Journal of Sport and Exercise Physiology
2023, 16(3):1-12

Original Article

The effect of aerobic exercise and omega-3 on the expression of telomeric repeat binding factor 1 and 2 and telomerase reverse transcriptase enzyme in the heart tissue of elderly HFD rats

Ghasem Torabi Palat Kaleh, Ahmad Abdi*, Asieh Abbassi Daloii
Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

Abstract

Background and Purpose: Aging is a complex physiological process that involves progressive loss of body function and degradation of DNA strands located at the ends of chromosomes-telomeres. The capacity of cells to divide is determined by telomere length, as an excessive shortening of telomeres causes cellular senescence. Exercise training and omega-3 prevent the shortening of telomeres by affecting telomerase. The aim of the present study was to investigate the effect of aerobic training with omega-3 on some shelterins and telomerase of heart tissue in elderly high-fat diet rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats (mean±SD weight, 311.3±26.95 g) were obtained from the Pasteur Institute and transferred to the laboratory. After transferring the rats to the laboratory, they were randomly divided into five groups: Normal Diet (ND), High-Fat Diet (HFD), High-Fat Diet-Training (HFDT), High-Fat Diet-Omega3 (HFDω3), and High-Fat Diet-Training-Omega3 (HFDTω3). HFD induction was performed using a high-fat diet containing 17% protein, 43% carbohydrate, and 40% fat. The supplement groups received 1 g of Omega3 (per kg of body weight) orally during the intervention period. The aerobic exercise training program at the beginning consisted of running on a treadmill at a speed of 10 m/min, 0-degree incline, for 15 minutes. The speed and duration gradually increased to 16 meters per minute and 50 minutes in the last session. Running was carried out for 8 weeks and five days a week. Data were analyzed by one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test at the $P<0.05$.

Results: Induction of HFD significantly decreased the expression of telomeric repeat binding factor 2 (TRF2) ($P=0.002$), telomerase reverse transcriptase enzyme (TERT) ($P=0.024$) and increased TRF1 ($P=0.0001$) compared to the ND group. Exercise and omega-3 significantly increased the expression of TRF2 and TERT in HFD rats ($P<0.05$). Moreover, TRF2 and TERT expression changes were higher in the HFDTω3 group compared to HFDT ($P=0.023$ and $P=0.044$, respectively) and HFDω3 groups ($P=0.021$ and $P=0.042$, respectively).

Conclusion: The results of the present study showed that aging and HFD are associated with a decrease in TRF2, TERT and an increase in TRF1 in heart tissue, and aerobic exercise and omega-3 consumption can reverse this trend. Considering the role of shelterins and telomerase in cellular function, it seems that changing the levels of these indicators following physical activity and using omega-3 supplements can partially prevent the occurrence of many heart diseases caused by aging and obesity.

Keywords: Exercise, Omega 3, Shelterin, Aging and Obesity

How to cite this article: Torabi Palat Kaleh G, Abdi A, Abbassi Daloii A. The effect of aerobic exercise and omega-3 on the expression of telomeric repeat binding factor 1 and 2 and telomerase reverse transcriptase enzyme in the heart tissue of elderly HFD rats. J Sport Exerc Physiol. 2023; 16(3):1-12.

*Corresponding Author's E-mail: a.abdi@iauamol.ac.ir
https://doi.org/10.48308/joeppa.2023.103747
Received: 20/02/2023 Revised:10/04/2023 Accepted: 10/05/2023
Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
۱۴۰۲، دورهٔ ۱۶، شمارهٔ ۳، صفحه‌های ۱-۱۲

مقاله پژوهشی

اثر تمرین هوازی و امگا-۳ بر بیان عوامل اتصالی تکراری تلومر ۱ و ۲، آنزیم تلومراز ترانس کریپتاز معکوس بافت قلب موش‌های سالمند تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب

قاسم ترابی پلت کله، احمد عبدی*، آسیه عباسی دلویی

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت‌الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

چکیده

زمینه و هدف: پیری فرایند فیزیولوژیکی پیچیده و شامل از دست دادن پیش‌رونده در عملکرد بدن و تخریب DNA زنجیره‌ای واقع در انتهای کروموزوم‌ها-تلومرهاست. ظرفیت سلول‌ها برای تقسیم با طول تلومر تعیین می‌شود، زیرا کوتاه شدن بیش از حد تلومرها موجب پیری سلولی می‌شود. فعالیت ورزشی و امگا-۳ با تأثیر بر تلومرازها از کوتاه شدن تلومرها جلوگیری می‌کند. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر تمرین هوازی همراه با امگا-۳ بر برخی شلترین‌ها و تلومرازهای بافت قلب در موش‌های سالمند تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب بود.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (میانگین وزن ۲۶/۹۵±۳۱۱/۳۲ گرم) از انستیتو پاستور تهیه و به آزمایشگاه منتقل شد. پس از انتقال موش‌های صحرایی به آزمایشگاه، به‌طور تصادفی به پنج گروه رژیم غذایی عادی (ND)، رژیم غذایی پرچرب (HFD)، رژیم غذایی پرچرب-تمرین (HFDT)، رژیم غذایی پرچرب- امگا-۳ (HFDω3)، تمرین-رژیم غذایی پرچرب-امگا-۳ (HFDTω3) تقسیم شدند. القای HFD با استفاده از غذای پرچرب شامل ۱۷ درصد پروتئین، ۴۳ درصد کربوهیدرات و ۴۰ درصد چربی انجام گرفت. گروه‌های مکمل، طی دورهٔ مداخله روزانه ۱ گرم امگا-۳ (به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) را به‌صورت خوراکی دریافت کردند. برنامهٔ تمرین هوازی در شروع شامل دویدن روی نوار گردان با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، شیب صفر درجه، به مدت ۱۵ دقیقه بود. سرعت و مدت زمان به‌تدریج به ۱۶ متر در دقیقه و ۵۰ دقیقه در آخرین جلسه افزایش یافت. دویدن به مدت هشت هفته و پنج روز هفته اجرا شد. داده‌ها به روش تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری P<۰/۰۵ تجزیه‌وتحلیل شد.

نتایج: القای HFD موجب کاهش معناداری در بیان TRF2 (P=۰/۰۰۲)، TERT (P=۰/۰۲۴) و افزایش TRF1 (P=۰/۰۰۰۱) نسبت به گروه ND شد. تمرین و امگا-۳ موجب افزایش معناداری بیان TRF2 و TERT در موش‌های صحرایی HFD شد (P<۰/۰۵). همچنین میزان تغییرات بیان TRF2 و TERT در گروه HFDTω3 نسبت به گروه HFDT (به‌ترتیب P=۰/۰۲۳ و P=۰/۰۴۴) و HFDω3 (P=۰/۰۲۱ و P=۰/۰۴۲) بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که افزایش سن و HFD با کاهش TRF2، TERT و افزایش TRF1 بافت قلب همراه است و فعالیت ورزشی هوازی و مصرف امگا-۳ قادر است این روند را معکوس کند. با توجه به نقش شلترین‌ها و تلومرازها در عملکرد سلولی، به نظر تغییر سطوح این شاخص‌ها در پی فعالیت بدنی و استفاده از مکمل امگا-۳ می‌تواند تا حدی از بروز بسیاری از بیماری‌های قلبی ناشی از افزایش سن و چاقی جلوگیری کند.

واژه‌های کلیدی: فعالیت ورزشی، شلترین، امگا-۳، پیری و چاقی

نحوه استناد به این مقاله: ترابی پلت کله ق، عبدی ا، عباسی دلویی آ. اثر تمرین هوازی و امگا-۳ بر بیان عوامل اتصالی تکراری تلومر ۱ و ۲، آنزیم تلومراز ترانس کریپتاز معکوس بافت قلب موش‌های سالمند تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب. نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی.۱۴۰۲؛۱۶(۳):۱-۱۲.

* رایانامهٔ نویسندهٔ مسئول: a.abdi@iauamol.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۰۱ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۲۰

مقدمه

پیری فرایند فیزیولوژیکی پیچیده و شامل از دست دادن پیش‌رونده در عملکرد بدن و تخریب DNA زنجیره‌ای واقع در انتهای کروموزوم‌ها-تلومرهاست. ظرفیت سلول‌ها برای تقسیم با طول تلومر محدود می‌شود، زیرا کوتاه شدن بیش از حد تلومرها موجب پیری سلولی می‌شود. بیماری‌های مرتبط با سن (مانند بیماری قلبی) با تلومرهای نسبتاً کوتاه همراه بوده و کوتاه شدن شدید تلومرها زمینه‌ساز کاهش طول عمر است که به نام تلومروپاتی شناخته می‌شود (۱). افزون‌بر پیری نشان داده شده است که چاقی با افزایش التهاب عمومی و تأثیری که بر هومئوستاز ردوکس سلولی دارد، موجب کاهش طول تلومرها می‌شود (۲). یکپارچگی تلومر توسط شش پروتئین به نام شلترین‌ها (Shelterin) محافظت می‌شود. عوامل اتصالی تکراری تلومر ۱ و ۲ (TRF)، همودایمرها را تشکیل می‌دهند و ترجیحاً به DNA تلومری دو رشته‌ای متصل می‌شوند. عامل ۲ هسته‌ای برهم‌کنش‌کنندهٔ TRF1 (TINF2) با زیرواحد کمپلکس TRF1/TRF2 و شلترین ACD و عامل جذب تلومراز (ACD) که نقش مهمی در جذب تلومراز به تلومرها دارد، متصل و تعامل می‌کند (۳). پروتئین تعاملی TRF2 (TRF2IP) با TRF2 ارتباط دارد. در نهایت، محافظ تلومرهای ۱ (POT1) به‌طور مستقیم به DNA تلومریک تک‌رشته‌ای و تلومرهای دورشته‌ای از طریق تعامل با ACD متصل می‌شود (۴). همهٔ پروتئین‌های شلترین با جلوگیری از مسیرهای پاسخ آسیب DNA و کنترل طول تلومر با به‌کارگیری، مختل کردن یا تنظیم تلومراز، نقش مهمی در حفاظت از تلومر دارند (۴).

به‌نظر می‌رسد سرعت کوتاه شدن تلومر تحت تأثیر فشار روانی و تمرینات ورزشی قرار می‌گیرد. فشارهای روانی با کوتاه شدن سریع تلومر همراه است، درحالی‌که افرادی که در فعالیت‌های ورزشی منظم استقامتی شرکت می‌کنند، تلومرهای لکوسیت طولانی‌تری نسبت به گروه کنترل غیرفعال دارند (۵). سمرارو و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که فعالیت ورزشی با تأثیر بر TRF-1 در موش‌های HFD به بازسازی قلب کمک می‌کند (۶). همچنین ورنر و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند ورزشکاران استقامتی در مقایسه با افراد بی‌تحرک سطوح TRF۲ و فعالیت تلومرازها بیشتری دارند (۷). در تحقیقی دیگر نیز نشان داده شد که طول تلومرهای بلندتر ارتباط نزدیکی با میزان فعالیت افراد دارد و بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید بیشتر در ناحیهٔ تلومر نسبت به افراد کم‌فعال مشاهده شد (۸). تلومرازها تلومرها را گسترش می‌دهند و در نتیجه موجب کاهش کوتاه شدن تلومرهای ناشی از سن (مشکل تکثیر انتهایی) می‌شوند. فعالیت تلومرازها نیز از طریق فعالیت ورزشی کوتاه‌مدت و تمرینات ورزشی طولانی‌مدت مزمن تنظیم می‌شود (۹). در جوندگان، تمرین ورزشی طولانی‌مدت کوتاه شدن تلومر ناشی از سن را در قلب و آئورت کاهش می‌دهد (۱۰). اگرچه بسیاری از مولکول‌های مؤثر بر طول تلومر شناخته شده‌اند، نقش آن‌ها در حفظ طول تلومر در پی فعالیت ورزشی به‌خوبی شناخته نشده است. همچنین چند پژوهش نشان داده که فعالیت ورزشی به‌تنهایی و همراه با رژیم غذایی تأثیری بر طول تلومرها نداشته است (۱۱). بر اساس شواهد ضداکسایش‌ها و ضدالتهاب‌ها نیز می‌توانند سرعت کوتاه شدن طول تلومر را در طول پیری کاهش دهند. اسید چرب امگا-۳ نیز نه‌تنها منبع تولید انرژی است، بلکه در تنظیم فرایندهای زیستی بدن و نمو نقش دارد. همچنین نشان داده شده است که اسید چرب امگا-۳ بر طول تلومر تأثیر دارد. فرزانه‌فر و همکاران (۲۰۱۰) برای اولین بار روی بیماران عروق کرونری نشان دادند، بین مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ و طول تلومر ارتباط مستقیمی وجود دارد (۱۲). در کودکان چاق نیز نشان داده شد که سطوح پایین‌تر DHA با طول تلومر لکوسیت کوتاه‌تر همراه است (۱۳). با وجود این در پژوهشی دیگر بیان شد که بین دریافت اسید چرب امگا-۳ و طول تلومر ارتباط معناداری وجود ندارد (۱۴). مصرف روغن ماهی و یا DHA در موش‌هایی که از D-گالاکتوز برای القای پیری استفاده شد، تأثیر مثبت و چشمگیری بر کوتاه شدن تلومر کبدی و بیضه داشت (۱۵).

همان‌طورکه بیان شد پیری و چاقی با افزایش سرعت کوتاه شدن تلومرها همراه است و به بروز بسیاری از بیماری‌ها منجر می‌شود. فعالیت ورزشی همراه با مکمل‌های ضداکسایشی قادر به تأخیر فرایند پیری در موش‌های چاق است (۱۶). همچنین فعالیت ورزشی و مصرف امگا-۳ با تأثیر بر عوامل مؤثر بر تلومرها می‌تواند بر سرعت کوتاه شدن تلومرها تأثیر داشته باشد، هرچند نتایج متناقضی نیز مشاهده شد. فرض پژوهشگر این است که انجام فعالیت ورزشی هوازی همراه با مصرف

مکمل امگا-۳ نسبت به هر کدام به‌تنهایی تأثیر بیشتری بر شاخص‌های مؤثر بر تلومر داشته باشد. همچنین احتمال دارد تعامل چاقی و فرایند پیری تأثیر بیشتری بر تلومرها و طول عمر داشته باشد و پژوهش‌های اندکی اثر همزمان چاقی و افزایش سن را بر عوامل مؤثر بر تغییرات تلومرها بررسی کرده‌اند. اگرچه به‌نظر می‌رسد فعالیت ورزشی و برخی مواد غذایی موجب افزایش طول تلومرها شود، سازوکارهایی که توسط این عوامل رخ می‌دهد، ناشناخته است. درک تأثیر فعالیت ورزشی هوازی و مکمل‌هایی مانند امگا-۳ بر تلومرها و فرایند پیری می‌تواند دیدگاه بهتری از سازوکارهای سلولی مؤثر بر بیماری‌های ناشی از افزایش سن و چاقی ارائه دهد و در جلوگیری و گسترش بیماری‌ها در چنین شرایطی مفید باشد. بنابراین این پژوهش در نظر دارد تا به بررسی اثر تمرین هوازی و امگا-۳ بر بیان برخی شلترین‌ها و تعدیل‌کننده‌های طول تلومر در بافت قلب موش‌های سالمند تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب بپردازد.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: پژوهش حاضر از نظر هدف توسعه‌ای و با توجه به ماهیت و روش اجرا در زمرهٔ پژوهش‌های آزمایشگاهی و تجربی است. در این پژوهش همهٔ آزمایش‌های مربوط به حیوانات با توجه به سیاست‌های مربوط به حمایت از حیوانات (بر اساس خط‌مشی‌های قرارداد هلسینکی) انجام گرفت و قوانین راهنمای مؤسسهٔ ملی سلامت در نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. همچنین این پژوهش با تأیید کمیتهٔ اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت‌الله آملی با کد IR.IAU.AMOL.REC.1401.115 به تصویب رسیده است. بدین‌منظور ۴۰ سر موش صحرایی نر ۲۴ هفته‌ای با نژاد ویستار و میانگین وزن ۲۶/۹۵±۳۱۱/۳۲ گرم از مؤسسهٔ پاستور تهیه و به آزمایشگاه حیوانی منتقل شد. حجم نمونهٔ تحقیق حاضر بر اساس نتایج پژوهش‌های پیشین (۱۶)، در سطح معناداری ۵ درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۹۵ درصد (خطای نوع دوم) و با استفاده از نرم‌افزار G-Power (هشت سر در هر گروه) تعیین شد. حیوانات مورد آزمایش جداگانه در قفس‌های پلی‌کربنات نگهداری شدند. دمای محیط ۱/۴±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد و چرخهٔ روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۴±۵۵/۶ درصد بود. همهٔ حیوانات به آب و غذای ویژهٔ موش دسترسی آزاد داشتند. پس از سازگاری موش‌ها با شرایط محیطی جدید (پس از یک هفته)، موش‌ها در پنج گروه هشت سری شامل ۱. رژیم غذایی عادی (ND)، ۲. رژیم غذایی پرچرب (HFD)، ۳. رژیم غذایی پرچرب-تمرین (HFDT)، ۴. رژیم غذایی پرچرب- امگا-۳ (HFDω3)، ۵. رژیم غذایی پرچرب-تمرین-امگا-۳ (HFDTω3) قرار گرفتند. موش‌های گروه ND به مدت هشت با غذایی استاندارد (۲۳ درصد پروتئین، ۶۵ درصد کربوهیدرات و ۱۲ درصد چربی) تغذیه شدند. در همین مدت (هشت هفته) موش‌های گروه HFD از رژیم غذایی پرچرب استفاده کردند. غذای پرچرب شامل ۱۷ درصد پروتئین، ۴۳ درصد کربوهیدرات و ۴۰ درصد چربی بود (۱۷). غذای استاندارد و غذای پرچرب با هماهنگی مؤسسهٔ پاستور تهیه شد. از شاخص لی برای ارزیابی میزان چاقی حیوانات استفاده و مقادیر بالای ۳۱۰ به‌عنوان موش چاق در نظر گرفته شد.

روش اجرای پژوهش: پیش از شروع تمرین اصلی و به‌منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط نوار گردان، موش‌ها در یک هفته طی پنج جلسه، به مدت پنج دقیقه با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. تمرین هوازی با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، شیب صفر درجه، به مدت ۱۵ دقیقه در هر جلسه آغاز شد. سرعت و مدت زمان به‌تدریج به ۱۶ متر در دقیقه و ۵۰ دقیقه در آخرین جلسه افزایش یافت. این شدت تمرین معادل ۵۰ تا ۶۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه (VO2max) بود. تمرین ورزشی به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته اجرا شد (۱۸). برای تعیین توان هوازی موش‌ها، پس از پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۰/۰۳ m/s (۱/۸ m/min)، سرعت نوار گردان هر سه دقیقه یک بار ۱/۸ m/min افزایش یافت، سرعت بیشینه زمانی بود که موش‌های صحرایی دست‌کم ۱/۳ دقیقه نمی‌توانستند با سرعت ثابت بدوند و بلافاصله پس از آن با افزایش سرعت نمی‌توانستند بدوند (شیب نوار گردان صفر درجه است). رسیدن به سرعت بیشینه با غلظت لاکتات بالاتر از ۶ میلی‌مول در لیتر و نسبت تنفسی VCO2/VO2، معادل ۱٫۵ است، ارتباط بالایی بین سرعت نوار گردان و VO2max موش‌ها وجود دارد، ازاین‌رو می‌توان با توجه به سرعت بیشینهٔ دویدن، مقدار VO2max موش‌ها را به‌دست آورد. شدت‌ها با توجه به این سرعت به‌دست‌آمده، تنظیم شد.

جدول ۱. روش اجرای تمرین هوازی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
سرعت (متر)	۱۰	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶
مدت (دقیقه)	۱۵	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰

مصرف امگا-۳: امگا-۳ از شرکت سیگما آلمان خریداری (شمارهٔ محصول: F۸۰۲۰) شد. امگا-۳ شامل ۱۳۶ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تری دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA: Tri-docosahexaenoic acid) و ۱۳۹ میلی‌گرمبر میلی‌لیتر ایکوزاپنتاانوییک اسید (EPA: Eicosapentaenoic acid) بود. در پژوهش حاضر حیوانات روزانه یک گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن امگا-۳ دریافت کردند (۱۹).

روش‌های آزمایشگاهی: پس از اعمال متغیر مستقل، تمام نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، به‌منظور از بین بردن تأثیرات حاد تمرین و مکمل) با تزریق داخل‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰ kg/mg) و زایلازین (۵ kg/mg) بی‌هوش شدند. بافت موردنظر بلافاصله پس از جداسازی، وزن‌کشی و شست‌وشو با سالین بلافاصله در تیوب‌های حاوی RNA later به‌منظور جلوگیری از تخریبRNA قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر تغییرات آهنگ شبانه‌روزی، نمونه‌گیری از ساعت هشت آغاز می‌شد و در ساعت ۱۱:۰۰ دقیقه به پایان می‌رسید.

طراحی و آماده‌سازی آغازگر: جدول ۲ الگوی آغازگر را نمایش می‌دهد. ابتدا طراحی آغازگر انجام گرفت و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج و به cDNA تبدیل شد. سپس cDNA به روش PCRتکثیر و از نظر بیان ژن‌های ذکرشده بررسی شد.

جدول ۲. الگوی آغازگر

Genes	Forward primers	Reverse primers
TRF1	5′-CATGGACTACACAGACTTAC-3′	5′-ATCTGGCCTATCCTTAGACG-3′
TRF2	5′- TGTCTGTCGCGCATTGAAGA-3′	5′-GCTGGAAGACCTCATAGGAA-3′
TERT	5′-TGATGTGGAGGGTGAAAGTGG-3′	5′-GTGGTGTCTGTGATGTAGAAGA-3′
GAPDH	5′-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3′	5′-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3′

انجام Real time-PCR: برای استخراج RNA سلول طبق شیوه‌نامهٔ شرکت کیاژن-آلمان و با استفاده از کیت RNeasy، ۲۰ میلی‌گرم از بافت قلب (بطن چپ) با استفاده از اسکالپر خرد و وارد میکروتیوب شده، سپس محلول تیازول به آن اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۸۰- قرار گرفت. پس از آن در حالت نیمه‌انجماد خرد شده و پس از مخلوط کردن کامل (پیپتاژ)، کلروفرم به‌منظور تخریب سلول‌ها به مدت یک دقیقه به محلول اضافه شد. محلول سانتریفیوژ شده و محلول رویی حاوی RNA برداشته شد. محلول حاوی RNA با یک میلی‌لیتر ایزوپروپرانول ترکیب و به مدت یک شب در دمای ۸۰- انکوبه شد. محلول دوباره سانتریفیوژ شده و محلول رویی برداشت شد. به محلول رویی یک میلی‌لیتر الکل ۷۰ درصد اضافه و سانتریفیوژ شد. سپس مایع رویی با سمپلر تخلیه و در داخل میکروتیوب خشک شد. به‌منظور حل کردن RNA به میزان ۲۰ لاندا آب مقطر ۶۰ درجه روی میکروتیوب ریخته شد. سپس کمی با سرسمپلر پیپتاژ و به مدت پنج دقیقه روی صفحهٔ ۶۰ درجه قرار داده شد. RNA استخراج‌شده تا زمان استفاده در دمای ۸۰- قرار گرفت. به‌منظور اطمینان از غلظت مناسب RNA استخراج‌شده، جذب نمونه‌ها با استفاده از دستگاه نانودراپ (ND-1000 NANODROP 385 spectrophotometer) خوانده شد. همهٔ این مراحل در زیر هود و در شرایط استریل‌شده با الکل ۷۵ درصد و

نور UV بود. پس از استخراج RNA، مراحل سنتز cDNA طبق شیوه‌نامهٔ شرکت سازنده انجام گرفت و سپس cDNA سنتز شد و برای انجام واکنش رونویسی معکوس به‌کار رفت. cDNA سنتزشده با استفاده از SYBR Green master mix (Thermo Scientific, USA) و آغازگرهای ذکرشده در جدول ۲ تکثیر شد. Real-time PCR با استفاده از دستگاه Roche LightCycler 480 Real Time PCR Detection System انجام گرفت. برای اندازه‌گیری mRNA، یک میکروگرم از کل RNA بافتی با آنزیم RQ1 RNAse-free DNAse-I (Promega) و retro-transcribed (RT) تیمار شد. برنامهٔ چرخهٔ حرارتی مورد استفاده Real time-PCR شامل: ۹۵ درجه به مدت ۱۰ دقیقه و به‌دنبال آن ۴۰ سیکل۲۰ ثانیه‌ای در حرارت ۹۵ درجه، ۳۰ ثانیه در۶۰ درجه و ۵۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه بود. نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این تحقیق، با روش مقایسه‌ای چرخهٔ آستانه (Thereshold Cycle: CT) ارزیابی شدند. برای عادی‌سازی بیان ژن از فرمول (کنترل) ct–(هدف) Δct = ct استفاده شد. پس از محاسبهٔ تغییرات بیان ژن‌ها با Δct، برای کمی کردن نتیجهٔ حاصل از تغییرات ct نمونه‌ها، این عدد در فرمول $2^{-\Delta ct}$ وارد و نتایج حاصل بین گروه‌ها مقایسه شد.

تحلیل آماری: پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلک و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لون، به‌منظور بررسی مقایسهٔ میانگین تغییرات متغیرهای پژوهش از تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری در همهٔ موارد ۰/۰۵ ≥P در نظر گرفته شد. تمامی عملیات آماری با نرم‌افزارهای SPSS نسخهٔ ۲۶ به اجرا درآمد.

نتایج

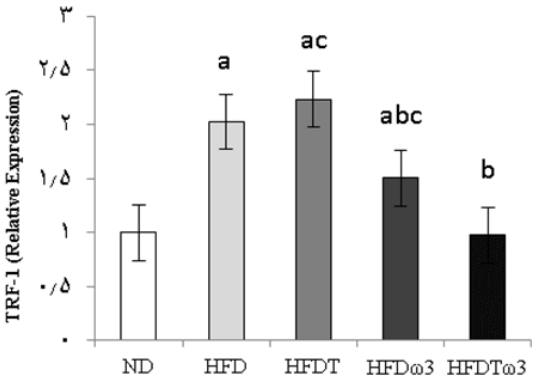
میانگین وزن گروه‌ها پیش و پس از القای چاقی و همچنین انتهای تمرین در جدول ۳ ارائه شده است.

جدول ۳. میانگین وزن و بیان ژن‌های گوناگون عضلهٔ قلب موش‌های صحرایی در گروه‌های گوناگون پیش و پس از القای چاقی و انتهای تمرین

	گروه‌ها	ND (n=8)	HFD (n=8	HFDT (n=8)	HFDω3 (n=8)	HFDTω3 (n=8)
وزن	پیش از القای چاقی	۳۲۰/۱۱۳ ± ۱۷/۲۲	۳۳۵/۵۰ ± ۲۵/۳۸	۳۰۴/۰۰ ± ۲۳/۷۶	۳۰۲/۷۵ ± ۲۴/۸۸	۳۱۲/۲۵ ± ۳۱/۷۹
	پس از القای چاقی	۳۲۷/۷۵ ± ۲۹/۶۰	۵۷۷/۰۰ ± ۴۴/۲۸	۵۷۳/۸۸ ± ۴۵/۰۴	۵۷۶/۱۳ ± ۴۷/۱۳	۵۷۰/۵۰ ± ۴۷/۴۳
	انتهای تمرین	۳۴۶/۱۳ ± ۲۵/۳۲	۶۰۷/۷۵ ± ۴۵/۲۳	۵۴۶/۶۲ ± ۲۴/۷۶	۵۵۹/۸۸ ± ۳۳/۲۶	۵۴۴/۱۲ ± ۳۲/۲۶
بیان نسبی TRF-1		۱/۰۰ ± ۰/۲۸۴	۲/۰۲۳ ± ۰/۴۷۷	۲/۰۳۱ ± ۰/۳۴۹	۱/۵۰۳ ± ۰/۳۲۶	۰/۹۷۵ ± ۰/۱۳۹
بیان نسبی TRF-2		۱/۰۰ ± ۰/۲۲۴	۰/۴۳۷ ± ۰/۱۵۸	۰/۸۳۶ ± ۰/۳۵۵	۰/۸۳۱ ± ۰/۲۵۷	۱/۲۷ ± ۰/۳۱۳
بیان نسبی TERT		۱/۰۰ ± ۰/۳۰۶	۰/۵۳۸ ± ۰/۳۰۶	۰/۹۶۵ ± ۰/۱۹۴	۰/۹۶۱ ± ۰/۲۳	۱/۳۹ ± ۰/۴۵۳

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرات بیان TRF۱ بافت قلب بین گروه‌های گوناگون وجود دارد (P=۰/۰۰۰۱، F=۱۹/۴۴۰) (شکل ۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بیان TRF1 در گروه‌های HFD (۰P/۰۰۰۱=)، HFDT (P=۰/۰۰۰۱) و HFDω3 (P=۰/۰۳۵) نسبت به ND بیشتر است. همچنین بیان TRF1 در گروه‌های HFDω3 (P=۰/۰۲۸) و HFDTω3 (P=۰/۰۰۰۱) نسبت به HFD کمتر است. علاوه‌بر این بیان TRF1 در گروه HFDTω3 نسبت به گروه HFDT (P=۰/۰۰۰۱) و HFDω3 (P=۰/۰۲۵) کمتر است (شکل ۱).

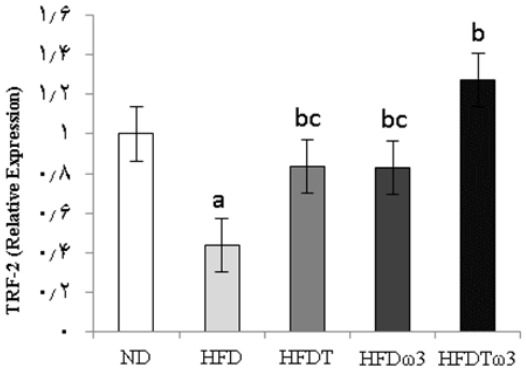
تجزیه‌وتحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرات بیان TRF۲ بافت قلب بین گروه‌های گوناگون وجود دارد (P=۰/۰۰۰۱، F=۹/۹۸۶) (شکل ۲). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بیان TRF2 در گروه HFD نسبت به ND کمتر است (P=۰/۰۰۲). همچنین بیان TRF2 در گروه‌های HFDT (P=۰/۰۴۳)، HFDω3 (P=۰/۰۴۶) و HFDTω3 (P=۰/۰۰۰۱) نسبت به HFD بیشتر است. علاوه‌بر این بیان TRF2 در گروه HFDTω3 نسبت به گروه HFDT (P=۰/۰۲۳) و HFDω3 (P=۰/۰۲۱) بیشتر است (شکل ۲).



شکل ۱. تغییرات بیان عوامل اتصالی تکراری تلومر ۱ (TRF-1) عضلهٔ قلبی در گروه‌های گوناگون با آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (در سطح P<۰/۰۵)

a تفاوت با گروه ND، b تفاوت با گروه HFD، c تفاوت با گروه HFDTω3.

ND: رژیم غذایی عادی، HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFDT: رژیم غذایی پرچرب-تمرین، HFDω3: رژیم غذایی پرچرب- امگا-۳ و HFDTω3: تمرین-رژیم غذایی پرچرب- امگا-۳.

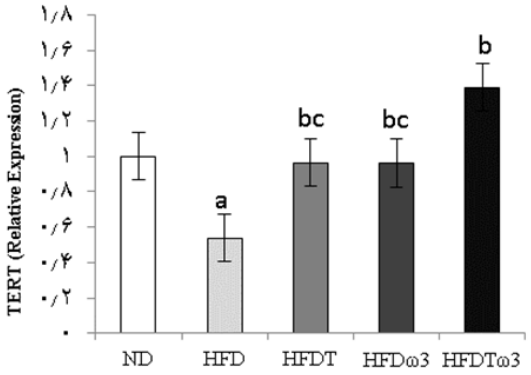


شکل ۲. تغییرات بیان عوامل اتصالی تکراری تلومر ۲ (TRF-2) عضلهٔ قلبی در گروه‌های گوناگون با آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (در سطح P<۰/۰۵)

a تفاوت با گروه ND، b تفاوت با گروه HFD، c تفاوت با گروه HFDTω3.

ND: رژیم غذایی عادی، HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFDT: رژیم غذایی پرچرب-تمرین، HFDω3: رژیم غذایی پرچرب- امگا-۳ و HFDTω3: تمرین-رژیم غذایی پرچرب- امگا-۳.

در نهایت تجزیه‌وتحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرات بیان TERT بافت قلب بین گروه‌های گوناگون وجود دارد (P=۰/۰۰۰۱، F=۸/۶۱۲) (شکل ۳). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بیان TERT در گروه HFD نسبت به ND کمتر است (P=۰/۰۲۴). همچنین بیان TRF2 در گروه‌های TERT (P=۰/۰۴۴)، HFDω3 (P=۰/۰۴۶) و HFDTω3 (P=۰/۰۰۰۱) نسبت به HFD بیشتر است. علاوه‌بر این بیان TERT در گروه HFDTω3 نسبت به گروه HFDT (P=۰/۰۴۴) و HFDω3 (P=۰/۰۴۲) بیشتر است (شکل ۲).



شکل ۳. تغییرات بیان آنزیم تلومراز ترانس کریپتاز معکوس (TERT) عضلهٔ قلبی در گروه‌های گوناگون با آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (در سطح P<۰/۰۵)

a تفاوت با گروه ND، b تفاوت با گروه HFD، c تفاوت با گروه HFDTω3.

ND: رژیم غذایی عادی، HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFDT: رژیم غذایی پرچرب-تمرین، HFDω3: رژیم غذایی پرچرب- امگا-۳ و HFDTω3: تمرین-رژیم غذایی پرچرب- امگا-۳.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که کاهش معناداری در مقادیر بیان TRF2، TERT و افزایش معناداری در بیان TRF1 بافت قلب موش‌های سالمند تغذیه‌شده با HFD نسبت به گروه کنترل وجود دارد. از نشانه‌های پیری می‌توان به بی‌ثباتی ژنومی و کوتاه شدن تلومرها اشاره کرد (۲۰). یکی از فرضیه‌ها در مورد پیری این است که کوتاه شدن تلومرها که در شروع بسیاری از بیماری‌ها رخ می‌دهد، نشان‌دهندهٔ نقش کوتاه شدن تلومرها به‌عنوان یکی از نشانگرهای زیستی مهم برای توسعهٔ آسیب‌هاست. افزون‌بر این از آنجا که چاقی نیز عامل خطر برای بسیاری از بیماری‌های مرتبط با افزایش سن است که با فشار اکسایشی و التهاب

عمومی همراه است و موجب افزایش التهاب در بافت قلب موش‌های صحرایی می‌شود (۲۱)، به نظر منطقی است که پیری و چاقی ویژگی‌های مشترکی دارند. در این زمینه گرون و همکاران (۲۰۱۸) در پژوهشی نشان دادند که چاقی با اختلال در تنظیم برخی شلترین‌ها همراه است و موجب تنظیم افزایشی TRF1 و افزایش فشار اکسایشی می‌شود. این پژوهشگران بیان کردند که در بزرگسالان مبتلا به چاقی شدید طول تلومرها در مقایسه با افراد عادی کاهش می‌یابد (۲۲). در پژوهش نجاجو و همکاران (۲۰۱۲) نشان داده شد که طول تلومرها در بزرگسالان چاق کوتاه‌تر است و روند پیری را تسریع می‌کند (۲۳). یوسل و همکاران (۲۰۲۰) نیز نشان دادند که بیان پروتئین TRF2 و TERT با افزایش سن کاهش می‌یابد (۲۴). به‌نظر می‌رسد یکی از عوامل مؤثر بر طول تلومر کاهش وزن و ترکیب بدنی باشد، با وجود این پژوهش‌های موجود در انسان و جوندگان متناقض است و اختلاف‌نظرهای وجود دارد (۲۵). تأثیرات متابولیک، همودینامیک و لیپوتوکسیک و همچنین فشار اکسایشی (۲۶) ناشی از مصرف رژیم غذایی با چربی اشباع‌شده و کربوهیدرات‌های تصفیه‌شده ممکن است تأثیرات کاهشی در بیان TRF2، TERT و افزایش TRF1 را توضیح دهد.

نتایج نشان داد که بیان TRF2 و TERT در پی فعالیت ورزشی هوازی در بافت قلب موش‌های سالمند تغذیه‌شده با HFD افزایش معناداری داشت. همراستا با نتایج پژوهش حاضر خدادوست و همکاران (۱۴۰۱) در تحقیقی نشان دادند که تمرینات تناوبی با شدت بالا و پایین تأثیر معناداری بر بیان TRF1 عضلانی در موش‌های C57/Bl6 ندارد، با وجود این بیان TRF2 در پی هر دو نوع فعالیت ورزشی افزایش معناداری داشت (۲۷). در تحقیق دیگری نشان داده شد که ۲۱ روز دویدن موجب افزایش بیان TRF2 و TERT بافت قلب موش‌های بی‌تحرک شد. این تغییرات با کاهش در بیان شاخص‌های مؤثر بر پیری سلولی (p53 و p21) همراه بود (۲۸). ماندل و همکاران (۲۰۲۲) نیز در پژوهشی روی اسب‌ها نشان دادند که تمرین حاد ورزشی موجب بهبود بیان شلترین‌ها، TERT و miRNAs دخیل در پیری سلولی می‌شود و از این طریق در حفظ تلومر و ثبات ژنی نقش دارد (۲۹). با وجود این لودر و همکاران (۲۰۱۲) بیان کردند که با وجود افزایش فعالیت تلومراز در عضلات اسکلتی به‌دنبال فعالیت ورزشی استقامتی، فعالیت تلومرازها در بافت کبد و قلب تغییر معناداری نداشت (۱۰). تلومرازها باید به تلومر اضافه شود تا طول تلومر افزایش یابد، فرایندی که به‌شدت تحت تأثیر شلترین‌ها تنظیم می‌شود. در ورزشکارانی که تمرینات منظم استقامتی داشته‌اند نشان داده شد که سطوح TRF2 mRNA بالاتر است و با افزایش فعالیت تلومرازها، طول تلومرهای بلندتری نسبت به افراد بی‌تحرک دارند (۷). در موش‌ها نیز نشان داده شد که تمرین هوازی موجب افزایش سطح پروتئین و TRF2 mRNA بافت قلب می‌شود (۲۸). به‌نظر می‌رسد TRF1/TRF2 و TERT رشد و بقای سلول‌های قلبی را تنظیم می‌کند. اعتقاد بر این است فعالیت بدنی با افزایش فعالیت تلومراز - آنزیمی که با افزودن نوکلئوتیدهای جدید به انتهای تلومر با کوتاه شدن تلومر مقابله می‌کند- طول تلومر را حفظ می‌کند (۳۰). همچنین نشان داده شده است که افزایش بیان TERT در سلول‌های پیش از پیری، پیری و تومورزایی را کاهش می‌دهد. در موش‌هایی که اسید ریبونوکلئیک تلومراز مهار شد، حیوانات دچار اختلال در عملکرد قلبی، افزایش بیان p53 و افزایش آپوپتوز شدند (۳۱). افزایش بیان TERT موجب هیپرتروفی میوسیت‌های قلب و محافظت در برابر آپوپتوز می‌شود (۳۲). بنابراین تمرین هوازی با تغییر در بیان TRF2 و TERT می‌تواند از بروز بسیاری از اختلالات قلبی جلوگیری کند. از آنجا که TRF1 تنظیم‌کنندهٔ منفی فعالیت تلومراز است، کاهش بیان TRF1 همراه با فزایش فعالیت تلومراز (TERT) ممکن است سازوکاری برای مقابله با کوتاه شدن تلومرها به‌دنبال فعالیت ورزشی باشد، که در پژوهش‌های قبلی نیز تأیید شده است (۱۰، ۲۷). در پژوهشی دیگر نشان داده شد که در پی فعالیت ورزشی کوتاه‌مدت بیان پروتئین TRF1 در عضلهٔ اسکلتی موش‌ها کاهش می‌یابد (۳۳). با وجود این نتایج نشان داد که بیان TRF1 در پی فعالیت ورزشی تغییر معناداری نداشت. عدم تغییر معنادار در TRF1 ممکن است مربوط به نوع نمونهٔ مورد بررسی باشد. در پژوهش حاضر از حیواناتی استفاده شد که هم سالمند بودند و هم از طریق HFD چاق شدند. همچنین ممکن است به‌دلیل تفاوت در روش‌های تمرین، مدت تحقیق و اندازهٔ گروه باشد. درحالی‌که برخی تحقیقات از دویدن داوطلبانه روی چرخ کارسنج استفاده کردند، برخی دیگر

از نوار گردان‌های حیوانی که دویدن توسط محرک‌های الکتریکی خفیف تحمیل می‌شد، استفاده کردند (۷، ۱۰، ۲۸).

از دیگر نتایج پژوهش حاضر در پی مصرف امگا-۳ افزایش بیان TRF2 و TERT بود. TRF2 و TERT از شلترین‌های مهم برای محافظت از طول تلومرها هستند. در این زمینه چانگ و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که بین سطوح پلاسمایی اسیدهای چرب امگا-۳ به‌ویژه EPA و DHA، با طول تلومر ارتباط مثبت وجود دارد (۳۴). در تحقیقی دیگری نیز تأثیر مثبت اسیدهای چرب امگا-۳ بر طول تلومر کبدی تأیید شد (۳۵). اثر مثبت محتوای اسیدهای چرب امگا-۳ بر طول تلومر در کودکان چاق نیز مشاهده شده است (۱۳). از عوامل مؤثر بر بیان شلترین‌ها فشار اکسایشی و عوامل التهابی است. پژوهش‌ها نشان داده که مصرف امگا-۳ قادر است سطوح شاخص‌های التهابی و فشار اکسایشی را در بافت قلب کاهش دهد. کاهش این شاخص‌ها با افزایش بیان TRF2 و TERT همراه است (۳۶). همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بیان TRF1 در پی مصرف امگا-۳ کاهش معناداری داشت. تحقیقات قبلی نشان داده است که با افزایش سن سطوح TRF1 در عضلات موش‌ها افزایش می‌یابد (۱۰). افزایش سطوح TRF1 ممکن است ناشی از افزایش فشار اکسایشی باشد. در برخی تحقیقات حیوانی که با افزایش القای فشار اکسایشی همراه بود، سطوح TRF1 افزایش معناداری داشت (۳۷). با وجود این در پژوهش حاضر مصرف مکمل امگا-۳ موجب معکوس شدن روند افزایشی TRF1 در موش‌های مسن چاق شد. همراستا با پژوهش حاضر اوگلوزکا و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهشی نشان دادند حیواناتی که امگا-۳ مصرف کردند، دارای سطح پایین‌تری از TRF1 بودند. این پژوهشگران بیان کردند که اسید لینولنیک امگا-۳ با افزایش سطح TRF1 که با افزایش سن و به‌دلیل وجود ROS در عضله افزایش می‌یابد، مقابله می‌کند (۳۸). افزایش فشار اکسایشی ممکن است سازوکار بالقوه‌ای باشد که پاسخ‌های فشار ناشی از HFD را در حیوانات از جمله اختلال عملکرد تلومری توضیح دهد. این فرضیه از طریق همبستگی مثبت بین غلظت NOx سرم و بیان TRF1 قلبی در حیوانات پشتیبانی می‌شود (۶). رابطهٔ بین eNOS و عملکرد تلومر در موش‌های تمرین‌کرده توسط ورنر و همکاران (۲۰۰۹) گزارش شده است (۷). با این حال، در تحقیق حاضر در حیوانات HFD تنظیم افزایشی بیان TERT مشاهده شد که ممکن است ناشی از کاهش آسیب DNA باشد. بنابراین تنظیم مثبت بیان TERT در این حیوانات می‌تواند بیانگر سازوکار محافظتی برای جلوگیری از تحلیل میوکارد به‌دلیل جلوگیری از کوتاه شدن تلومر و پیری سلولی باشد.

نتایج نشان داد که ترکیب تمرین هوازی و مصرف امگا-۳ در موش‌های سالمند تغذیه‌شده با HFD تأثیر بیشتری نسبت به اثر هر کدام به‌تنهایی بر بیان TRF1، TRF2 و TERT داشت. همان‌طورکه گفته شد، این شاخص‌ها به‌شدت می‌توانند تحت تأثیر شاخص‌های التهابی و فشار اکسایشی قرار گیرد. شاید تأثیرات هم‌افزایی تمرین هوازی و مکمل امگا-۳ بر التهاب و فشار اکسایشی موجب به‌دست آمدن چنین نتایجی شده است. نتایج تحقیق فلور و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که رژیم غذایی مدیترانه‌ای که بیشتر شامل ضداکسایش‌ها و روغن‌های گیاهی حامی امگا-۳ بود، همراه با فعالیت ورزشی با تأثیر بر طول تلومرها در پیشگیری از بیماری‌های مربوط به پیری مؤثر است (۳۹). با وجود این شیرخانی و همکاران (۱۳۹۹) در پژوهشی نشان دادند که افزایش سن موجب کاهش معناداری در بیان TRF2 و TERT شد، ولی تمرین ورزشی مقاومتی به‌همراه مصرف ویتامین C (به‌عنوان یک ضداکسایش) تأثیر معناداری بر بیان TRF2 و TERT نداشت (۴۰). شاید تفاوت در نمونه‌ها از نظر سن، ترکیب بدنی و نوع فعالیت ورزشی اعمال‌شده موجب بروز چنین تفاوتی شده است. از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری شاخص‌های التهابی و فشار اکسایشی اشاره کرد که می‌توانست درک بهتری از تغییرات شاخص‌های مورد بررسی در پی فعالیت ورزشی و مصرف امگا-۳ ارائه دهد. اندازه‌گیری طول تلومر نیز از محدودیت‌های دیگر پژوهش بود که به دلایل مالی اندازه‌گیری نشد. شایان ذکر است بر اساس برخی شواهد ارتباط بین سن و طول تلومر در مردان بیشتر از زنان است، بنابراین توصیه می‌شود در پژوهش‌های آتی به این نکته نیز توجه شود.

نتایج همچنین نشان داد که افزایش سن و HFD با کاهش TRF2، TERT و افزایش TRF1 بافت قلب همراه بوده و فعالیت ورزشی هوازی و مصرف امگا-۳ قادر است

این روند را معکوس کند. با توجه به نقش شلترین‌ها و تلومرازها در عملکرد سلولی، به نظر تغییر سطوح این شاخص‌ها در پی فعالیت بدنی و استفاده از مکمل امگا-۳ می‌تواند تا حدی از بروز بسیاری از بیماری‌های قلبی ناشی از افزایش سن و چاقی جلوگیری کند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در قالب رسالهٔ دکتری در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت‌الله آملی انجام گرفت. بدین‌وسیله نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از این واحدهای دانشگاهی اعلام می‌دارند.

حامی/حامیان مالی

این پژوهش با هزینهٔ شخصی نویسندگان انجام گرفت..

مشارکت نویسندگان

همهٔ نویسندگان در آماده‌سازی مقاله مشارکت یکسان داشتند.

تعارض منافع

در این پژوهش هیچ‌گونه تضاد منافعی برای نویسندگان وجود ندارد.

منابع

1. Holohan B, Wright WE, Shay JW. Telomeropathies: An emerging spectrum disorder. Journal of Cell Biology. 2014;205(3):289-99.
2. Mundstock E, Sarria EE, Zatti H, Mattos Louzada F, Kich Grun L, Herbert Jones M, et al. Effect of obesity on telomere length: systematic review and meta-analysis. Obesity. 2015;23(11):2165-74.
3. Schmidt JC, Dalby AB, Cech TR. Identification of human TERT elements necessary for telomerase recruitment to telomeres. Elife. 2014;3:e03563.
4. Sfeir A, De Lange T. Removal of shelterin reveals the telomere end-protection problem. Science. 2012;336(6081):593-7.
5. Denham J, O'Brien BJ, Charchar FJ. Telomere length maintenance and cardio-metabolic disease prevention through exercise training. Sports medicine. 2016;46(9):1213-37.
6. Semeraro MD, Beltrami AP, Kharrat F, Almer G, Sedej S, Renner W, et al. The impact of moderate endurance exercise on cardiac telomeres and cardiovascular remodeling in obese rats. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2023;9:3714.
7. Werner C, Fürster T, Widmann T, Pöss J, Roggia C, Hanhoun M, et al. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. Circulation. 2009;120(24):2438-47.
8. Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. Archives of internal medicine. 2008;168(2):154-8.
9. Denham J, Sellami M. Exercise training increases telomerase reverse transcriptase gene expression and telomerase activity: A systematic review and meta-analysis. Ageing Research Reviews. 2021;70:101411.
10. Ludlow AT, Witkowski S, Marshall MR, Wang J, Lima LC, Guth LM, et al. Chronic exercise modifies age-related telomere dynamics in a tissue-specific fashion. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2012;67(9):911-26.
11. Friedenreich CM, Wang Q, Ting NS, Brenner DR, Conroy SM, McIntyre JB, et al. Effect of a 12-month exercise intervention on leukocyte telomere length: Results from the ALPHA Trial. Cancer Epidemiology. 2018;56:67-74.
12. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. Jama. 2010;303(3):250-7.
13. Liu X, Liu X, Shi Q, Fan X, Qi K. Association of telomere length and telomerase methylation with n-3 fatty acids in preschool children with obesity. BMC pediatrics. 2021;21(1):1-8.
14. Cassidy A, De Vivo I, Liu Y, Han J, Prescott J, Hunter DJ, et al. Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. The American journal of clinical nutrition. 2010;91(5):1273-80.
15. Chen J, Wei Y, Chen X, Jiao J, Zhang Y. Polyunsaturated fatty acids ameliorate aging via redox-telomere-antioncogene axis. Oncotarget. 2017;8(5):7301.
16. Hoseinzade I, Abdi A, Abbassi Daloii A. Protective Effect of Aerobic Training and Royal Jelly on Cellular senescence Markers of Cardiomyocytes in Obese Rats. Journal of Sport and Exercise Physiology.

2018;293(15):5731-45.
26. Semeraro MD, Almer G, Kaiser M, Zelzer S, Meinitzer A, Scharnagl H, et al. The effects of long-term moderate exercise and Western-type diet on oxidative/nitrosative stress, serum lipids and cytokines in female Sprague Dawley rats. European Journal of Nutrition. 2022:1-14.
27. Khodadoost M, Shakeryan S, Arjmand S, Nikbakht M. The Effect of High and Low-Intensity Interval Training on TRF1 and TRF2 Gene Expression in Slow and Fast-Twitch Skeletal Muscles of C57BL/6 Mice: An Experimental Study. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences. 2022;21(1):49-70. [In Persian]
28. Werner C, Hanhoun M, Widmann T, Kazakov A, Semenov A, Pöss J, et al. Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(6):470-82.
29. Mandal S, Denham MM, Spencer SJ, Denham J. Exercise regulates shelterin genes and microRNAs implicated in ageing in Thoroughbred horses. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2022;474(11):1159-69.
30. Werner CM, Hecksteden A, Morsch A, Zundler J, Wegmann M, Kratzsch J, et al. Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. European heart journal. 2019;40(1):34-46.
31. Leri A, Franco S, Zacheo A, Barlucchi L, Chimenti S, Limana F, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. The EMBO journal. 2003;22(1):131-9.
32. Oh H, Taffet GE, Youker KA, Entman ML, Overbeek PA, Michael LH, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(18):10308-13.
33. Ludlow AT, Lima LC, Wang J, Hanson ED, Guth LM, Spangenburg EE, et al. Exercise alters mRNA expression of telomere-repeat binding factor 1 in skeletal muscle via p38 MAPK. Journal of applied physiology. 2022;15(3):91-101. [In Persian]
17. Mostafavian M, Abdi A, Mehrabani J, Barari A. Effect of Eight Weeks of Aerobic Progressive Training with Capsaicin on changes in PGC-1α and UPC-1 Expression in Visceral Adipose Tissue of Obese Rats With Diet. Complementary Medicine Journal. 2020;10(2):106-17. [In Persian]
18. Ji N, Luan J, Hu F, Zhao Y, Lv B, Wang W, et al. Aerobic exercise-stimulated Klotho upregulation extends life span by attenuating the excess production of reactive oxygen species in the brain and kidney. Experimental and therapeutic medicine. 2018;16(4):3511-7.
19. de Andrade AM, Fernandes MdC, de Fraga LS, Porawski M, Giovenardi M, Guedes RP. Omega-3 fatty acids revert high-fat diet-induced neuroinflammation but not recognition memory impairment in rats. Metabolic Brain Disease. 2017;32(6):1871-81.
20. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153(6):1194-217.
21. Kazemipour M, Matinhomaee H, Farzanegi P. The effect of aerobic exercise with pistachio skin extract on the expression of IL-6, IL-1 and TNF-α in heart tissue of obese rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2023;15(4/93):102. [In Persian]
22. Grun LK, da Rosa Teixeira Jr N, von Mengden L, De Bastiani MA, Parisi MM, Bortolin R, et al. TRF1 as a major contributor for telomeres' shortening in the context of obesity. Free Radical Biology and Medicine. 2018;129:286-95.
23. Njajou OT, Cawthon RM, Blackburn EH, Harris TB, Li R, Sanders JL, et al. Shorter telomeres are associated with obesity and weight gain in the elderly. International journal of obesity. 2012;36(9):1176-9.
24. Uysal F, Kosebent EG, Toru HS, Ozturk S. Decreased expression of TERT and telomeric proteins as human ovaries age may cause telomere shortening. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2021;38(2):429-41.
25. Burchfield JG, Kebede MA, Meoli CC, Stöckli J, Whitworth PT, Wright AL, et al. High dietary fat and sucrose result in an extensive and time-dependent deterioration in health of multiple physiological systems in mice. Journal of biological chemistry.

2012;113(11):1737-46.
34. Chang X, Dorajoo R, Sun Y, Wang L, Ong CN, Liu J, et al. Effect of plasma polyunsaturated fatty acid levels on leukocyte telomere lengths in the Singaporean Chinese population. Nutrition journal. 2020;19(1):1-9.
35. Varela-Lopez A, Pérez-López MP, Ramirez-Tortosa CL, Battino M, Granados-Principal S, del Carmen Ramirez-Tortosa M, et al. Gene pathways associated with mitochondrial function, oxidative stress and telomere length are differentially expressed in the liver of rats fed lifelong on virgin olive, sunflower or fish oils. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2018;52:36-44.
36. Wu L, Fidan K, Um J-Y, Ahn KS. Telomerase: Key regulator of inflammation and cancer. Pharmacological Research. 2020;155:104726.
37. Petrillo S, Pelosi L, Piemonte F, Travaglini L, Forcina L, Catteruccia M, et al. Oxidative stress in Duchenne muscular dystrophy: focus on the NRF2 redox pathway. Human Molecular Genetics. 2017;26(14):2781-90.
38. Ogłuszka M, Te Pas MF, Poławska E, Nawrocka A, Stepanow K, Pierzchała M. Omega-3 alpha-linolenic fatty acid affects the level of telomere binding protein TRF1 in porcine skeletal muscle. Animals. 2020;10(6):1090.
39. Flor-Alemany M, Acosta-Manzano P, Migueles JH, Varela-López A, Baena-García L, Quiles JL, et al. Influence of an exercise intervention plus an optimal Mediterranean diet adherence during pregnancy on the telomere length of the placenta. The GESTAFIT project. Placenta. 2023;136:42-45.
40. Shirkhani Y, Peeri M, Azarbayjani MA, Matinhomaee H. Effect of Resistance Exercise and Vitamin C Intake on Expression of Telomerase Reverse Transcriptase and Telomere Repeat Binding Factor-2 Genes and the Diameter and Number of Myofibrils in Old Rats. complementary Medicine Journal. 2021;10(4):396-409. [In Persian]