

The effect of eight weeks of interval training on plasma levels of sirtuin 1 and sirtuin 3 proteins in inactive elderly men

Raana Amiri, Fatemeh Makipour, Mehdi Bostani*

Department of Physical Education, Islamic Azad University Ahvaz Branch, Ahvaz, Iran

* Corresponding author e-mail: bostanim@yahoo.com

Citation: Amiri R, Makipour F, Bostani M. The effect of eight weeks of interval training on plasma levels of sirt1 and sirt 3 proteins in inactive elderly men. *Daneshvar Medicine* 2022; 30(4):62-73.
doi: 10.22070/DANESHMED.2022.16097.1201

Abstract

Background and Objective: SIRT proteins are involved in the body's metabolic processes and homeostasis and are associated with oxidative stress due to aging and age-related diseases. Changes in these proteins in aging and the effect of physical activity on them have been less studied, so the aim of the present study was to investigate the effect of eight weeks of interval training on plasma levels of sirt1 and sirt3 proteins in inactive elderly men.

Materials and Methods: In this study, 20 inactive elderly men aged 70-60 years were selected by available sampling and divided into experimental and control groups by simple random sampling. To investigate the effect of aging on plasma levels of Sirt1 and Sirt3 proteins, 10 inactive young men were selected by purposive sampling. The training program consisted of eight weeks of interval training with a moderate intensity of 50% of the reserve heart rate based on the principle of overload. Plasma levels of Sirt1 and Sirt3 proteins were measured in two stages of pre-test and post-test. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare the pre-test of the three groups and the analysis of covariance was used to compare the post-test of the two groups of training elderly and control elderly.

Results: The results showed that plasma levels of Sirt1 and Sirt3 proteins in the elderly group were significantly lower than the young group ($P < 0.05$). Also, due to eight weeks of interval training, the levels of the above proteins increased significantly ($P < 0.05$).

Conclusion: According to the results of this study, it seems that moderate interval exercise with increasing the Sirt1 and Sirt3 proteins, can reduce the oxidative stress caused by aging and lead to increased antioxidant defense and improve the quality of life in the elderly.

Keywords: Interval Training, Aging, Sirtuin 1, Sirtuin 3

Received: 08 June 2022

Last revised: 19 Sep 2022

Accepted: 04 Oct 2022

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی بر سطوح پلاسمایی پروتئین‌های سیرتوئین ۱ و سیرتوئین ۳ مردان سالمند غیرفعال

مقاله پژوهشی

نویسندگان: رعنا امیری، فاطمه مکی پور، مهدی بوستانی*

گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز، اهواز، ایران

Email: bostanim@yahoo.com

*نویسنده مسئول: مهدی بوستانی

چکیده

مقدمه و هدف: پروتئین‌های سیرتوئین در فرآیندهای متابولیک و هموستازی بدن درگیر می‌شوند و با فشار اکسایشی ناشی از سالمندی و بیماری‌های مربوط به سن مرتبط هستند. تغییرات این پروتئین‌ها در سالمندی و تأثیر فعالیت بدنی بر آنها کمتر مورد بررسی قرار گرفته است، از این رو هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی بر سطوح پلاسمایی پروتئین‌های سیرتوئین ۱ و سیرتوئین ۳ مردان سالمند غیر فعال بود.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق ۲۰ مرد سالمند غیر فعال با دامنه سنی ۷۰-۶۰ سال به صورت نمونه‌گیری در دسترس انتخاب و به روش تصادفی ساده به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. جهت بررسی تأثیر سالمندی بر سطوح پلاسمایی پروتئین‌های سیرتوئین ۱ و سیرتوئین ۳، ۱۰ مرد جوان غیر فعال به روش نمونه‌گیری هدفمند انتخاب شدند. برنامه تمرینی شامل هشت هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط ۵۰ درصد ضربان قلب ذخیره بر اساس اصل اضافه‌بار بود. سطوح پلاسمایی پروتئین‌های سیرتوئین ۱ و سیرتوئین ۳، در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. جهت مقایسه پیش‌آزمون از آزمون تحلیل واریانس یک راه (آنوا) و مقایسه پس‌آزمون دو گروه سالمند تمرین و سالمند کنترل از آزمون تحلیل کوواریانس استفاده شد.

نتایج: تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که سطوح پلاسمایی پروتئین‌های سیرتوئین ۱ و سیرتوئین ۳ در گروه‌های سالمند نسبت به گروه جوان به طور معنی‌داری کمتر بودند ($P < 0.05$). همچنین بر اثر هشت هفته تمرین تناوبی سطوح پروتئین‌های فوق به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج پژوهش حاضر به نظر می‌رسد که تمرین تناوبی با شدت متوسط با افزایش پروتئین‌های **sirt1** و **sirt3**، می‌تواند فشار اکسایشی ناشی از سالمندی را کاهش دهد و منجر به افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و بهبود کیفیت زندگی سالمندان شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی، سالمندی، سیرتوئین ۱، سیرتوئین ۳

دریافت: ۱۴۰۱/۰۳/۱۸
آخرین اصلاح‌ها: ۱۴۰۱/۰۶/۲۸
پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۱۲

مقدمه

با سالمندی و به دنبال آن کاهش بیوژنز میتوکندریایی، افزایش تنظیم‌کننده‌های مهم Sirt 3 (Sirtuin3) و Sirt 1 (Sirtuin1) از مسیرهای مختلف نقش مهمی در بیوژنز میتوکندری و مهار ROS دارد (۸،۹). پروتئین Sirt3 در ماتریکس میتوکندری متمرکز شده و فعالیت میتوکندری را تنظیم می‌نماید. حدود یک پنجم از تمام پروتئین‌های میتوکندری مورد هدف استیل زدایی بوسیله Sirt3 هستند (۱۰)، از جمله این پروتئین‌ها می‌توان به اجزای فسفریلاسیون اکسیداتیو، اکسیداسون اسیدهای چرب، چرخه اسید سیتریک و متابولیسم اسیدهای آمینه اشاره کرد (۱۱)، پروتئین Sirt1 یک پروتئین داستیل‌کننده وابسته به نیکوتین آمید آدنوزین دی نوکلئوتید (NAD/NADH) می‌باشد که با چندین مکانیسم بر عملکرد بافت چربی و کبد تأثیر می‌گذارد (۱۲)، همچنین در هموستاز گلوکز و متابولیسم اسیدهای چرب بویژه در چاقی دخیل است (۱۳،۱۴). هردو پروتئین Sirt1 و Sirt3 از طریق فعالیت داستیلازی خود باعث فعال شدن تعداد زیادی از آنزیم‌های میتوکندری از جمله آنزیم‌های ضد اکسایشی می‌شوند و با کاهش ROS منجر به افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول و کاهش آپوپتوز شده و سلول‌ها را از استرس اکسیداتیو و التهاب محافظت می‌کنند (۹،۱۵،۱۶).

بنابراین سرکوب Sirt1 موجب ایجاد التهاب سیستمیک، افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش سوخت‌وساز هوازی می‌شود (۱۷) و این پروتئین از طریق سرکوب کردن گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پروکسی زوم گاما و داستیل‌کردن و فعال کردن گیرنده فعال شده تکثیری پروکسی زومی باعث افزایش تولید میتوکندری‌ها و در نهایت افزایش سرعت متابولیسم بدن می‌شود (۱۸). مطالعات قبلی نشان داده است که افزایش بیان Sirt1 به طور قابل توجهی باعث افزایش بقای سلولی، کاهش آپوپتوز سلولی و کاهش رهاسازی سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود (۱۹).

نشان داده شده است که نوع، شدت و مدت فعالیت ورزشی همبستگی مثبتی با بیان پروتئین‌های بیوژنز میتوکندریایی دارد (۲۰). تمرین ورزشی استقامتی کوتاه مدت با شدت کم و زیاد -هردو- باعث افزایش پروتئین

سالمندی سیری طبیعی از مراحل رشد است که در آن تغییرات قابل توجه جسمانی، روانی و اجتماعی رخ می‌دهد. در این دوران توانایی بدن برای مقابله با آسیب‌ها و عوامل خطرزای محیطی کاهش می‌یابد و در نتیجه بدن مستعد بیماری‌های مختلف می‌شود (۱). سالمندی فرایندی با انباشت تدریجی آسیب‌های مختلف و کاهش کارایی عملکردی و هموستاز سلول‌ها و بافت‌ها در گذر زمان همراه است (۲). کاهش عملکرد میتوکندری یکی از مهمترین عوامل در فرایند سالمندی است که با تغییرات مورفولوژیکی میتوکندری مثل کاهش DNA میتوکندری و افزایش موتاسیون (کاهش فعالیت زنجیره تنفسی و اختلال در بیوژنز میتوکندریایی) همراه است (۳). کاهش بیوژنز میتوکندریایی به کاهش نوسازی اجزای میتوکندری می‌انجامد که ریشه در انباشت اکسایش لیپید، پروتئین و DNA دارد (۴). بسیاری بر این اعتقادند که حفظ ظرفیت بیوژنز میتوکندریایی در دوران سالمندی یک عامل کلیدی در جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های وابسته به سالمندی است (۵). با از بین رفتن میتوکندری مقادیر و عملکرد آنزیم‌های زنجیره تنفسی میتوکندری کاهش و به دنبال آن مقادیر ROS (Reactive Oxygen Species) در سلول افزایش می‌یابد و این امر موجب تخریب سلولی و در نهایت کاهش طول عمر به دنبال کاهش بیوژنز میتوکندری می‌شود (۶).

سیرتوئین‌ها خانواده‌ای از هیستون داستیل‌های پستانداران هستند که به عنوان تنظیم‌کننده‌های احتمالی اپی‌ژنتیکی ضد پیری مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و اخیراً نشان داده شده است که در بسیاری از فرآیندهای پوستی نیز نقش دارند. فعال شدن یا افزایش سطوح بسیاری از سیرتوئین‌ها منجر به افزایش طول عمر در بسیاری از ارگانیزم‌های بدن می‌شود. سیرتوئین‌ها به دلیل ارتباط با پاتوژن بیماری‌های مختلفی مانند سرطان، HIV، اختلالات متابولیک، بیماری‌های انگلی و تخریب عصبی و نیز بیماری‌های ناشی از سالمندی به اهداف دارویی جالب توجهی تبدیل شده‌اند (۷).

و تجربی است که به وسیله طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون با گروه کنترل انجام شد. جامعه آماری اول این تحقیق را مردان سالمند غیرفعال شهرستان اهواز با دامنه سنی ۶۰ تا ۷۰ سال تشکیل دادند که از میان افراد واجد معیارهای انتخاب (دامنه سنی، عدم مصرف سیگار و الکل، نداشتن سابقه ورزشی منظم، عدم مصرف دارو، نداشتن بیماری خاص)، ۲۲ نفر به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب و به شیوه نمونه‌گیری تصادفی ساده به دو گروه سالمند کنترل (۱۰ نفر) و سالمند تمرین (۱۲ نفر) تقسیم شدند. همچنین ابتلا به بیماری، ضرورت مصرف دارو، عدم شرکت منظم در برنامه تمرین، مشکلات شخصی، درد و خستگی غیرطبیعی هنگام تمرین از معیارهای خروج از تحقیق بود. شایان ذکر است که ۲ نفر در گروه تمرین سالمند در طول برنامه تمرینی بنا به دلایل شخصی از مشارکت در ادامه تحقیق انصراف دادند و ۱۰ نفر در هر گروه به عنوان آزمودنی نهایی مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین جامعه آماری دوم تحقیق شامل مردان جوان با دامنه سنی ۲۵ تا ۳۰ سال بودند که از بین آنها ۱۰ مرد جوان، سالم و غیرفعال به صورت نمونه‌گیری هدفمند انتخاب شدند و جهت تأثیر افزایش سن بر سطوح پلاسمایی پروتئین‌های Sirt1 و Sirt3 فقط در یک مرحله (پیش‌آزمون) از آنها خون‌گیری به عمل آمد. این گروه در برنامه تمرین نیز شرکت داده نشدند. معیارهای ورود این گروه به استثنای سن، مشابه معیارهای انتخاب افراد سالمند بود؛ غیرفعال بودن، نداشتن بیماری، عدم مصرف سیگار و دارو. همچنین ۴۸ ساعت قبل از خون‌گیری اولیه با استفاده از پرسشنامه یادآمد غذایی، تغذیه گروه‌های جوان و سالمند حتی‌الامکان یکسان شد. آگاهی از روش کار، حق انصراف، محرمانه بودن نتایج، محیط ایمن و مناسب از جمله ملاحظات اخلاقی بود که محقق ملزم به رعایت آن‌ها شد.

برنامه تمرین

گروه سالمند تمرین در طول دوره تمرین سه جلسه در هفته تمرینات تناوبی را با شدت متوسط ۵۰٪ ضربان قلب ذخیره در وهله فعالیت و ۳۰٪ ضربان قلب ذخیره در وهله استراحت فعال انجام دادند. تمرینات این گروه در سالن سرپوشیده و در ساعت ۱۸ عصر و در دمای حدود ۲۵

Sirt1 در عضله نعلی شده است (۲۱). هوانگ و همکاران (۲۰۱۶) نشان داده‌اند که ۱۲ هفته فعالیت ورزشی شنا باعث افزایش بیان پروتئین Sirt1 در عضله اسکلتی رت‌هایی با سنین مختلف (۱۲،۳ و ۱۸ ماهه) می‌شود (۲۲). در پژوهشی فتیحی و همکاران (۱۳۹۴) با هدف مطالعه تأثیر هشت هفته تمرین هوازی تداومی و تناوبی شدید بر سطوح Sirt3 بافت عضله اسکلتی موش‌های صحرائی چاق، نشان دادند که تمرینات HIIT به اندازه تمرینات تداومی بر عملکرد بافت عضلانی و در نهایت طول عمر ویژه در موش‌های چاق موثر می‌باشد و باعث افزایش فاکتورهای مهمی همچون Sirt3 می‌شود (۲۳).

به طور کلی تأثیر ورزش بر روی SIRT1 و SIRT3 به نوع ورزش بستگی دارد. اثر ورزش حاد بر هر دوی SIRT1 و SIRT3 مطالعه شده است (۲۴) و نتایج آن نشان می‌دهد که SIRT1 و نه SIRT3، پس از یک جلسه تمرین فعال می‌شود و به نظر می‌رسد که این فعال‌سازی بر اثر افزایش فسفوریلاسیون AMPK باشد. در ادامه افزایش SIRT1 منجر به افزایش PGC-1 α می‌شود. همچنین تأثیر تمرین ورزشی HIIT یا هوازی نیز بر سیرتوئین‌ها مطالعه شده است (۲۵). مطالعاتی که تأثیر تمرینات HIIT را بررسی کرده‌اند، عمدتاً بر SIRT1 متمرکز شده‌اند. نتایج این تحقیقات نشان از افزایش SIRT1 و PGC-1 α بر اثر تمرینات HIIT دارد (۲۶)، با این حال، شواهد اندکی در مورد تأثیر این نوع تمرینات بر روی هر دو SIRT1 و SIRT3 وجود دارد. همچنین تأثیر تمرینات HIIT بر سطوح پلاسمایی پروتئین‌های Sirt1 و Sirt3 در مردان سالمند غیرفعال تاکنون مورد مطالعه قرار نگرفته است.

از این رو نظر به عملکرد مهم پروتئین‌های SIRT1 و SIRT3 و نقش محافظتی آنها از بافت‌های مختلف بدن نظیر بافت عصبی، قلب، کبد و کلیه‌ها (۲۷) و نیز اهمیت حفظ عملکرد اندام‌های بدن در دوره سالمندی که با کاهش سطوح این پروتئین‌ها نیز همراه است، مطالعه تأثیر تمرین تناوبی بر این پروتئین‌ها در سالمندی ضروری است.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر یک مطالعه نیمه تجربی با دو گروه کنترل

های خونی مانند پیش‌آزمون پس از سانتریفیوژ و نگه‌داری در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد به آزمایشگاه منتقل شد. با توجه به اینکه سطوح ملاتونین متأثر از ریتم شبانه‌روزی می‌باشد نمونه‌گیری در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون و در همه گروه‌ها در ساعات یکسانی (ساعت ۹ صبح) انجام شد. لازم به ذکر است که جهت اندازه‌گیری سطوح پلاسمایی پروتئین‌های Sirt1 و Sirt3 از روش الیزا با استفاده از کیت شرکت MyBioSource و به ترتیب با حساسیت کمتر از 0.32 ng/mL و کمتر از 0.112 ng/mL در آزمایشگاه بیوشیمی استفاده شد.

علت اندازه‌گیری این پروتئین‌ها در پلازما به دو دلیل اصلی بود: اول اینکه چون این کار بر روی نمونه‌های انسانی انجام شد امکان نمونه‌برداری بافتی وجود نداشت و دوم اینکه در بسیاری از مقالاتی که بر روی پروتئین‌های خانواده سیرتوئین مطالعه شده، اندازه‌گیری پلاسمایی انجام شده است و این پروتئین‌ها بعنوان مارکرهای پلاسمایی نیز معروف هستند (۲۹).

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شدند. ابتدا مفروضات تحلیل واریانس تک متغیره با استفاده از آزمون شاپیرو و ویلک برای نرمال بودن داده‌ها و آزمون لون برای بررسی همگنی واریانس‌ها استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها جهت مقایسه پیش‌آزمون گروه‌ها در متغیرهای مورد مطالعه از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (آنوا) همراه با آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. همچنین جهت مقایسه دو گروه سالمند تمرین و سالمند کنترل از آزمون تحلیل کوواریانس (آنکوا) با تعدیل مقادیر اثر پایه استفاده شد. تمامی داده‌ها در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ مورد بررسی قرار گرفتند.

درجه سانتی‌گراد انجام شد. تمرین در ۴ هفته اول دارای ۱۰ تناوب یک دقیقه ای و در ۴ هفته دوم دارای ۱۵ تناوب یک دقیقه ای بود. تمرین تناوبی با نسبت تمرین به استراحت ۱ به ۱ دنبال شد، یعنی آزمودنی‌های گروه تمرین متعاقب یک دقیقه تمرین، یک دقیقه استراحت فعال با شدت ۳۰٪ ضربان قلب ذخیره داشتند (۲۸). در مجموع گروه تمرین در چهار هفته اول ۲۰ دقیقه و در چهار هفته دوم ۳۰ دقیقه در هر جلسه تمرین تناوبی انجام دادند. ده دقیقه ابتدای شروع هر جلسه تمرین گرم کردن شامل دویدن ملایم با شدت ۳۰ درصد ضربان قلب ذخیره و انجام تمرینات کششی و نیز ده دقیقه انتهایی هر جلسه تمرین، سرد کردن به شیوه ایستا و پویا انجام شد. شدت تمرین با محاسبه ضربان قلب آزمودنی‌ها بوسیله فرمول کاروون^۱ تحت کنترل بود، به این صورت که پس از کسر ضربان قلب استراحتی آزمودنی‌ها از ضربان قلب بیشینه آن‌ها (سن - ۲۲۰)، عدد به دست آمده را در شدت تمرین (۵۰٪ هنگام تمرین) و (۳۰٪ هنگام استراحت فعال) ضرب و حاصل با ضربان قلب استراحتی جمع شد و به این ترتیب عدد متناسب برای ضربان قلب هنگام تمرین و استراحت مشخص شد. گروه سالمند کنترل به جز فعالیت‌های روزانه در هیچ برنامه تمرینی منظمی شرکت نداشتند.

اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی

از سه گروه آزمودنی‌ها ۴۸ ساعت قبل از اولین جلسه تمرینی در وضعیت ۱۲ ساعت ناشتایی و در شرایط آزمایشگاهی توسط تکنیسین آزمایشگاه، ۵ سی سی خون از سیاهرگ بازویی سمت چپ آن‌ها گرفته شد و نمونه خونی بلافاصله درون لوله‌های ضد انعقاد حاوی اتیلن دی‌آمین تتراسدیک اسید^۲ ریخته شد، سپس به وسیله دستگاه سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ و به مدت ۲۰ دقیقه پلاسمای خون نمونه‌ها جدا گردید. بلافاصله پس از استریل در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایشات بیوشیمیایی نگه‌داری شد. پس از پایان دوره تمرین و جهت جلوگیری از تاثیر حاد تمرین، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی از دو گروه سالمند کنترل و سالمند تمرین مطابق پیش‌آزمون نمونه خونی گرفته شد. نمونه

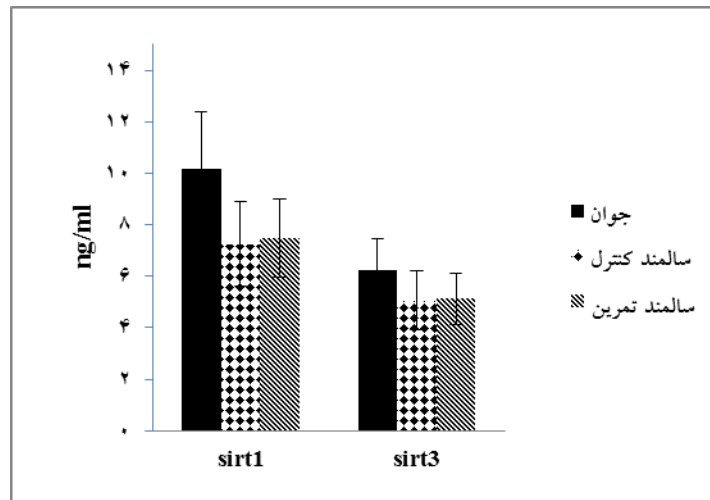
1 Karvonen

2 EDTA

نتایج

پلاسمایی پروتئین‌های *Sirt1* و *Sirt3* در پیش‌آزمون گروه‌های سالمند نسبت به گروه جوان به طور معنی‌داری کمتر است ($P < 0/05$)؛ ولی بین سطوح این پروتئین‌ها در پیش‌آزمون دو گروه سالمند تمرین و سالمند کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/05$). لذا در پژوهش حاضر سالمندی منجر به کاهش معنی‌دار سطوح پلاسمایی پروتئین‌های *Sirt1* و *Sirt3* شد (نمودار ۱).

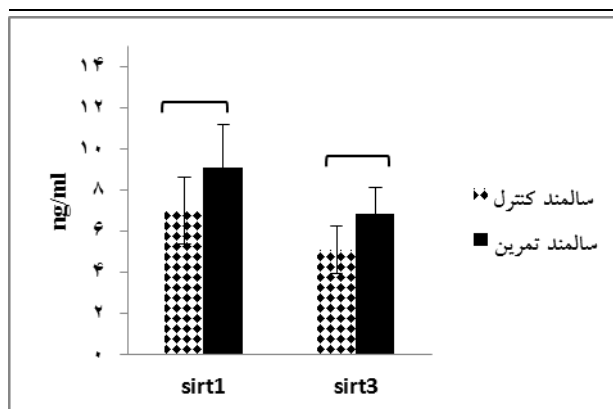
در پژوهش حاضر ۲۰ مرد سالمند غیرفعال شامل ۱۰ آزمودنی گروه کنترل و ۱۰ آزمودنی گروه تمرین، همچنین ۱۰ مرد جوان غیرفعال نیز بدون مداخله تمرینی مورد بررسی قرار گرفتند. در ابتدا جهت بررسی تاثیر سالمندی بر سطوح پلاسمایی پروتئین‌های *Sirt1* و *Sirt3*، گروه‌های سالمند با گروه جوان مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (آنوا) نشان داد که بین پیش‌آزمون سه گروه در سطوح پلاسمایی پروتئین‌های *Sirt1* و *Sirt3* تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F = 238/245$ و $Sig = 0/0$). مشاهده شد که سطوح



نمودار ۱. مقایسه سطوح پلاسمایی *Sirt1* و *Sirt3* در پیش‌آزمون گروه‌های سالمند و گروه جوان
* تفاوت معنی‌دار با گروه جوان

معنی‌داری در سطوح پلاسمایی هر دو پروتئین فوق بین پس‌آزمون دو گروه سالمند تمرین و سالمند کنترل وجود دارد ($F = 305/193$ و $Sig = 0/001$) و سطوح پلاسمایی این پروتئین‌ها در گروه سالمند تمرین به طور معنی‌داری بیشتر از گروه سالمند کنترل است (نمودار ۲).

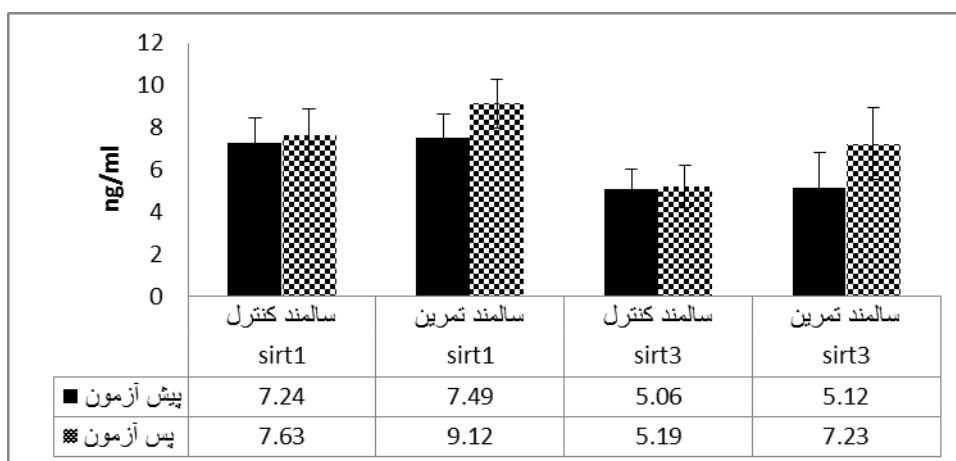
بعد از تایید پیش فرض‌های آزمون، جهت مقایسه دو گروه سالمند تمرین و سالمند کنترل برای ارزیابی تاثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط بر سطوح پلاسمایی پروتئین‌های *Sirt1* و *Sirt3* از آزمون تحلیل کوواریانس (آنکوا) استفاده شد. نتایج این آزمون نشان داد که تفاوت



نمودار ۲. تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی بر سطوح پلاسمایی پروتئین‌های Sirt1 و Sirt3 در گروه‌های سالمند تمرین و سالمند کنترل
* تفاوت معنی‌دار بین پس‌آزمون دو گروه سالمند تمرین و سالمند کنترل

Sirt3: $t=4.23$, $Sig=0.024$ Sirt1: $t=6.25$, $Sig=0.017$ ؛ ولی این تفاوت در گروه سالمند کنترل معنی‌دار نبود ($p>0.05$) (نمودار ۳).

همچنین تجزیه و تحلیل داده‌ها جهت مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون درون گروهی با آزمون t وابسته نشان داد که بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون گروه سالمند تمرین در سطوح پروتئین‌های Sirt3 و Sirt1 تفاوت معنی‌داری وجود دارد



نمودار ۳. تغییرات درون گروهی سطوح پلاسمایی پروتئین‌های Sirt1 و Sirt3 در گروه‌های سالمند تمرین و سالمند کنترل
* تفاوت معنی‌دار بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون گروه سالمند تمرین

بحث

مسیر سیگنالی مختلف می‌توانند در افزایش فاکتورهای موثر بر بیورنژ میتوکندری همچون Sirt1 و Sirt3 نقش داشته باشند (۳۰).

فعالیت بدنی می‌تواند به افزایش ظرفیت اکسایشی و کارایی عضله اسکلتی منجر شود. به نظر می‌رسد این سازگاری ریشه در افزایش پروتئین‌ها و آنزیم‌های میتوکندریایی دارد (۲۵). فعالیت آنزیمی سیرتوئین‌ها نیازمند NAD^+ به عنوان یک کوفاکتور می‌باشد و بنابراین در شرایط استرس مانند محدودیت کالری، گرسنگی و فعالیت بدنی میزان

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که با افزایش سن سطوح پلاسمایی پروتئین‌های Sirt1 و Sirt3 کاهش می‌یابد و از طرفی هشت هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط منجر به افزایش سطوح پلاسمایی پروتئین‌های مذکور گردید.

کاهش بیورنژ میتوکندریایی یکی از عوامل اصلی در افزایش روند پیری می‌باشد که از طرق مختلف همچون سازگاری با تمرینات ورزشی و مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توان با آن مقابله نمود. این عوامل به واسطه افزایش

NADH سیتوزول تغییر می‌کند و احتمالاً استرس افزایش می‌یابد (۳۸). در مطالعه‌ای که تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی خیلی شدید (HIIT) بر بیان پروتئین‌های میتوکندری Sirt1 و PGC-1 α در رت‌های سالمند بررسی شد نشان داد تمرین HIIT از طریق افزایش بیش‌تر مقادیر Sirt1 به افزایش بایوژنز میتوکندری منجر شده است (۲۰) از این رو به نظر میرسد شدت تمرین عامل موثری است که از طریق استرس به افزایش Sirt1 منجر شده است. در شرایط استرس مانند محدودیت کالریکی و یا فعالیت ورزشی جهت حفظ شارژ انرژی سلولی و نسبت ATP مصرفی با ATP تولیدی مقدار خیلی بیشتری از NADH (حاصل از چرخه کربس و بتا اکسیداسیون) اکسید شده و در نتیجه محتوای NAD $^{+}$ افزایش می‌یابد و بنابراین فعالیت Sirt3 که وابسته به NAD $^{+}$ می‌باشد نیز افزایش می‌یابد. در شرایط طولانی مدت نظیر تمرینات ورزشی سازگاری‌های عمده متابولیک ایجاد شده در عضله اسکلتی شامل افزایش چگالی (حجم و تعداد میتوکندری‌ها) می‌باشد و بنابراین محتوای NAD $^{+}$ و NADH و حساسیت میتوکندیایی افزایش و در نتیجه محتوای کل Sirt3 میتوکندیایی و همچنین پاسخ Sirt3 به تغییرات نسبت NAD $^{+}$ /NADH نیز افزایش می‌یابد (۲۳)، در مقابل هاج و همکاران (۲۰۱۴) در تحقیقی به بررسی اثر تمرین استقامتی (دویدن روی تردمیل با سرعت 30 M/min به مدت ۶۰ دقیقه و ۵ بار در هفته به مدت ۲ هفته انجام دادند) پرداختند، آن‌ها تفاوتی در میزان Sirt3 گروه تمرین و کنترل مشاهده نکردند (۳۹)، احتمالاً دوره کوتاه مدت تمرین دلیل این نتایج بوده است و برای افزایش میزان Sirt3 نیاز به دوره طولانی‌تری از تمرین می‌باشد.

Sirt3 پتانسل غشای میتوکندیایی و تولید گونه‌های واکنش پذیر اکسیژن را کاهش می‌دهد در حالی که تنفس سلولی را افزایش می‌دهد؛ علاوه بر این افزایش بیان Sirt3 در آدیپوسیت‌ها قادر است تا بیان ژن‌های درگیر در ظرفیت اکسیداتیو میتوکندیایی را تحریک کند (۴۰). همچنین Sirt3 با محافظت در برابر آپوپتوزیس با واسطه میتوکندیایی ارتباط دارد (۴۱، ۳۴) این نتایج این احتمال را تقویت می‌کند که افزایش ظرفیت اکسیداتیو میتوکندیایی ناشی از ورزش و جلوگیری از آپوپتوزیس با واسطه

سیرتوئین‌ها به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۳۱). پالاسیوس و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کرده‌اند که فعالیت ورزشی روی نوارگردان به واسطه تحریک انتقال‌دهنده عصبی گلوتامات باعث افزایش بیان Sirt3 در نورون‌های هیپوکمپ می‌شود که این امر برای هموستاز استیل‌اسیون پروتئین‌های میتوکندیایی و اثرات حفاظت نوروئی ضروری است (۳۲). لذا با توجه به این مطالب و اینکه میتوکندری مرکز متابولیسم سلول بوده و اختلال در تنظیم عملکرد آن منجر به بسیاری از بیماری‌ها و تسریع سالخوردگی سلول می‌شود، بنابراین پژوهشگران همواره به دنبال اتخاذ راه‌هایی مناسب برای حمایت از این اندامک حیاتی و بررسی آسیب‌های احتمالی مرتبط با آن و افزایش طول عمر هستند. تمرینات ورزشی با اثرگذاری بر Sirt3 باعث افزایش بیان PGC-1 α و زیر واحدهای ۲ و ۴ سیتوکروم اکسیدازی و بیان ATP سنتز باعث افزایش فسفریلاسیون اکسایشی می‌شود (۸)؛ بنابراین این احتمال وجود دارد که از طریق افزایش بیان Sirt3 باعث القاء بروز سازگاری‌های میتوکندیایی شوند که باعث افزایش فسفریلاسیون میتوکندیایی می‌شود (۳۳). به علاوه Sirt3 از طریق تعدیل نسبت NAD $^{+}$ /NADH سیتوزولی در طی انقباض عضلانی نقش مهمی در بروز سازگاری‌های عضلانی با تمرینات ورزشی استقامتی دارد (۳۴).

یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که Sirt3 آنزیم‌های میتوکندیایی دخیل در بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب، متابولیسم اسیدهای آمینه، زنجیره انتقال الکترون و دفاع آنتی‌اکسیدانی را استیل زدایی و فعال می‌سازد (۳۵) و Sirt1 یک تنظیم کننده کلیدی بایوژنز میتوکندیایی است که در سازگاری عضله اسکلتی به دنبال تمرین ورزشی نقش دارد که ممکن است به دلیل تغییرات سیتوزول NAD به NADH در هنگام انقباضات عضلانی باشد (۳۶) و نتایج از این فرضیه حمایت می‌کند که احتمالاً تمرین ورزشی به عنوان یک مداخله‌گر در تغییر سطح میتوکندیایی خانواده سیرتوئین‌ها محسوب می‌شود (۳۵). در تحقیقات دیگر نیز مشاهده شده است که افزایش NAD $^{+}$ به طور بالقوه باعث افزایش فعالیت سیرتوئین‌ها می‌شود (۳۷) افزایش Sirt1 به شدت تمرین حساس است زیرا به دنبال افزایش شدت تمرین نسبت NAD به

پروتئین‌های مذکور شد. با توجه به اهمیت پروتئین‌های Sirt1 و Sirt3 در عملکرد میتوکندری، به نظر می‌رسد که تمرینات ورزشی بویژه از نوع تناوبی می‌تواند بعنوان یک ابزار غیردارویی موثر در کاهش فشار اکسایشی ناشی از سالمندی و عملکرد مطلوب میتوکندری مورد توجه قرار گیرند.

ملاحظات اخلاقی

مقاله فوق دارای تاییدیه اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز (IR.IAU.AHVAZ.REC.1400.128) است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دانشجویی کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز می باشد و هزینه آن بصورت شخصی تامین شده است، از تمامی آزمودنی‌های شرکت کننده در پژوهش و افرادی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

میتوکندریایی در عضله اسکلتی ناشی از افزایش بیان پروتئین Sirt3 است که این نتایج حاکی از ارتباط Sirt3 با طول عمر سلول دارد. همچنین هوکاری و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند که اثر تمرین ورزشی بر روی بیان پروتئین Sirt3 و نیکوتین امیدفسفوریبوزیل ترانسفراز^۱ در عضله اسکلتی رت‌ها به وسیله دویدن روی نوارگردان با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه، ۶۰ دقیقه و ۷ روز در هفته به مدت ۴ هفته تمرین کردند؛ انجام این تمرینات بیان پروتئین Sirt3 در عضلات نعلی و دوقلو را تا ۴۹ درصد و ۴۱ درصد به ترتیب افزایش داد (۴۲).

در پایان با توجه به اینکه افزایش فعالیت Sirt3 به دنبال تمرینات ورزشی متابولیسم را به وسیله فعال‌سازی فیوژن و مهار فیژن میتوکندری افزایش می‌دهد و با توجه به اینکه افزایش Sirt3 منجر به کاهش آسیب DNA میتوکندری با واسطه ROS و وقوع پیری زودرس می‌شود (۳۱)، این احتمال افزایش می‌یابد که افزایش Sirt3 ناشی از ورزش و اثرات آن روی عملکرد میتوکندریایی ممکن است تا حدودی اثرات درمانی ورزش را توجیه کند. از محدودیت پژوهش اخیر می‌توان به عدم امکان اندازه‌گیری شاخص‌های مرتبط با بیوژنز میتوکندریایی مانند PGC1 α و OGG-1 اشاره کرد. با توجه به نقش پروتئین‌های Sirt1, 3 در عملکرد و بیوژنز میتوکندری، اندازه‌گیری دیگر عوامل اصلی و مرتبط با بیوژنز میتوکندری می‌تواند نتایج این پژوهش را تکمیل نماید. از طرف دیگر با توجه به اینکه این پژوهش به منظور بررسی تاثیر فعالیت ورزشی جهت پیشگیری و کاهش اثرات مخرب ناشی از سالمندی انجام شد، پیشنهاد می‌شود تغییرات این پروتئین‌ها همراه با مصرف برخی مکمل‌های تغذیه‌ای مورد ارزیابی قرار گیرد و اثرات تعاملی فعالیت بدنی و این مکمل‌ها تحت شرایط آزمایشگاهی بر اندامک میتوکندری مورد مطالعه قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطوح پروتئین‌های Sirt1 و Sirt3 بر اثر سالمندی کاهش می‌یابد، از طرف دیگر هشت هفته تمرین تناوبی منجر به افزایش معنی‌دار

¹ Nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT)

1. Johnson S, Imai S I. NAD⁺ biosynthesis, aging, and disease. *F1000Research* 2018;7 (132):1-10.
2. Wheeler H E, Kim S K. Genetics and genomics of human ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2011;366(1561):43-50.
3. Khosravan S, Alaviani M, Alami A, Tavakolizadeh J. Epidemiology of loneliness in elderly women. *Journal of Research and Health* 2014;4(4):871-877.
4. Brenmoehl J, Hoeflich A. Dual control of mitochondrial biogenesis by sirtuin 1 and sirtuin 3. *Mitochondrion* 2013;13(6):755-761.
5. Ungvari Z, Sonntag W E, Csiszar A. Mitochondria and aging in the vascular system. *Journal of Molecular Medicine* 2010;88(10):1021-1027.
6. Sun N, Youle R J, Finkel T. The mitochondrial basis of aging. *Molecular Cell* 2016;61(5): 654-666.
7. Guarente L, Mostoslavsky R, Kazantsev A. Introductory Review on Sirtuins in *Biology, Aging, and Disease* 2018; eBook ISBN: 9780128135006:1st Edition.
8. Kong X, Wang R, Xue Y, Liu X, Zhang H, Chen Y, Fang F, Chang Y. Sirtuin 3, a new target of PGC-1 α , plays an important role in the suppression of ROS and mitochondrial biogenesis. *PloS one* 2010;5(7):11707-11.
9. Yu J, Auwerx J. The role of sirtuins in the control of metabolic homeostasis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009;1173(1):10-19.
10. Horigome C, Oma Y, Konishi T, Schmid R, Marcomini I, Hauer M H, Dion V, Harata M, Gasser S M. SWR1 and INO80 chromatin remodelers contribute to DNA double-strand break perinuclear anchorage site choice. *Molecular cell* 2014;55(4):626-639.
11. Ahn B H, Kim H S, Song S, Lee I H, Liu J, Vassilopoulos A, Deng CX, Finkel T. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105(38):14447-52.
12. Schug T T, Li X. Sirtuin 1 in lipid metabolism and obesity. *Annals of Medicine* 2011;43(3):198-211.
13. Çakir I, Perello M, Lansari O, Messier NJ, Vaslet CA, Nillni EA. Hypothalamic Sirt1 regulates food intake in a rodent model system. *PloS one* 2009;4(12):8322-8331.
14. Li X. SIRT1 and energy metabolism. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2013;45(1):51-60.
15. Jing E, Emanuelli B, Hirschey M D, Boucher J, Lee K Y, Lombard D, Verdin E M, Kahn C R. Sirtuin-3 (Sirt3) regulates skeletal muscle metabolism and insulin signaling via altered mitochondrial oxidation and reactive oxygen species production. *Proceedings of The National Academy of Sciences* 2011;108(35):14608-14613.
16. Sharma D R, Sunkaria A, Wani W Y, Sharma RK, Verma D, Priyanka K, Bal A, Gill K D. Quercetin protects against aluminium induced oxidative stress and promotes mitochondrial biogenesis via activation of the PGC-1 α signaling pathway. *Neurotoxicology* 2015;51:116-137.
17. Müller G. Microvesicles/exosomes as potential novel biomarkers of metabolic diseases. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2012;5(1):247-255.
18. Xu Y, Xing Y, Chen Y, Strack S, Jeffrey PD, Shi Y. Structure of the protein phosphatase 2A holoenzyme. *Cell* 2006;127(6):1239-1251 .
19. Li K, Lv G, Pan L. Sirt1 alleviates LPS induced inflammation of periodontal ligament fibroblasts via downregulation of TLR4. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018; 119:249-254.
20. Bakhtiyari A, Gaeni A, Chobineh S, Kordi M R. Effect of 12-weeks high-intensity interval training on SIRT1, PGC-1 α and ERR α protein expression in aged rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology* 2018;5(2):95-102.
21. Billat LV. Interval training for performance: a scientific and empirical

- practice. *Sports Medicine* 2001;31(1):13-31.
22. Huang C C, Wang T, Tung Y T, Lin W T. Effect of exercise training on skeletal muscle SIRT1 and PGC-1 α expression levels in rats of different age. *International Journal of Medical Sciences* 2016;13(4):260-270.
 23. Fathi I, Nourshahi M, Haghparast A, Fallah H. Effect of eight-week aerobic continuous and high intensity interval training on levels of SIRT3 in skeletal muscle tissue of Wistar rats. *Physiology of Sport and Physical Activity* 2015; 8(2):1277-1289.
 24. Alavi S S, Joukar S, Rostamzadeh F, Najafipour H, Darvishzadeh-mahani F, Mortezaeizade A. Involvement of sirtuins and klotho in cardioprotective effects of exercise training against waterpipe tobacco smoking-induced heart dysfunction. *Frontiers in Physiology* 2021;12(1):894-905.
 25. Vargas-Ortiz K, Pérez-Vázquez V, Macías-Cervantes M H. Exercise and sirtuins: a way to mitochondrial health in skeletal muscle. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20(11):2717-2727.
 26. Hayes L D, Herbert P, Sculthorpe N. High intensity interval training (HIIT) produces small improvements in fasting glucose, insulin, and insulin resistance in sedentary older men but not masters athletes. *Experimental Gerontology* 2020;140:111074.
 27. Radak Z, Suzuki K, Posa A, Petrovsky Z, Koltai E, Boldogh I. The systemic role of SIRT1 in exercise mediated adaptation. *Redox Biology* 2020;35:101467.
 28. Hayes L D, Herbert P, Sculthorpe N. High intensity interval training (HIIT) produces small improvements in fasting glucose, insulin, and insulin resistance in sedentary older men but not masters athletes. *Experimental Gerontology* 2020;140:111074-81.
 29. Mariani S, Giorgio R D, Rossi E, Tozzi R. Blood SIRT1 Shows a Coherent Association with Leptin and Adiponectin in Relation to the Degree and Distribution of Adiposity: A Study in Obesity, Normal Weight and Anorexia Nervosa. *Nutrients* 2020;12(11):3506-15.
 30. Aadr arhami H, Nourshahi M, Ebrahim KH, Mousavi Mozafar M, Hedayati M. The Effect of 8-week Sprint Interval Training with Consuming Saffron Extract on the Factors Affecting Longevity in Male Rats. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology* 2019;14(1):19-26.
 31. Kincaid B, Bossy-Wetzel E. Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2013;5:48-56.
 32. Palacios O M, Carmona J J, Michan S, Chen KY, Manabe Y, Ward J L, Goodyear L J, Tong Q. Diet and exercise signals regulate SIRT3 and activate AMPK and PGC-1 α in skeletal muscle. *Aging* 2009;1(9):771-78.
 33. Vargas-Ortiz K, Perez-Vazquez V, Dia F J. Aerobic training increases expression levels of SIRT3 and PGC-1 α in skeletal muscle of overweight adolescents without change in caloric intake. *Pediatric Exercise Science* 2015;27(2):177-184.
 34. Suwa M, Nakano H, Radak Z, Kumagai S. Endurance exercise increases the SIRT1 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α protein expressions in rat skeletal muscle. *Metabolism* 2008;57(7):986-998.
 35. Marfe G, Tafani M, Pucci B, Stefano C D, Indelicato M. RETRACTION: The effect of marathon on mRNA expression of anti-apoptotic and pro-apoptotic proteins and sirtuins family in male recreational long-distance runners. *BMC Physiology* 2013;13:13 .
 36. Soleimani A, Shakerian S, Ranjbar R, Soleimani M. Effect of aerobic exhaustion with six weeks low calorie diet with moderate carbohydrate on lactate dehydrogenase and liver enzymes in overweight boys. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology* 2017; 4(1):54-59.
 37. Chen D, Bruno J, Easlson E, Lin S J, Cheng H L, Alt F W, Guarente L. Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes & development* 2008;22(13):1753-1757.
 38. Gibala M J, McGee SL, Garnham A P, Howlett K F, Snow R J, Hargreaves M. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 α in human skeletal muscle. *Journal of*

- Applied Physiology 2009;106(3):929-934.
39. Hodge T, Starnes J, Feger B, Hixson L, Brennan Harris M. Effects of exercise and body temperature on eNOS, SIRT1, SIRT3 and Hsp70 expression in rat plantaris muscles (1164.6). The FASEB Journal 2014;28:1164-76.
 40. Shi T, Wang F, Stieren E, Tong Q. SIRT3, a mitochondrial sirtuin deacetylase, regulates mitochondrial function and thermogenesis in brown adipocytes. Journal of Biological Chemistry 2005;280(14):13560-13567.
 41. Sundaresan N R, Samant S A, Pillai V B, Rajamohan S B, Gupta M P. SIRT3 is a stress-responsive deacetylase in cardiomyocytes that protects cells from stress-mediated cell death by deacetylation of Ku70. Molecular and Cellular Biology 2008;28(20):6384-6401.
 42. Hokari F, Kawasaki E, Sakai A, Koshinaka K, Sakuma K, Kawanaka K. Muscle contractile activity regulates Sirt3 protein expression in rat skeletal muscles. Journal of Applied Physiology 2010;109(2):332-340.