Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2020 ;Vol.44; No.3

Interaction Effect of High Interval and Low Intensity Continuous Trainings with Crocin on the Expressions of PGC-1a and UCP1 in Heart Tissue of Male Diabetic Rats

Maryam Alaie[1], Abbas Ali Gaeini[2], Reza Nouri1[*], Siroos Chobineh[2]

1. Department of Exercise Physiology, Kish International Campus

2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences

(Received: 2019/07/16 Accept: 2019/10/5)

Abstract

Background: *Diabetes is a form of metabolic disease whose sufferers are constantly exposed to cardiovascular diseases. Exercise training and diet are two important factors in managing this disease. Thus, the aim of the present study was to investigate the interactive effect of high intensity interval and low intensity continuous trainings and Crocin on the expressions of PGC1-α and UCP1 genes in heart tissue of diabetic rats.*

Materials and Methods: *In the present experimental study, 56 diabetic male rats (induced by high-fat diet and injections Stz) were divided into seven groups: 1) High Intensity Interval training, 2) High Intensity Interval training and Crocin consumption, 3) Low Intensity Continuous Trainings, 4) Low Intensity Continuous Trainings and Crocin consumption, 5) Sham, 6) Crocin consumption, and 7) Control. Both High Intensity Interval and Low Intensity Continuous training groups were trained on the treadmill 3 sessions per week for 8 weeks, respectively, with the intensities of 80 to 85 and 50 to 55 percent of maximum running speed on rodent treadmill; Crocin consumption group received 25 mg/kg Crocin per day for 8 weeks. The data were analyzed running Paired sample t-test, two-way ANOVA, and Bonferron's post hoc tests ($p \leq 0.05$).*

Results: *Training ($p = 0.001$) and crocin consumption ($p = 0.001$) significantly increased the expressions of PGC1-α and UCP1. Also, training with crocin consumption was found to have interactive effects on increasing the expressions of PGC1-α ($p = 0.001$) and UCP1 ($p = 0.001$) and high intensity interval and low intensity continuous trainings have the same effects on the increase of UCP1 expression ($p = 0.02$).*

Conclusion: *It seems that high intensity interval and low intensity continuous training with Crocin consumption had interactive effects on the improvement of PGC1-α and UCP1 gene expression levels in heart tissue of diabetic rats.*

Keywords: *Training, Crocin; Diabetes; Heart Tissue; Mitochondrial Biogenesis*

**Corresponding author: Reza Nouri*

Email:nuri_r7@ut.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ٤٤، شماره ٣، ١٣٩٩، صفحات ٤٢٣ تا ٤٢٩

اثر تعاملی تمرین‌های تناوبی خیلی شدید و تداومی کم شدت و مصرف کروسین بر بیان ژن‌های PGC-1α و UCP1 بافت قلب رت‌های نر دیابتی

مریم علایی[1]، عباسعلی گائینی[2]، رضا نوری[1*]، سیروس چوبینه[2]

۱- گروه فیزیولوژی ورزش، پردیس بین‌المللی کیش، دانشگاه تهران
۲- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تهران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۴/۲۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۷/۱۳

چکیده:

سابقه و هدف: دیابت نوعی بیماری سوخت‌وسازی است که مبتلایان به آن همواره در معرض ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی هستند. با توجه به اینکه فعالیت ورزشی و رژیم غذایی دو عامل مهم در مدیریت این بیماری است، هدف پژوهش حاضر، تعیین اثر تعاملی تمرین‌های تناوبی خیلی شدید و تداومی کم شدت و مصرف کروسین بر بیان ژن‌های *PGC-1α* و *UCP1* بافت قلب رت‌های دیابتی است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۵۶ سر رت نر دیابتی (القا شده با رژیم غذایی پرچرب و تزریق استروپتوزتوسین) انتخاب و در هفت گروه هشت سری ۱) تمرین تناوبی خیلی شدید، ۲) تمرین تناوبی خیلی شدید و مصرف کروسین، ۳) تمرین تداومی کم شدت، ۴) تمرین تداومی کم شدت و مصرف کروسین، ۵) شم، ۶) مصرف کروسین و ۷) کنترل تقسیم شدند. گروه‌های تمرین تناوبی خیلی شدید و تداومی کم شدت به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته به ترتیب با شدت ۸۰ تا ۸۵ و ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن به تمرین روی نوارگردان ویژه جوندگان پرداختند و گروه‌های مصرف کروسین به مدت هشت هفته روزانه ۲۵ *mg/kg* کروسین را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های *t* همبسته، تحلیل واریانس دوراهه و آزمون تعقیبی بونفرونی انجام شد($p<۰/۰۵$).

یافته‌ها: تمرین تناوبی خیلی شدید و تداومی کم شدت ($p=۰/۰۰۱$) و مصرف کروسین ($p=۰/۰۰۱$) اثر معناداری بر افزایش بیان ژنی *αPGC-1* و *UCP1* داشت. همچنین تمرین همراه با مصرف کروسین دارای آثار تعاملی در افزایش بیان ژنی *αPGC-1* ($p=۰/۰۰۱$) و *UCP1* ($p=۰/۰۰۱$) بود و تمرین تناوبی خیلی شدید و تداومی کم شدت آثار یکسانی بر افزایش بیان ژنی *UCP1* دارند($p=۰/۰۲$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین‌های خیلی شدید و تداومی کم شدت همراه با مصرف کروسین دارای آثار تعاملی در بهبود مقادیر بیان ژنی *PGC-1α* و *UCP1* در بافت قلب رت‌های دیابتی هستند.

واژگان کلیدی: تمرین، کروسین، دیابت، بافت قلب، بیوژنز میتوکندریایی

مقدمه:

دیابت، به دلیل کمبود یا کاهش عملکرد انسولین، سبب افزایش میزان گلوکز خون و اختلال‌های متابولیک می‌شود(۱). شیوع دیابت در ۵۰ سال گذشته در دنیا پنج برابر شده و امروز حدود ۲۸۵ میلیون نفر به این بیماری مبتلا هستند(۲). این آمار در سال ۲۰۲۵ به حدود ۳۲۰ میلیون نفر در جهان خواهد رسید(۱). به نظر می‌رسد حساسیت ژنتیکی نقش حیاتی در سبب‌شناسی و ظهور دیابت داشته باشد(۳). از جمله آثار مهم چاقی، انباشت چربی در عضله قلب است که پیامد آن بزرگی عضله قلب و کاردیومیوپاتی است(۴). عضله اسکلتی اغلب آثار خود را با تغییرهای ایجاد شده در مقادیر PGC- ۱ α و عوامل ترشحی خود یعنی مایوکاین‌ها ایجاد می‌کند(۵). PGC- ۱ α علاوه بر کنترل محتوای میتوکندری، در روند تشکیل بافت چربی قهوه‌ای (BAT) دخالت دارد(۶). گرمازایی غیر لرزشی مهم‌ترین عملکرد چربی قهوه‌ای است. این عملکرد به واسطه پروتئین‌های جداکننده (UCPs) تنظیم می‌شود که در غشای داخلی میتوکندری قرار گرفته‌اند که به جداسازی زنجیره انتقال الکترون از تولید انرژی و در نتیجه آزاد شدن انرژی پتانسیل به صورت گرما منجر می‌شود(۷). UCP۱ در غشای داخلی میتوکندری سلول‌های چربی قهوه‌ای، شبه قهوه‌ای و زیر پوستی دیده شده است. این پروتئین، کانالی را تشکیل می‌دهد که سبب نشت پروتون از غشای داخلی میتوکندری در چرخه انتقال اکسیژن می‌شود، در نتیجه به دفع انرژی به صورت گرما می‌انجامد. از این‌رو پژوهشگران افزایش فعالیت این پروتئین را برای کاهش عوارض چاقی مفید می‌دانند(۸). از طرفی، کاهش بیان PGC- ۱ α در اختلال‌های مختلف قلبی گزارش شده است که به تغییر متابولیسم از اکسایشی به گلیکولیز مرتبط است. برعکس، بیان بیش از حد آن در قلب نیز به اختلال در عملکرد قلب منجر میشود که این با بیوژنز میتوکندریایی کنترل نشده، از دست دادن ساختار سارکومر و کاردیومیوپاتی انسداد یافته همراه است(۹). بنابراین، کاهش PGC- ۱ α به

نویسنده مسئول: پونه دهقان
پست الکترونیک: *p.dehghan@sbmu.ac.ir*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

عنوان یک عامل درون سلولی می تواند به عنوان یک عامل خطر مشکلات قلبی مطرح باشد. در دهه گذشته، پژوهشگران در کنار مداخله‌های دارویی، به بررسی اثر سایر مداخله‌های سبک زندگی مانند تغییر تغذیه و فعالیت ورزشی بر بهبود و درمان برخی بیماری‌های مزمن پرداخته‌اند. افزایش تولید ROS توسط فعالیت های ورزشی می‌تواند سبب القای PGC- α ۱شود. فعالیت ورزشی سبب افزایش ROS و در نتیجه فعال‌سازی P۳۸MAPK می‌شود، در حالیکه PGC- α ۱ بر اثر فعالیت P۳۸MAPK تنظیم می‌شود. از اینرو فعالیت ورزشی، ابزار مهم فعال شدن این مسیر و در نتیجه کاهش مقاومت به انسولین و بهتر شدن تنظیم گلوکز در بیماران دیابت نوع ۲ می‌شود(۱۰). همان طور که در برخی مطالعه‌ها، فعالیت ورزشی استقامتی نشان داده شده است، بیان PGC- α ۱ و حتی پیشگیری از زوال آن، می‌تواند آثار مفیدی در قلب ایجاد کند(۹).

از طرفی، پژوهش‌ها نشان می‌دهند، قدیمی‌ترین راه درمان دیابت، استفاده از گیاهان بوده است(۱۱). یکی از اثرگذارترین گیاهان دارویی که برای کنترل قند خون استفاده می‌شود، زعفران است(۱۲). کروستین و کروسین موجود در زعفران می‌توانند آترواسکلروز و بیماری‌های وابسته مثل هایپرکلسترولمی، فشارخون بالا، مقاومت به انسولین، هایپرلیپیدمی، هایپرانسولینمی و هایپرگلیسیدمی را کاهش دهند. کروسین، مقادیر لیپاز پانکراس و معدهای را مهار می‌کند. در مجموع، به نظر می‌رسد زعفران و اجزای آن (به ویژه کروسین و کروستین) از عملکرد دستگاه قلبی محافظت می‌کنند، که عمده این عملکرد را می‌توان به خواص آنتی‌اکسیدانی آن‌ها نسبت داد(۲). با توجه به اینکه راه حل‌های فعلی برای درمان دیابت کمتر از حد مطلوب است، کشف برخی اهداف نوین درمانی و نیز ترویج اقدام‌های پیشگیرانه مانند رویکردهای وابسته به رژیم غذایی و فعالیت بدنی، اولویت و اهمیت زیادی دارد(۱۳). براساس بررسی های انجام شده و جست‌وجو در پایگاه‌های معتبر علمی، مطالعه‌ای مشاهده نشد که به بررسی آثار تعاملی تمرین‌های ورزشی خیلی شدید و متوسط همراه با مصرف کروسین بر فرآیند بیوژنز میتوکندریایی در بیماری دیابت پرداخته باشد. به نظر می‌رسد، انجام پژوهشی در زمینه تغییرهای ژنی PGC- α ۱ و UCP۱ در بافت قلب رتهای دیابتی در اثر تعامل ورزش شدید تناوبی و کم شدت با کروسین ضرورت دارد. از این رو، مطالعه حاضر با هدف تعیین آثار تعاملی تمرین‌های تناوبی خیلی شدید و تداومی کم شدت و مصرف کروسین بر بیان ژنهای PGC- α ۱و UCP۱ بافت قلب رت‌های دیابتی انجام شد.

مواد و روش‌ها:

در این پژوهش تجربی، ۵۶ سر رت نر نژاد اسپراگودوالی از مرکز تکثیر و پرورش حیوان‌های آزمایشگاهی موسسه رازی خریداری و به آزمایشگاه حیوان‌های آزمایشگاهی شرکت روژان آزما منتقل شد. نمونه‌ها در قفس‌های جداگانه ساخته شده از جنس پلی‌اتیلن شفاف، در دمای ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۶۰ درصد، چرخه روشنایی-تاریکی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و با امکان دسترسی آزاد به آب و غذا نگه‌داری شدند. در طول تمامی مراحل انجام پژوهش، اصول اخلاقی کار با حیوان‌های آزمایشگاهی با توجه به گرفتن کد اخلاق (IR.SSRI.REC.۱۳۹۸,۵۳۶) از پژوهشگاه علوم ورزشی رعایت شد. یک هفته در محیط آزمایشگاه، برای سازگاری با محیط نگه‌داری شدند. در ادامه، رت‌ها به مدت سه ماه تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند که شامل ۴۵ درصد انرژی کل از چربی (مشتق شده از روغن حیوانی) حاوی ۲۴ گرم چربی، ۲۴ گرم پروتئین و ۴۱ گرم کربوهیدرات در هر ۱۰۰ گرم بود(۷). پس از گذشت سه ماه، القای دیابت با تزریق تک دوز استروپتوزوتوسین حل شده در بافر سدیم سیترات با PH=۴/۵ به مقدار ۳۰ mg/kg به صورت درون صفاقی انجام شد(۷). سپس برای تایید دیابت، ۹۶ ساعت پس از تزریق سم استروپتوزوتوسین با ایجاد جراحت کوچک در دم حیوان‌ها، یک قطره خون روی نوار گلوکومتر قرار داده و توسط دستگاه گلوکومتر خوانده شد. سپس رت‌های دارای گلوکز خون فراتر از mg/dl ۳۰۰ به عنوان نمونه آماری انتخاب شدند(۷).

رت‌ها با توجه به گلوکز ناشتا، تصادفی در هفت گروه هشت سری ۱) تمرین تناوبی خیلی شدید، ۲) تمرین تناوبی خیلی شدید و مصرف کروسین، ۳) تمرین تداومی کم شدت، ۴) تمرین تداومی کم شدت و مصرف کروسین، ۵) شم (تزریق نرمال سالین)، ۶) مصرف کروسین و ۷) کنترل قرار گرفتند.

مداخله فعالیت ورزشی و مکمل: در ادامه، گروه‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته روی نوارگردان دویدند. همچنین، گروه‌های ۲، ۴ و ۶ به مدت هشت هفته روزانه ۲۵ mg/kg کروسین به صورت داخل صفاقی دریافت کردند(۲۲). برنامه تمرین‌های تناوبی خیلی شدید اجرای وهله‌های تمرینی با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد سرعت بیشینه به مدت دو دقیقه و با دوره‌های استراحتی فعال یک دقیقه‌ای بود که از شش وهله تمرینی در هفته اول، به ۱۲ وهله تمرینی در هفته آخر رسید. برای برآورد سرعت بیشینه دویدن، آزمون عملکرد ورزشی فزاینده با شیب صفر درجه اجرا شد که با سرعت ۸ متر بر دقیقه آغاز و سرعت نوارگردان به ازای هر یک دقیقه، یک متر بر دقیقه افزوده شد. این افزایش تا رسیدن رت‌ها به واماندگی ادامه یافت. حجم کل فعالیت ورزشی (شدت، مدت و تکرار) بین گروه‌های تمرینی (گروه‌های تمرین تناوبی خیلی شدید و تمرین تداومی با شدت کم) به طوری که شدت فعالیت گروه‌های تمرین تداومی با شدت کم ۵۰ تا ۵۵ درصد سرعت بیشینه دویدن بود؛ همسان شد. بر این اساس، مدت فعالیت گروه تمرین تداومی با شدت کم در هفته اول از ۲۵ دقیقه به ۵۰ دقیقه در هفته پایانی رسید(۷،۱۴،۱۵).

جدول۱. پروتکل تمرین‌های ورزشی تناوبی

هفته	سرعت دویدن	تعداد تناوب (عدد)	مدت زمان مرحله اصلی تمرین (دقیقه)
اول	۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت	۶	۱۷
دوم	۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت	۶	۱۷
سوم	۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت	۷	۲۰
چهارم	۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت	۸	۲۳
پنجم	۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت	۹	۲۶
ششم	۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت	۱۰	۲۹
هفتم	۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت	۱۱	۳۱
هشتم	۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت	۱۲	۳۵

تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی: در پایان دوره پژوهش، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و مصرف کروسین، رت‌ها به روش آسان‌کشی کشته شدند. بیهوشی با کتامین، زایلازین و خونگیری انجام شد. عملیات بافت‌برداری به این شکل بود که ابتدا حیوان‌ها با کتامین و زایلازین پس از حدود پنج دقیقه بیهوش شدند. آن‌گاه با استفاده از باز کردن قفسه سینه، بافت قلب رت‌ها برداشته و در داخل تانک ازت قرار داده شد و در ادامه برای نگه‌داری به فریزر ۸۰ ت انتقال داده شد. سپس برای اندازه‌گیری متغیرهای پژوهش، بافت قلب به آزمایشگاه منتقل شد. اندازه‌گیری مقادیر بیان ژنی PGC- α ۱ و UCP۱ به روش Real-time PCR انجام شد. برای بررسی های مولکولی مقدار بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت قلب طبق پروتکل شرکت سازنده (سیناژن، ایران)، انجام شد، سپس با استفاده از خاصیت جذب نور در طول موج ۲۶۰ نانومتر و با کمک رابطه زیر غلظت و درجه خلوص نمونه RNA به صورت کمی به دست آمد.

$$C\ (\mu g/\mu l) = A260\times \varepsilon\times d/1000$$

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بسیار بالا از تمامی نمونه‌های مطالعه شده مراحل سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده انجام و سپس cDNA سنتز شده برای انجام واکنش رونویسی معکوس استفاده شد. ابتدا پرایمرهای طراحی شده، مربوط به ژن‌ها بررسی و سپس بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام شد. توالی پرایمرهای استفاده شده در مطالعه شامل بودند. اصول انجام RT-PCR مشابه PCR معمولی بود با این تفاوت که به جای MasterMix معمولی از MasterMix حاوی سایبرگرین (تاکارا) استفاده شد.

جدول ۲. فهرست پرایمرهای استفاده شده در مطالعه

Genes	Primer Sequences	Sizes (bp)
B2m	Forward: 5'- CGTGCTTGCCATTCAGAAA -3'	244
	Reverse: 5'-ATATACATCGGTCTCGGTGG -3'	
UCP1	Forward: 5'- CAATGACCATGTACACCAAGGAA-3'	76
	Reverse: 5'- GATCCGAGTCGCAGAAAAGAA-3'	
PGC1α	Forward: 5'- CAGAAGCAGAAAGCAATTGAAGA-3'	230
	Reverse: 5'- GTTTCATTCGACCTGCGTAAAG-3'	

پس از پایان فعالیت دستگاه و مشاهده نمودارها مبنی بر افزایش تعداد قطعه مورد نظر و میزان نشر فلورسانس با محاسبه $\Delta\Delta Ct$ ، میزان تغییر در بیان ژن مورد نظر نسبت به B2m و حالت کنترل که فاقد محیطهای تمایزی است، سنجیده شد.

$$C_t = C_{t\ interets} - C_{t\ GAPDH}^{\Delta}$$

$$\Delta\Delta C_t = {}^{\Delta}C_{t\ Treat} - {}^{\Delta}C_{t\ Un\ Treat}$$

و سپس با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ میزان بیان آن محاسبه شد.

روش تجزیه و تحلیل آماری: همه‌ی اطلاعات به صورت میانگین و انحراف استاندارد گزارش شدند. به این دلیل که نمونه‌های این پژوهش بیشتر از ۳۰ نمونه بودند، برای ارزیابی طبیعی بودن داده‌ها، از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف و شاپیرووِیلک استفاده شده است. تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهش با استفاده از آزمون‌های t همبسته، تحلیل واریانس دوراهه و آزمون تعقیبی بونفرونی انجام شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۲۴ در سطح معناداری آماری کمتر از ۵درصد انجام شد.

یافته‌ها:

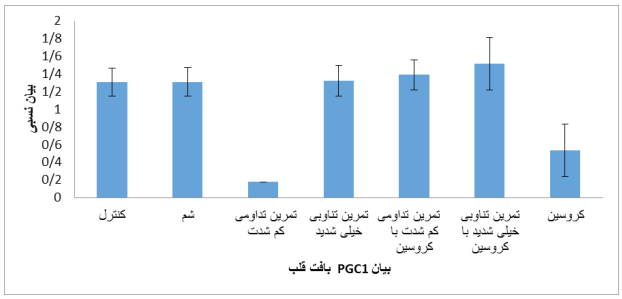
وزن رت‌ها در گروه‌های هفت‌گانه پژوهش در جدول ۳ و همچنین مقادیر بیان ژنی PGC-۱ α و UCP۱ بافت قلب رت‌ها به ترتیب در شکل‌های ۱ و ۲ ارائه شده است. نتایج آزمون t همبسته در جدول ۳ نشان داد وزن رت‌های گروه‌های کنترل (p=۰/۰۰۱) و شم (p=۰/۰۰۱) پس آزمون در حد معناداری نسبت به پیش‌آزمون افزایش یافته است؛ وزن رت‌های گروه تمرین تداومی کم شدت (p=۰/۰۰۱)، گروه تمرین تداومی کم شدت همراه با مصرف کروسین (p=۰/۰۰۱) و گروه تمرین تناوبی خیلی شدید همراه با مصرف کروسین (p=۰/۰۰۱) پس آزمون در حد معنادار نسبت به پیش‌آزمون کاهش یافته است. با وجود این، تفاوت معناداری در مقادیر پیش آزمون و پس آزمون وزن رت‌های گروه‌های تمرین تناوبی خیلی شدید (p=۰/۱۰) و مصرف کروسین (p=۰/۰۹) وجود ندارد. همان‌گونه که شکلهای ۱ و ۲ نشان می‌دهد، نرمال سالین (حلال کروسین) اثر معناداری بر مقادیر بیان ژنی PGC-۱ α (p=۰/۹۸) و UCP۱ (p=۰/۰۸) در بافت قلب رت‌ها ندارد. نتایج ازمون تحلیل واریانس دو راهه نشان داد هشت هفته تمرین‌های ورزشی (p=۰/۰۰۱، F=۴۱/۸۷ ، اندازه اثر ۰/۶۶)، مصرف کروسین (p=۰/۰۰۱، F=۱۲/۹۱ و اندازه اثر ۰/۲۲) اثر معناداری بر افزایش بیان ژنی PGC-۱ α بافت عضله رت‌های مبتلا به دیابت دارد. همچنین تمرین‌های ورزشی همراه با مصرف کروسین، آثار تعاملی در افزایش بیان ژنی PGC-۱ α رت‌های مبتلا به دیابت دارد (p=۰/۰۰۱، F=۹۳/۹۱ و اندازه اثر ۰/۸۱). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد، هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید سبب افزایش PGC-۱ α در بافت قلب رت‌های دیابتی شد (p=۰/۰۰۱) ولی هشت هفته تمرین تداومی کم شدت اثر معناداری بر افزایش بیان ژنی PGC-۱ α در بافت قلب رت‌های دیابتی ندارد (p=۰/۱۹)؛ هشت هفته تمرین‌های ورزشی (p=۰/۰۰۱، F=۱۶/۱۴، اندازه اثر ۰/۴۳)، مصرف کروسین (p=۰/۰۲، F=۵/۸۱ و اندازه اثر ۰/۱۲) اثر معناداری بر افزایش بیان ژنی UCP۱ بافت قلب رتهای مبتلا به دیابت دارد، هم‌چنین تمرین‌های ورزشی همراه با مصرف کروسین، دارای آثار تعاملی در افزایش بیان ژنی UCP۱ رت‌های مبتلا به دیابت هستند (p=۰/۰۰۹، F=۵/۲۶ و اندازه اثر ۰/۲۰). همچنین نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید (p=۰/۰۰۱) و هشت هفته تمرین تداومی کم شدت (p=۰/۰۰۱) اثر معناداری بر افزایش UCP۱ در بافت قلب رت‌های دیابتی دارد، با وجود این، تمرین تناوبی خیلی شدید و تمرین تداومی کم شدت، دارای آثار یکسانی بر افزایش بیان ژنی UCP۱ در بافت قلب رت‌های دیابتی دارد(p=۰/۹۹).

جدول ۳. وزن پیش آزمون و پس آزمون رت‌های گروه‌های هفت‌گانه پژوهش

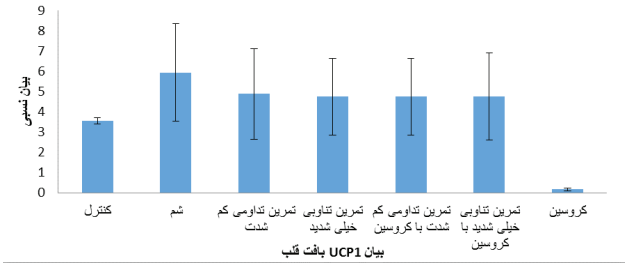
گروه	پیش آزمون (وزن به گرم) انحراف استاندارد±میانگین	پس آزمون (وزن به گرم) انحراف استاندارد±میانگین	سطح معناداری
تمرین‌های تناوبی خیلی شدید	۳۶۰/۶۴±۱۳/۱۲	۳۴۲/۱۲±۴۴/۱۱	۰/۱۰
تمرین‌های تداومی کم شدت	۳۷۵/۱۲ ± ۳۳/۱۸	۳۵۲/۱۱ ± ۱۷/۱۸	*۰/۰۰۱
مصرف کروسین	۳۴۵/۲۵ ± ۴۴/۰۸	۳۶۴/۱۲ ± ۱۳/۱۰	۰/۰۹
تمرین‌های تناوبی خیلی شدید همراه با مصرف کروسین	۴۱۰/۴۷ ± ۳۰/۸۷	۳۹۵/۴۱ ± ۴۶/۵۲	*۰/۰۰۵
تمرین‌های تداومی کم شدت همراه با مصرف کروسین	۳۹۴/۸۸ ± ۲۵/۶۶	۳۵۴/۲۲ ± ۱۸/۱۲	*۰/۰۰۱
شم	۳۹۰/۵۹ ± ۴۲/۳۳	۴۰۹/۶۲ ± ۴۵/۱۷	*۰/۰۰۱
کنترل	۳۸۴/۶۴ ± ۵۰/۴۱	۴۲۰/۸۸ ± ۶۲/۱۴	*۰/۰۰۱

*تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]



شکل ۱. مقادیر بیان ژن PGC- α ۱ بافت قلب رت‌ها در هفت گروه پژوهش براساس تحلیل واریانس دو راهه



شکل ۲. مقادیر بیان ژن UCP۱ بافت قلب رت‌ها در هفت گروه پژوهش براساس تجزیه و تحلیل آنوا دو راهه

بحث:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید، تاثیر معناداری بر افزایش بیان ژنی PGC- α ۱ و UCP۱ رتهای دیابتی دارد، با وجود این، هشت هفته تمرین تداومی کم شدت فقط بر افزایش بیان ژنی UCP۱ اثرگذار است. PGC- α ۱ به عنوان یکی از مهمترین تنظیم‌کنندههای متابولیسم انرژی است که نقش آن در پاتوژنز بیماری دیابت نوع ۲ نشان داده شده است، به گونه‌ای که بیان PGC- α ۱ در عضله اسکلتی با تنظیم کاهشی همراه و به شدت تمرین وابسته است(۱۶). همسو با مطالعه حاضر نشان داده شد، فعالیتهای ورزشی به افزایش بیان ژن PGC- α ۱ منجر می‌شود(۱۷). همچنین ۴، ۱۲ و ۲۶ هفته تمرین‌های ورزشی استقامتی اثر معنادار بر افزایش بیان PGC- α ۱ داشت(۱۸، ۱۹ و ۲۰). گزارش شده است، با انجام فعالیت‌های استقامتی، میزانATP کاهش و کلسیم درون سلولی افزایش می‌یابد و در نتیجه دو مسیر AMPK و CAMK فعال می‌شوند. فعال‌سازی این دو مسیر به فعال سازی رونویسی MEF۲ و افزایش سنتز PGC- α ۱ منجر می‌شود(۲۱). ورزش استقامتی با فعال کردن PGC- α ۱ از راه AMPK یا p۳۸MAPK یاROS به افزایش رونویسی VEGF و در نتیجه آنژیوژنز منجر می‌شود(۲۱). در مطالعه‌های متعدد نشان داده شده است،VEGF یک عامل موثر در رشد، تکثیر و مهاجرت سلول‌های آندوتلیال است(۲۲). به نظر می‌رسد سازوکاری که PGC- α ۱ سبب ایجاد رونویسی VEGF می‌شود، هم فعال‌سازی گیرنده هسته‌ای تنها ERR α۱ است. ERR گیرنده‌های هسته‌ای وابسته استروژنی هستند که در میان آن‌ها، ERR α گیرنده‌ای است که با هم فعالگر رونویسی با PGC- α ۱ فعال می‌شود و بسیاری از ژن‌های هدف درگیر در بتاااکسایش اسیدهای چرب، چرخه کربس، فسفریله شدن اکسایشی و در نهایت بیوژنز میتوکندری را تنظیم می‌کند(۲۳). یک مسیر، مدولاسیون وابسته به تمرین فسفات‌های پر انرژی و فعال شدن همزمان پروتئین کیناز فعال شده با AMP است(۲۱). ازسوی دیگر، فعالیت ورزشی می‌تواند سبب تحریک بیان PGC- α ۱ ازطریق سازوکارهای بالادست شود. از جمله این سازوکارهای بالادست، فعال‌سازی AMPK است که به احتمال وابسته به شدت فعالیت ورزشی است(۲۴). فعال‌سازی AMPK به فسفریله شدن و فعال‌سازی PGC- α ۱ منجر می‌شود(۱۹). پژوهش‌ها نشان میدهد، تمرین‌های استقامتی با استفاده از مسیرهای وابسته به کلسیم و فسفات، آنزیمهای کیناز وابسته به آدنوزین منوفسفات و کالمودولین را فعال و در نتیجه به فعالسازی PGC- α ۱ منجر می‌شود. فعالیت ورزشی به ویژه تمرین‌های هوازی سبب کاهش شارژ انرژی درون سلولی و به دنبال آن فعال‌سازی AMPK و وارد شدن PGC- α ۱ درون هسته برای تاثیر بر افزایش بیان ژن‌های درگیر در بیوژنز میتوکندریایی و حتی بیان ژن PGC- α ۱ می‌شود(۲۰). همسو با پژوهش حاضر، هشت هفته تمرین استقامتی اثر معنادار بر افزایش سه برابری بیان ژن UCP۱ در بافت چربی سفید داشت(۲۵). UCP۱ در غشای داخلی میتوکندریایی سلول‌های چربی قهوه‌ای در بافت چربی قهوه‌ای و همچنین سلول‌های شبه قهوه‌ای قرار دارد. این پروتئین، کانالی را تشکیل می‌دهد که سبب نشت پروتون می‌شود، در نتیجه، انرژی که باید صرف سنتز ATP شود، به صورت حرارت دفع می‌شود. از این‌رو، این پروتئین با تولید گرما به صورت غیر لرزشی در بافت چربی قهوه‌ای و همچنین بافت چربی سفید سبب افزایش مصرف انرژی، ناکارایی متابولیکی و دفع انرژی می‌شود. بر همین اساس، سنتز پروتئین UCP۱ در بافت چربی، نقش مهمی در ایجاد مقاومت و پیشگیری در برابر انباشت چربی، افزایش وزن و چاقی دارد(۲۵).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد، هشت هفته مصرف کروسین اثر معناداری بر افزایش بیان ژن PGC- α ۱ و UCP۱ رت‌های دیابتی دارد. کروسین آنتی‌اکسیدان قوی و همچنین یکی از بهترین مکملها برای سلامت قلب است(۲۶). همچنین مطالعه‌ها نشان داده‌اند کروسین به عنوان یکی از مشتقات طبیعی زعفران، دارای آثار کاهنده مقاومت به انسولین است و سبب تحریک برداشت گلوکز خون در عضلات می‌شود. همچنین پژوهشگران بر این باورند، زعفران و مواد تشکیل دهندهآن می‌تواند از مسیر فسفریله کردن AMPK/ TC۱۰/ACC، MAPK، PI۳K/AKT، CAP/Cb۱ و mTOR سبب افزایش جذب گلوکز، افزایش حساسیت به انسولین و افزایش بیان PGC- α ۱ شود و سپس NRFها فعال می‌شوند که در نتیجه DND mt افزایش می‌یابد و این مسیر سبب بیوژنز میتوکندریایی می‌شود(۲۷-۱۵). در مطالعه‌ای دیگر، پژوهشگران بیان کردند مصرف کروسین از مسیر فعال‌سازی Akt می‌تواند سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش مقادیر بیان ژنی مسیر پیام رسان کیناز-۱ تنظیم‌کننده برون سلولی۲ (ERK-۱)، تعدیل گونه‌های فعال اکسیژن میتوکندریایی و افزایش بیوژنز میتوکندریایی شود(۲۸). همچنین مطالعه‌ها نشان داده‌اند تنظیم بیان ژنی عاملی مانند گیرنده پروتئین فعال درونی ۱۴۰ (RIP۱۴۰) به عنوان کو-رسپتورهای ترجمه‌ای برای بیان پروتئین‌های بیان‌کننده بیوژنز میتوکندریایی مانند UCP۱ می‌شود(۲۹). تاکنون مطالعه‌های زیادی درباره آثار مصرف کروسین در شاخص‌های قندی و آنتی‌اکسیدانی بیماران دیابتی انجام شده است. با وجود این، مطالعه‌ای یافت نشد که مستقیم به بررسی بیوژنز میتوکندریایی به‌ویژه در بافت قلب پرداخته باشد. همسو با مطالعه حاضر، استفاده از کروسین سبب کاهش عوامل التهابی و فشار اکسایشی و افزایش پروتئین‌های میتوکندریایی و در کل سبب بهبود عملکرد میتوکندری در سلول‌های استخوانی شد(۲۴). همچنین مصرف mg/kg ۴۰ و ۶۰ کروسین سبب افزایش متابولیسم چربی‌ها و کاهش فشار اکسایشی و در نهایت بهبود عملکرد میتوکندریایی در بافت بیضه رت‌های دیابتی شد(۲۷). همچنین استفاده از کروسین در سلول‌های کلیوی، سبب جلوگیری از افزایش NF- κ B و مهار پیشرفت مسیر میتوکندریایی مرگ سلولی در سلول‌های در معرض پراکسید هیدروژن شد(۳۰).

درباره آثار تعاملی، مطالعه حاضر نشان داد، هشت هفته تمرین‌های ورزشی همراه با مصرف کروسین سبب افزایش بیان ژن PGC- α ۱ و UCP۱ رت‌های

1 - Estrogen-Related Receptor

2 - extracellular-signal-regulated kinase-1

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

دیابتی می‌شود. با توجه به بررسی مطالعات، به نظر می رسد انجام تمرین‌های ورزشی و مصرف کروسین از مسیر فسفریله کردن AMPK/ACC، MAPK، PI۳K/AKT می‌توانند سبب افزایش بیان ژن پروتئین‌های شرکت‌کننده در بیوژنز میتوکندریایی شوند(۱۴، ۱۵، ۲۱ ، ۲۵و ۲۷). به نظر می رسد، این دو متغیر تا بیان Akt مسیر مشترکی را طی می‌کنند ولی در ادامه مسیر، بیوژنز میتوکندریایی به نظر می‌رسد مصرف کروسین علاوه بر بیان پروتئین‌های بیان‌کننده بیوژنز میتوکندریایی با کاهش فشار اکسایشی و کاهش التهاب و جلوگیری از مسیر مرگ سلولی وابسته به میتوکندریایی نیز سبب بهبود عملکرد این اندامک شد(۳۰). این در حالی است که به نظر می‌رسد مطالعه‌های مختلف، آثار آنتی اکسیدانی و التهابی ورزش را متناقض گزارش و عنوان کرده‌اند، شدت و طول دوره تمرین‌ها عاملی اثرگذار بر این مسیر است(۲۱). مطالعه‌های پیشین نشان دادند، تمرین‌های اختیاری و مصرف کروسین آثار ضد آپوپتوز در بافت پانکراس رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ دارد(۳۱). همچنین تمرین تناوبی خیلی شدید و تداومی کم شدت همراه با مصرف کروسین دارای آثار آنتی‌آپوپتوزی در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ است(۳۲). این دو مطالعه نشان‌دهنده کاهش پروتئین‌های آپوپتوزی مسیر داخلی وابسته به میتوکندری بودند. از این رو، به طور غیر مستقیم می‌توان آثار تعاملی این دو متغیر را در بهبود عملکرد میتوکندریایی استنباط کرد. همچنین آثار تعاملی زعفران و تمرین‌های مقاومتی نیز در بهبود مسیر متابولیسم گلوکز و AMPK/GLUT۴ در مطالعه دهقان و همکاران گزارش شد(۱۵). همچنین تمرین تداومی همراه با کروسین اثر معناداری بر افزایش نوتروفین‌ها در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ داشت(۳۳). با توجه به مسیر پیام رسان یکسان ذکر شده در مطالعه‌های پیشین و محدودیت اطلاعات درباره آثار بیوژنز میتوکندریایی مکمل‌دهی کروسین در بافت قلب به نظر می‌رسد، اندازه‌گیری نگرفتن مقادیر AMPK، PI۳K و MAPK از محدودیت‌های مطالعه حاضر باشد. از این‌رو پیشنهاد می‌شود در مطالعه‌های آتی، نشانگرهای بیشتری در این مسیر برای حصول اطلاعات بیشتر اندازه‌گیری شود. همچنین با توجه به روش اندازه‌گیری متغیرهای پژوهش حاضر به نظر می‌رسد علاوه بر اندازه‌گیری مقادیر بیان ژنی، اندازه‌گیری مقادیر پروتئینی این متغیرها در بافت قلب نیز بتواند اطلاعات جامع‌تری درباره بیوژنز میتوکندریایی در بافت قلب ارائه کند.

اگرچه در مطالعه حاضر مصرف کروسین و همچنین تمرین‌های خیلی شدید و تداومی کم شدت به تنهایی به بهبود مقادیر بیان ژنی PGC-۱ α و UCP۱ در بافت قلب رت‌های دیابتی منجر شدند؛ با وجود این به نظر می‌رسد تمرین‌های خیلی شدید و تداومی کم شدت همراه با مصرف کروسین آثار تعاملی بیشتری در بهبود مقادیر بیان ژنی PGC-۱ α و UCP۱ در بافت قلب رت‌های دیابتی دارند.

تشکر و قدردانی:

مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری مصوب دانشگاه تهران واحد بین‌الملل کیش در گروه فیزیولوژی ورزش است. از این‌رو نویسندگان مقاله حاضر مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهش و فناوری این واحد دانشگاه و همچنین معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد واحد مرودشت، برای فراهم کردن شرایط آزمایشگاهی اعلام می‌دارند.

منابع:

1. Zar A, Hoseini A, Ahmadi F, Rezaei M. Effects of Ginger together with Swimming Training on Blood Fat Profiles in Adult Diabetic Rats with Streptozotocin. Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology. 2016; 11 (2) :65-74

2. Milajerdi A, Mahmoudi M. Review on the effects of saffron extract and its constituents on factors related to nervous system, cardiovascular and gastrointestinal diseases. Clin Exc. 2014; 3 (1) :108-127

3. Shokouhi SH, Haghani P, Borji P, Bakhtiyari S: Association Between PGC-1Alpha Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetes Risk: A Case-Control Study of an Iranian Population. Can J Diabetes. 2015; 65-72.

4. Rogin F, Hosseini K, Vahedi S, Hamzeh N. Obesity and cardiovascular diseases. Iranian journal of Diabetes and Metabolism. 2013;12 (5): 451-460

5. Shirvani H, Aslani J. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on serum irisin and expression of skeletal muscle PGC-1α gene in male rats. Tehran Univ Med J. 2017; 75 (7) :513-520

6. Dinas PC, Lahart IM, Timmons JA, Svensson PA, Koutedakis Y, Flouris AD, et al. Effects of physical activity on the link between PGC-1a and FNDC5 in muscle, circulating Irisin and UCP1 of white adipocytes in humans: A systematic review. F1000Res. 2017; 26;6:286. doi:10.12688/f1000research.11107.2.

7. khalafi M, Ravasi A A, Shabkhiz F, Moradi M, Zarei Y. The effect of high intensity interval exercise (HIIE) and moderate intensity continuous exercise (mice) on serum irisin and subcutaneous UCP-1 in diabetic male rats. Ijdld. 2016; 15 (4): 237-246

8. zahedi, H., hedayati, M. The effect of 14 weeks aerobic exercise on resveratrol supplementation on protein UCP-1, SIRT1, PGC-1α in liver tissue, subcutaneous and visceral fat tissue in male wistar rats. Journal of Sport Biosciences, 2018; 10(1): 39-58.

9. Whitehead N, F.Gill J, Brink M, Handschin C. Moderate Modulation of Cardiac PGC-1α Expression Partially Affects Age-Associated Transcriptional Remodeling of the Heart. Front. Physiol. 2018; 9: 242.

10.Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38–PGC-1α–irisin–betatrophin axis. Exploring new pathways in insulin resistance. Adipocyte. 2014; 67–68.

11. Hosseini S E, Tavakoli F, Karami M. Medicinal Plants in the Treatment of Diabetes Mellitus. Clin Exc. 2014; 2 (2) :64-89

12. Hosseini S, Nikbakht H, Azarbayjani M. The Effect of Aqua Extract of Saffron with Resistance Training on Glycemic Indexes of Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Armaghane danesh. 2013; 18 (4) :284-294

13. Sing Leung P. The potential of irisin as a therapeutic for diabetes. Future Med. Chem. 2017; 529–532.

14. Asri-Rezaei S, Tamaddonfard E, Ghasemsoltani-Momtaz B, Erfanparast A, Gholamalipour S. Effects of crocin and zinc chloride on blood levels of zinc and metabolic and oxidative parameters

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

in streptozotocin-induced diabetic rats. Avicenna J Phytomed. 2015; 403-412.

15. Asishirazi I, Hosseini S, Keikhosravi F. Hypoglycemic interactional effects of saffron (Crocus Sativus) aqueous extract and swimming training in streptozotocin induced diabetic rats. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2017; 24(4): 273-279.
16. Dehghan, F, Hajiaghaalipour F, Yusof A, Muniandy S, Hosseini SA, Heydari S, et al. Saffron with resistance exercise improves diabetic parameters through the GLUT4/AMPK pathway in-vitro and in-vivo. Scientific reports. 2016; 6: 25139.
17. Khalafi M, Shabkhiz F, Azali Alamdari K, Bakhtiyari A. Irisin Response to Two Types of Exercise Training in Type 2 Diabetic Male Rats. J Arak Uni Med Sci. 2016; 19 (6) :37-45
18. Modaraei MH, Kordi MR, Gaeini AA, Hadidi V. Similar increases of PGC-1α gene expression in the soleus muscle of healthy male rats following high intensity interval and aerobic training. JME. 2014; 4(1): 39-48
19. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans – Results from a randomized controlled training trial. BMC Medicine 2013; 11:235.
20. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1a, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. FEBS Journal 2014; 281: 739–749
21. Sadeghipour H R, Salesi M, Rabiezade A. Effects of 4 week endurance training on PGC-1α expression in adipose tissue, ANGPTL8 serum concentrations and beta cells function of STZ diabetic rats. J Fasa Univ Med Sci. 2019; 8 (4) :1068-1078

22. Bashiri J, Gaeini A, Hadi H. Endurance training affects muscular angiogenesis and serum VEGF concentration in diabetic rats. koomesh. 2015; 17 (1) :123-132
23. Aminizadeh S, Habibi A, Marefati H, Shakerian S. Response of Estrogen-related Receptor Alpha (ERRα) to Endurance Training and its Participation in Endurance Training-induced Adaptations in Lipid Metabolism in Skeletal Muscle of Male Wistar rats. JSSU. 2017; 25 (5) :414-425
24. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-Induced Irisin Secretion Is Independent of Age or Fitness Level and Increased Irisin May Directly Modulate Muscle Metabolism Through AMPK Activation. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99 (11): E2154–E2161
25. Daneshyar S, Kordi M.R, Gaeini A.A, Kadivar M. The effect of endurance training on gene expression of uncoupling protein 1(UCP-1) in white visceral adipose tissue of retroperitoneal depot of male Wistar rats Razi Journal of Medical Sciences. 2015; 22 (136): 35-45
26. Akbari M, Shahidi F, Rajabi H, Kashef M, Mazaheri Z. The simultaneous effect of six weeks forced swimming and crocin supplementation on the expression of 3-cardiomyocyte gene caspase 3 in male rats infected with hydrogen peroxide. Razi J Med Sci. 2018; 25(9): 26-37.
27. Sefidgar SM, Ahmadi-hamedani M, Jebelli Javan A, Narenji Sani R. Effect of crocin on biochemical parameters, oxidative/antioxidative profiles, sperm characteristics and testicular histopathology in streptozotocin-induced diabetic rats. Avicenna Journal of Phytomedicine. 2019; 5: 403-412
28. Suh KS, Chon S, Jung WW, Choi EM. Crocin attenuates methylglyoxal-induced osteoclast dysfunction by regulating glyoxalase, oxidative stress, and mitochondrial function. Food and Chemical Toxicology. 2019; 124: 367-373.
29. Jornayvaz FR., Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. Essays in biochemistry. 2010;;47: 69–84.
30. Lv B, Chen T, Xu Z, Huo F, Wei Y, Yang X. Crocin protects retinal ganglion cells against H2O2-induced damage through the mitochondrial pathway and activation of NF-κB. International journal of molecular medicine. 2016; 37(1): 225-232.
31. Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Mohaddes G, Dariushnejad H, Chodari L. Effect of crocin and voluntary exercise on P53 protein in pancreas of type2 diabetic rats. Pharmaceutical Sciences. 2017; 23(3): 182-188.
32. Hassanpour G, Nikbakht H, Azarbayjani M, Shakeri N, Abednazari H. The Effect of Interval and Continued Trainings with Crocin on Apoptotic Markers in the Heart Tissue of High-Fat Diet and Streptozotocin Induced Type 2 Diabetic Rats. Report of Health Care, 2017; 3(3): 58-70.
33. Razavi SH, Hosseini SA, Nikbakht M. The effect of continued and interval training with crocin consumption on BDNF and NGF gene expression in heart tissue of diabetic rats. Feyz 2019; 23(1): 10-9.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]