین متفاوت بوده است. در تحقیق برودریک و همکاران تمرین ورزشی به

به کووید-۱۹، حفظ سطوح ویتامین D به‌طور قابل توجهی به پیشگیری از طوفان سایتوکاینی کمک می‌کند. بنابراین، ارتباط بین حفظ سطوح ویتامین D و انجام تمرینات بدنی با شدت متوسط، مسئول تقویت سیستم ایمنی و در نتیجه، ایجاد مکانیسم دفاعی در برابر عفونت‌های میکروارگانسیم‌های داخل سلولی از جمله کووید-۱۹ می‌شود (۳۲). نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیق بیزوتی و همکاران با توجه به تفاوت در مکان اندازه‌گیری و نوع آزمودنی هم‌سو است. در هر دو تحقیق انجام تمرین ورزشی و مصرف مکمل ویتامین D منجر به کاهش سطوح و بیان ژن IL-1 β شده‌است. شایان‌ذکر است که شدت تمرین در هر دو تحقیق نیز متفاوت بوده است که در تحقیق بیزوتی و همکاران با شدت متوسط و در تحقیق حاضر تمرین ورزشی با شدت بالا انجام شده است. اما هر دو تحقیق به نتایج یکسانی در کاهش سطوح IL-1 β گذاشته‌اند. مکانیسم‌هایی که کمبود ویتامین D بر پاتوفیزیولوژی نقص قلبی تأثیر می‌گذارد متعدد و هم‌پوشانی دارند. ویتامین D با مهار فعالیت NF- κ B، سطوح سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1 β ، IL-6 و TNF- α را کاهش می‌دهد. بنابراین، ویتامین D با تقویت حالت ضدالتهابی از پیشرفت آترواسکلروز جلوگیری می‌کند (۳۳). همچنین نشان داده‌شده‌است که فعالیت ورزشی به‌طور حاد بیان گیرنده ویتامین D را در لنفوسیت‌های T در مردان مبتلا به کمبود ویتامین D، مستقل از سن افزایش می‌دهد (۳۴). در تحقیق دیگر فعالیت ورزشی هوازی فی بروز میوکارد را از طریق تأثیر بر گیرنده ویتامین D و انتقال سیگنالینگ فاکتور رشد- β 1 در موش‌های دارای کمبود ویتامین D بهبود می‌بخشد (۳۵). ویتامین D ممکن است با تداخل در چندین مسیر مضر نقش محافظتی در پیشرفت نارسایی‌های قلبی ایفا کند (۳۶).

نتایج تحقیق چن و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در یک راستا می‌باشد. در هر دو تحقیق با وجود تفاوت در روش تمرینی مانند مدت زمان، شدت و نوع تمرین اما سطوح شاخص التهابی IL-1 β کاهش را نشان داد. کاهش سطوح شاخص التهابی IL-1 β نشان دهنده بهبود در بافت قلب می‌باشد؛ زیرا بلوک کردن بیش از حد فعالیت سطوح IL-1 β از طریق تمرین‌های ورزشی می‌تواند سبب افزایش عملکرد و کاهش آسیب بافتی میوکارد شود. در ارتباط با بلوک کردن فعالیت سطوح شاخص التهابی IL-1 β در تحقیق نارایان و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند بلوک کردن اینترلوکین-1 (IL-1 β) منجر به ذخیره انقباض قلبی و افزایش ظرفیت فعالیت ورزشی در مدل موش‌های با انفارکتوس حاد میوکارد می‌شود (۲۹).

اخیراً مشخص شده‌است که ویتامین D نقش مهمی در تعدیل سیستم ایمنی / التهاب دارند که با تنظیم تولید سایتوکین‌های التهابی و مهار تکثیر سلول‌های پیش‌التهابی انجام می‌شود و هر دو نقش تعیین‌کننده ای در پاتوژنز بیماری‌های التهابی دارند (۳۰). در تحقیق مروری-سیستماتیک نشان دادند که مکمل ویتامین D برای دوره‌های بیش از ۱ هفته با حداقل دوز ۲۰۰۰ IU/day، به نظر می‌رسد یک استراتژی مؤثر برای کاهش آسیب عضلانی و التهاب پس از فعالیت ورزشی باشد (۳۱). در این راستا در تحقیق بیزوتی^۱ و همکاران (۲۰۲۲) به بررسی نقش تمرین ورزشی و همراه با مصرف مکمل ویتامین D در تقویت سیستم ایمنی در برابر عفونت‌های ویروسی، از جمله کووید-۱۹ پرداختند. تمرین منظم فعالیت بدنی با شدت متوسط باعث کاهش غلظت سایتوکین‌های پیش‌التهابی (IL-6، TNF- α و IL-1 β) و همچنین تحریک افزایش تولید سایتوکین‌های ضدالتهابی شد. این محققان بیان کردند در بیماران مبتلا

^۱Bizuti

ورزشی بر روی بیان ژن بتا-کاتنین در تحقیقی اصغرپور و همکاران (۲۰۲۱) به بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر توده قلب و بیان ژن‌های بتا-کاتنین و گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ بتا در بافت میوکارد موش‌های صحرایی نر پرداختند. نتایج نشان داد که بیان ژن بتا-کاتنین در موش‌های تمرین کرده به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. این محققان بیان کردند تمرین HIIT همراه با کاهش قابل توجه وزن بدن، باعث افزایش نسبت قلب به وزن بدن و هایپرتروفی قلبی می‌شود. همچنین، این تمرینات ورزشی با تحریک مسیر سیگنالینگ Wnt و افزایش قابل توجه بیان ژن بتا-کاتنین، هایپرتروفی قلبی را تحریک می‌کند (۳۸). نتایج تحقیق اصغرپور و همکاران که به مدت ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا است با نتایج تحقیق حاضر که تمرین تناوبی با شدت بالا ولی به مدت ۳ هفته بوده است در یک راستا می‌باشد. در هر دو تحقیق ما شاهد افزایش بیان ژن بتا-کاتنین و تحریک مسیر سیگنالینگ Wnt هستیم. مسیر سیگنالینگ Wnt نقش بسیار مهمی در تحریک هایپرتروفی قلبی به دنبال انجام فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی دارد.

مسیر سیگنالینگ Wnt/بتا-کاتنین نقش اساسی در رشد قلب و همچنین همئوستاز بافت قلبی در بزرگسالان دارد. تنظیم غیر طبیعی این مسیر سیگنالینگ با انواع بیماری‌های قلبی از جمله هایپرتروفی، فیبروز، آریتمی و انفارکتوس، التهاب مرتبط است. مطالعات اخیر بر روی مدل‌های سلولی و ملکولی ژنتیکی، نقش مهم مسیر سیگنالینگ Wnt/بتا-کاتنین را در پاتوژنز مولکولی کاردیومیوپاتی، و همچنین نقص در دیسک‌های بین‌قلبی، که معمولاً با آریتمی‌های بطنی و جایگزینی پیشرونده کاردیوم مشخص می‌شود، نشان می‌دهد (۳۹). بنابراین با توجه به افزایش بیان ژن بتا-کاتنین در تحقیق حاضر به دنبال تمرین تناوبی خیلی شدید، می‌توان متذکر شد که

از طرفی دیگر تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنادار بین جفت گروه‌های تمرین نسبت به کنترل (افزایش) و گروه‌های تمرین+ویتامین D نسبت به کنترل (افزایش) وجود دارد. همچنین بین جفت گروه‌های تمرین+ویتامین D نسبت به ویتامین D (افزایش) و گروه‌های تمرین+ویتامین D نسبت به تمرین (افزایش) تفاوت معناداری وجود داشت.

در ارتباط با تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح بتا-کاتنین در تحقیقی گوپو^۱ و همکاران (۲۰۲۲) به بررسی اثر حفاظتی قلبی تمرین ورزشی با شدت کم تا متوسط و نقش مسیر سیگنالینگ Wnt/بتا-کاتنین در موش‌های با فشار خون پرداختند. برنامه تمرینی به مدت ۱۶ هفته تحت شنای با شدت کم تا متوسط قرار گرفتند. بیان پروتئین β -کاتنین در بطن چپ به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. این نتایج نشان می‌دهد که تمرین ورزشی با شدت کم تا متوسط، اثرات محافظتی قلبی دارد و احتمالاً از طریق تنظیم مسیر سیگنالینگ Wnt/بتا-کاتنین اعمال می‌کند (۳۷). نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیق گوپو و همکاران در یک راستا می‌باشد؛ در هر دو تحقیق ما شاهد افزایش بیان بتا-کاتنین در بافت قلب به دنبال انجام تمرین ورزشی هستیم. با توجه به نوع و تفاوت در شدت تمرین اما نتایج یکسان بوده است. شدت در تحقیق گوپو و همکاران با شدت کم تا متوسط بوده است و این در حالی است که در تحقیق حاضر تمرین تناوبی با شدت بالا انجام شده است. اما هر سه نوع شدت (کم، متوسط و بالا) توانسته است بیان ژن بتا-کاتنین را در قلب افزایش دهد. همچنین عامل مهم دیگر مدت زمان انجام تمرین ورزشی بوده است. در تحقیق حاضر مدت زمان سه هفته بود و این در حالی است که در تحقیق گوپو و همکاران ۱۶ هفته انجام شده است. به دنبال تأثیرگذاری تأثیر تمرین

^۱Guo

مختلفی تنظیم می‌کند: تنظیم مثبت MAP کینازها، مهار مسیر سیگنالینگ NF-kB، تنظیم تعامل بین سلول‌های تومور و سلول‌های ایمنی برای تنظیم سطوح سایتوکین‌ها و تنظیم مسیر پروستاگلاندین (۴۲).

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنادار بین جفت گروه‌های تمرین نسبت به کنترل (افزایش)؛ گروه‌های ویتامین D نسبت به کنترل (افزایش) و گروه‌های تمرین+ویتامین D نسبت به کنترل (افزایش) وجود دارد. همچنین بین جفت گروه‌های تمرین نسبت به ویتامین D (افزایش)؛ تمرین+ویتامین D نسبت به ویتامین D (افزایش) تفاوت معناداری وجود داشت.

در تحقیقی رحیمی و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی ارتباط بین سطوح ویتامین D و VO_2max مردان ورزشکار تمرین کرده پرداختند. ارتباط مستقیم و معناداری بین سطوح ویتامین D با VO_2max مشاهده شد. براساس نتایج به دست آمده می‌توان گفت که سطوح بالای ویتامین D در ورزشکاران تمرین کرده ارتباط معناداری با عملکرد جسمانی آنها دارد، به طوری که سطوح بالای آن می‌تواند باعث بهبود عملکرد در ورزشکاران تمرین کرده گردد (۴۳). نتایج تحقیق رحیمی و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در یک راستا می‌باشد. مادر تحقیق حاضر شاهد افزایش VO_2max در گروه‌های تمرین و تمرین+ویتامین D بودیم که همین نتایج در تحقیق رحیمی و همکاران مشاهده شده است. شایان ذکر است که نوع آزمودنی‌ها متفاوت بوده است اما با این وجود انجام تمرین ورزشی و مصرف مکمل ویتامین D VO_2max را در هر دو تحقیق بهبود بخشید. در همین راستا در تحقیقی دیگر اسدی و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر VO_2max موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار پرداختند. میزان VO_2max در گروه تمرین هوازی افزایش معنی‌داری

این افزایش می‌تواند برای هایپرتروفی فیزیولوژیک قلبی و افزایش عملکرد چسبندگی قلبی مفید و مهم باشد. در تحقیقی دیگر اسدی و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن پروتئین‌های ان-کاده‌رین و بتاکاتینین بطن چپ عضله قلبی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار پرداختند و بیان mRNA ژن پروتئین‌های بتاکاتینین و ان-کاده‌رین در گروه تمرین هوازی افزایش معنی‌داری یافت. این محققان بیان کردند به نظر می‌رسد تغییر معنی‌داری در بیان mRNA ژن‌های بتا کاتینین و ان-کاده‌رین با اثرگذاری در سطح مولکولی، می‌تواند از عوامل بهبود عملکرد انقباضی کاردیومیست‌ها باشد که در کل ممکن است بر فعالیت بهینه‌ی قلب تأثیر مثبتی بگذارد (۴۰). در کل با توجه به نتایج تحقیق حاضر و تحقیق‌های گزارش شده که همگی از تأثیرگذاری مثبت (افزایش) تمرین‌های ورزشی بر بیان بتا-کاتینین حمایت می‌کنند می‌توان نتیجه گرفت که تمرین‌های ورزشی با افزایش این عامل مهم سلولی می‌تواند به تنهایی یا از طریق مسیر سلولی سیگنالینگ Wnt/بتا-کاتینین تأثیرات به سزایی مانند هایپرتروفی قلبی و افزایش چسبندگی سلولی داشته باشد. در ارتباط با تأثیر ویتامین D همراه با انجام تمرین ورزشی بر روی بیان ژن بتا-کاتینین تحقیقی مشاهده نشد. با این نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تعامل تمرین ورزشی همراه با مصرف مکمل ویتامین D می‌تواند بیان ژن بتا-کاتینین را افزایش قابل توجهی دهد. در تحقیقی نشان داده شد که کمبود ویتامین D رشد و متاستاز سرطان پروستات را از طریق ترویج انتقال اپیتلیال - مزانشیمی در دو مکانیسم مرتبط با β -کاتینین تشدید می‌کند (۴۱). بنابراین تعامل تمرین ورزشی همراه با مصرف مکمل ویتامین D می‌تواند مکانیسم تنظیمی برای افزایش بیان ژن بتا-کاتینین باید. ویتامین D ریزمحیط التهابی را از طریق مکانیسم‌های

مطالعه دیگری، بازیکنان جوان فوتبال یا ویتامین D (۵۰۰۰ واحد بین المللی در روز) یا دارونما در طول هشت هفته تمرین فشرده (تمرینات تناوبی با شدت بالا، HIIT) دریافت کردند. در گروه مکمل، غلظت ویتامین D، ۱۱۹ درصد و VO_2max ، ۲۰ درصد افزایش یافت. در گروه دارونما، غلظت ویتامین D تا ۸/۴ درصد کاهش و VO_2max تا ۱۳ درصد افزایش یافت که نشان می‌دهد مکمل ویتامین D ممکن است تأثیر مفید، هرچند متوسط، بر ظرفیت هوازی در بازیکنان جوان فوتبال داشته‌باشد (۴۶).

در نهایت نتایج تحقیق حاضر نشان داد که انجام تمرین تناوبی خیلی شدید و مصرف مکمل ویتامین D می‌تواند بیان ژن سایتوکاین التهابی $IL-1\beta$ را کاهش دهد و در مقابل بیان ژن بتا-کاتین را افزایش دهد. کاهش بیان ژن $IL-1\beta$ می‌تواند التهاب را در میوسیت‌های قلبی کاهش و در مقابل افزایش بتا-کاتین می‌تواند هایپرتروفی فیزیولوژیک و چسبندگی سلول‌های قلبی را بهبود ببخشد که این فرآیندهای فیزیولوژیک به ثبات و عملکرد قلبی عروقی کمک می‌کند و می‌تواند بازده قلب را بالا ببرد. همچنین انجام تمرین تناوبی خیلی شدید و مصرف مکمل ویتامین D علاوه بر افزایش عملکردهای قلبی توانست منجر به بهبود VO_2max شود. بهبود VO_2max می‌تواند ظرفیت عملکردی ریه‌ها، ظرفیت پمپاژ قلب، توانایی خون و سیستم عروقی برای رساندن اکسیژن به اندام‌ها را بالا ببرد.

یافت (۴۰). نتایج تحقیق اسدی و همکاران با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا است. در هر دو تحقیق ما شاهد افزایش VO_2max در موش‌های صحرایی هستیم که تمرین هوازی را بر روی تردمیل انجام داده‌بودند. البته شایان‌ذکر است که شدت تمرین در هر دو تحقیق متفاوت بود؛ زیرا در تحقیق حاضر تمرین تناوبی با شدت خیلی شدید انجام شد و این در حالی است که در تحقیق اسدی و همکاران تمرین تداوم و با شدت نسبتاً متوسط انجام شد. با این وجود هر دو تحقیق منجر به بهبود VO_2max در موش‌های صحرایی شدند.

مکانیسمی که بر روی VO_2max زمانی که سطوح سرمی $D(25(OH))$ در حال افزایش است، هنوز مشخص نیست. با این حال، این را می‌توان با آنزیم‌های CYP (سیتوکروم P) توضیح داد که ویتامین D_3 را به $1,25(OH)_2D_3$ تبدیل می‌کند، حاوی پروتئین‌های هم است و می‌تواند بر میل اتصال اکسیژن به هموگلوبین تأثیر بگذارد. علاوه بر این، گیرنده‌های ویتامین D در بافت میوکارد و عروق وجود دارند، که نشان می‌دهد $1,25(OH)_2D_3$ می‌تواند ویتامین D ممکن است VO_2max را از طریق توانایی انتقال و افزایش اکسیژن در خون تحت تأثیر قرار دهد (۴۴). کوندوراکیس و همکاران (۲۰۱۸) رابطه معنی‌داری بین مقادیر $D(25(OH))$ و پارامترهای عملکرد انتخاب شده در فوتبالیست‌های حرفه‌ای مرد پیدا کردند. یک رابطه خطی بین مقادیر $D(25(OH))$ قبل و بعد از فصل با اندازه‌گیری قدرت عضلانی هم‌گرا و VO_2max مشاهده شد (۴۵). در

References

- Balbay Y, Gagnon-Arpin I, Malhan S, Öksüz ME, Sutherland G, Dobrescu A, et al. Modeling the burden of cardiovascular disease in Turkey. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2018;20(4):235.

2. Ruparelia N, Chai JT, Fisher EA, Choudhury RP. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. *Nature reviews cardiology*. 2017;14(3):133-44.
3. Gritsenko A, Green JP, Brough D, Lopez-Castejon G. Mechanisms of NLRP3 priming in inflammaging and age related diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020;55:15-25.
4. Szekely Y, Arbel Y. A review of interleukin-1 in heart disease: where do we stand today? *Cardiology and therapy*. 2018;7:25-44.
5. Haneklaus M, O'Neill LA. NLRP3 at the interface of metabolism and inflammation. *Immunological reviews*. 2015;265(1):53-62.
6. Myers RL, Yousefi M, Lengner CJ, Klein PS. Wnt signaling in intestinal stem cells and cancer. 2019.
7. Ma B, Hottiger MO. Crosstalk between Wnt/ β -catenin and NF- κ B signaling pathway during inflammation. *Frontiers in immunology*. 2016;7:378.
8. Silveira LS, Antunes BdMM, Minari ALA, Dos Santos RVT, Neto JCR, Lira FS. Macrophage polarization: implications on metabolic diseases and the role of exercise. *Critical ReviewsTM in Eukaryotic Gene Expression*. 2016;26(2).
9. Allen J, Sun Y, Woods JA. Exercise and the regulation of inflammatory responses. *Progress in molecular biology and translational science*. 2015;135:337-54.
10. Oishi Y, Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration. *International immunology*. 2018;30(11):511-28.
11. Cheng Y, Sun Z, Ya X, Zhou L, Wang M, Wang X, et al. Effect of exercise training on arterial stiffness in obese and overweight children: A meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*. 2022;181(7):2633-42.
12. Khakroo Abkenar I, Rahmani-nia F, Lombardi G. The effect of different intensities of acute and chronic aerobic activity on the signaling pathway of the inflammasome NLRP3 complex and TLR4 and some inflammatory cytokines in young men. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2020;8(16):116-30.
13. Soltan MF, Mohsenzadeh M, Feizollahi F. The Effect Of 8 Weeks Of Hiit Training And Supplementation Of Black Grape Seed Extract On Wnt And B-Catenin Gene Expression In Pancreatic Tissue In Male Rats With Type 2 Diabetes. 2020.
14. Holick MF. Sunlight, UV radiation, vitamin D, and skin cancer: how much sunlight do we need? *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. 2020:19-36.
15. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *Bmj*. 2014;348.

16. Ansari Kolachahi S, AdibSaber F, Elmieh A. Effects of Vitamin D and/or Aquatic Exercise on IL-1 β and IL-1RA Serum Levels and Behavior of Children with Autism Spectrum Disorder. *Studies in Medical Sciences*. 2020;31(9):690-9.
17. Groussard C, Maillard F, Vazeille E, Barnich N, Sirvent P, Otero YF, et al. Tissue-specific oxidative stress modulation by exercise: A comparison between MICT and HIIT in an obese rat model. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019.
18. Qin F, Dong Y, Wang S, Xu M, Wang Z, Qu C, et al. Maximum oxygen consumption and quantification of exercise intensity in untrained male Wistar rats. *Scientific Reports*. 2020;10(1):11520.
19. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2007;14(6):753-60.
20. Soori R, Amini AA, Choobineh S, Eskandari A, Behjat A, Ghram A, et al. Exercise attenuates myocardial fibrosis and increases angiogenesis-related molecules in the myocardium of aged rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2022;128(1):1-6.
21. Amanollahi N, Tartibian B, Gholami F. Effect of high intensity interval training and honey consumption on some inflammatory indices in sedentary subjects. *International Journal of Health Studies*. 2020;6(2).
22. ROWIDA RI, EMAN S, SALWA MA, BAALASH AA. Effect of Vitamin D on Serum Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiac Tissue Hydroxyproline Levels in Experimentally Induced Insulin Resistance Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Rats. *The Medical Journal of Cairo University*. 2019;87(June):1731-40.
23. Shahouzehi B, Masoumi-Ardakani Y, Nazari-Robati M, Aminizadeh S. The Effect of High-intensity Interval Training and L-carnitine on the Expression of Genes Involved in Lipid and Glucose Metabolism in the Liver of Wistar Rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2022;66.
24. Christian F, Smith EL, Carmody RJ. The regulation of NF- κ B subunits by phosphorylation. *Cells*. 2016;5(1):12.
25. Zar A, Ahmadi E, Amani D, Ramsbottom R. Acute effect of two exercise intensity programs on interleukin-6, interleukin-1 beta and tumour necrosis factor- α in female futsalists. *Comparative Exercise Physiology*. 2022;18(1):57-63.
26. Broderick TL, Sennott JM, Gutkowska J, Jankowski M. Anti-inflammatory and angiogenic effects of exercise training in cardiac muscle of diabetic mice. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2019;565-73.

27. Domin R, Dadej D, Pytka M, Zybek-Kocik A, Ruchała M, Guzik P. Effect of various exercise regimens on selected exercise-induced cytokines in healthy people. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(3):1261.
28. Chen X, Li H, Wang K, Liang X, Wang W, Hu X, et al. Aerobic exercise ameliorates myocardial inflammation, fibrosis and apoptosis in high-fat-diet rats by inhibiting P2X7 purinergic receptors. *Frontiers in physiology*. 2019;10:1286.
29. Narayan P, Vohra H, Mezzaroma E, Kim M, Van Tassel B, Abbate A, et al. Interleukin-1 Blockade With Anakinra Restores Cardiac Contractility Reserve and Exercise Capacity in a Mouse Model of Ischemic Heart Failure. *Circulation*. 2022;146(Suppl_1):A10389-A.
30. Chen S, Swier VJ, Boosani CS, Radwan MM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in swine. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016;36(8):1651-9.
31. Rojano-Ortega D, Berral-de la Rosa FJ. Effects of vitamin D supplementation on muscle function and recovery after exercise-induced muscle damage: A systematic review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2022.
32. Bizuti MR, Starck É, da Silva Fagundes KK, Puhle JG, Lima LM, de Oliveira NR, et al. Influence of exercise and vitamin D on the immune system against Covid-19: an integrative review of current literature. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2022;477(6):1725-37.
33. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013;128(23):2517-31.
34. Lithgow H, Florida-James G, Ross M, Duncan G, Leggate M. Exercise acutely increases vitamin D receptor expression in T lymphocytes in vitamin D-deficient men, independent of age. *Experimental Physiology*. 2021;106(7):1460-9.
35. Cui X, Wang K, Zhang J, Cao Z-B. Aerobic Exercise Ameliorates Myocardial Fibrosis via Affecting Vitamin D Receptor and Transforming Growth Factor- β 1 Signaling in Vitamin D-Deficient Mice. *Nutrients*. 2023;15(3):741.
36. Roffe-Vazquez DN, Huerta-Delgado AS, Castillo EC, Villarreal-Calderón JR, Gonzalez-Gil AM, Enriquez C, et al. Correlation of vitamin D with inflammatory cytokines, atherosclerotic parameters, and lifestyle factors in the setting of heart failure: a 12-month follow-up study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(22):5811.
37. Guo J-F, Li M-W, Shi B-Y, Zhang Y, Li N, Wang H-J. Inhibition of the Wnt signaling pathway contributes to the cardiac protection of exercise training in spontaneously hypertensive rats. *Sheng li xue bao: [Acta Physiologica Sinica]*. 2022;74(5):773-82.

38. Asgharpour-arshad M, POURRAZI H, Bakhshi R. The effect of high intensity interval training (HIIT) on cardiac hypertrophy: the role of Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Metabolism and Exercise*. 2021;11(2).
39. Lorenzon A, Calore M, Poloni G, De Windt LJ, Braghetta P, Rampazzo A. Wnt/ β -catenin pathway in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Oncotarget*. 2017;8(36):60640.
40. Asadi M, Matin-Homae H, Ghazalian F. The Effect of Eight Weeks of Moderate Intensity Aerobic Training on the Gene Expression of N-cadherin and β -catenin Proteins in the Left Ventricle of the Rat's Heart. *Journal of Isfahan Medical School*. 2019;37(549):1213-9.
41. Zhang Z-H, Liu M-D, Yao K, Xu S, Yu D-X, Xie D-D, et al. Vitamin D deficiency aggravates growth and metastasis of prostate cancer through promoting EMT in two β -catenin-related mechanisms. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2023;111:109177.
42. Han Y, Zhang Y, Jia T, Sun Y. Molecular mechanism underlying the tumor-promoting functions of carcinoma-associated fibroblasts. *Tumor Biology*. 2015;36:1385-94.
43. Rahimi MR, Nikou Seresht F, Golpasandi H. The Relationship Between Vitamin D Levels, Fat Percentage and Athletic Performance in Trained Males. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2020;7(2):65-72.
44. Weiss K, Devrim-Lanpir A, Jastrzębski Z, Nikolaidis P, Hill L, Knechtle B. Performance improvement in sport through vitamin D—a narrative review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26(21):7756-70.
45. Koundourakis NE, Androulakis NE, Malliaraki N, Margioris AN. Vitamin D and exercise performance in professional soccer players. *PloS one*. 2014;9(7):e101659.
46. Jastrzębska M, Kaczmarczyk M, Michalczyk M, Radzimiński Ł, Stępień P, Jastrzębska J, et al. Can supplementation of vitamin D improve aerobic capacity in well trained youth soccer players? *Journal of human kinetics*. 2018;61:63.