

Comparison of eight weeks of resistance training and high-intensity intermittent aerobic training on the expression of microRNAs associated with adipose tissue angiogenesis and antiangiogenesis in rats fed a high-fat diet

Hamid Sadeghian¹, Marefat Siahkohian^{*1}, Mohsen Akbarpour Beni², Lotfali Bolboli¹

¹ Department of Sports Science, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

² Department of Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, University of Qom, Qom, Iran

Original Article

Abstract

Background and Purpose: Exercise and obesity alter angiogenesis in adipose tissue, resulting in large changes in metabolic processes. The aim of this study was to compare the effect of eight weeks of resistance training and high-intensity intermittent aerobic training (HIIAT) on the expression of microRNAs associated with adipose tissue angiogenesis and antiangiogenesis in rats fed a high-fat diet.

Materials and Methods: In the experimental study, 60 six-week-old male wistar rats (mean body weight = 192.40 ± 11.35) were obtained from Pasteur Institute of Iran. The animals were randomly divided into six equal groups after transfer to the laboratory environment and one week of exposure to the new environment: 1. Normal diet (CO), 2. Normal diet + Resistance training (NRT), 3. Normal diet + HIIAT (NHT), 4. High-fat diet (HF), 5. High-fat diet + Resistance training (HFRT), 6. High-fat diet + HIIAT (HFHT) (n = 10 per group). The training groups performed their training protocol for eight weeks and five sessions per week. Resistance training included climbing a 1-meter ladder with a 90-degree slope and 46 steps. Initially, the weight attached to the rats' tails was 30% of their body weight and gradually reached about 180% of their body weight in the final week. The exercises were performed in five sets of four repetitions. High-intensity intermittent aerobic training was started on the treadmill at an initial speed of 15 meters per minute, and in each session, one to two meters per minute was added to the treadmill speed, depending on the ability of the rats. During the Pabani week, the exercise reached six stages of three minutes of running at a speed of 40 meters per minute with a slope of 15 degrees. To evaluate the effect of resistance training and high-intensity intermittent aerobic training and high-fat diet (58% of calories in the form of fat) on miR-221, miR-222, miR-329 and VEGF variables, subjects in each group were killed 48 hours after the last training session. Sampling of mesenteric adipose tissue was performed immediately after killing the animals. Data analysis was performed using independent t-test, one-way and two-way ANOVA at the significant level ($P \geq 0.05$). Scheffe post hoc test was used to compare the pairwise.

Results: The miR-221, miR-222 and VEGF in the Normal diet + Resistance training, Normal diet + HIIAT and High-fat diet + Resistance training groups a significant increase was observed compared to the control group ($P \geq 0.01$). However, miR-329 was significantly higher only in the high-fat diet group than in the normal diet + HIIAT group ($P = 0.022$).

Conclusion: The results showed that resistance training and HIIAT by increasing miR-221, miR-222, and decreasing miR329 led to the activation of pathways that increased VEGF protein and ultimately increased angiogenesis in rats with a high-fat and normal diets. Therefore, these exercises are an important factor in angiogenesis and mechanism in adipose tissue, which may be able to cause significant changes in adipose tissue during this process. However, in order to confirm this point and generalize it to humans, more research is needed, especially on human specimens. Also, since the effect of resistance training on miRNAs was greater than HIIAT, these exercises can be a good alternative to HIIAT.

Keywords: Resistance training, High-intensity intermittent aerobic training, MicroRNAs, Angiogenesis, High-fat diet.

How to cite this article: Sadeghian H, Siahkohian M, Akbarpour Beni M, Bolboli L. Comparison of eight weeks of resistance training and high-intensity intermittent aerobic training on the expression of microRNAs associated with adipose tissue angiogenesis and antiangiogenesis in rats fed a high-fat diet. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2023;15(4): 42-53.

*Corresponding Author; E-mail: m_siahkohian@uma.ac.ir

DOI: 10.52547/joeppa.15.4.42

مقایسه تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی و تناوبی هوازی با شدت بالا بر بیان microRNAهای مرتبط با رگ‌زایی و ضد رگ‌زایی بافت چربی در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب

حمید صادقیان^۱، معرفت سیاه‌کوهیان^۳، محسن اکبریورینی^۲، لطفعلی بلبلی^۱

^۱ گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

^۲ گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران

مقاله پژوهشی

چکیده

زمینه و هدف: فعالیت‌های ورزشی و چاقی، رگ‌زایی در بافت چربی را تغییر می‌دهند و در نتیجه تغییرات زیادی در فرایندهای متابولیکی ایجاد می‌کنند. هدف از این پژوهش مقایسه تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی و تناوبی هوازی با شدت بالا بر بیان miRNAهای مرتبط با رگ‌زایی و ضد رگ‌زایی بافت چربی در موش‌های صحرایی تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب بود.

مواد و روش‌ها: در پژوهش بنیادی و تجربی حاضر، ۶۰ سر موش صحرایی نروستار شش هفته‌ای ($11/35 \pm$ g) $192/40$ = میانگین وزن بدن) از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و یک هفته آشنایی با محیط جدید، به طور تصادفی به شش گروه مساوی تقسیم شدند: ۱. غذای عادی (CO)، ۲. غذای عادی + تمرین مقاومتی (NRT)، ۳. غذای عادی + تمرین تناوبی (NHT)، ۴. غذای پرچرب (HF)، ۵. غذای پرچرب + تمرین مقاومتی (HFRT)، ۶. غذای پرچرب + تمرین تناوبی (HFHT) ($n=10$ در هر گروه). گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته و هر هفته پنج جلسه قرارداد تمرینی خود را اجرا کردند. تمرین مقاومتی شامل صعود از نردبان یک متری با شیب ۹۰ درجه و ۴۶ پله بود؛ در ابتدا وزنه بسته شده به دم موش‌ها ۳۰ درصد وزن بدن آنها بود و به تدریج به حدود ۱۸۰ درصد وزن بدن آنها در هفته پایانی رسید. تمرینات در پنج نوبت چهار تکراری اجرا شد. تمرین تناوبی هوازی با شدت بالا روی نوارگردان با سرعت اولیه ۱۵ متر در دقیقه شروع شد و در هر جلسه، یک تا دو متر در دقیقه، براساس توانایی موش‌ها به سرعت نوارگردان اضافه شد. در هفته پایانی، تمرین به شش و هله سه دقیقه‌ای دویدن با سرعت ۴۰ متر بر دقیقه با شیب ۱۵ درجه رسید. به منظور بررسی تأثیر تمرینات مقاومتی و تناوبی هوازی و رژیم غذایی پرچرب (۵۸ درصد کالری به شکل چربی) بر متغیرهای miR-222، miR-329 و VEGF، آزمودنی‌ها در هر گروه ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی کشته شدند و نمونه برداری از بافت چربی مزنتریک (روده بند) بلافاصله پس از کشتن حیوانات با دقت انجام گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t مستقل و آنوای یک و دو راهه در سطح معناداری $P \leq 0/05$ انجام گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد در miR-222، miR-221 و VEGF در گروه‌های غذای عادی + تمرین مقاومتی، غذای عادی + تمرین تناوبی و غذای پرچرب + تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بیشتر بود ($P \leq 0/01$). اما miR-329 فقط در گروه غذای پرچرب به طور معناداری بیشتر از گروه غذای عادی + تمرین تناوبی بود ($P = 0/022$). **نتیجه‌گیری:** به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرینات مقاومتی و تناوبی هوازی با شدت بالا از طریق افزایش miR-222، miR-221 و کاهش miR-329 به فعال شدن مسیرهایی که سبب افزایش پروتئین VEGF می‌شوند و در نهایت افزایش رگ‌زایی در موش‌هایی با رژیم غذایی پرچرب و عادی منجر شد. از این رو این تمرینات عامل مهم رگ‌زایی و سازوکاری در بافت چربی هستند که ممکن است طی این فرایند بتوانند تغییرات زیادی را در بافت چربی ایجاد کنند. هرچند به منظور تأیید این نکته و تعمیم آن به انسان به پژوهش‌های بیشتر به ویژه بر نمونه‌های انسانی نیاز است. همچنین با توجه به اینکه تأثیر تمرین مقاومتی بر miRNAها نسبت به تمرین تناوبی بیشتر بود، این تمرینات می‌تواند جایگزین مناسبی برای تمرینات تناوبی باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین مقاومتی، تمرین تناوبی هوازی با شدت بالا، microRNAs، رگ‌زایی، رژیم غذایی پرچرب.

* نویسنده مسئول: رایانامه: m_siahkohian@uma.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۱۸

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۳/۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۲۵

مقدمه

MicroRNA (miRNAs) ها قطعات کوچک مولکول RNA به طول ۱۸-۲۲ نوکلئوتید هستند که نقش مهمی در تنظیم فعالیت ژن‌ها دارند و سبب القای تجزیه یا توقف ترجمه اختصاصی mRNA ژن‌های هدف می‌شوند (۱). براساس نتایج پژوهش‌ها miRNAها در خون یا بافت ممکن است به‌عنوان نشانگرهای زیستی جدید برای بیماری‌های متابولیکی و بیماری‌های مرتبط با رگ‌زایی ظاهر شوند (۲). از این‌رو امروزه توجه متخصصان به اثر microRNAها در فرایندهای مختلف سلولی و مولکولی جلب شده است. همچنین می‌توان به نقش miRNAها در فرایند رگ‌زایی در بافت‌های مختلف از جمله بافت چربی اشاره کرد. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند miRNAهایی مانند miR-21، miR-130b، miR-16، miR-329، miR-29، miR-124، miR-221 و miR-222 فرایند رگ‌زایی را در بافت چربی تنظیم می‌کنند (۳).

براساس نتایج پژوهش‌ها، miR-221 و miR-222 دارای ژن‌های یکسان، هدف و عملکردهای زیستی مشابه در رگ‌زایی فیزیولوژیایی هستند (۴). با این حال، مطالعه جالبی نشان داد که این دو miRNA فعالیت‌های مختلفی در رگ‌زایی واسطه‌ای دارند. miR-222 رشد عروقی با واسطه را مهار می‌کند (از جمله تکثیر سلولی، مهاجرت، مبدل و فعال‌کننده رونویسی متصل به بیان 3'UTR و سیکلین D1 در ECs) (۵). miR-221 و miR-222 دارای اهداف mRNA زیادی وده و مسئول رگ‌زایی با واسطه هستند (۴). افزون بر این برخی miRNAها در فرایند ضد رگ‌زایی تأثیرگذارند، که از جمله آن‌ها می‌توان به miR-329 اشاره کرد. miR-329 با هدف قرار دادن مستقیم ژن CD146 پیش‌آنژیوژن، رگ‌زایی را به شیوه‌ای منفی تنظیم می‌کند. بیان miR-329 توسط VEGF و $TNF-\alpha$ کاهش می‌یابد که به تنظیم مثبت CD146 و ارتقای رگ‌زایی منجر می‌شود (۶). در واقع miRNAها نقش ویژه‌ای در فرایند رگ‌زایی در بافت‌های مختلف ایفا می‌کنند که یکی از موارد حائز اهمیت در این خصوص که نظر متخصصان علوم زیستی و جامعه بشری را به خود جلب کرده است، تغییرات بافت چربی و نقش miRNAها در فرایند رگ‌زایی بافت چربی است.

بافت چربی برای بقای و توسعه خود به رگ‌زایی نیاز دارد، به نحوی که بافت‌های بالغ چربی منبع تولید عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) هستند، VEGF میانجی

اصلی رگ‌زایی در شرایط فیزیولوژیایی و پاتولوژیکی است و نقش مهمی در تنظیم رگ‌زایی در بافت چربی دارد (۷). با این حال، زیاد شدن توده چربی به ترشح عوامل ضد رگ‌زایی از جمله رزیستن منجر می‌شود، تحریک بیشتر فاکتورهای آنتی‌آنژیوژنزی نسبت به فاکتورهای آنژیوژنزی به کاهش روند آنژیوژن می‌انجامد، در نتیجه سبب توقف رگ‌زایی و آسیب به عروق می‌شود. از این‌رو عملکرد بافت چربی به‌طور مستقیم به شبکه عروقی آن وابسته است (۸). انجام فعالیت جسمانی به افزایش سوخت‌وساز در بدن از طریق ترشح هورمون‌های کاتابولیسیمی مانند اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین منجر می‌شود که فرایند لیپوژن را در زمان فعالیت جسمانی افزایش می‌دهد. یکی از مسیرهایی که به تأمین اسیدهای چرب آزاد در سلول منجر می‌شود، تجزیه گلیسیرید در بافت چربی و انتقال آن توسط آلبومین در خون به بافت عضلانی است. از این‌رو افزایش عروق خونی و جریان خون به سمت بافت چربی، می‌تواند تأمین اسیدهای چرب آزاد خون را تسهیل کند. بنابراین رگ‌زایی بافت چربی از جمله سازوکارهایی است که در اثر فعالیت بدنی می‌تواند به تأمین انرژی بدن از بافت چربی کمک کند. عوامل مختلفی مانند لپتین، آدیپونکتین‌ها، VEGF، هایپوکسی، رژیم غذایی و سبک زندگی افراد در آنژیوژن بافت چربی نقش دارند (۹). همچنین از جمله این موارد می‌توان به‌طور خاص به تأثیرات فعالیت بدنی و رژیم غذایی اشاره کرد. به عبارتی فعالیت ورزشی از یک سو و چاقی از سوی دیگر رگ‌زایی در بافت چربی را تغییر می‌دهند و در نتیجه تغییرات زیادی در فرایندهای متابولیکی ایجاد می‌شود (۱۰).

در این خصوص تاکنون تحقیقات کمی در زمینه تأثیر فعالیت‌های ورزشی به‌ویژه تمرینات مقاومتی و تناوبی بر بیان miRNAهای مرتبط با بافت چربی احشایی صورت گرفته است و عمده پژوهش‌های انجام‌گرفته در این زمینه بیشتر تأثیر فعالیت‌های استقامتی را بر آدیپوکاین و سایتوکاین‌های بافت چربی بررسی کرده‌اند. به‌نحوی که پنی فو و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند چهار هفته تمرین هوازی سبب افزایش توده بافت چربی قهوه‌ای و VEGF در موش‌های چاق شد (۱۱). یو سونگ و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند سطح پروتئین eNOS، VEGF و Ang-2 در گروه تمرین هوازی به‌طور چشمگیری بالاتر از گروه کنترل در موش‌ها بود (۱۲). همچنین ون پت و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که تمرین هوازی

تقسیم شدند (n=10 در هر گروه). سپس آزمودنی‌های گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته قرارداد تمرینی مخصوص خود را اجرا کردند. گروه تغذیه عادی و گروه تغذیه پرچرب در طول این مدت در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکردند (مرحله چهارم). همچنین تعداد هشت سر موش در مراحل پژوهش به دلایل نامعلوم جان خود را از دست دادند و در نهایت ۵۲ سر موش باقی ماند.

نحوه نگهداری و تغذیه آزمودنی‌ها: پس از انتقال آزمودنی‌ها به محیط آزمایشگاه، در گروه‌های پنج‌تایی در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی و روشنایی ۱۲:۱۲ ساعت نگه داشته شدند. در دوره پژوهش، گروه تغذیه عادی از غذای معیار (استاندارد) موش و گروه تغذیه پرچرب طبق پژوهش سرینیواسان و همکاران، از غذای پرچرب (۵۸ درصد کالری به شکل چربی) به صورت پلت تغذیه می‌شدند. غذای پرچرب ترکیبی از پودر غذای عادی موش (۳۶۵ g/kg)، چربی خوک (که در این پژوهش از چربی گوسفندی به‌عنوان جایگزین استفاده شد (۳۱۰ g/kg)، کازئین (۲۵۰ g/kg)، کلسترول (۱۰ g/kg)، مخلوط ویتامین و مواد معدنی (۶۰ g/kg)، DL متیونین (۳ g/kg)، پودر مخمر (۱ g/kg) و کلرید سدیم (۱ g/kg) بود (۱۵). غذای پرچرب توسط پژوهشگر تهیه و سپس به پلت تبدیل شد و در دمای ۲۰- درجه نگهداری شد. سپس غذای پرچرب در اختیار موش‌های گروه غذای پرچرب قرار گرفت. به‌نحوی که آزمودنی‌ها در گروه غذای پرچرب شروع به خوردن غذای پرچرب از چهار هفته پیش از شروع قرارداد تمرینی کردند. در ضمن همزمان با قرارداد تمرینی، همه حیوانات به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند.

ملاحظات اخلاقی: تمام مراقبت‌ها و اصول اخلاقی پژوهش براساس راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد (۱۶) و هرگونه استرس غیرضروری به حیوانات حذف شد. اصول اخلاقی پژوهش مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی دانشگاه قم با شناسه اخلاق IR.QOM.REC.1399.002 تأیید شد.

روش اجرای پژوهش: تمرینات تناوبی هوازی با شدت بالا (HIAT) روی نوار گردان اجرا شد و شامل هشت هفته و هر هفته پنج جلسه تمرین به شرح زیر

سبب افزایش عوامل رگ‌زایی و در نتیجه کاهش بیان IL-6 در چربی زیرجلدی زنان دارای اضافه وزن شد (۱۳). بنابراین تمرینات ورزشی از راهکارهای مناسب و مؤثر در تعدیل وضعیت متابولیکی بدن است. همچنین تمرینات ورزشی نه تنها از طریق کاهش توده چربی، بلکه از طریق تنظیم نسخه‌برداری و بهبود سطوح پروتئینی می‌توانند از بیماری‌های متابولیکی و قلبی-عروقی جلوگیری کنند (۱۴). با توجه به پژوهش‌های صورت‌گرفته و نبود پژوهش‌های کافی در خصوص تأثیر فعالیت ورزشی به‌ویژه تمرینات مقاومتی و تناوبی هوازی با شدت بالا بر بیان miRNAهای مرتبط با بافت چربی، همچنین با توجه به اصل ویژگی تمرین که هر تمرین ویژگی‌ها و سازگاری‌های خاص خود را بر دستگاه‌های مختلف ایجاد می‌کند و همچنین به دلیل نتایج متفاوت و متناقض در خصوص سازوکار رگ‌زایی در بافت چربی و نقش رژیم غذایی پرچرب در رگ‌زایی، هدف از این پژوهش بررسی و مقایسه تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی و تناوبی هوازی با شدت بالا بر بیان برخی miRNAهای مرتبط با رگ‌زایی و ضد رگ‌زایی بافت چربی در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب بود.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در پژوهش بنیادی و تجربی حاضر، ۶۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار شش‌هفته‌ای (g) $11/35 \pm 192/40$ میانگین وزنی) از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و یک هفته آشنایی با محیط جدید، با ترازی دیجیتالی نوع Rat grimace scale با دقت ۰/۰۰۱ وزن‌کشی شدند، سپس به‌طور تصادفی در دو گروه تغذیه عادی (n=30) و غذای پرچرب (n=30) قرار گرفتند (مرحله اول). گروه‌ها براساس میانگین وزن با یکدیگر همگن شدند. در مرحله دوم، آزمودنی‌های گروه تغذیه پرچرب به مدت چهار هفته با غذای پرچرب تغذیه شدند، پس از چهار هفته آزمودنی‌های هر گروه به‌صورت تصادفی به سه گروه مساوی تقسیم شدند (مرحله سوم). گروه تغذیه عادی به سه گروه: ۱. غذای عادی (CO)، ۲. غذای عادی + تمرین مقاومتی (NRT) و ۳. غذای عادی + تمرین تناوبی (NHT) و گروه تغذیه پرچرب به سه گروه: ۱. غذای پرچرب (HF)، ۲. غذای پرچرب + تمرین مقاومتی (HFRT) و ۳. غذای پرچرب + تمرین تناوبی (HFHT)

بود (۱۷). در ابتدای هر جلسه پنج دقیقه گرم کردن و در انتهای جلسه پنج دقیقه سرد کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بدون شیب در نظر گرفته شد. ابتدا آزمودنی‌ها به مدت یک هفته با نحوه فعالیت روی نوار گردان آشنا شدند، سپس در قرارداد تمرینی شرکت کردند. در این قرارداد، سرعت و مدت فعالیت (تعداد وهله‌ها) به تدریج افزایش یافت. سرعت اولیه با ۱۵ متر در دقیقه شروع شد و در هر جلسه، یک تا دو متر در دقیقه، براساس توانایی موش‌ها به سرعت نوار گردان اضافه شد. در انتهای هفته پنجم، گروه تمرین تناوبی شش وهله سه دقیقه‌ای

دویدن با سرعت ۴۰ متر بر دقیقه و بازیافت فعال سه دقیقه‌ای با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه بین وهله‌ها را با شیب ۱۵ درصد انجام دادند و تا پایان دوره تمرینی شدت ثابت باقی ماند. قراردادی که در این پژوهش استفاده شده، تعدیل شده قرارداد پژوهش‌های قبلی است (۱۸)، براساس پژوهش‌های قبلی، سرعت ۴۰ متر بر دقیقه برابر یا بیشتر از شدت ۹۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه در موش‌های صحرایی است (۱۹). قرارداد تمرینی روی نوار گردان دارای شوک الکتریکی اجرا شد و تا حد امکان از شوک دادن خودداری شد.

جدول ۱. قرارداد تمرین تناوبی با شدت بالا

برنامه تمرینی	تعداد وهله‌ها	سرعت (m/min)	شیب (%)	مدت زمان فعالیت (min)
هفته اول	۲	تناوبی: ۱۵-۲۰ بازیافت: ۱۲-۱۴	۵	۱۲
هفته دوم	۲	تناوبی: ۲۰-۲۵ بازیافت: ۱۴-۱۶	۱۰	۱۸
هفته سوم	۴	تناوبی: ۲۵-۳۰ بازیافت: ۱۶-۱۸	۱۵	۲۴
هفته چهارم	۵	تناوبی: ۳۰-۳۵ بازیافت: ۱۸-۲۰	۱۵	۳۰
هفته پنجم	۶	تناوبی: ۳۵-۴۰ بازیافت: ۲۰	۱۵	۳۶
هفته‌های ششم تا هشتم	۶	تناوبی: ۴۰ بازیافت: ۲۰	۱۵	۳۶

دوم میزان وزن نه بسته شده به موش‌ها ۳۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به تدریج به حدود ۱۸۰ درصد وزن بدنشان در هفته پایانی رسید (۲۰). تمرینات در پنج نوبت چهار تکراری و سه دقیقه استراحت بین نوبت‌ها و حدود ۱۰ ثانیه استراحت بین تکرارها صورت گرفت. پیش از شروع هر برنامه تمرینی دو نوبت پنج تکراری به منظور گرم کردن بدون وزن انجام می‌دادند. در پایان هم یک نوبت پنج تکراری بدون وزن به منظور سرد کردن انجام می‌دادند (۲۰، ۲۱).

قرارداد تمرین مقاومتی: تمرینات مقاومتی شامل هشت هفته و هر هفته پنج جلسه تمرین صعود از نردبان یک متری با ۴۶ پله بود. در این روش تمرین پس از بستن وزنه به دم موش‌ها، به بالا رفتن از یک نردبان عمودی (۹۰ درجه) تشویق شدند. وزنه‌ای که به یک طناب باریک با نوار و باند متصل شده بود، به انتهای دم (۲ تا ۳ سانتی متر زیر ابتدای دم) موش گره می‌خورد و به عنوان اضافه بار در نظر گرفته می‌شد. وزنه‌ها شامل کیسه‌های سربی بود که با توجه به وزن هدف قابل تنظیم بودند. پس از یک هفته آشنایی با بالا رفتن از نردبان در هفته

جدول ۲. قرارداد تمرین مقاومتی روی نردبان یک متری

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
شدت (درصد وزن بدن)	آشنایی	۳۰	۷۰-۸۰	۱۰۰	۱۲۰	۱۴۰	۱۶۰	۱۸۰
ست × تکرار	۴×۵	۴×۵	۴×۵	۴×۵	۴×۵	۴×۵	۴×۵	۴×۵
استراحت بین نوبت‌ها (min)	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳

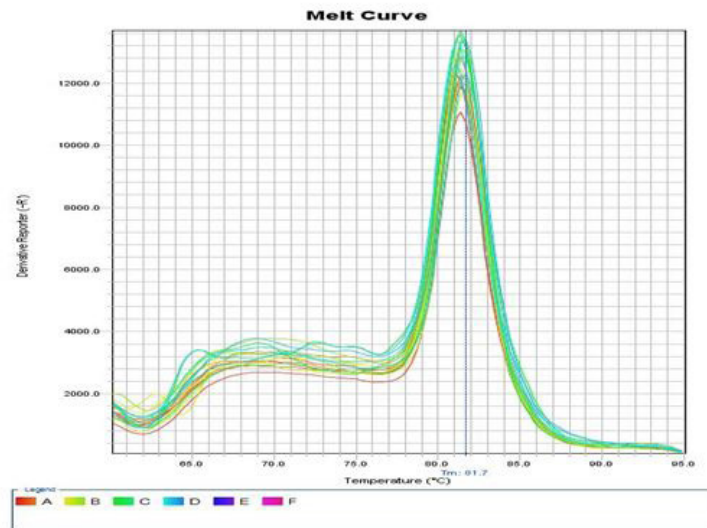
روش‌های آزمایشگاهی: روش بی‌هوش کردن آزمودنی‌ها، جمع‌آوری و نگهداری بافت: آزمودنی‌ها در هر گروه ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی با تزریق صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) و زیلازین (۳-۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) بی‌هوش شدند. نمونه برداری از بافت چربی مزانتریک (روده بند) بلافاصله پس از کشتن حیوان با دقت انجام گرفت، سپس یک گرم از آن در بافر ۱۰ درصد فرمالین (شرکت مرک آلمان) تثبیت شد. در ادامه بافت تثبیت شده طی مراحل مختلف دهیدراته شد و در قالب‌های پارافینی (شرکت مجلی، ایران) قرار داده شده و در کپسول نیتروژن در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منجمد شد.

استخراج microRNAs: به منظور استخراج میکرو RNA از کیت استخراج ایرایزول RNA تولید شده توسط شرکت زیست فناوری رنا کد دسترسی (RB1001) و طبق دستورالعمل زیر استفاده شد. همچنین به منظور بررسی سطوح میکرو RNA از روش RT steam-loop house keeping استفاده شد. ابتدا مقدار ۵۰ میلی‌گرم از بافت به همراه ۱ میلی‌لیتر از بافر ایرایزول با یکدیگر مخلوط شد، به صورتی که محلول همگنی حاصل شود، سپس مخلوط به میکروتیوب ۲ میلی‌لیتر منتقل شد. مخلوط در دمای محیط به مدت پنج دقیقه ثابت قرار داده شد. سپس ۲۰۰ میکرولیتر کلروفورم به مجموعه اضافه شد و به صورت بالا و پایین به شدت ۱۰-۵۰ ثانیه تکان داده شده و دوباره به مدت ۵ دقیقه در محیط رها شد. لوله حاوی مخلوط در سرعت ۸۰۰۰ rpm به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. پس از اتمام این مرحله دو مرحله به صورت مشخص قابل مشاهده بود؛ بخش شفاف رویی حاوی RNA، جدا شده و به داخل لوله دیگر منتقل شد. سپس ۱۰۰۰ میکرولیتر اتانول ۱۰۰ درصد سرد به آن اضافه و سپس به مدت ۸ دقیقه در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. در پایان لوله از فریزر خارج شده و شبیه مرحله قبل سانتریفیوژ شد. مایع داخل لوله پس از سانتریفیوژ دور ریخته شد. در این مرحله گاهی، ولی نه معمولاً لکه‌های بی‌رنگ یا مایل به سفید در بدنه و کف لوله مشاهده شد. سانتریفیوژ با اضافه کردن اتانول ۸۰ درصد جهت شست‌وشو تکرار شد و پس از خارج کردن اتانول و خشک کردن محتوای داخل لوله، در این مرحله روش air-dry به کار رفت -۲۰-۵۰

روش‌های آزمایشگاهی: روش بی‌هوش کردن آزمودنی‌ها، جمع‌آوری و نگهداری بافت: آزمودنی‌ها در هر گروه ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی با تزریق صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) و زیلازین (۳-۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) بی‌هوش شدند. نمونه برداری از بافت چربی مزانتریک (روده بند) بلافاصله پس از کشتن حیوان با دقت انجام گرفت، سپس یک گرم از آن در بافر ۱۰ درصد فرمالین (شرکت مرک آلمان) تثبیت شد. در ادامه بافت تثبیت شده طی مراحل مختلف دهیدراته شد و در قالب‌های پارافینی (شرکت مجلی، ایران) قرار داده شده و در کپسول نیتروژن در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منجمد شد.

تهیه عصاره بافتی و اندازه‌گیری متغیرهای وابسته: بافت‌های یخ‌زده در یخچال پر از نیتروژن مایع قرار داده شده و هنگام شناور شدن در مایع کوبیده شد. پیش از اینکه پودر حاصل حالت خود را از دست بدهد، ۱۰۰ میلی‌گرم از آن به سرعت در میکروتوب قرار گرفت و ۱ میلی‌لیتر بافر فسفات سالین به آن اضافه شد. سپس به مدت یک دقیقه روی شیکر نوع دیجیتال IKA MS 3D ساخت آمریکا قرار گرفت. طبق دستورالعمل‌های کیت‌ها به مدت ۲۰ دقیقه و با سرعت چرخش ۳۰۰۰ دور در دقیقه، به کمک سانتریفیوژ نوع FEF 1401 با محلول ۱۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ به دست آمد. عصاره سانتریفیوژ برای اندازه‌گیری متغیرهای پژوهش مجدداً منجمد شد و در یخچال قرار گرفت. اندازه‌گیری VEGF با استفاده از روش الایزا و استفاده از کیت شرکت بیوتکنولوژی کوسایو برای نمونه‌های موش با توجه به دستورالعمل‌های سازنده (CUSABIO، چین) با حساسیت روش و ضریب پراکندگی به ترتیب (نانوگرم بر میلی‌لیتر) ۰/۰۳۳ و ۸٪ (نانوگرم بر میلی‌لیتر) ۰/۰۳۳ و Sensitivity = ۰/۰۳۳ و PIntrassay = ۸٪ اندازه‌گیری شد. مراحل ELISA برای اندازه‌گیری متغیر وابسته به شرح زیر انجام گرفته است. ابتدا رقت محلول استاندارد براساس بروشور کیت تهیه شد. سپس ۴۰ لاندای از نمونه بافت با ۱۰ آنتی‌بادی لاندای ترکیب شد و پس از نیم

میکرولیتر آب دو بار تقطیر بسته به میزان رسوب به آن اضافه و با پیپت RNA داخل لوله حل شد. سپس ۵ ماکرولیتر از آن به منظور تأیید کیفیت با استفاده از الکتروفوروز روی ژل آگارز یک درصد بررسی شد تا پس از تأیید در سنتز cDNA استفاده شود. به منظور زدایی RNA از محصول استخراجی به کمک DNaseI رشته‌های DNA حذف شد. بدین منظور پس از افزودن آنزیم DNase، مخلوط واکنش در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه دما دهی شد. به منظور تأیید کیفیت RNA نمونه DNA زدایی شده از RNA کل روی ژل ۱ درصد آگارز بررسی شد.



شکل ۱. نمودار منحنی ذوب و وجود تک قله (Peak) برای اتصال آغازگرها، تکثیر اختصاصی miRNA

سنتز miRNA: مطابق جدول ۳، سنتز cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA زیست فناوری رنا انجام گرفت. تمامی مواد از شرکت زیست فناوری رنا تهیه شد. پس از اتمام فرایند و به دست آمدن چرخه‌های آستانه (ct) سنجش بیان متغیرهای مورد نظر با استفاده از محاسبه ریاضیاتی صورت گرفت. ΔCt هر نمونه با استفاده از

جدول ۳. توالی آغازگرهای MicroRNAs مورد بررسی

نام آغازگر	توالی آغازگر از پایگاه miRBase
Mir-329	GAGGUUUUCUGGGUUUCUGUUUC
Mir-221	UAGCAGCACGUA AAUAUUGGCG
Mir-222	UAGCAGCACAUAAUGGUUUGUG
Mir-139-5p	UCUACAGUGCACGUGUCUCCAGU

اثر تعاملی تمرین و تغذیه و آزمون آنوای بیکراهه برای تعیین تفاوت بین متغیرهای وابسته در گروه‌های پژوهش و آزمون تعقیبی Scheffe برای مقایسه دو به دو گروه‌ها استفاده شد. سطح معناداری برای همه آزمون‌های آماری $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد. همه محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ انجام گرفت.

تحلیل آماری: از شاخص‌های آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) برای توصیف متغیرها استفاده شد. در بخش آمار استنباطی، از آزمون شاپیرو-ویلک برای ارزیابی طبیعی بودن داده‌ها در گروه‌های مطالعه استفاده شد. پس از تأیید وضعیت طبیعی داده‌ها، از آزمون t مستقل برای مقایسه وزن در دو گروه تغذیه عادی و پرچرب، از آزمون ANOVA دوره‌ها برای بررسی

نتایج

معناداری بیشتر بود (به ترتیب $P < 0/001$ ، $t = 7/22$ و $P < 0/001$ ، $t = 4/66$). در جدول ۴ میانگین و انحراف استاندارد وزن بدن موش‌های صحرایی در هر گروه در مرحله وزن اولیه، وزن پس از چهار هفته و وزن پس از ۱۲ هفته ارائه شده است.

نتایج این پژوهش نشان داد وزن اولیه آزمودنی‌ها در گروه تغذیه عادی و گروه غذای پرچرب تفاوت معناداری نداشت ($P = 0/52$ ، $t = 0/64$). در حالی که ۴ و ۱۲ هفته پس از مداخله رژیم غذایی، میزان وزن بدن آزمودنی‌ها در گروه غذای پرچرب نسبت به گروه غذای عادی به طور

جدول ۴. توزیع میانگین \pm انحراف معیار وزن (g) در گروه‌های مختلف

گروه	تعداد	وزن اولیه	وزن بعد از ۴ هفته	وزن بعد از ۱۲ هفته
غذای عادی	۹	۱۸۹/۱۰۷ \pm ۷/۶۴	۲۴۶/۴۲ \pm ۹/۵۵	۳۵۲/۲۷ \pm ۱۱/۶۳
NRT	۹	۱۹۱/۶۹ \pm ۱۱/۴۷	۲۵۳/۲۴ \pm ۱۱/۲۲	۳۲۲/۷۹ \pm ۱۲/۹۵
NHT	۸	۱۹۳/۷ \pm ۸/۴	۲۴۷/۴۷ \pm ۶/۶۴	۳۰۹/۵ \pm ۱۱/۶۶
غذای پرچرب	۹	۱۹۳/۹۲ \pm ۹/۶۰	۲۷۰/۸۸ \pm ۹/۴۲	۴۰۹/۳۵ \pm ۱۰/۳۶
HFRT	۹	۱۹۲/۶۳ \pm ۱۵/۵۳	۲۶۷/۶۴ \pm ۹/۰۲	۳۴۸/۶۵ \pm ۹/۴۲
HFHT	۹	۱۹۳/۳۷ \pm ۹/۶۹	۲۷۲/۳ \pm ۱۴/۸۳	۳۴۰/۱۳ \pm ۹/۸۷

CO: غذای عادی، NRT: غذای عادی + تمرین مقاومتی، NHT: غذای عادی + تمرین تناوبی، HF: غذای پرچرب، HFRT: غذای پرچرب + تمرین مقاومتی، HFHT: غذای پرچرب + تمرین تناوبی

به منظور مقایسه دو به دو گروه‌ها با یکدیگر، از آزمون تعقیبی شفه استفاده شد، نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بیان نسبی miR-221 ($P < 0/001$) و miR-222 ($P = 0/001$) و VEGF ($P < 0/001$) در گروه غذای عادی + تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بیشتر بود. همچنین بیان نسبی miR-221 ($P \leq 0/001$)، miR-222 ($P = 0/004$) و VEGF ($P < 0/001$) در گروه غذای عادی + تمرین تناوبی نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بیشتر بود.

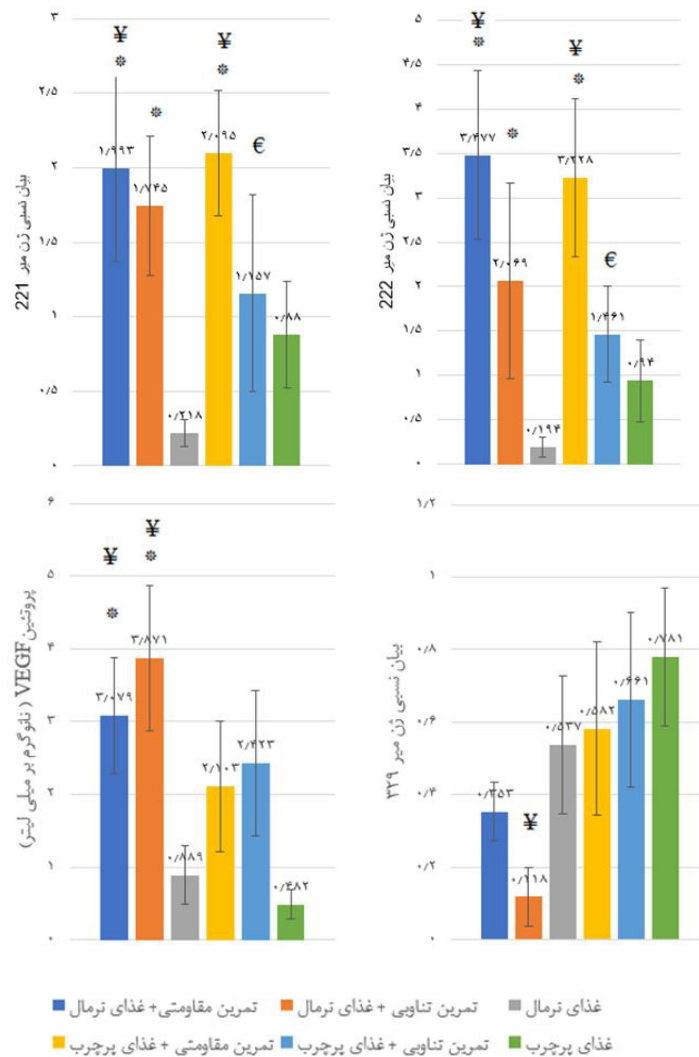
افزون بر این، بیان miR-221 ($P = 0/004$)، miR-222 ($P = 0/001$) و VEGF ($P = 0/039$) در گروه غذای پرچرب + تمرین مقاومتی نسبت به گروه غذای پرچرب به طور معناداری بیشتر بود. همچنین بیان نسبی miR-221 ($P = 0/008$) و miR-222 ($P = 0/006$) در گروه غذای پرچرب + تمرین تناوبی به طور معناداری بیشتر بود.

همچنین تمرین مقاومتی سبب افزایش معناداری در بیان miR-221 ($P < 0/001$) و miR-222 ($P = 0/001$) در گروه غذای پرچرب + تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل گردید. ولی میزان بیان miR-221 ($P = 0/013$)، miR-222 ($P < 0/001$) و VEGF ($P < 0/001$) در گروه غذای پرچرب نسبت به گروه غذای عادی + تمرین مقاومتی به طور معناداری

نتایج نشان داد که اثر متقابل تمرین و تغذیه بر miR-221 معنادار است ($F(2, 49) = 9/91$ ، $P < 0/001$)؛ به این معنا که تمرین مقاومتی و تغذیه سبب افزایش معنادار بیان نسبی miR-221 شد. مقدار اندازه اثر محاسبه شده برابر است با ۰/۳۰ و توان آزمون برای تشخیص این تفاوت ۰/۹۷۸ مشاهده شد. که نشان دهنده توان بالای آزمون است. اما اثر متقابل تمرین و تغذیه بر بیان miR-222 ($F(2, 49) = 2/82$ ، $P = 0/07$)، miR-329 ($F(2, 49) = 1/33$ ، $P = 0/275$) و VEGF ($F(2, 49) = 1/123$) معنادار نبود.

همچنین بررسی تأثیر اصلی متغیرها نشان داد که اثر اصلی تمرین بر بیان miR-221 ($F(2, 49) = 38/97$ ، $P < 0/001$)، miR-222 ($F(2, 49) = 46/12$ ، $P < 0/001$) و VEGF ($F(2, 49) = 32/71$ ، $P < 0/001$) معنادار است به این معنا که تفاوت معناداری بین گروه‌های تمرین ایجاد شده است، اما اثر تمرین بر بیان miR-329 ($F(2, 49) = 0/076$)، miR-221 ($F(2, 49) = 2/73$ ، $P = 0/073$) معنادار نیست. بررسی اثر اصلی تغذیه نیز نشان داد که غذای پرچرب سبب افزایش معنادار miR-329 ($F = 12/45$ ، $P = 0/001$) و کاهش معنادار VEGF ($F = 13/32$ ، $P = 0/001$) نسبت به گروه تغذیه عادی شد. اما اثر تغذیه بر miR-221 ($F(1, 50) = 0/862$ ، $P = 0/35$) و miR-222 ($F(1, 50) = 0/024$ ، $P = 0/87$) معنادار نبود.

کمتربود. افزون بر این miR-329 ($P=0/022$) در گروه غذای پرچرب نسبت به گروه غذای عادی + تمرین تناوبی به طور معناداری افزایش یافت (شکل ۲).



شکل ۲. بیان نسبی مقادیر miR-221، miR-222، VEGF، miR-329 در گروه‌های پژوهش پس از دوره تمرین (میانگین ± انحراف معیار). * تفاوت معنادار نسبت به گروه غذای عادی، ¥: تفاوت معنادار نسبت به گروه غذای پرچرب، €: تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین مقاومتی + غذای پرچرب ($P \leq 0/05$)

این تمرین مقاومتی موجب افزایش معنادار miR-221 و miR-222 نسبت به تمرین تناوبی هوازی با شدت بالا شد که نشان دهنده تأثیر بیشتر تمرین مقاومتی بر افزایش miR-221 و miR-222 نسبت به تمرین تناوبی هوازی با شدت بالاست. اما اثر تمرین بر miR-329 معنادار نبود و تغییر معناداری در این متغیر ایجاد نشد. بررسی اثر تغذیه نشان داد که هشت هفته رژیم غذای پرچرب موجب کاهش معنادار VEGF و افزایش معنادار miR-329 نسبت به گروه غذای عادی شد. نتایج این پژوهش همراستا با یافته‌های فانچین و همکاران (۲۰۱۸)،

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی و تناوبی شدید بر بیان miRNAs مرتبط با رگ‌زایی و ضد رگ‌زایی بافت چربی در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب بود. نتایج نشان داد هشت هفته تمرین ورزشی به همراه رژیم غذایی پرچرب سبب افزایش معنادار miR-221 نسبت به گروه کنترل شد. همچنین هشت هفته تمرینات مقاومتی و تناوبی هوازی با شدت بالا سبب افزایش معنادار miR-221، miR-222 و VEGF نسبت به گروه کنترل شد. افزون بر

اسمیت و همکاران (۲۰۱۸)، یو سونگ و همکاران (۲۰۲۲)، لیو و همکاران (۲۰۱۵)، ون پت و همکاران (۲۰۱۷) است (۱۲، ۱۳، ۲۲-۲۴). فانچین و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که ورزش هوازی شدید موجب افزایش miR-126، miR-130b، miR-221 و miR-222 در افراد چاق نسبت به افراد با وزن طبیعی شد. همچنین اسمیت و همکاران (۲۰۱۸) در پژوهش خود به بررسی فواصل طولانی تر کار/ استراحت در طول تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر سطوح miR-222 و miR-29c پرداختند. نتایج این پژوهش نشان داد که چهار هفته تمرینات HIIT (چهار وهله دوی ۳۰ ثانیه‌ای و ۸ وهله دوی ۱۵ ثانیه‌ای در هر جلسه) می‌تواند موجب افزایش سطح گردشی miR-222 و miR-29c شود. در نتیجه miR-222 می‌تواند نشانگر مفیدی برای بررسی پاسخ به تمرینات HIIT و شناسایی ترکیب‌های بهینه کار/ استراحت باشد (۲۳).

همچنین پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات مقاومتی و تناوبی شدید موجب افزایش VEGF در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه کنترل می‌شود. یو سونگ و همکاران (۲۰۲۲) بیان کردند که تمرینات هوازی سطح پروتئین eNOS، VEGF و Ang-2 را نسبت به گروه کنترل به‌طور چشمگیری افزایش داد و به افزایش رگ‌زایی در موش‌های صحرایی منجر شد (۱۲). ون پت و همکاران (۲۰۱۷) نیز نشان دادند که تمرین هوازی سبب افزایش VEGF و در نتیجه کاهش بیان ژن IL-6 در بافت چربی زیرجلدی زنان دارای اضافه وزن شد (۱۳). بنابراین به نظر می‌رسد افزایش سطح VEGF ناشی از تمرینات ورزشی، عامل مهمی در توسعه پدیده رگ‌زایی در بافت چربی است که خود عامل مهم و یک برتری در افراد تمرین‌کرده نسبت به افراد بدون تمرین است (۱۲).

پژوهش‌های قبلی نشان داده‌اند عوامل آنژیوژنز از جمله VEGF در بافت چربی به دلیل بروز هایپوکسی که در اثر افزایش توده چربی رخ می‌دهد، ایجاد می‌شود. تحریک VEGF موجب رشد، مهاجرت و بقای سلول‌های آندوتلیال و در نتیجه گسترش بیشتر شبکه عروقی و رشد توده چربی می‌شود (۲۵). از سازوکارهای افزایش VEGF بر اثر تمرینات تناوبی، افزایش آدنوزین است. در شرایط کمبود اکسیژن، مقدار زیادی آدنوزین تولید می‌شود. پژوهش‌های قبلی نشان داده‌اند که آدنوزین افزایش یافته سبب افزایش اتساع‌پذیری عروق، ارتقای تعادل انرژی، افزایش بیان عوامل رشدی، افزایش تکثیر و مهاجرت

سلول‌های آندوتلیال و در نهایت تشکیل عروق جدید در بافت‌های مختلف از جمله بافت چربی می‌شود (۲۶). از سازوکارهای تأثیرگذار فعالیت‌های مقاومتی می‌توان به ایجاد هایپوکسی موضعی در اثر تمرینات مقاومتی اشاره کرد. هایپوکسی موضعی، افزایش بیان پروتئین VEGF ناشی از اجرای فعالیت را از طریق چند سازوکار امکان‌پذیر می‌سازد. در شرایط هایپوکسی و ایسکمی ناشی از فعالیت مقاومتی، عامل القاکننده هایپوکسی (HIF) افزایش می‌یابد. این عامل با اثرگذاری بر ناحیه پیش‌برنده ژن VEGF، سبب افزایش بیان آن می‌شود. افزون بر این، هنگام فعالیت ورزشی، جریان خون بافت فعال افزایش می‌یابد که به تنش برشی دیواره عروقی منجر می‌شود. تنش برشی ایجاد شده ناشی از جریان خون، از مهم‌ترین سازوکارهای رگ‌زایی است که به افزایش اتساع‌کننده‌های عروقی منجر می‌شود (۲۷).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرینات مقاومتی و تناوبی موجب افزایش miR-221 و کاهش miR-329 نسبت به گروه کنترل می‌شود؛ این یافته‌ها با یافته‌های لی و همکاران (۲۰۱۸) و اکبریور و همکاران (۲۰۲۰) در تناقض است (۲۸، ۲۹). لی و همکاران (۲۰۱۸) برای اولین بار نشان دادند که miR-146a، miR-21، miR-221 و miR-210 در پاسخ به ورزش حاد در بسکتبالیست‌ها کاهش می‌یابد. آن‌ها بیان کردند تغییرات miR-221 به‌طور چشمگیری با VO_2 ، اوج بار کاری و CK (پس از مسابقات سه‌ماهه بسکتبال) مرتبط است (۲۸). از دلایل احتمالی این اختلاف نتایج می‌توان به تفاوت در قرارداد تمرینی، تفاوت در اندازه‌گیری miRNAs در خون و بافت چربی و همچنین تفاوت در آزمودنی‌ها اشاره کرد. miR-221 با هدف قرار دادن چندین رونوشت، جنبه‌های متعدد پاسخ سلولی به هایپوکسی مانند مهار آپوپتوز را تنظیم می‌کنند (۳۰) و سبب تغییر از تنفس میتوکندری به گلیکولیز می‌شود و در نهایت به القای رگ‌زایی منجر می‌شود (۳۰، ۳۱). بنابراین، کاهش miR-221 ممکن است بیانگر پاسخ سلولی اولیه به هایپوکسی پس از ورزش حاد، مانند افزایش آپوپتوز سلولی و افزایش سوخت‌وساز میتوکندری باشد. نتایج پژوهش اکبریور و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد، هشت هفته تمرین مقاومتی سبب افزایش معنادار miR-15، miR-16، miR-329 در زنان مبتلا به سرطان پستان شد. افزایش miR-329 می‌تواند به افزایش مرگ سلولی و کاهش توده سرطان در زنان

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه محقق اردبیلی است و با همکاری استادان دانشگاه محقق اردبیلی و دانشگاه قم به انجام رسیده است. بدین وسیله از تمامی استادان و همکارانی که در اجرای این پژوهش ما را یاری کردند، بسیار سپاسگزاریم.

منابع

1. Thamocharan S, Chu A, Kempf K, Janzen C, Grogan T, Elashoff DA, et al. Differential microRNA expression in human placentas of term intra-uterine growth restriction that regulates target genes mediating angiogenesis and amino acid transport. *Plos one*. 2017;12(5):e0176493.
2. Witwer KW. Circulating microRNA biomarker studies: pitfalls and potential solutions. *Clinical chemistry*. 2015;61(1):56-63.
3. Lowy D, Wolff L. Articles and brief reports. *Haematologica*. 2012;97(6):818-26.
4. Celic T, Metzinger-Le Meuth V, Six I, A Massy Z, Metzinger L. The mir-221/222 cluster is a key player in vascular biology via the fine-tuning of endothelial cell physiology. *Current vascular pharmacology*. 2017;15(1):40-6.
5. Dentelli P, Rosso A, Orso F, Olgasi C, Taverna D, Brizzi MF. microRNA-222 controls neovascularization by regulating signal transducer and activator of transcription 5A expression. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(8):1562-8.
6. Wang P, Luo Y, Duan H, Xing S, Zhang J, Lu D, et al. MicroRNA 329 suppresses angiogenesis by targeting CD146. *Molecular and cellular biology*. 2013;33(18):3689-99.
7. Monzemi AH, Etemad Z, Nazari A, Mohammadi M. The effect of eight weeks of endurance training along with cinnamon extract consumption on expression of angiogenic markers in endothelial dysfunction of the coronary arteries in streptozotocin-diabetic male rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2022;11-20. (In Persian).
8. Faber D, De Groot PG, Visseren F. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obesity reviews*. 2009;10(5):554-63.
9. Sadegh Ghomi M, Kashef M, Salehpour M. The effect of eight weeks resistance and endurance training on some angiogenesis factors of hippocampus tissue in male wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2021;14(2):45-54. (In Persian).
10. Sun K, Asterholm IW, Kusminski CM, Bueno AC, Wang ZV, Pollard JW, et al. Dichotomous effects of VEGF-A on adipose tissue dysfunction. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2012;109(15):5874-9.

مبتلا به سرطان پستان منجر شود (۲۹). همچنین miR-329 به عنوان یک عامل ضد رگ زایی با هدف قرار دادن مستقیم ژن CD146 پیش آنژیوژن، رگ زایی را به شیوه ای منفی تنظیم می کند. بیان miR-329 توسط VEGF و TNF- α کاهش می یابد که به تنظیم مثبت CD146 و ارتقای رگ زایی منجر می شود (۶).

به طور کلی، miR-221، miR-222 و miR-329 دارای اهداف mRNA زیادی بوده و مسئول رگ زایی با واسطه هستند و در فعالیت های مختلف بیولوژیکی و رگ زایی نقش مهمی دارند. بر اساس نتایج این پژوهش تمرینات مقاومتی و تناوبی هوازی با شدت بالا از طریق افزایش miR-221، miR-222 و کاهش miR329 می تواند به فعال شدن مسیرهایی که سبب افزایش پروتئین VEGF می شوند و در نهایت افزایش رگ زایی در بافت چربی موش های صحرایی با رژیم غذایی پرچرب و عادی شود. این تمرینات نه تنها از طریق کاهش توده چربی، بلکه از طریق تنظیم نسخه برداری و بهبود سطوح پروتئینی می توانند از بیماری های متابولیکی و قلبی-عروقی و با افزایش miRNAها و VEGF از هایپوکسی بافت چربی جلوگیری کنند. این یافته های جدید ممکن است پیامدهای عظیمی را برای درمان انواع گسترده ای از بیماری های مرتبط با رگ زایی مانند بیماری های قلبی-عروقی یا سرطان های صعب العلاج فراهم کند. البته با توجه به جدید بودن موضوع و اینکه پژوهش مذکور فقط روی حیوانات انجام گرفت، پیشنهاد می شود تا پژوهش های بیشتری درباره تأثیر انواع فعالیت های ورزشی بر سایر اهداف ژنی ناشناخته miRNAs مرتبط با رگ زایی و ضد رگ زایی بافت چربی انسان صورت گیرد، تا به نتایج دقیق تر و درک کامل سازوکارهای مولکولی آنها منجر شود. از محدودیت های پژوهش حاضر، عدم بررسی سایر عوامل مؤثر در روند رگ زایی بافت چربی بود.

حامی / حامیان مالی

هزینه های انجام پژوهش بر عهده پژوهشگر بوده است.

مشارکت نویسندگان

سهام نویسندگان یکسان بوده است.

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافع وجود ندارد.

- ing acute aerobic exercise in obese individuals. *Physiology & behavior*. 2018;197:15-21.
23. Schmitz B, Rolfes F, Schelleckes K, Mewes M, Thorwesten L, Krüger M, et al. Longer work/rest intervals during high-intensity interval training (HIIT) lead to elevated levels of miR-222 and miR-29c. *Frontiers in physiology*. 2018;9:395.
 24. Liu X, Xiao J, Zhu H, Wei X, Platt C, Damilano F, et al. miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell metabolism*. 2015;21(4):584-95.
 25. Lijnen HR. Angiogenesis and obesity. *Cardiovascular research*. 2008;78(2):286-93.
 26. Nourshahi M, Babaei A, Bigdeli MR, Ghasemi Beyrami M. The effect of six weeks of resistance training on tumor tissue VEGF and endostatin in mice with breast cancer. *Journal of Sport Biosciences*. 2013;5(2):27-46. (In Persian).
 27. Logsdon EA, Finley SD, Popel AS, Gabhann FM. A systems biology view of blood vessel growth and remodeling. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2014;18(8):1491-508.
 28. Li Y, Yao M, Zhou Q, Cheng Y, Che L, Xu J. Dynamic Regulation of Circulating microRNAs During Acute Exercise and Long-Term Exercise Training in Basketball Athletes. *Front Physiol*. 2018; 9: 282. doi: 10.3389/fphys. 2018.00282.». 2018.
 29. Akbarpour M, Fathollahi SF, Moradpoorian M, Hamidi M. Investigation of Some MicroRNAs Related to Cell Death to Eight-Week Resistance Training in Women with Breast Cancer. *Journal of fasa university of medical sciences*, . 2020(10(1)):2043-52. (In Persian).
 30. Zaccagnini G, Maimone B, Di Stefano V, Fasanaro P, Greco S, Perfetti A, et al. Hypoxia-induced miR-210 modulates tissue response to acute peripheral ischemia. *Antioxidants & redox signaling*. 2014;21(8):1177-88.
 31. Alaiti MA, Ishikawa M, Masuda H, Simon DI, Jain MK, Asahara T, et al. Up-regulation of miR-210 by vascular endothelial growth factor in ex vivo expanded CD 34+ cells enhances cell-mediated angiogenesis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2012;16(10):2413-21.
 11. Fu P, Zhu R, Jia J, Hu Y, Wu C, Cieszczyk P, et al. Aerobic exercise promotes the functions of brown adipose tissue in obese mice via a mechanism involving COX2 in the VEGF signaling pathway. *Nutrition & Metabolism*. 2021;18(1):1-14.
 12. Yeo H-S, Lim J-Y. Effects of different types of exercise training on angiogenic responses in the left ventricular muscle of aged rats. *Experimental gerontology*. 2022;158:111650.
 13. Van Pelt DW, Guth LM, Horowitz JF. Aerobic exercise elevates markers of angiogenesis and macrophage IL-6 gene expression in the subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese adults. *Journal of applied physiology*. 2017;123(5):1150-9.
 14. Sun LL, Li WD, Lei FR, Li XQ. The regulatory role of micro RNA s in angiogenesis-related diseases. *Journal Of Cellular And Molecular Medicine*. 2018;22(10):4568-87.
 15. 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. (In Persian).
 16. Council NR. Guide for the care and use of laboratory animals 2010.
 17. Kolahdouzi S, Talebi Garakani E, Hamidian G, Safarzade A. The Effects of High-Intensity Intermittent Aerobic Training on Adipose Tissue Angiogenesis in Rats Fed a High Fat Diet. *Sport physiology*. 2018;10(38):143-62. (In Persian).
 18. Moreira JB, Bechara LR, Bozi LH, Jannig PR, Monteiro AW, Dourado PM, et al. High-versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. *Journal of applied physiology*. 2013;114(8):1029-41.
 19. Linden MA, Fletcher JA, Morris EM, Meers GM, Laughlin MH, Booth FW, et al. Treating NAFLD in OLETF rats with vigorous-intensity interval exercise training. *Medicine and science in sports and exercise*. 2015;47(3):556.
 20. Borujeny AK, Marandi M, Javanmard SH, Rajabi H, Burojeny ZK, Behzadi MK. Effect of Eight Weeks of Resistance Training on Some Signaling Factors Affecting on the Satellite Cells in Wistar Rats. *Journal of isfahan medical school*. 2012;30(207).
 21. Banitalebi E, Gharakhanlou R, Ghatreh Samani K, Amoli M, Teimori H. The effect of resistance training on plasma and skeletal muscles sphingosine-1-phosphate levels of male Wistar rat. *Journal of shahrekord uuniversity of medical sciences*. 2012;14. (In Persian).
 22. Bao F, Slusher AL, Whitehurst M, Huang C-J. Circulating microRNAs are upregulated follow-