

Research Paper  

Effect of 8 Weeks of High-Intensity Interval Training and Intermittent Fasting on Hepatic MCJ Protein Expression in Male Wistar Rats

Raha Rassolnia¹ , Khadijeh Irandoust² *, Ali Hemati afife³ , Morteza Taheri⁴ 

Received: December 19, 2024

Revised: Aug 04, 2025

Accepted: Aug 05, 2025

ABSTRACT

Objective: Hepatic expression of the MCJ protein, a key marker of cellular and metabolic function, is influenced by various factors, including physical exercise and dietary interventions. This study aimed to examine the effects of eight weeks of high-intensity interval training (HIIT) and intermittent fasting on hepatic MCJ protein levels in male Wistar rats.

Methodology: In this experimental study, 19 male Wistar rats were randomly assigned to four groups: (1) Control, (2) Diet, (3) HIIT, and (4) HIIT + Diet. The training protocol consisted of treadmill running for eight weeks, five days per week. In the first week, rats completed two high-intensity intervals; in the second week, four; in the third week, six; and from the fourth week onward, eight intervals per session. Accordingly, average session durations were 16 minutes in week one, 24 minutes in week two, 32 minutes in week three, and 40 minutes from week four onward. Throughout the eight-week intervention, animals followed a daily intermittent fasting regimen with 16 hours of ad libitum feeding and 8 hours of fasting. Liver histopathological changes were assessed via light microscopy. Statistical analyses were conducted using IBM SPSS software (version 22.0). Data were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. One-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test was used to compare groups. A p-value $<$ 0.05 was considered statistically significant.

Results: One-way ANOVA revealed that HIIT significantly affected hepatic MCJ protein levels compared to the healthy control group ($p = 0.001$). Additionally, the combination of HIIT and intermittent fasting led to a significant reduction in MCJ protein levels ($F = 31.167$, $p < 0.001$). However, intermittent fasting alone did not yield a statistically significant effect ($F = 1.879$, $p = 0.186$).

Conclusion: High-intensity interval training, particularly when combined with intermittent fasting, may contribute to reduced hepatic mitochondrial MCJ protein levels and thereby positively influence metabolic function.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), High-Intensity Interval Training (HIIT), MCJ protein, Intermittent Fasting.

1. Department of Sport Science, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran, 2. Department of Sports Sciences, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin-Iran. (**Corresponding Author**)*Corresponding Author: Khadijeh Irandoust. Email: irandoust@soc.ikiu.ac.ir, 3. Department of Sports Science, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin-Iran, 4. Department of Motor Behavior, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran

Cite this article: Rassolnia, R., Irandoust, K., Hemmati Afife, A. Taheri, M. (2025). Effect of 8 Weeks of High-Intensity Interval Training and Intermittent Fasting on Hepatic MCJ Protein Expression in Male Wistar Rats. Journal of Metabolism and Exercise, 15 (1), 1-18.

DOI: <https://doi.org/10.22124/jme.2025.29289.385>

Extended Abstract

Introduction and State of Problem

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents a critical metabolic disorder where mitochondrial dysfunction plays a central role in pathogenesis. The liver, as a primary regulator of energy metabolism, maintains homeostasis through glucose, lipid, and fatty acid metabolism. Mitochondrial impairment leads to increased oxidative stress, reduced β -oxidation of fatty acids, and hepatic lipid accumulation (1,2). MCJ protein (Methylation-Controlled J Protein), encoded by the DNAJC15 gene, acts as an endogenous inhibitor of mitochondrial Complex I in the electron transport chain. Elevated MCJ expression correlates with decreased ATP production, increased reactive oxygen species (ROS), and heightened susceptibility to hepatic steatosis. Studies demonstrate that genetic deletion of MCJ in animal models improves mitochondrial function, reduces hepatic lipid accumulation, and decreases liver inflammation (3,4). Recent evidence suggests that time-restricted feeding (TRF) and high-intensity interval training (HIIT) independently activate key molecular pathways including AMPK, SIRT1, and PGC-1 α , thereby enhancing mitochondrial function and fatty acid oxidation (5). However, limited experimental research examines the combined effects of these interventions on hepatic MCJ protein expression. This study investigates whether eight weeks of HIIT combined with intermittent fasting synergistically modulates MCJ protein levels in the liver of Wistar rats.

Methodology

This experimental study utilized 19 male Wistar rats (8 weeks old, 280 \pm 10g) obtained from the Razi Institute of Tehran. Animals were housed in standard polycarbonate cages under controlled conditions (temperature 22.4 \pm 1 $^{\circ}$ C, humidity 55 \pm 4%, reversed 12:12 light-dark cycle). After one week of acclimatization, rats were randomly assigned to four groups: control, dietary regimen, HIIT, and HIIT+dietary regimen. Aerobic capacity assessment followed the Bedford protocol (1979) as standardized by Leandro et al. (2007) for Wistar rats (18,19). The test comprised 10 three-minute stages beginning at 5 m/min with 5 m/min increments at zero incline until exhaustion. Weekly exhaustion tests determined VO_2 max percentages for training progression. The HIIT protocol consisted of five weekly treadmill sessions over eight weeks following a one-week adaptation period. Each session included warm-up (5 minutes, 50-60% VO_2 max), high-intensity intervals (2 minutes at progressively increasing intensities), active recovery periods (2 minutes, 50% VO_2 max), and cool-down (5 minutes, 50-60% VO_2 max). Training intensity escalated from 80% VO_2 max in week one, to 90% in week two, 100% in week three, and 110% from week four onwards. High-intensity repetitions increased progressively: two repetitions (week one), four (week two), six (week three), and eight (week four through eight), resulting in total session durations of 16, 24, 32, and 40 minutes, respectively. The intermittent fasting protocol followed a 16:8 time-restricted feeding pattern. Rats received ad libitum food access for eight hours (8:00-16:00) during the light cycle, followed by 16 hours of fasting. Food intake was monitored daily (10). Forty-eight hours post-final training session and after 16-hour fasting, rats were anesthetized with ketamine (50 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg) intraperitoneally. Liver

tissue was rapidly extracted and stored at -80°C . MCJ protein expression was assessed using immunofluorescence. Tissue sections underwent washing in 1X TBS, treatment with 0.3% Triton and 10% goat serum for blocking, followed by primary antibody incubation (1:100 dilution, 24 hours, $2-8^{\circ}\text{C}$) and secondary antibody application (1:150 dilution, 90 minutes, 37°C in darkness). Sections were counterstained with DAPI and examined using fluorescence microscopy (Olympus). Fluorescence intensity was quantified using image analysis software. Statistical analysis employed IBM SPSS version 22.0. Data were expressed as mean \pm SD. Shapiro-Wilk test assessed normality. One-way ANOVA with Tukey's post-hoc test compared groups. Significance was set at $p<0.05$.

Results

ANOVA revealed significant differences in body weight ($p<0.001$), dietary intake ($p=0.005$), and MCJ protein expression ($p<0.001$) among groups. No significant difference existed in distance covered between HIIT groups ($p=0.768$). Final body weights were: HIIT $290.26\pm 24.64\text{g}$, HIIT+Fasting $253.09\pm 19.56\text{g}$, Fasting $254.13\pm 10.43\text{g}$, and Control $313.05\pm 33.13\text{g}$. Dietary intake (Kcal) was: HIIT 17.05 ± 1.18 , HIIT+Fasting 21.73 ± 1.81 , Fasting 26.32 ± 3.97 , and Control 23.35 ± 7.25 . MCJ protein expression showed substantial group differences. The control group exhibited the highest MCJ levels ($47.53\pm 2.41\%$), while the fasting-only group showed the lowest ($25.75\pm 1.48\%$). The HIIT group demonstrated reduced MCJ expression ($41.03\pm 2.65\%$) compared to control ($p=0.001$). The combined HIIT+fasting intervention produced the most pronounced reduction in hepatic MCJ protein ($33.32\pm 2.72\%$), demonstrating significant effects compared to control ($F=31.167$, $p<0.001$). However, fasting alone did not significantly affect MCJ protein levels ($F=1.879$, $p=0.186$). Immunofluorescence microscopy revealed differential MCJ expression patterns across groups. Green fluorescence intensity, indicating MCJ protein localization in hepatic tissue, varied markedly. The control group displayed extensive and intense green signals throughout hepatic tissue, reflecting elevated MCJ expression. HIIT and fasting groups showed moderately reduced fluorescence intensity with more diffuse distribution patterns. The HIIT+fasting group exhibited the most pronounced reduction in green fluorescence, with diminished intensity and sparse distribution, indicating lowest MCJ protein levels. These immunohistochemical findings corroborated quantitative analysis, demonstrating synergistic effects of combined interventions on suppressing hepatic MCJ expression. Distance performance between HIIT and HIIT+fasting groups remained comparable ($706.23\pm 0.00\text{m}$ vs. $687.48\pm 60.11\text{m}$, $p=0.768$), suggesting that dietary intervention did not compromise exercise capacity. The combined intervention's superiority in reducing MCJ expression without impairing physical performance indicates potential therapeutic advantages for metabolic interventions targeting hepatic mitochondrial function.

Discussion and Conclusion

This study demonstrates that eight weeks of HIIT and intermittent fasting significantly reduce hepatic MCJ protein expression in Wistar rats, with synergistic effects observed when interventions are combined. MCJ acts as a negative regulator of mitochondrial function, and its modulation represents a critical mechanism for improving hepatic energy metabolism. HIIT activates multiple molecular pathways including AMPK, PGC-1 α , and SIRT1, which collectively enhance mitochondrial biogenesis, fatty acid oxidation, and reduce oxidative stress

(23,24). During HIIT, elevated AMP/ATP ratios, Ca^{2+} , and ROS activate AMPK and CaMKII, phosphorylating PGC-1 α and promoting genes associated with mitochondrial synthesis including NRF and TFAM. AMPK inhibits ACC in fatty acid oxidation pathways, enhancing fatty acid import into mitochondria. Simultaneously, HIIT elevates SIRT1 levels, which deacetylates and activates PGC-1 α through AMPK-derived pathways, strengthening mitochondrial oxidative capacity (25). These molecular cascades increase mitochondrial number and function, enhance fatty acid oxidation capacity, and reduce ROS production through strengthened antioxidant networks (27). MCJ, as an endogenous Complex I inhibitor, increases significantly in metabolic diseases including NAFLD. MCJ suppression enhances Complex I activity and respiratory supercomplex formation, improving respiratory efficiency, increasing β -oxidation, and reducing hepatic lipid burden, particularly when aligned with AMPK-SIRT1 pathway activation (28). Studies by Li et al. (2022) and Zhang et al. (2021) demonstrate that HIIT reduces hepatic lipid accumulation and improves mitochondrial function through enhanced metabolic status (29). Intermittent fasting activates cellular processes including autophagy, improving mitochondrial function through phagosomal clearance mechanisms. This study showed that intermittent fasting reduced hepatic MCJ protein, enhancing mitochondrial function and energy metabolism. These findings align with previous research indicating that intermittent fasting reduces hepatic lipid accumulation, improves mitochondrial function, and decreases inflammation (34,35). The combination of HIIT and intermittent fasting demonstrated synergistic effects on MCJ reduction, potentially improving mitochondrial efficiency, reducing hepatic lipid accumulation, and enhancing metabolic status. These results parallel recent research by Tang et al. (2022) and Guo et al. (2021) showing that combined exercise and dietary interventions reduce hepatic lipid content and improve liver function (37). Study limitations include restriction to male rats, limiting generalizability to females; relatively short intervention duration (eight weeks) for assessing long-term metabolic changes; focus solely on molecular markers without clinical, behavioral, or body composition assessments; and lack of diversity in exercise intensity patterns or dietary regimen types. Future research should employ diverse animal models including both sexes, extend intervention duration to assess sustainability, investigate various training and dietary protocols to identify optimal intervention combinations, and incorporate comprehensive functional, behavioral, and biochemical assessments for whole-body effect understanding. In conclusion, both HIIT and intermittent fasting effectively reduce hepatic MCJ protein and improve mitochondrial function, with combined interventions producing synergistic effects that decrease hepatic lipid accumulation and enhance metabolic health. The combination represents an effective strategy for improving liver health and reducing hepatic disease risk. Further research examining these interventions across diverse populations is warranted for definitive clinical recommendations.

Originality/Value

Research Limitations/Implications

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

Funding



Authors' contribution

Conflict of interest

Acknowledgments

References



تأثیر ۸ هفته تمرینات تناوبی شدید و میزان غذای مصرفی روزانه در رژیم غذایی روزه‌داری بر

بیان پروتئین MCJ کبدی در موش‌های نر مدل ویستار

رها رسول نیا¹، خدیجه ایران دوست^{2*}، علی همتی عقیف³، مرتضی طاهری⁴

تاریخ پذیرش: 1404/05/14

تاریخ بازنگری: 1404/05/13

تاریخ دریافت: 1403/09/29

چکیده

هدف: بیان پروتئین MCJ در کبد به‌عنوان یکی از شاخص‌های عملکرد سلولی و متابولیسمی، تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله تمرینات بدنی و رژیم غذایی قرار دارد. هدف این پژوهش بررسی تأثیر ۸ هفته تمرینات تناوبی شدید و اعمال رژیم روزه‌داری بر میزان پروتئین MCJ کبدی در موش‌های نر ویستار است.

روش‌شناسی: در این مطالعه تجربی، 19 موش نر ویستار به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: به چهار 1. گروه کنترل، 2. گروه رژیم غذایی، 3. گروه تمرینات تناوبی شدید و 4. گروه تمرینات تناوبی شدید+رژیم غذایی. برنامه تمرینی شامل 8 هفته دویدن روی تردمیل و 5 روز در هفته بود که هفته اول دو تکرار با شدت بالا، هفته دوم چهار تکرار با شدت بالا، هفته سوم شش تکرار و از هفته چهارم به بعد شامل هشت تکرار با شدت بالا بود. از این رو زمان کل تمرین به‌طور میانگین در هفته اول 16 دقیقه، در هفته دوم 24 دقیقه، هفته سوم 32 دقیقه و از ابتدای هفته چهارم به بعد 40 دقیقه بود. همچنین از ابتدای هفته اول تا انتهای هفته هشتم موش‌ها 16 ساعت دسترسی آزادانه به غذا داشتند و 8 ساعت روزه‌داری. تغییرات هیستوپاتولوژیکی در بافت کبد با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار IBM SPSS نسخه 22.0 انجام شد. داده‌ها به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار (SD) گزارش شدند. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. برای مقایسه گروه‌ها، آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون پس‌هنگامی توکی به‌کار رفت. سطح معناداری کمتر از 0.05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در مقایسه با گروه کنترل سالم، تأثیر معناداری بر میزان پروتئین MCJ کبدی دارد ($p=0.001$). همچنین، ترکیب تمرینات HIIT با رژیم روزه‌داری در مقایسه با گروه کنترل سالم، تأثیر معناداری بر کاهش سطح پروتئین MCJ کبدی نشان داد ($F=31.167$ $p<0.001$) در مقابل، رژیم فست به تنهایی تأثیر معناداری بر پروتئین MCJ نداشت ($p=0.186$). ($F=1.879$)

نتیجه‌گیری: برنامه‌های تمرینی شامل HIIT و رژیم روزه‌داری می‌تواند در کاهش سطح پروتئین MCJ در میتوکندری کبد و متابولیسم موثر باشند.

واژه‌های کلیدی: کبدچرب، تمرینات تناوبی شدید، پروتئین MCJ، رژیم غذایی روزه‌داری

¹ کارشناسی ارشد فیزیولوژی تغذیه ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی، قزوین - ایران. ² استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی، قزوین - ایران. ³ دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی، قزوین - ایران. ⁴ استاد گروه رفتار حرکتی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی دانشگاه تهران، دانشگاه تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: خدیجه ایران‌دوست. ایمیل: irandoust@soc.ikiu.ac.ir

استناد: رسول نیا، رها؛ ایران‌دوست، خدیجه، همتی عقیف، علی، طاهری، مرتضی. (1404). تأثیر ۸ هفته تمرینات تناوبی شدید و میزان غذای مصرفی روزانه در رژیم غذایی روزه‌داری بر بیان پروتئین MCJ کبدی در موش‌های نر مدل ویستار. *نشریه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی*، 15 (1)، 18-1

DOI: <https://doi.org/10.22124/jme.2025.29289.385>





نوآوری پژوهش و پیام کلی

نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو مداخله تمرینات HIIT و رژیم روزه‌داری متناوب به طور مؤثر پروتئین MCJ کبدی را کاهش داده و عملکرد میتوکندری را بهبود می‌بخشند. ترکیب این دو مداخله اثرات هم‌افزایی به همراه داشت که می‌تواند به کاهش تجمع چربی کبدی و بهبود سلامت متابولیک کمک کند. بنابراین، ترکیب تمرینات HIIT با رژیم روزه‌داری متناوب می‌تواند یک راهبرد مؤثر برای بهبود سلامت کبد و کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های کبدی باشد. با این حال، تحقیقات بیشتر در زمینه تأثیرات این ترکیب در افراد با شرایط مختلف نیاز است تا بتوان به نتایج قطعی‌تری در این زمینه دست یافت.

مقدمه

کبد به‌عنوان یکی از ارگان‌های اصلی در تنظیم متابولیسم انرژی، نقشی کلیدی در هموستاز گلوکز، لیپیدها و متابولیسم اسیدهای چرب ایفا می‌کند. اختلال در عملکرد میتوکندری، به‌عنوان مرکز تولید انرژی سلولی، از جمله عوامل اساسی در پاتوژنز بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) شناخته شده است که با افزایش استرس اکسیداتیو، کاهش β - اکسیداسیون اسیدهای چرب و تجمع چربی در سلول‌های کبدی همراه است (1, 2). پروتئین MCJ (Methylation-Controlled J Protein)، محصول ژن DNAJC15، به‌عنوان یک مهارکننده درون‌زاد کمپلکس I زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری شناخته می‌شود. افزایش بیان این پروتئین با کاهش تولید ATP، افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و افزایش حساسیت به استئاتوز کبدی ارتباط دارد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که حذف ژنتیکی MCJ در مدل‌های حیوانی موجب بهبود عملکرد میتوکندری، کاهش تجمع چربی در کبد و کاهش التهاب کبدی شده است (3, 4). در سال‌های اخیر، رژیم‌های روزه‌داری متناوب، به‌ویژه الگوی تغذیه با زمان محدود (Time-Restricted Feeding – TRF)، از طریق فعال‌سازی مسیرهای مولکولی کلیدی مانند $AMPK^1$ ، $SIRT1^2$ و $PGC-1\alpha^3$ موجب بهبود عملکرد میتوکندری، افزایش بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب و کاهش لیپوژنز در بافت کبد می‌شوند (5). فعال‌سازی $AMPK$ در پاسخ به کمبود انرژی ناشی از ناشتایی، موجب مهار مسیر mTOR و تحریک اتوفاژی در سلول‌های کبدی می‌شود؛ فرایندی که نقش مهمی در حذف میتوکندری‌های آسیب‌دیده و کاهش استرس اکسیداتیو دارد (6). همچنین $SIRT1$ ، به‌عنوان یک تنظیم‌کننده اپی‌ژنتیکی، با داسیتیل‌اسیون فاکتورهای رونویسی مرتبط با متابولیسم انرژی، مانند $PGC-1\alpha$ و $FOXO1$ ، عملکرد میتوکندری را تقویت می‌کند (7). این تغییرات می‌توانند با کاهش نیاز به مهار درونی تنفس میتوکندری، به کاهش بیان ژن MCJ (DNAJC15) منجر شوند (8).

از سوی دیگر، تمرینات ورزشی، به‌ویژه تمرینات تناوبی شدید (High-Intensity Interval Training – HIIT)، نیز تأثیرات مثبتی بر عملکرد میتوکندری و تنظیم متابولیسم انرژی داشته است. این مداخلات از طریق مسیرهای مولکولی مانند $AMPK$ ، $PGC-1\alpha$ ، و $SIRT1$ موجب بهبود بیوژنز میتوکندری، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، و کاهش استرس اکسیداتیو می‌شوند (5, 9, 10). این نوع تمرینات با افزایش نسبت AMP/ATP ، موجب فعال‌سازی $AMPK$ و تحریک β - اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شوند و می‌توانند از طریق تقویت ظرفیت تنفسی سلول، نیاز به مهار درونی تنفس را کاهش دهند (11). همچنین این نوع تمرینات موجب افزایش بیان $PGC-1\alpha$ شده که از

¹ AMP-activated protein kinase

² Silent information regulator sirtuin 1

³ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha



تنظیم‌کننده‌های کلیدی بیوژنز میتوکندری است و ممکن است از طریق تغییر الگوهای متیلاسیون پروموتور ژن MCJ، در کاهش بیان آن نقش داشته باشد (12). افزون بر این ممکن است از طریق تنظیم متیلاسیون پروموتور ژن MCJ (DNAC15) و تغییر بیان آن در سلول‌های کبدی عمل کنند. شواهد نشان داده‌اند که استرس‌های متابولیکی ناشی از ورزش، الگوهای اپی‌ژنتیکی ژن‌های متابولیکی را تغییر می‌دهند و این شامل ژن‌های تنظیم‌کننده میتوکندری نیز می‌شود (13). تمرینات تناوبی شدید در صورت کنترل‌شده بودن، می‌تواند سیستم آنتی‌اکسیدانی در کبد را تقویت کرده و تولید ROS را کاهش دهد. از آنجا که MCJ در شرایط افزایش استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد، این کاهش ROS ممکن است با کاهش القای MCJ همراه باشد (14).

بنابراین، ترکیب رژیم روزه‌داری متناوب و تمرینات HIIT می‌تواند آثار هم‌افزایی در پیشگیری از NAFLD ایجاد کند. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که این ترکیب به بهبود تحمل گلوکز، کاهش التهاب و بهبود ساختار میتوکندری کبدی منجر می‌شود (15). انتخاب دوره‌ی هشت‌هفته‌ای برای مداخله، بر اساس مطالعات پیشین صورت گرفته که نشان داده‌اند این مدت‌زمان برای بروز تغییرات معنادار در شاخص‌های متابولیکی و ساختاری کبد کافی است؛ در حالی که دوره‌های کوتاه‌تر فاقد اثرگذاری مطلوب بوده و دوره‌های طولانی‌تر ممکن است با کاهش پایداری نمونه‌ها همراه باشند (8، 16، 17). از آنجا که بیان MCJ یک نشانگر نوظهور در تنظیم تنفس میتوکندری محسوب می‌شود، بررسی اثر تمرینات HIIT و رژیم‌های روزه‌داری بر این پروتئین در بافت کبد، می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درباره مکانیسم‌های درگیر در تنظیم متابولیسم انرژی و پیشگیری از NAFLD فراهم کند. با توجه به کمبود مطالعات تجربی در این حوزه، به‌ویژه در مدل حیوانی استاندارد موش نر ویستار، انجام چنین تحقیقی ضرورت دارد.

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود. تعداد 19 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار 8 هفته‌ای با میانگین وزن 10 ± 280 گرم از انستیتو رازی تهران خریداری شدند و در قفس‌های پلی‌کربنات استاندارد نگهداری شدند. شرایط محیطی شامل دمای 1 ± 22.4 درجه سانتی‌گراد و رطوبت 4 ± 55 درصد، با چرخه تاریکی-روشنایی 12:12 معکوس بود. موش‌ها پس از یک هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه، به طور تصادفی به چهار 1. گروه کنترل، 2. گروه رژیم غذایی، 3. گروه تمرینات تناوبی شدید و 4. گروه تمرینات تناوبی شدید+رژیم غذایی تقسیم شدند. موش‌ها دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و تمامی مراقبت‌ها و اصول اخلاقی بر اساس راهنمای استفاده و مراقبت از موش‌های آزمایشگاهی رعایت شد.

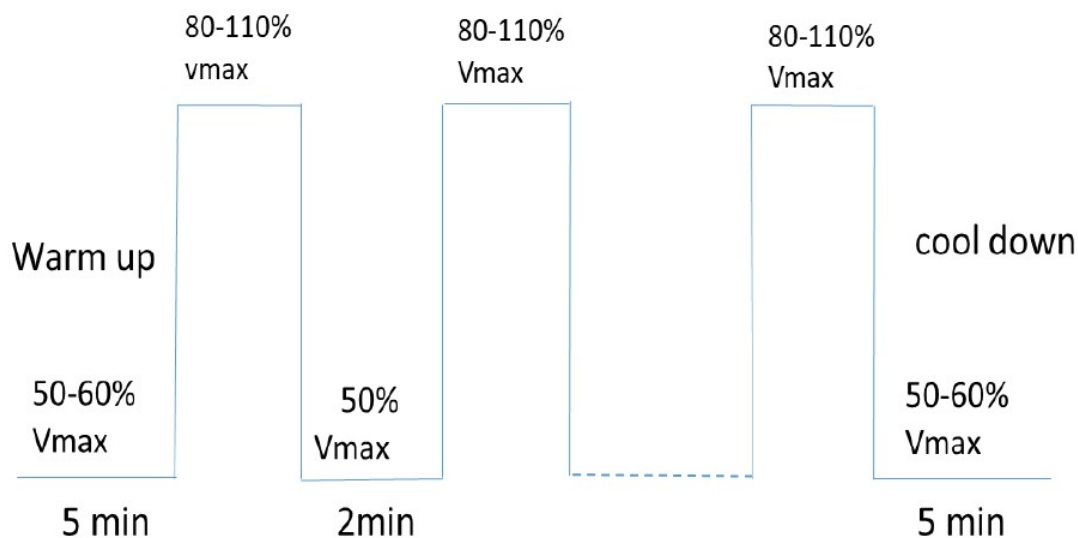
ارزیابی توان هوازی رت‌ها

در این پژوهش به منظور ارزیابی توان هوازی موش‌ها از پروتکل غیرمستقیم مشابه روش بدفورد و همکاران (1979) استفاده شد که توسط لیندرو و همکاران (2007) برای موش‌های نژاد ویستار استانداردسازی شده است (18، 19). این آزمون شامل 10 مرحله سه دقیقه‌ای است. سرعت در مرحله اول 5 متر بر دقیقه می‌باشد و باید در مراحل بعدی، 5 متر بر دقیقه به سرعت نوارگردان اضافه شود، در حالیکه در تمام مراحل شیب برابر صفر است در هر مرحله از آزمون که حیوان دیگر قادر به ادامه کار نبود سرعت در آن مرحله، معادل سرعت حیوان در نظر گرفته شد سرعت واماندگی به عنوان معیار حداکثر توان هوازی (VO_{2max}) در نظر گرفته شد و بر اساس سرعت واماندگی 1. گروه کنترل، 2. گروه رژیم غذایی، 3. گروه تمرینات تناوبی شدید و 4. گروه تمرینات تناوبی شدید+رژیم غذایی تقسیم شدند.

به منظور تطبیق با شدت‌های تمرینی، هر هفته آزمون واماندگی مجدداً انجام شد تا درصد VO_{2max} برای ادامه تمرینات تعیین شود.

پروتکل تمرین تناوبی

به منظور سازگاری با تمرینات تناوبی شدید، رت‌ها به مدت یک هفته هر روز به مدت 10 دقیقه با تردمیل تمرین کردند. پس از مرحله سازگاری، تمرینات تناوبی شدید به مدت 8 هفته اجرا شد. پروتکل HIIT شامل 5 جلسه دویدن در هفته بر روی تردمیل بود. پروتکل تمرین شامل 3 قسمت گرم کردن 5 (دقیقه)، تمرین شامل تکرارهای تناوبی 2 دقیقه ای (2 × 2) به همراه یک دوره بازیافت فعال 2 دقیقه ای بین هر تناوب و سرد کردن 5 (دقیقه)، می‌باشد. موش‌ها ابتدا باید با شدت 50 تا 60 درصد شدت بیشینه به مدت 5 دقیقه بر روی نوارگردان گرم کنند. تمرینات تناوبی شدید شامل ترکیب تکرارهای تناوبی با شدت بالا و پایین بود. تکرارها با شدت بالا شامل 2 دقیقه با شدت 80 در صد بیشینه در هفته اول، 90 در صد بیشینه در هفته دوم، 100 در صد بیشینه در هفته سوم و 110 در صد شدت بیشینه از ابتدای هفته چهارم تا پایان تمرین بود و تکرارها با شدت پایین (بازیافت) شامل 2 دقیقه با شدت 50 درصد بیشینه اجرا شد. پس از انجام آخرین تکرار با شدت بالا، رت‌ها به مدت 5 دقیقه با شدت 50 تا 60 درصد سرعت بیشینه سرد کردن را انجام دادند. تعداد تکرارهای تناوبی با شدت بالا با توجه به تعداد هفته‌های تمرینی تعیین شد. در صورتی که هفته اول دو تکرار با شدت بالا، هفته دوم چهار تکرار با شدت بالا، هفته سوم شش تکرار و از هفته چهارم به بعد شامل هشت تکرار با شدت بالا بود. از این رو زمان کل تمرین به طور میانگین در هفته اول 16 دقیقه، در هفته دوم 24 دقیقه، هفته سوم 32 دقیقه و از ابتدای هفته چهارم به بعد 40 دقیقه بود.



رژیم غذایی روزه داری

روزه‌داری متناوب (IF)¹ به‌عنوان یک راهکار نوین در کاهش وزن طی دهه اخیر مورد توجه قرار گرفته است (20). تغذیه با زمان محدود (TRF)² یکی از اشکال IF، پنجره زمانی مشخصی برای مصرف غذا در روز تعریف می‌کند. رایج‌ترین برنامه TRF، الگوی ۱۶:۸ است، به این معنا که حیوان ۱۶ ساعت در وضعیت ناشتایی و ۸ ساعت مجاز به تغذیه آزاد است (22). در مطالعه حاضر، رت‌ها از ساعت ۸ صبح (آغاز چرخه روشنایی) به مدت ۸ ساعت به غذای آزاد دسترسی داشتند و در ساعت ۱۶ غذای آنها برداشته شد. مقدار غذای مصرف‌شده نیز اندازه‌گیری گردید (10).

¹ Intermittent fasting

² Time-restricted feeding



روش‌های آزمایشگاهی

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از 16 ساعت ناشتا بودن، رت‌ها با تزریق درون‌صفافی ترکیبی از کتامین (50 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (5 میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. بلافاصله پس از بی‌هوشی، سر رت‌ها از بدن جدا شد و بافت کبد به سرعت استخراج گردید. بافت‌های کبدی در دمای 80- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند تا برای تحلیل‌های بعدی مورد استفاده قرار گیرند.

روش آنالیز

پس از نمونه‌گیری و استخراج بافت کبد از رت‌ها، نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایش در فریزر با دمای 80- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای بررسی بیان پروتئین MCJ، از روش ایمونوفلورسنت استفاده شد. لام‌ها در محلول TBS 1X قرار داده شدند و سپس مراحل مختلف شستشو و آماده‌سازی شامل اضافه کردن تریتون 0.3 درصد و سرم بز 10 درصد برای بلوک کردن واکنش‌های غیر اختصاصی انجام شد. پس از آماده‌سازی، آنتی‌بادی‌های اولیه و ثانویه به نمونه‌ها اضافه شدند و در نهایت برای مشاهده و تحلیل نتایج، از میکروسکوپ فلورسنت استفاده گردید.

روش ایمونوفلورسنت و تحلیل پروتئین

برای بررسی بیان پروتئین MCJ در بافت کبد رت‌ها، پس از آماده‌سازی نمونه‌ها به روش ایمونوفلورسنت، آنتی‌بادی اولیه با رقت 1 به 100 به مدت 24 ساعت در دمای 2 تا 8 درجه سانتی‌گراد بر روی نمونه‌ها قرار گرفت. پس از شستشو با PBS، آنتی‌بادی ثانویه با رقت 1 به 150 اضافه شد و نمونه‌ها به مدت 1 ساعت و 30 دقیقه در انکوباتور با دمای 37 درجه سانتی‌گراد در تاریکی نگهداری شدند. در نهایت، برای مشاهده بیان پروتئین MCJ، نمونه‌ها با محلول DAPI رنگ‌آمیزی و با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت بررسی شدند.

خواندن و تحلیل نتایج ایمونوفلورسنت

پس از تکمیل مراحل ایمونوفلورسنت و آماده‌سازی نمونه‌ها، غلظت پروتئین MCJ با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت و تحلیل تصاویر گرفته شده اندازه‌گیری شد. بافت‌های کبدی رنگ‌آمیزی شده با DAPI و آنتی‌بادی‌های فلورسنت مورد بررسی قرار گرفتند تا شدت فلورسانس مربوط به پروتئین MCJ در بافت مشخص شود. تصاویر به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار تحلیل تصویر برای تعیین میزان بیان پروتئین MCJ و مقایسه نتایج بین گروه‌های مختلف تحلیل گردیدند.

روش آزمایشگاه

غلظت پروتئین MCJ در بافت کبد با استفاده از روش ایمونوفلورسنت و میکروسکوپ فلورسنت اندازه‌گیری شد. ابتداء، نمونه‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های اولیه و ثانویه فلورسانت رنگ‌آمیزی شدند. سپس تصاویر فلورسنت با استفاده از میکروسکوپ Olympus گرفته شد و شدت فلورسانس پروتئین MCJ با استفاده از نرم‌افزار تحلیل تصویر مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان بیان پروتئین MCJ بر اساس شدت فلورسانس و مقایسه با کنترل‌ها تحلیل شد.

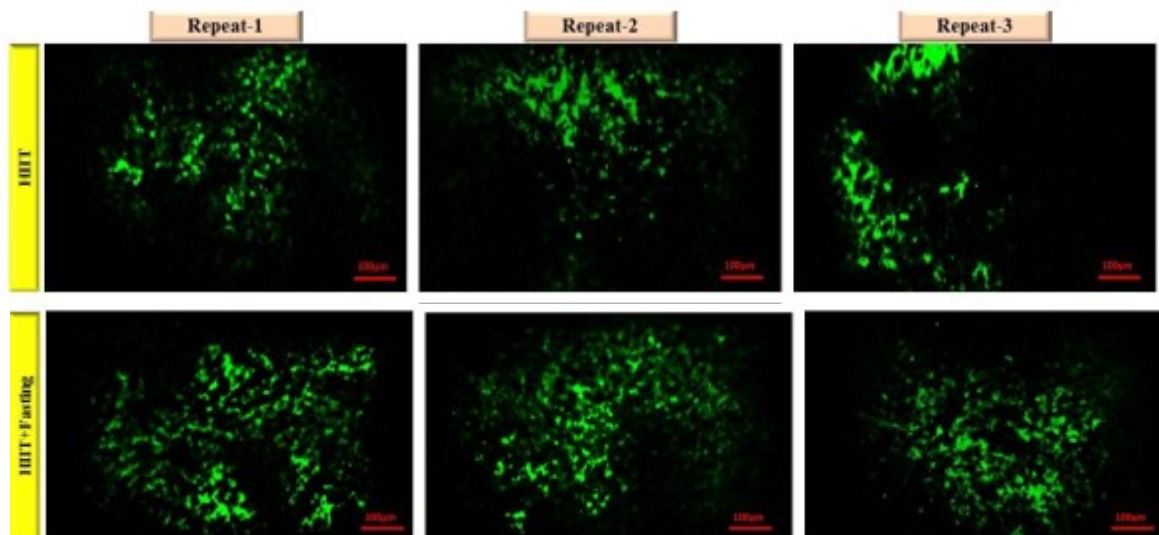
یافته‌ها

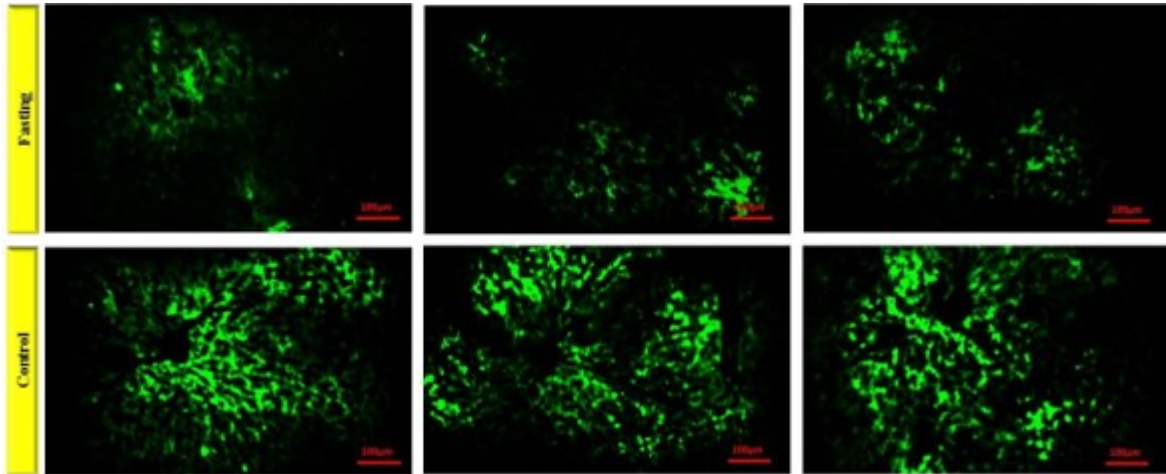
تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار IBM SPSS نسخه 22.0 انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار (SD) گزارش شدند. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. برای مقایسه گروه‌ها، آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون پس‌هنگامی توکی به کار رفت. سطح معناداری کمتر از 0.05 در نظر گرفته شد. جدول 1. شامل ویژگی‌های وزن، مسافت طی‌شده، میزان غذای مصرفی و میزان پروتئین MCJ بین گروه‌های مختلف می‌باشد (میانگین \pm انحراف معیار)

جدول 1. میانگین \pm انحراف معیار ویژگی‌های وزن، مسافت طی شده، میزان غذای مصرفی و میزان پروتئین MCJ بین گروه‌های مختلف

Groups Variables	HIIT	HIIT + Fasting	Fasting	Control	<i>p</i> value
Weight (g)	290.26 \pm 24.64	253.09 \pm 19.56	254.13 \pm 10.43	313.05 \pm 33.13	<.001
Distance (m)	706.23 \pm .00	687.48 \pm 60.11	-	-	.768 ^{NS}
Diet (Kcal)	17.05 \pm 1.18	21.73 \pm 1.81	26.32 \pm 3.97	23.35 \pm 7.25	.005
MCJ P (%)	41.03 \pm 2.65	33.32 \pm 2.72	25.75 \pm 1.48	47.53 \pm 2.41	<.001

بر اساس تحلیل ANOVA، نتایج نشان می‌دهد که ترکیب تمرینات تناوبی شدید و رژیم غذایی فست تأثیر معناداری بر میزان پروتئین MCJ کبدی دارد ($P < 0.001$). شکل 1 نمونه‌ای از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی را نشان می‌دهد که بیان پروتئین MCJ را در بافت کبدی رت‌های ویستار نمایش می‌دهد. در این نوع تحلیل، نواحی سبز رنگ نشان‌دهنده محل‌های بیان پروتئین MCJ هستند. شدت و وسعت بیشتر نور سبز به معنی سطح بالاتر بیان این پروتئین در آن نواحی است. در مقابل، کاهش بیان MCJ با سیگنال‌های سبز کم‌رنگ‌تر و پراکنده‌تر نمایان می‌شود.





شکل 1 نمونه‌ای از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی

بحث

در این پژوهش، اثرات ۸ هفته تمرینات تناوبی شدید و رژیم روزه‌داری متناوب بر میزان پروتئین MCJ کبدی در موش‌های نر ویستار بررسی شد. پروتئین MCJ به عنوان یک تنظیم‌کننده منفی در عملکرد میتوکندری شناخته می‌شود که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم انرژی در کبد ایفا می‌کند. در این راستا، هر گونه تغییر در سطح این پروتئین می‌تواند بر عملکرد میتوکندری و در نهایت سلامت متابولیک بدن تأثیرگذار باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو مداخله تمرینات تناوبی شدید و رژیم روزه‌داری متناوب به طور معناداری میزان پروتئین MCJ کبدی را کاهش دادند. جالب‌تر اینکه ترکیب این دو مداخله اثرات هم‌افزایی بر کاهش پروتئین MCJ داشت که می‌تواند به بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش تجمع چربی در کبد منجر شود.

تمرینات تناوبی با شدت بالا از طریق فعال‌سازی هم‌زمان مسیرهای مولکولی متعددی مانند AMPK، PGC-1 α و SIRT1 می‌توانند تأثیرات هم‌پوشانیده‌ای بر بیوژنز میتوکندری، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و کاهش استرس اکسیداتیو داشته باشند. طی یک جلسه HIIT، افزایش ناگهانی AMP/ATP، Ca²⁺ و ROS باعث فعال‌سازی AMPK و CaMKII می‌شود که این کینازها PGC-1 α را فسفریله می‌کنند و بیان آن را افزایش می‌دهند، بنابراین ژن‌های مرتبط با ساخت میتوکندری مانند NRF و TFAM پروموتور می‌شوند (23، 24). به علاوه، AMPK فعال‌شده، آنزیم ACC را در مسیر اکسیداسیون اسیدهای چرب مهار کرده و واردات اسیدهای چرب به میتوکندری را افزایش می‌دهد. هم‌زمان، تمرینات سطوح SIRT1 را بالا می‌برد؛ SIRT1 طی یک مسیر مشتق‌شده از AMPK باعث دئ‌استیل‌اسیون و فعال‌سازی PGC-1 α می‌شود و توان اکسیداتیو میتوکندریایی را تقویت می‌کند (25). تحقیقات متعدد انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که HIIT منجر به دو برابر شدن بیان mRNA و افزایش تدریجی پروتئین PGC-1 α ، همراه با افزایش SIRT1 و اجزای ETC نظیر سیتوکروم C می‌شود (26). در نهایت، اتصال این مسیرهای مولکولی موجب افزایش تعداد و عملکرد میتوکندری‌ها، بالا رفتن ظرفیت اکسیداسیون چربی و کاهش تولید ROS می‌شود، چرا که شبکه آنتی‌اکسیدانی قوی‌تری ایجاد می‌گردد (27) که همه این‌ها هم‌زمان به بهبود کارایی سلولی و کاهش استرس اکسیداتیو و در نهایت پیشگیری از ابتلا به کبد چرب غیرالکلی منتهی می‌شود. در این میان، پروتئین MCJ که به‌عنوان یک مهارکننده اندوژن کمپلکس I زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری شناخته می‌شود، به‌طور قابل‌توجهی در بیماری‌های متابولیک از جمله NAFLD افزایش می‌یابد. همسو با نتایج ما، مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که سرکوب MCJ می‌تواند با افزایش فعالیت کمپلکس I و تشکیل سوپرکمپلکس‌های تنفسی، باعث بهبود بازدهی تنفسی، افزایش β -اکسیداسیون و کاهش بار لیپیدی کبد شود. این اثرات،



به‌ویژه در زمانی که با فعال‌سازی مسیر AMPK-SIRT1 هم‌راستا شوند، می‌توانند از طریق کاهش لیپوژنز وابسته به mTOR و افزایش نسبت $NAD^+/NADH$ ، هم‌افزایی قابل‌توجهی در مهار پاتوژنز NAFLD ایجاد کنند (28). همچنین به طور خاص، پژوهش‌هایی مانند Li و همکاران (2022) و Zhang و همکاران (2021) نشان داده‌اند که HIIT می‌تواند به کاهش چربی کبدی و بهبود عملکرد میتوکندری کمک کند، که این امر بر اساس بهبود وضعیت متابولیک کلی بدن استوار است (29). در ادامه این یافته‌ها با نتایج مطالعات اخیر هم‌خوانی دارند که نشان می‌دهند تمرینات تناوبی شدید می‌تواند عملکرد میتوکندری را بهبود بخشد و کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو در کبد را به همراه داشته باشد و موجب کاهش تجمع چربی در کبد شود (30، 31).

با این حال، برخی مطالعات یافته‌های متناقضی گزارش کرده‌اند. برای مثال، در موش‌هایی با مهار فعالیت AMPK از طریق جهش در ACC یا حذف زیرواحد های AMPK α 1/2، تمرینات HIIT نتوانستند به‌طور مؤثری سطح چربی کبد را کاهش دهند، اگرچه حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز بهبود یافت (32). این یافته‌ها نشان می‌دهند که اثرات متابولیکی HIIT می‌تواند تا حدی مستقل از مسیر AMPK-ACC نیز اعمال شود یا به تنظیمات اختصاصی بافت وابسته باشد (31). در ادامه، Liao و همکاران (2020) نشان داده‌اند که ورزش هوازی به تنهایی، بدون کاهش وزن قابل توجه، تأثیر معناداری بر بهبود وضعیت کبد نداشته است (33). از سوی دیگر، تنظیم فعالیت SIRT1 نیز تحت تأثیر عوامل پیچیده‌ای نظیر O-GlcNAcylation یا وضعیت تغذیه‌ای قرار می‌گیرد که ممکن است اثربخشی این مسیر را در شرایط پاتولوژیک محدود سازد.

رژیم روزه‌داری متناوب به عنوان یک راهبرد تغذیه‌ای نوین شناخته می‌شود که در سال‌های اخیر توجه زیادی به آن جلب شده است. این رژیم با محدود کردن زمان مصرف غذا و افزایش فاصله بین وعده‌های غذایی، به عنوان یک روش مؤثر برای تحریک فرآیندهای سلولی مانند اتوفاجی عمل می‌کند. اتوفاجی یک فرآیند پاکسازی است که به بهبود عملکرد میتوکندری کمک می‌کند. نتایج این تحقیق نشان داد که رژیم روزه‌داری متناوب به کاهش پروتئین MCJ در کبد منجر شد، که بهبود عملکرد میتوکندری و متابولیسم انرژی را در پی داشت. این یافته‌ها با مطالعات پیشین هم‌راستا هستند که نشان می‌دهند رژیم روزه‌داری متناوب می‌تواند به کاهش چربی کبدی، بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش التهاب کمک کند (34). به طور خاص، روزه‌داری متناوب می‌تواند به کاهش تجمع چربی کبدی و بهبود حساسیت به انسولین کمک کند که این امر موجب بهبود متابولیسم انرژی در کبد می‌شود (35).

ترکیب تمرینات تناوبی شدید و رژیم روزه‌داری متناوب در این مطالعه اثرات هم‌افزایی بر کاهش پروتئین MCJ در کبد داشت. این ترکیب می‌تواند به بهبود کارایی میتوکندری، کاهش چربی کبدی و بهبود وضعیت متابولیکی در کبد کمک کند. این نتایج مشابه تحقیقات پیشین است که ترکیب ورزش و رژیم‌های تغذیه‌ای خاص را به عنوان یک استراتژی مؤثر برای بهبود سلامت متابولیک کبد و کاهش عوامل خطر بیماری‌های کبدی پیشنهاد کرده‌اند (36). پژوهش‌های اخیر مانند Tang و همکاران (2022) و Guo و همکاران (2021) نیز نشان داده‌اند که ترکیب ورزش و رژیم‌های تغذیه‌ای می‌تواند به کاهش چربی کبدی و بهبود عملکرد کبد کمک کند (37). این مطالعات تأکید دارند که چنین ترکیبی می‌تواند اثرات مثبت زیادی بر سلامت کبد داشته باشد و به کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های کبدی کمک کند.

این تفاوت‌ها می‌توانند ناشی از پروتکل‌های متفاوت تمرینی و تغذیه‌ای، مدت زمان مداخله، ویژگی‌های مختلف نمونه‌ها و شرایط فیزیولوژیکی متفاوت افراد باشند، که نیازمند تحقیقات بیشتر برای درک بهتر این تفاوت‌هاست.

با توجه به نتایج این پژوهش، می‌توان گفت که طراحی مطالعه حاضر از چند جهت دارای نقاط قوت قابل‌توجهی بوده است. استفاده از مدل حیوانی استاندارد، تمرکز بر یک هدف مولکولی مشخص پروتئین MCJ و تحلیل مسیرهای سیگنالی



مرتبط با عملکرد میتوکندری، به دقت علمی یافته‌ها افزوده است. همچنین، بررسی هم‌زمان تأثیر دو مداخله مؤثر، یعنی تمرینات تناوبی شدید و رژیم روزه‌داری متناوب، نه تنها رویکردی نوآورانه دارد بلکه به روشن شدن اثرات هم‌افزایی آن‌ها کمک کرده است. با این حال، این مطالعه همانند بسیاری از پژوهش‌های تجربی دارای محدودیت‌هایی نیز بوده است به عنوان مثال محدود بودن جامعه نمونه به موش‌های نر، یکی از این محدودیت‌هاست که امکان تعمیم نتایج به جنس ماده را محدود می‌کند. همچنین، مدت زمان نسبتاً کوتاه مداخله (هشت هفته) برای ارزیابی تغییرات بلندمدت در عملکرد متابولیسمی ممکن است کافی نباشد. از طرفی، تمرکز صرف بر شاخص‌های مولکولی بدون در نظر گرفتن ارزیابی‌های بالینی، رفتاری یا ترکیب بدنی، تصویری ناقص از تأثیرات کاربردی این مداخلات ارائه می‌دهد. در نهایت، نبود تنوع در شدت و الگوی تمرین یا نوع رژیم غذایی مورد استفاده، می‌تواند مانع از بررسی دقیق‌تر دوز پاسخ در این زمینه شود. با توجه به این ملاحظات، پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آینده، از مدل‌های حیوانی متنوع‌تر شامل هر دو جنس استفاده شود و مدت زمان مداخله افزایش یابد تا پایداری نتایج بهتر بررسی گردد. همچنین، مطالعات آینده می‌توانند با به‌کارگیری انواع مختلف پروتکل‌های تمرینی و تغذیه‌ای، به بررسی بهینه‌ترین ترکیب مداخلات برای بهبود عملکرد میتوکندری و سلامت کبدی بپردازند. استفاده از آزمون‌های عملکردی، رفتاری و بیوشیمیایی گسترده‌تر نیز می‌تواند به شناخت بهتر از تأثیرات این مداخلات در سطح کل‌بدن کمک کند. بررسی اثرات احتمالی این مداخلات بر سایر بافت‌ها از جمله عضله اسکلتی یا بافت چربی نیز می‌تواند دید جامع‌تری نسبت به مکانیزم‌های درگیر فراهم سازد.

نتیجه‌گیری کلی و پیام مقاله

نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو مداخله تمرینات **HIIT** و رژیم روزه‌داری متناوب به طور مؤثر پروتئین **MCJ** کبدی را کاهش داده و عملکرد میتوکندری را بهبود می‌بخشند. ترکیب این دو مداخله اثرات هم‌افزایی به همراه داشت که می‌تواند به کاهش تجمع چربی کبدی و بهبود سلامت متابولیک کمک کند. بنابراین، ترکیب تمرینات **HIIT** با رژیم روزه‌داری متناوب می‌تواند یک راهبرد مؤثر برای بهبود سلامت کبد و کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های کبدی باشد. با این حال، تحقیقات بیشتر در زمینه تأثیرات این ترکیب در افراد با شرایط مختلف نیاز است تا بتوان به نتایج قطعی‌تری در این زمینه دست یافت.

محدودیت‌ها

پیشنهاد برای مطالعات آتی

ملاحظات اخلاقی

رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی

این پژوهش برگرفته شده از پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد است و در کمیته پژوهشی دانشگاه بین الملل امام خمینی به تایید رسیده است.

منابع مالی

هیچ حمایت مالی برای انجام این تحقیق نشده است.

مشارکت نویسندگان

این پژوهش برگرفته از ایده خانم رها رسول نیا و همچنین مراحل اجرا توسط خانم دکتر خدیجه ایران‌دوست و خانم رها رسول نیا می‌باشد. همچنین ویراستاری پژوهش با همکاری تمام نویسندگان اجرا شد.

تعارض منافع

این طرح تعارض منافع ندارد.

تقدیر و تشکر

با تشکر از تمامی افرادی که به نحوی ما را در اجرای این پژوهش یاری رساندند.

References

1. Mirzaali o'g'li AJ, Begzod o'g'li MM, Eminjon o'g'li SX, Ravshan o'g'li SA. Liver Anatomy, Histology And Physiology. Intellectual Education Technological Solutions And Innovative Digital Tools. 2022;1(11):8-11. [[10.47895/amp.v59i6.7687](https://doi.org/10.47895/amp.v59i6.7687)]
2. Chouchani ET, Kazak L, Spiegelman BM. Mitochondrial reactive oxygen species and adipose tissue thermogenesis: Bridging physiology and mechanisms. Journal of Biological Chemistry. 2017;292(41):16810-6. [<https://doi.org/10.1074/jbc.R117.789628>]
3. Ma X, Huang T, Chen X, Li Q, Liao M, Fu L, et al. Molecular mechanisms in liver repair and regeneration: from physiology to therapeutics. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2025;10(1):63. [<https://doi.org/10.3390/antiox14080944>]
4. Cogliati S, Cabrera-Alarcón JL, Enriquez JA. Regulation and functional role of the electron transport chain supercomplexes. Biochemical Society Transactions. 2021;49(6):2655-68. [<https://doi.org/10.1042/BST20210460>]
5. Chaix A, Lin T, Le HD, Chang MW, Panda S. Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock. Cell metabolism. 2019;29(2):303-19. e4. [[10.1016/j.cmet.2018.08.004](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.004)]
6. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. Nature reviews Molecular cell biology. 2018;19(2):121-35. [doi.org/10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.379.3]
7. Feige JN, Auwerx J. Transcriptional targets of sirtuins in the coordination of mammalian physiology. Current opinion in cell biology. 2008;20(3):303-9. [doi.org/10.1016/j.ceb.2008.03.012]
8. Li Y, Xu Y-J, Tan CP, Liu Y. Sinapine improves LPS-induced oxidative stress in hepatocytes by down-regulating MCF protein expression. Life Sciences. 2022;306:120828. [doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120828]
9. Wang Y, Guo Y, Xu Y, Wang W, Zhuang S, Wang R, et al. HIIT ameliorates inflammation and lipid metabolism by regulating macrophage polarization and mitochondrial dynamics in the liver of type 2 diabetes mellitus mice. Metabolites. 2022;13(1):14. [doi.org/10.3390/metabo13010014]
10. Patterson RE, Laughlin GA, Sears DD, LaCroix AZ, Marinac C, Gallo LC, et al. Intermittent fasting and human metabolic health. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2015;115(8):1203. [[1038/s41598-019-53185-3](https://doi.org/10.1038/s41598-019-53185-3)]
11. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. Nature reviews Molecular cell biology. 2012;13(4):251-62. [[10.1038/nrm3311](https://doi.org/10.1038/nrm3311)]
12. Tabari E, Mohebbi H. The effects of high and moderate intensity interval training on skeletal muscle of TFAM and NRF1 in type 2 diabetic male rats. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2022;10(21):8-18. [[10.22077/jpsbs.2020.3640.1579](https://doi.org/10.22077/jpsbs.2020.3640.1579)]
13. Barres R, Yan J, Egan B, Treebak JT, Rasmussen M, Fritz T, et al. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. Cell metabolism. 2012;15(3):405-11. [[10.1016/j.cmet.2012.01.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.001)]
14. Trewin AJ, Berry BJ, Wojtovich AP. Exercise and mitochondrial dynamics: keeping in shape with ROS and AMPK. Antioxidants. 2018;7(1):7. [doi.org/10.3390/antiox7010007]
15. Abdelbasset W, Badr N, Elsayed SH, MOHAMED MA. Outcomes of resisted exercise on serum liver transaminases in hepatic patients with diabetes. Med J Cairo Univ. 2014;82:9-16. [doi.org/10.1155/2020/1923575]
16. Akhavan M, Jayervand H, Safarzadeh S, Hooman F, Farashbandi A. The Impact of Perceived Stress and Parent-Child Relationship on the Quality of Life of Adolescents with Skin Diseases. Jundishapur Journal of Health Sciences. 2025;17(2). [doi.org/10.5812/jjhs-156960]
17. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. Nature communications. 2020;11(1):102. [[10.1038/s41467-019-13668-3](https://doi.org/10.1038/s41467-019-13668-3)]

18. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *Journal of Applied Physiology*. 1979;47(6):1278-83. [doi.org/10.1152/jappl.1979.47.6.1278]
19. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, MANHAS-DE-CASTRO R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2007;21(3):751-6. [[10.1519/R-20155.1](https://doi.org/10.1519/R-20155.1)]
20. Arnason TG, Bowen MW, Mansell KD. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World journal of diabetes*. 2017;8(4):154. [[10.4239/wjd.v8.i4.154](https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i4.154)]
21. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing research reviews*. 2017;39:46-58. [doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005][[Get rights and content](#)]
22. Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, Paoli A, Bane AA, La Bounty PM, et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *European journal of sport science*. 2017;17(2):200-7. [doi.org/10.1080/17461391.2016.1223173]
23. Dong Y-Z, Li L, Espe M, Lu K-L, Rahimnejad S. Hydroxytyrosol attenuates hepatic fat accumulation via activating mitochondrial biogenesis and autophagy through the AMPK pathway. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2020;68(35):9377-86. [doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03310]
24. Alavi, Yaser S, Mirdar, Shadmehr. Comparison of eight weeks of high-intensity interval training and blood flow restriction on mitochondrial biogenesis and angiogenesis indices of the vastus lateralis muscle in male runners. *Bimonthly Scientific-Research Journal of Rehabilitation Medicine*. 2021;10(3):424-35. [[10.32598/sjrm.10.3.4](https://doi.org/10.32598/sjrm.10.3.4)] [In Persian]
25. Bakhtiari, Gaini, Choubineh, Kurdi, Hedayati. The effect of 12 weeks of high-intensity interval training on the expression of PGC-1 α , SIRT1 ER α proteins in aged rats. *Applied Health Studies in Exercise Physiology*. 2018;5(2):95-102. [[10.22049/jassp.2019.26555.1223](https://doi.org/10.22049/jassp.2019.26555.1223)][In Persian]
26. Vargas-Ortiz K, Pérez-Vázquez V, Macías-Cervantes MH. Exercise and sirtuins: a way to mitochondrial health in skeletal muscle. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(11):2717. [doi.org/10.3390/ijms20112717]
27. Varghese B, Chianese U, Capasso L, Sian V, Bontempo P, Conte M, et al. SIRT1 activation promotes energy homeostasis and reprograms liver cancer metabolism. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):627. [[10.1186/s12967-023-04440-9](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04440-9)]
28. Li H, Dun Y, Zhang W, You B, Liu Y, Fu S, et al. Exercise improves lipid droplet metabolism disorder through activation of AMPK-mediated lipophagy in NAFLD. *Life sciences*. 2021;273:119314. [doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119314]
29. Yang H, Wang D, Guo R, Xie M, Zang Y, Wang Y, et al. Rapid report of the 8 January 2022 MS 6.9 Menyuan earthquake, Qinghai, China. *Earthquake Research Advances*. 2022;2(1):100113. [doi.org/10.1016/j.eqrea.2022.100113]
30. Laursen P, Buchheit M. Science and application of high-intensity interval training: Human kinetics; 2019. [[LINK](#)]
31. Khalafi M, Symonds ME. The impact of high intensity interval training on liver fat content in overweight or obese adults: A meta-analysis. *Physiology & Behavior*. 2021;236:113416. [doi.org/10.1016/j]
32. Marcinko K, Sikkema SR, Samaan MC, Kemp BE, Fullerton MD, Steinberg GR. High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. *Molecular metabolism*. 2015;4(12):903-15. [doi.org/10.1016/j.molmet.2015.09.006]
33. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(6):1320. [[doi: 10.3201/eid2606.200239](https://doi.org/10.3201/eid2606.200239)]
34. Fleischer JG, Das SK, Bhapkar M, Manoogian EN, Panda S. Associations between the timing of eating and weight-loss in calorically restricted healthy adults: findings from the CALERIE study. *Experimental gerontology*. 2022;165:111837. [doi.org/10.1016/j.exger.2022.111837]
35. Gabel K, Varady KA. Current research: effect of time restricted eating on weight and cardiometabolic health. *The Journal of physiology*. 2022;600(6):1313-26. [doi.org/10.1113/JP280542]

36. de Castro-de-Paiva P, de Souza Marinho T, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Intermittent fasting, high-intensity interval training, or a combination of both have beneficial effects in obese mice with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2022;104:108997. [doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.108997]
37. Qu L, Yi Z, Shen Y, Lin L, Chen F, Xu Y, et al. Circular RNA vaccines against SARS-CoV-2 and emerging variants. *Cell*. 2022;185(10):1728-44. e16. [doi.org/10.1101/2021.03.16.435594]