# تأثیر مصرف مکمل منیزیم و تمرین ورزشی بر محتوای پروتئین‌های CREB2 و پروتئین همولوگ C/EBP در بطن چپ قلب موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲

خانم فاطمه صلح‌دوست - کارشناسی ارشد مؤسسه‌ی آموزش عالی آپادانا - - - گروه علوم ورزشی، مؤسسه‌ی آموزش عالی آپادانا، شیراز، ایران .
Mrs Fatemeh Solhdoust - Masters Apadana Institute of Higher Education - - - Department of Sport Sciences, Apadana Institute of Higher Education, Shiraz, Iran. - fatemehsolhdoost@gmail.com

---

دکتر محمد شرافتی مقدم - *استادیار مؤسسه‌ی آموزش عالی آپادانا - - گروه علوم ورزشی، مؤسسه‌ی آموزش عالی آپادانا، شیراز، ایران .

Dr. Mohammad Sherafati Moghadam - Assistant Professor Apadana Institute of Higher Education - - - Department of Sport Sciences, Apadana Institute of Higher Education, Shiraz, Iran. - m.sherafati@apadana.ac.ir

---

خانم میترا تجری - دانشجوی دکتری واحد علی‌آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی - - - واحد علی‌آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی

Mrs Mitra Tajari - Student Phd Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University - - - Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University - mitratajari333@gmail.com

**چکیده**

**مقدمه:** دیابت می‌تواند در تعادل مرگ سلولی از طریق مسیرهای سلولی متفاوت اختلال ایجاد کند و تمرین‌های ورزشی یا مصرف مکمل‌ها می‌تواند در حفظ تعادل انواع مرگ سلولی موثر باشد؛ بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر، تأثیر مصرف مکمل منیزیم و تمرین ورزشی بر محتوای پروتئین‌های CREB2 و پروتئین همولوگ C/EBP (CHOP) در بطن چپ قلب موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ می‌باشد.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی تجربی، ۲٤ سر رت نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن ۲۰±۱۸۰ گرم انتخاب شدند. دیابت نوع ۲ از طریق تزریق محلول‌های نیکوتین‌آمید و استرپتوزوتوسین القاء شد. رت‌ها به روش تصادفی به ٤ گروه، ۱) گروه کنترل، ۲) گروه مکمل، ۳) گروه تمرین و ٤) گروه تمرین+مکمل تقسیم شدند؛ تمرین مقاومتی شامل ۸ هفته و هفته‌ای ۳ جلسه بالارفتن از یک نردبان بود. مکمل منیزیم به صورت یک بار در روز به رت‌ها خورانده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آنوای-یک‌طرفه و تعقیبی توکی در نرم‌افزارهای SPSS نسخه‌ی ۲۹ استفاده شد.

**یافته‌ها:** هشت هفته مصرف مکمل منیزیم و انجام تمرین مقاومتی منجر به تغییر معنی‌داری در محتوای پروتئین‌های CREB2 و CHOP بین گروه‌ها در بطن چپ قلب شد (p=۰/۰۰۱). کاهش معنی‌داری در گروه‌های تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم و مکمل منیزیم نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (p≤۰/۰۵)؛ اما گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود (p≤۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** افزایش و کاهش پروتئین‌های CREB2 و CHOP در بطن چپ قلب می‌تواند مانند یک مکانیسم دو جانبه، منجر به بهبود و سازگاری فیزیولوژیکی شود.

**واژگان کلیدی:** مکمل منیزیم، تمرین ورزشی، دیابت نوع ۲، بطن چپ قلب

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]

# The effect of magnesium supplementation and training on the content of CREB2 and C/EBP homologous proteins in the left ventricle of the heart of type 2 diabetic rats


## Abstract

**Background:** Diabetes can disrupt the balance of cell death through different cell pathways, and exercise or consumption supplements can be effective in maintaining the balance of cell death types; Therefore, the purpose of this research is the effect of magnesium supplementation and exercise training on the content of CREB2 and C/EBP homologous protein (CHOP) in the left ventricle of the heart of type 2 diabetic rats.

**Methods:** In this experimental study, 24 2-month-old male Sprague-Dawley rats with an average weight of 280±20 grams were selected. Type 2 diabetes was induced by injecting nicotinamide and streptozotocin solutions. The rats were randomly divided into 4 groups, 1) control, 2) supplement, 3) training and 4) training+supplement; Resistance training consisted of 8 weeks and 3 weekly sessions of climbing a ladder. Magnesium supplement was given to rats once a day. To analyze the data, one-way ANOVA and Tukey's post hoc tests were used in SPSS version 29.

**Results:** Eight weeks of magnesium supplementation and resistance training led to a significant change in the content of CREB2 and CHOP proteins between groups in the left ventricle of the heart ($p=0.001$). A significant decrease was observed in the groups of resistance training + magnesium supplement and magnesium supplement compared to the control group ($p\geq0.05$); But the resistance training group had increased compared to the control group ($p\geq0.05$).

**Conclusion:** The increase and decrease of CREB2 and CHOP proteins in the left ventricle of the heart can lead to improvement and physiological adaptation, like a bilateral mechanism.



**Keywords:** Magnesium Supplementation, Exercise Training, Type 2 Diabetes, Left Heart Ventricle



پذیرفته شده


**مقدمه**

نارسایی قلبی یک بیماری پیشرونده با میزان مرگ و میر سالانه حدود ۱۰ درصد است و مرحله نهایی بیماری‌های قلبی مختلف است که بار اجتماعی و اقتصادی زیادی را بر دوش سیستم مراقبت های بهداشتی وارد می‌کند [۱]؛ توسعه نارسایی قلبی به عنوان یک راه بالقوه برای بهبود درمان این بیماری توجه روزافزونی را به خود جلب کرده است. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که استرس شبکه آندوپلاسمی و اتوفاژی نقش مهمی در بروز و ایجاد نارسایی قلبی دارد. با مطالعه عمیق استرس شبکه آندوپلاسمی و اتوفاژی، هر دو اهداف امیدوارکننده‌ای برای مداخلات دارویی جهت درمان نارسایی قلبی در نظر گرفته می‌شوند، اما مکانیسم نارسایی قلبی بین این دو مشخص نیست [۲]. دیابت ملیتوس یک مسئله جدی برای بهداشت/سلامتی جهان است که میزان بروز آن در حال افزایش است [۱, ۳]؛ علاوه بر کنترل رژیم غذایی و فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی برای پیشگیری و درمان دیابت، درمان دارویی یک اقدام حیاتی است. پاتوژنز دیابت شامل اختلالات متابولیک، ناهنجاری‌های اجزای درون سلولی، استرس اکسیداتیو، آپوپتوز و اتوفاژی، پاسخ التهابی، اختلال در میکروسیرکولاسیون کرونر و تغییر بیان می‌شود [۳, ٤].


[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]

استرس سلولی، به ویژه استرس اکسیداتیو، التهابی و شبکه آندوپلاسمی (ER)[1]، در پاتوژنز بیماری قلبی‌عروقی نقش دارد. عوامل خطر قابل اصلاح برای بیماری‌های قلبی‌عروقی مانند دیابت، کلسترول بالا، مصرف چربی‌های اشباع شده، فشار خون بالا و سیگار کشیدن باعث استرس ER می‌شوند [۵]. مکانیسم‌های مولکولی زیربنای استرس ER یک فعل و انفعال پیچیده از مسیرهای سیگنالینگ هستند که با هم برای بازگرداندن هموستاز پروتئین و حفظ عملکرد سلولی کار می‌کنند. پروتئین‌های CREB2 و CHOP عوامل کلیدی هستند که نقش مهمی در پاسخ سلولی به استرس ER دارند [۲].

پروتئین ۲ اتصال‌دهنده عنصر پاسخ cAMP (CREB2)[2] که به عنوان فاکتور فعال‌کننده رونویسی ٤ (ATF4)[3] نیز شناخته می‌شود به عنوان یک تنظیم‌کننده کلیدی پاسخ استرس ER ظاهر می‌شود. CREB2 تحت شرایط استرس ER تنظیم و بیان ژن‌های دخیل در فرآیندهای سلولی حیاتی، مانند دفاع آنتی‌اکسیدانی و متابولیسم اسید آمینه را هماهنگ می‌کند. با تعدیل این مسیرها، CREB2 به سازگاری سلولی و حفظ سلامت کلی سلولی کمک می‌کند [٦]. در شرایط استرس ER، بیان CREB2 عمدتاً از طریق مسیر PERK-eIF2α تنظیم مثبت می‌شود و به عنوان یک فاکتور رونویسی عمل می‌کند و بیان ژن‌های دخیل در فرآیندهای سلولی مختلف، از جمله متابولیسم اسید آمینه، پاسخ‌های استرس اکسیداتیو و اتوفاژی را تنظیم می‌کند. این نقش مهمی در ترویج پاسخ‌های انطباقی به استرس ER و هماهنگی سازگاری سلولی برای حفظ هموستاز دارد [۷]. علاوه بر این، پروتئین همولوگ C/EBP (CHOP)[4] به عنوان یک تنظیم‌کننده حیاتی آپوپتوز ناشی از استرس ER در مرکز قرار می‌گیرد [۸]. CHOP زمانی فعال می‌شود که هموستاز ER قابل بازیابی نباشد و منجر به شروع مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی شود [۹]. CHOP از طریق درگیری در مسیرهای سیگنالینگ آپوپتوز، به عنوان نگهبان یکپارچگی سلولی عمل و تضمین می‌کند که سلول‌های آسیب‌دیده حذف شوند و در نتیجه از تکثیر سلول‌های ناکارآمد جلوگیری می‌کند [٦].

انجام تمرین و فعالیت‌های ورزشی برای همه انسان‌ها، از جمله برای افرادی که مبتلا به دیابت هستند، مهم است. سازمان بهداشت جهانی به بزرگسالان توصیه می‌کند که حداقل ۱۵۰ دقیقه در هفته فعالیت‌های ورزشی هوازی متوسط تا شدید انجام دهند، زیرا با خطرات قلبی‌عروقی کمتر، امید به زندگی طولانی‌تر و بهبود سلامت روان ارتباط دارد [۱۰]. مزایای اضافی برای افراد مبتلا به دیابت عبارتند از افزایش حساسیت به انسولین و کاهش وزن، که منجر به کاهش نیاز به انسولین و کنترل بهتر گلوکز می‌شود و این در درجه اول در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مشاهده شده است [۱۱]. تمرین مقاومتی ممکن است به دلیل ماهیت بی‌هوازی بر مشکلات هیپوگلیسمی غلبه کند و در عین حال تأثیر مثبتی بر حساسیت به انسولین دارد. این نوع تمرین تنها در مطالعات کوچک مورد ارزیابی قرار گرفته است و تأثیر آن بر کنترل گلوکز و سایر نتایج در دیابت تا حد زیادی ناشناخته است [۱۲]. در ارتباط با تأثیر تمرین ورزشی بر عوامل مرتبط با استرس شبکه آندوپلاسمی مطالعات اندکی صورت گرفته است؛ با این وجود در تحقیقی محمدپور اصل و همکاران (۲۰۲٤) به بررسی اثرات تمرین ورزشی بر بیان CHOP و ATF6 در بافت کبد رت‌های دیابتی نوع ۱ پرداختند. پروتکل تمرینی به مدت چهار هفته، شامل دویدن روی تردمیل با سرعت ۱۷ متر در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در روز اول، با افزایش ۵ دقیقه هر روز بود. بیان CHOP و ATF6 کاهش معنی‌داری را نشان داد. این محققان بر اساس نتایج خود گزارش کردند که تمرین ورزشی هوازی احتمالاً با کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی، ایجاد وضعیت سازگاری و بهبود چین‌خوردگی پروتئین، فیبروز کبد را کاهش می‌دهند [۱۳].

[1] Endoplasmic reticulum
[2] cAMP-response element binding protein 2
[3] Activating transcription factor 4
[4] C/EBP homologous protein

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]

از طرفی دیگر چاقی، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ سه وضعیت مرتبط با یکدیگر هستند که یک سری مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک مرتبط با التهاب سیستمیک "درجه پایین" را به اشتراک می‌گذارند. کمبود منیزیم در افراد چاق یک وضعیت بسیار شایع در بیماران مبتلا به دیابت یا سندرم متابولیک است. علاوه بر این، خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد. کاهش منیزیم می‌تواند التهاب مزمن را هم به‌طور مستقیم و هم به‌طور غیرمستقیم افزایش دهد [۱٤, ۱۵]. با این وجود هموستاز غیر طبیعی منیزیم می‌تواند منجر به بسیاری از اختلالات متابولیک، از جمله دیابت شیرین و عوارض آن شود. منیزیم در تولید انرژی شرکت می‌کند و برای سنتز DNA و RNA، تولید مثل و سنتز پروتئین مورد نیاز است [۱٦]. علاوه بر این، منیزیم به عنوان یک آنتاگونیست کلسیم عمل می‌کند و از سلول‌های اندوتلیال عروقی در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند. عدم تعادل در وضعیت منیزیم اغلب هیپومنیزیمی، مهار جابجایی ناقل گلوکز نوع ٤، افزایش مقاومت به انسولین، تأثیر بر متابولیسم لیپید، القاء استرس‌اکسیداتیو و اختلال در سیستم آنتی‌اکسیدانی سلول‌های اندوتلیال، از این طریق، هیپومنیزیمی به شروع و پیشرفت دیابت کمک می‌کند [۱۷].

تنظیم دقیق عملکردهای قلبی‌عروقی برای حفظ سلامتی بسیار مهم است. مطالعات گسترده‌ای در مورد تأثیر تمرینات ورزشی بر مسیرهای سلولی و مولکولی مختلف انجام شده است، اما هنوز دانش کاملی از نحوه تأثیرگذاری این مسیرها بر عملکرد قلبی در پاسخ به شرایط مختلف تمرینی مانند مدت زمان، شدت و نوع تمرین به دست نیامده است. مکانیسم‌های سلولی مهمی مانند رتیکولوفاژی و آپوپتوز در سلامت سلول‌های قلبی نقش مهمی دارند. پروتئین‌هایی مانند CREB2 و CHOP در این فرآیندها دخیل هستند و تنظیم‌کننده عملکردهای حیاتی سلول‌های قلبی می‌باشند. هدف تحقیق هدف از این تحقیق، بررسی تأثیر مصرف مکمل منیزیم و تمرین ورزشی بر محتوای پروتئین‌های CREB2 و پروتئین همولوگ C/EBP در بطن چپ قلب موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ است.

## روش ها

### نمونه و نوع تحقیق

تحقیق حاضر از نوع تجربی-بالینی بود که تعداد ۲٤ سر موش صحرایی ۲ ماهه نر از نژاد اسپراگ‌داولی با وزن متوسط ۲۰±۱۸۰ گرم به صورت تصادفی خریداری شدند. سپس موش‌ها به آزمایشگاه حیوانی انتقال یافتند و در اتاقی مخصوص برای نگهداری موش‌های صحرایی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ٤۰ تا ۵۰ درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲-۱۲ که به صورت خودکار تنظیم می‌شدند، قرار گرفتند. غذای موش‌ها به صورت آزاد و استاندارد برای حیوانات آزمایشگاهی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. همچنین آب مورد نیاز موش‌ها به صورت آزاد در بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری مخصوص حیوانات آزمایشگاهی در دسترس آن‌ها بود.

### به وزن رساندن موش‌های صحرایی

موش‌های صحرایی به‌مدت ٤ هفته تحت غذای کنترل‌شده پرچرب در قالب پلت، ترکیبی از پودر غذای استاندارد رت (۳٦۵ گرم/کیلوگرم)، چربی گوسفندی (۳۱۰ گرم/کیلوگرم)، مخلوط ویتامین‌ها و مواد معدنی (٦۰ گرم/کیلوگرم)، DL میتونین (سه گرم/کیلوگرم)، پودر مخمر (۱ گرم/کیلوگرم) و کلریدسدیم (یک گرم/کیلوگرم) قرار گرفتند تا به میانگین وزن ۲۰±۲۸۰ گرم رسیدند [۱۸].

### روش القای دیابت نوع ۲

برای ایجاد دیابت نوع ۲ دو مرحله تزریق به موش‌های صحرایی شد. مرحله اول، محلولی از نیکوتین‌آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن را به صورت داخل صفاقی تزریق شد. مرحله دوم، ۱۵ دقیقه بعد از اولین تزریق، محلولی

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]

از استرپتوزوتوسین (STZ) حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با PH= ٤/٥ بود با دوز ٦٠ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن را به صورت داخل صفاقی تزریق شد. برای مطمئن شدن از دیابتی شدن موش‌های صحرایی، سه روز بعد از تزریق، قند خون آن‌ها را با دستگاه اندازه‌گیری قند خون اکتیو[1]، ساخته شرکت آکواچک[2] ساخت آلمان، از نمونه خون گرفته شده از سیاهرگ دم موش‌ها، سنجیده شد. قند خون بین ١٢٦ تا ٢٦٠ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را نشانه‌ای از دیابت نوع ٢ در نظر گرفته شد [١٩, ٢٠]. سپس موش‌های صحرایی به ٤ گروه ١) گروه کنترل، ٢) گروه مکمل، ٣) گروه تمرین و ٤) گروه تمرین+مکمل تقسیم شدند.

**برنامه تمرینی**

برنامه تمرین مقاومتی موش‌های صحرایی شامل صعود از نردبان مخصوص جوندگان بود و مرحله آشناسازی به مدت یک هفته بالارفتن از نردبان بدون بستن وزنه به دُم موش‌های صحرایی انجام شد. برنامه تمرینی اصلی تمرین مقاومتی شامل ٨ هفته و هفته‌ای ٣ جلسه بالارفتن از یک نردبان عمودی با شیب ٨٥ درجه به طول یک متر با ٢٦ پله و ٢ سانتی‌متر فضای بین هر پله بود. هر جلسه تمرین مقاومتی شامل ٣ نوبت با ٥ تکرار انجام می‌شود که در فاصله هر تکرار یک دقیقه استراحت و در فاصله بین هر ست ٢ دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. اصل اضافه بار برای موش‌های صحرایی به این صورت بود که در هفته اول، دوم و سوم میزان وزنه‌های بسته‌شده به دُم موش‌های صحرایی شامل ٥٠ درصد وزن بدن آن‌ها بود و در هفته‌های چهارم و پنجم و ششم به ٧٥ درصد وزن بدن آن‌ها رسید و در نهایت در هفته‌های هفتم و هشتم به ١٠٠ درصد وزن بدن آن‌ها رسید. به‌منظور گرم کردن و سرد کردن، قبل از انجام تمرین اصلی بین ٣ تا ٤ مرتبه بالا رفتن از نردبان بدون وزنه، قبل و بعد از هر جلسه تمرین در نظر گرفته شد [٢١].

**مصرف مکمل منیزیم**

منیزیم به صورت حل شده در آب به صورت گاواژ به موش‌ها خورانده شد. قرص منیزیم با دوز ٢٥٠ میلی‌گرم و به صورت یک بار در روز به موش‌های صحرایی خورانده شد. شرکت قرص منیزیم شرکت نیچرمید ساخت کشور آمریکا می‌باشد.

**روش بافت‌برداری**

در مدت اجرای پروتکل، گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. همچنین موش‌های صحرایی دیابتی هیچ‌گونه درمانی با انسولین را در طول دوره پژوهش نداشتند. برای از بین بردن آثار حاد تمرین مقاومتی متغیرهای غیرقابل کنترل مانند استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (٣٠ تا ٥٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (٣ تا ٥ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت بطن چپ قلب از بدن حیوان برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده و سپس بلافاصله برای سنجش‌های بعدی با دمای ٨٠- فریز شد. با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات محتوای پروتئین‌های CREB2 و پروتئین همولوگ C/EBP (CHOP) اندازه‌گیری شد.

**روش آزمایشگاهی وسترن‌بلات**

با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری شد. برای استخراج پروتئین‌های بافت بطن چپ قلب از بافر RIPA حاوی ٠/٠٥ میلی مولار بافر تریس (pH برابر ٨)، ١٥٠ میلی‌مولار کلرید سدیم، ٠/٠١ درصد EGTA، یک درصد سدیم دودسیل سولفات (SDS) به اضافه ٠/١ درصد آنتی‌پروتئاز کوکتیل (sigma) استفاده شد. به این ترتیب که ١٠٠ میلی‌گرم بافت در ٥٠٠ میکرولیتر بافر حاوی آنتی‌پروتئاز توسط یک هموژنایزر دستی هموژن شدند و نیم ساعت در

[1] Active
[2] Accu-Chek

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]

دمای ٤ درجه‌ی سانتی‌گراد گذاشته شد و سپس در یک سانتریفوژ یخچال‌دار (bo, sw14rfroil) در دور ۱۲۰۰۰ و ٤ درجه‌ی سانتی‌گراد و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد؛ سپس مایع رویی جمع‌آوری‌شده و غلظت پروتئین آن با کیت تعیین کننده‌ی پروتئین (Bio-Rad) اندازه‌گیری گردید (در طول موج ۵۹۵ نانومتر اندازه‌گیری شد). در نهایت در ۲۰ درجه زیر صفر نگهداری شد، سپس هموژن به دست آمده به نسبت ۱:۱ با نمونه لودینگ بافر (mM50 تریس-کلرید هیدروژن، ۲ درصد سدیم دو دسیل سولفات، ۱۰ درصد گلیسرول، ۵ درصد بتا-مرکاپتواتانول و ۰/۰۰۵ درصد برموفنول آبی) مخلوط شد. در ادامه، نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه جوشانده شدند تا تمام پروتئین‌ها کاملاً دناتوره شوند. پروتئین‌ها با استفاده از الکتروفورز ژل SDS-Polyacrylamide جدا شده و به غشای نیترو سلولز منتقل شدند. غشاء به مدت ۱ ساعت در ۵ درصد BSA در Tris-Buffered Saline و ۰/۱ درصد (Tween 20 TBST) مسدود و در آنتی‌بادی اولیه (۱:۵۰۰) انکوبه شد. انکوباسیون در آنتی‌بادی ثانویه روز بعد به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق در ٤ درصد TBST انجام شد. پروتئین‌ها با یک واکنش شیمیایی لومینسانس (ECL) و با تجزیه و تحلیل densitometry با نرم‌افزار نرم افزار Image J (نسخه ۱/۸/۰/۱۱۲) اندازه‌گیری شد.

**تجزیه‌وتحلیل آماری**

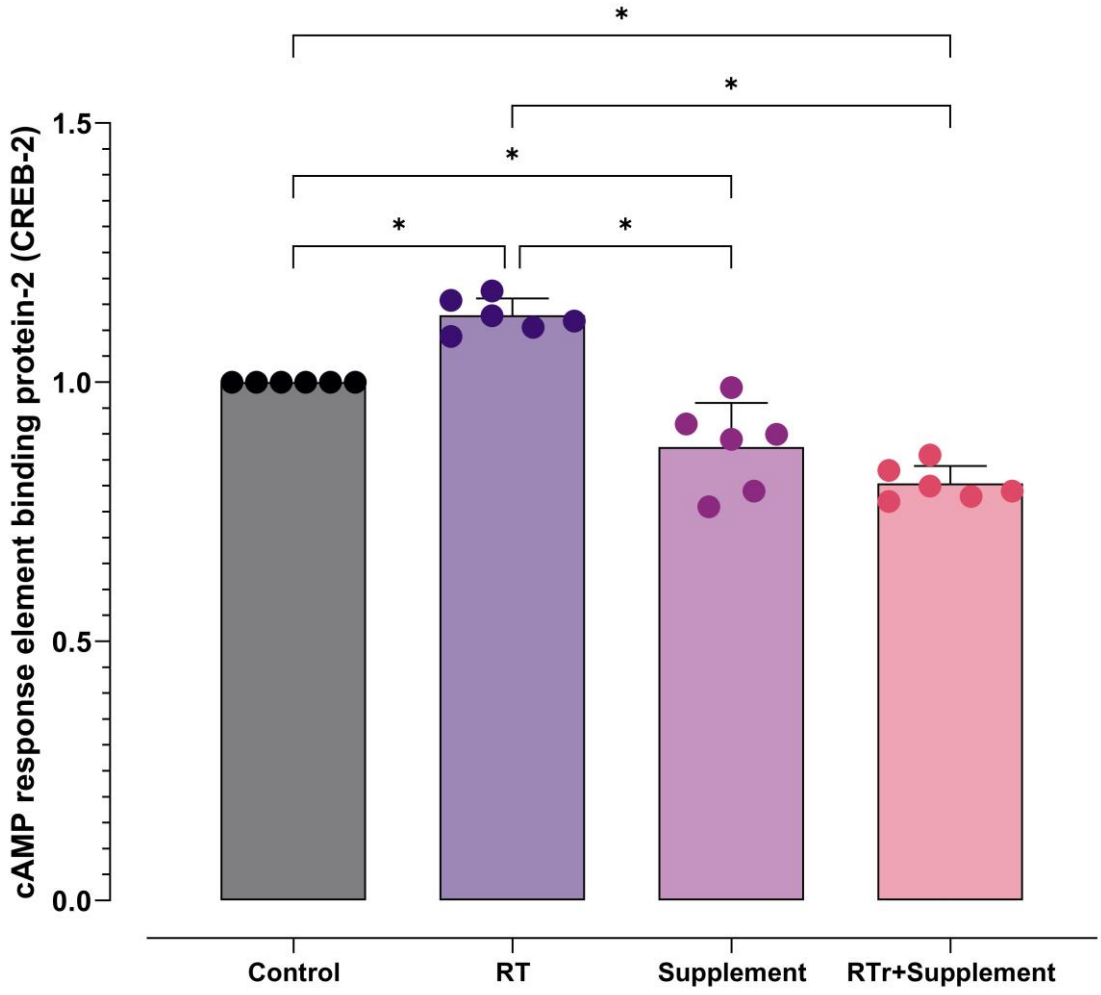
نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری شاپیرو-ویلک بررسی شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، داده‌های متغیرهای تحقیق حاضر از طریق آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS نسخه ۲۹ و گراف‌پد پریسم نسخه ۱۰/۲/۳ انجام گرفت. اندازه اثر از طریق آزمون مجذور اتا بررسی شد. سطح معناداری $P\leq$۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها**

تجزیه و تحلیل محتوای پروتئین CREB2 به دنبال ۸ هفته مصرف مکمل منیزیم و انجام تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری را بین گروه‌ها در بطن چپ قلب نشان داد (p=۰/۰۰۱؛ F=۵۱/٤۵) (شکل ۱). اندازه اثر مجذور اتا، اثر قدرتمندی را به دنبال ۸ هفته مصرف مکمل منیزیم و انجام تمرین مقاومتی در محتوای پروتئین CREB2 نشان داد ($\eta^2$=۰/۷٦). آزمون تعقیبی توکی برای محتوای پروتئین CREB2 تفاوت معناداری را بین گروه‌های تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم، مکمل منیزیم و تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل نشان داد (p=۰/۰۰۱) (شکل ۱). همچنین گروه‌های تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم و مکمل منیزیم نسبت به گروه تمرین مقاومتی تفاوت معناداری مشاهده شد (p=۰/۰۰۱) (شکل ۱). بین گروه تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم نسبت به گروه مکمل منیزیم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (p=۰/۰۹) (شکل ۱).

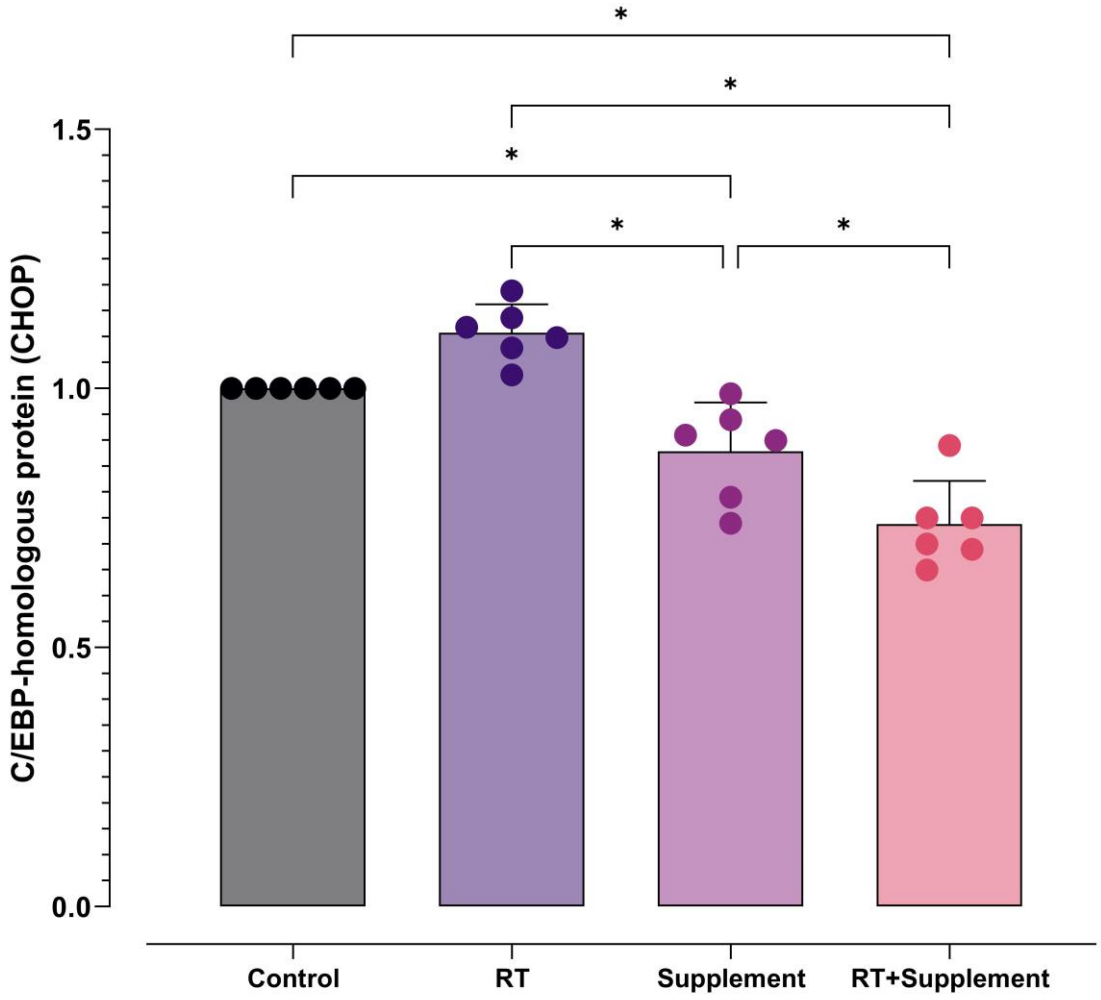
همچنین در محتوای پروتئین CHOP به دنبال ۸ هفته مصرف مکمل منیزیم و انجام تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری بین گروه‌ها در بطن چپ قلب مشاهده شد (p=۰/۰۰۱؛ F=۳۲/۰۹) (شکل ۲). اندازه اثر مجذور اتا، اثر قدرتمندی را به دنبال ۸ هفته مصرف مکمل منیزیم و انجام تمرین مقاومتی در محتوای پروتئین CHOP نشان داد ($\eta^2$=۰/٦۰). آزمون تعقیبی توکی برای محتوای پروتئین CHOP تفاوت معناداری را بین گروه‌های تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم (p=۰/۰۰۱)، مکمل منیزیم (p=۰/۰۲) نسبت به گروه کنترل نشان داد (شکل ۲)؛ همچنین گروه‌های تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم و مکمل منیزیم نسبت به گروه تمرین مقاومتی تفاوت معناداری مشاهده شد (p=۰/۰۰۱) (شکل ۲). بین گروه تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم نسبت به گروه مکمل منیزیم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (p=۰/۰۳) (شکل ۲). بین گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (p=۰/۰٦) (شکل ۲).

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]




شکل ۱. میانگین و انحراف استاندارد محتوای تام پروتئین CREB2

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]




**شکل ۲. میانگین و انحراف استاندارد محتوای پروتئین CHOP**

**بحث**

این تحقیق با هدف بررسی تأثیر مصرف مکمل منیزیم و تمرین ورزشی بر محتوای پروتئین‌های CREB2 و پروتئین همولوگ C/EBP در بطن چپ قلب موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ انجام شد. تجزیه و تحلیل محتوای پروتئین CREB2 به دنبال ۸ هفته مصرف مکمل منیزیم و انجام تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری را بین گروه‌ها در بطن چپ قلب نشان داد. این تفاوت معناداری بین گروه‌های تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم، مکمل منیزیم و تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل بود. همچنین گروه‌های تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم و مکمل منیزیم نسبت به گروه تمرین مقاومتی تفاوت معناداری مشاهده شد. همچنین در محتوای پروتئین CHOP به دنبال ۸ هفته مصرف مکمل منیزیم و انجام تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری بین گروه‌ها در بطن چپ قلب مشاهده شد. این تفاوت معناداری بین گروه‌های تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم، مکمل منیزیم نسبت به گروه کنترل بود؛ همچنین گروه‌های تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم و مکمل منیزیم نسبت به گروه تمرین مقاومتی تفاوت معناداری مشاهده شد. بین گروه تمرین مقاومتی+مکمل منیزیم نسبت به گروه مکمل منیزیم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد.

در تحقیقی محمدپور اصل و همکاران (۲۰۲٤) به بررسی اثرات تمرین ورزشی بر بیان CHOP و ATF6 در بافت کبد رت‌های دیابتی نوع ۱ پرداختند. پروتکل تمرینی به مدت چهار هفته، شامل تمرین هوازی استقامتی بود. بیان CHOP و

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]

ATF6 کاهش معنی‌داری را نشان داد [۱۳]. در تحقیقی دیگر بیات و همکاران (۲۰۲٤) به بررسی اثر ۸ هفته تمرین تناوبی پر شدت (HIIT) بر بیان پروتئین‌های ATF-6 و CHOP بافت کبد در رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداختند. تمرین شامل ۸ هفته و در هر هفته، ۵ جلسه تمرین با ۸۰ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت دویدن اجرا شد. نتایج تغییر معنی‌داری در پروتئین ATF-6 نشان نداد؛ اما مقادیر پروتئین CHOP افزایش معنی‌داری را نشان داد. مقادیر پروتئین CHOP در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش یافت. این محققان بر اساس نتایج خود بیان کردند اجرای ۸ هفته HIIT می‌تواند اثرات مفیدی بر کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی در بافت کبد ناشی از دیابت نوع ۲ در رت‌های دیابتی داشته باشد [۲۲]. نتایج تحقیق حاضر در گروه تمرین ورزشی با نتایج تحقیق محمدپوراصل و همکاران که کاهش معناداری را در سطوح CHOP مشاهده کردند در تضاد است، اما با نتایج تحقیق بیات و همکاران که افزایش معناداری در سطوح CHOP مشاهده کردند، هم‌راستا است. در دو تحقیق گزارش‌شده و تحقیق حاضر تمرین ورزشی از سه نوع متفاوت بود و در تحقیق محمدپوراصل و همکاران آزمودنی‌ها دیابت نوع ۱ بودند و این در حالی است که در تحقیق حاضر و تحقیق بیات و همکاران آزمودنی‌ها مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند. همچنین در دو تحقیق گزارش‌شده سطوح CHOP در بافت کبد اندازه‌گیری شده بود و در تحقیق حاضر بافت مورد هدف بطن چپ قلب بود. نتایج این تحقیقات نشان می‌دهد که شدت، مدت، نوع تمرین و همچنین نوع اندازه‌گیری سطوح پروتئین، نوع بافت و آزمودنی‌ها می‌تواند در نتایج به دست آمده تفاوت بسزایی را ایجاد کند. در نتایج تحقیق حاضر ما شاهد افزایش معنی‌داری در محتوای پروتئین‌های CREB2 و CHOP بودیم و این در حالی است که در گروه‌هایی که مکمل منیزیم را مصرف کرده بودند محتوای این دو پروتئین کاهش یافته بود. محققان تحقیق حاضر تاکنون مطالعه‌ای که محتوای این دو پروتئین را به دنبال همزمان انجام تمرین ورزشی و مصرف مکمل منیزیم بررسی کرده باشند، مشاهده نکردند؛ اما در تحقیقی Chen و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که تمرین ورزشی از بیان مسیرهای سیگنالینگ CHOP و PERK/eIF2α/ATF4 جلوگیری می‌کند و به طور موثر میتوفاژی، استرس شبکه آندوپلاسمی و آپوپتوز را کاهش می‌دهد [۲۳]. همچنین در تحقیقی دیگر Ruan و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که تمرین ورزشی با شدت متوسط منجر به بهبود استرس ER از طریق مسیرهای IRE1/JNK و eIF2α/CHOP می‌شود [۲٤]. نتایج تحقیق‌های Chen و همکاران و Ruan و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل که افزایش محتوای پروتئین‌های CREB2 و CHOP را مشاهده کردیم متفاوت است. البته شایان ذکر است که افزایش محتوای این دو پروتئین می‌تواند مسیرهای اتوفاژی، میتوفاژی، ریتکولوم‌فاژی، آپوپتوز و دیگر مسیرهای مرتبط با این دو پروتئین را تحت تأثیر قرار دهد و افزایش و فعال‌شدن این مسیرها می‌تواند سلول‌ها، ملکول‌ها و اندامک‌های ناقص را پاکسازی کرده و منجر به بهبود عملکرد سلول‌ها شود.

در این راستا و در ارتباط با افزایش محتوای پروتئین‌های CREB2 و CHOP، در تحقیقی توسط Korkmaz و همکاران (۲۰۲۳) اثرات تمرینات شنا با شدت‌های مختلف منجر به افزایش ATF4 در عضله قلب نسبت به سایر گروه‌ها شد [۲۵]. همچنین در تحقیقی دیگر Guarino و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که فعالیت ورزشی ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته و مدت‌زمان ٦۰ دقیقه برای هر جلسه منجر به افزایش محتوای CHOP می‌شود [۲٦]. نتایج این دو تحقیق با وجود تفاوت در شدت، مدت، نوع تمرین و همچنین نوع اندازه‌گیری سطوح پروتئین، نوع بافت و آزمودنی‌ها منجر به افزایش محتوای پروتئین‌های CREB2 و CHOP شد. این افزایش بسته به نوع آزمودنی‌ها می‌تواند مسیرهای مرگ سلول را افزایش دهد و سبب آسیب بیشتر یا سازگاری در پاکسازی سلول‌ها و اندامک‌های ناقص شود.

در کل تمرین‌های مقاومتی می‌توانند به بهبود عملکرد قلبی‌عروقی، افزایش قدرت عضلات قلب و کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی شود. این نوع تمرین‌ها همچنین می‌توانند به بهبود متابولیسم گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین در افراد

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]

دیابتی کمک کنند. پروتئین CREB2 به عنوان یک فاکتور رونویسی در پاسخ به استرس سلولی عمل می‌کند و می‌تواند در تنظیم آپوپتوز و بقای سلول‌های قلبی نقش داشته باشد. پروتئین CHOP نیز به عنوان یک فاکتور رونویسی در مسیرهای استرس اندوپلاسمی نقش دارد و می‌تواند در القای آپوپتوز در شرایط استرس سلولی مؤثر باشد. رتیکولوفاژی مرتبط با پروتئین‌های CREB2 و CHOP در بطن چپ قلب می تواند در تجزیه و حذف بخش‌های آسیب‌دیده شبکه اندوپلاسمی موثر باشد و این افزایش رتیکولوفاژی می‌تواند در حفظ سلامت سلول‌های قلبی نقش داشته باشد. آپوپتوز نیز به عنوان یک فرآیند مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی، در تنظیم تعداد و کیفیت سلول‌های قلبی مؤثر است [۲۷-۲۹].

از طرفی دیگر مصرف مکمل منیزیم به عنوان یک عنصر ضروری در بسیاری از فرآیندهای بیوشیمیایی بدن می‌تواند به بهبود عملکرد قلبی‌عروقی، کاهش فشار خون و بهبود متابولیسم گلوکز در افراد دیابتی کمک کند. با این وجود برای روشن شدن تأثیر تمرین‌های ورزشی بر مسیرهای سلولی مرتبط با مرگ کاردیومیوست‌ها، نیاز به مطالعات بیشتری است. این مطالعات می‌توانند به درک بهتر از مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مرتبط با تمرین‌های ورزشی و تأثیرات آن‌ها بر سلامت قلبی‌عروقی کمک کنند [۱۷].

## نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که پس از ۸ هفته تمرین مقاومتی، محتوای پروتئین‌های CREB2 و CHOP در بطن چپ قلب موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ به طور معناداری افزایش می‌یابد. این افزایش در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. افزایش محتوای این پروتئین‌ها می‌تواند نشان‌دهنده افزایش مرگ سلولی کاردیومیوست‌ها در بطن چپ قلب باشد. در مقابل مصرف مکمل منیزیم منجر به کاهش محتوای پروتئین‌های CREB2 و CHOP در بطن چپ قلب شد. افزایش و کاهش محتوای پروتئین‌های CREB2 و CHOP در بطن چپ قلب می‌تواند مانند یک مکانیسم دو جانبه منجر به بهبود و سازگاری فیزیولوژیکی سلولی و ملکولی مانند تنظیم استرس شبکه آندوپلاسمی و شروع پاسخ پروتئین‌های بازنشده یا تانخورده شود. نتایج این تحقیق می‌تواند به درک بهتر از تأثیرات ترکیبی تمرین ورزشی و مصرف مکمل منیزیم بر سلامت قلبی‌عروقی در شرایط دیابت نوع ۲ کمک کند و راهکارهای جدیدی برای بهبود سلامت قلبی‌عروقی ارائه دهد.

## سپاسگزاری

نتایج گزارش شده حاصل تلاش رساله‌ی کارشناسی ارشد نویسندگان این مقاله است که در موسسه آموزش عالی آپادانا شیراز انجام شده است. از همه‌ی افرادی که در انجام و جمع‌آوری این پژوهش ما را یاری کردند، کمال تشکر را داریم.

## تضاد منافع

این مطالعه هیچ‌گونه تضاد منافعی برای نویسندگان نداشته است.

## مآخذ

1. Zhang F, Lin JJ, Tian Hn, Wang J. Effect of exercise on improving myocardial mitochondrial function in decreasing diabetic cardiomyopathy. *Experimental Physiology* 2024;109(2):190-201.
2. Hu L, Gao D, Lv H, Lian L, Wang M, Wang Y, et al. Finding New Targets for the Treatment of Heart Failure: Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2023;16(6):1349-56.

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]

3. Shou Y, Li X, Fang Q, Xie A, Zhang Y, Fu X, et al. Progress in the treatment of diabetic cardiomyopathy, a systematic review. *Pharmacology Research & Perspectives* 2024;12(2):e1177.
4. Shabab S, Mahmoudabady M, Gholamnezhad Z, Fouladi M, Asghari AA. Diabetic cardiomyopathy in rats was attenuated by endurance exercise through the inhibition of inflammation and apoptosis. *Heliyon* 2024;10(1).
5. Mooradian AD, Haas MJ. Cardioprotective antihyperglycemic drugs ameliorate endoplasmic reticulum stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2023;326(1):C89-C94.
6. AL O, EX F, Rimental P, ICAL BME, IEN S. Cellular Response to Endoplasmic Reticulum Stress: Focus on XBP, elF2, ATF4, and CHOP. *Journal of Experimental and Basic Medical Sciences* 2023;4(2):122-33.
7. Rozpedek W, Pytel D, Mucha B, Leszczynska H, Diehl JA, Majsterek I. The role of the PERK/eIF2α/ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress. *Current Molecular Medicine* 2016;16(6):533-44.
8. Zahid MDK, Rogowski M, Ponce C, Choudhury M, Moustaid-Moussa N, Rahman SM. CCAAT/enhancer-binding protein beta (C/EBPβ) knockdown reduces inflammation, ER stress, and apoptosis, and promotes autophagy in oxLDL-treated RAW264.7 macrophage cells. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2020;463(1):211-23.
9. Fan M, Zhang J, Zeng L, Wang D, Chen J, Xi X, et al. Non-coding RNA mediates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in heart disease. Heliyon. 2023;9(5):e16246.
10. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British journal of sports medicine* 2020;54(24):1451-62.
11. Jayedi A, Emadi A, Shab-Bidar S. Dose-dependent effect of supervised aerobic exercise on HbA1c in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Medicine* 2022;52(8):1919-38.
12. Siegelaar SE, de Galan BE. Resistance Training: a Strong Case for People With Type 1 Diabetes? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2023;108(7):e491-e2.
13. Mohammadpour-Asl S, Roshan-Milani B, Roshan-Milani S, Saboory E, Ghobadian B, Chodari L. Endoplasmic reticulum stress PERK-ATF4-CHOP pathway is involved in non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetic rats: The rescue effect of treatment exercise and insulin-like growth factor I. *Heliyon* 2024;10(5).
14. Mazidi M, Rezaie P, Banach M. Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Medical Science* 2018;14(4):707-16.
15. Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *Journal of inflammation research* 2018:25-34.
16. Giménez-Mascarell P, Schirrmacher CE, Martínez-Cruz LA, Müller D. Novel aspects of renal magnesium homeostasis. *Frontiers in Pediatrics* 2018;6:77.
17. Feng J, Wang H, Jing Z, Wang Y, Cheng Y, Wang W, et al. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research* 2020;196(1):74-85.
18. Fathi R, Ebrahimi M, Khenar Sanami S. Effects of High Fat Diet and High Intensity Aerobic Training on Interleukin 6 Plasma Levels in Rats. *Pathobiology Research* 2015;18(3):109-16.
19. Safhi MM, Anwer T, Khan G, Siddiqui R, Sivakumar SM, Alam MF. The combination of canagliflozin and omega-3 fatty acid ameliorates insulin resistance and cardiac biomarkers via modulation of inflammatory cytokines in type 2 diabetic rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology* 2018;22(5):493-501.

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]

20. Khalili A, Nekooeian AA, Khosravi MB. Oleuropein improves glucose tolerance and lipid profile in rats with simultaneous renovascular hypertension and type 2 diabetes. *Journal of Asian natural products research* 2017;19(10):1011-21.
21. Thirupathi A, da Silva Pieri BL, Queiroz JAMP, Rodrigues MS, et al. Strength training and aerobic exercise alter mitochondrial parameters in brown adipose tissue and equally reduce body adiposity in aged rats. *Journal of physiology and biochemistry* 2019;75:101-8.
22. Bayat H, Gholami M, Rajabi h, Abed Natanzi H. The effect of high-intensity interval training on the expressions of CHOP and ATF6 in liver tissue in rats with type 2 diabetes. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology* 2024;11(1):96-110.
23. Chen W, Ma M, Song Y, Hua Y, Jia H, Liu J, et al. Exercise attenuates myocardial I/R injury by regulating endoplasmic reticulum stress and mitophagy through M2AChR. *Antioxidants and Redox Signaling* 2023(ja).
24. Ruan L, Li F, Li S, Zhang M, Wang F, Lv X, et al. Effect of different exercise intensities on hepatocyte apoptosis in HFD-induced NAFLD in rats: the possible role of endoplasmic reticulum stress through the regulation of the IRE1/JNK and eIF2α/CHOP signal pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2021;2021.
25. Korkmaz K, Düzova H, Çetin Taşlidere A, Koç A, Karaca ZM, Durmuş K. Effect of high-intensity exercise on endoplasmic reticulum stress and proinflammatory cytokine levels. *Science & Sports* 2023;38(4):428.e1-.e10.
26. Guarino M, Kumar P, Felser A, Terracciano LM, Guixé-Muntet S, Humar B, et al. Exercise attenuates the transition from fatty liver to steatohepatitis and reduces tumor formation in mice. *Cancers* 2020;12(6):1407.
27. Wu MX, Wang SH, Xie Y, Chen ZT, Guo Q, Yuan WL, et al. Interleukin-33 alleviates diabetic cardiomyopathy through regulation of endoplasmic reticulum stress and autophagy via insulin-like growth factor-binding protein 3. *Journal of Cellular Physiology* 2021;236(6):4403-19.
28. Tian J-h, Wu Q, He Y-x, Shen Q-y, Rekep M, Zhang G-p, et al. Zonisamide, an antiepileptic drug, alleviates diabetic cardiomyopathy by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Acta Pharmacologica Sinica* 2021;42(3):393-403.
29. Zhao H, Liu H, Yang Y, Lan T, Wang H, Wu D. Hydrogen sulfide plays an important role by regulating endoplasmic reticulum stress in diabetes-related diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23(13):7170.

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-04-03 ]