

## تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر سطوح سرمی آنزیم تلومراز و پروتئین سیرتوئین شش در سالمندان

فاطمه کیوانی<sup>۱</sup>، محمدرضا کردی<sup>۲</sup>، ژیلایا مقبولی تقی دیزج<sup>۳</sup>، فاطمه شب خیز<sup>۴</sup>

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران (نویسنده مسئول)

۳. مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۷/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۰۶

### چکیده

یکی از سازوکارهای اصلی پیری کوتاه شدن تلومرهاست که تحت تأثیر عواملی از قبیل تلومراز و SIRT6 قرار می‌گیرد. فعالیت ورزشی می‌تواند نقش مؤثری در به تأخیر انداختن پیری داشته باشد، اما سازوکار آن مشخص نیست؛ براین اساس، هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر سطوح سرمی پروتئین SIRT6 و آنزیم تلومراز در سالمندان بود. بدین منظور، ۲۰ مرد سالمند با میانگین سنی  $8 \pm 63$  سال، وزن  $5/78 \pm 71/03$  کیلوگرم، شاخص توده بدنی  $25/49 \pm 24/3$  کیلوگرم بر مترمربع و قد  $170/79 \pm 5/92$  سانتی‌متر در دو گروه کنترل و HIIT قرار گرفتند. آزمودنی‌ها در گروه HIIT با شدت ۹۰ درصد ضربان قلب ذخیره با سه ست و سه تکرار، برنامه تمرین دویدن را شروع کردند و در نهایت به پنج ست و شش تکرار رسیدند، اما شدت ثابت بود. تمرین سه جلسه در هفته و به مدت هشت هفته انجام شد. در پایان دوره تمرینی، نمونه‌های خونی جمع‌آوری شدند و عوامل مدنظر با روش الایزا اندازه‌گیری شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آنالیز کوواریانس و تی وابسته استفاده شد. نتایج پژوهش حاضر افزایش معنادار پروتئین سیرتوئین شش و آنزیم تلومراز را در گروه HIIT در مقایسه با گروه کنترل نشان داد؛ بنابراین، با توجه به تنظیم کاهشی فعالیت تلومراز و پروتئین سیرتوئین شش با افزایش سن، فعالیت ورزشی می‌تواند در جبران این کاهش و به تأخیر انداختن پیری نقش مؤثری داشته باشد و مسیر اثرگذاری مثبت فعالیت ورزشی در افراد سالمند را می‌توان تا حدودی به افزایش عوامل ذکر شده نسبت داد.

**واژگان کلیدی:** تمرین تناوبی شدید (HIIT)، آنزیم تلومراز، سیرتوئین شش، سالمندان.

1. Email: keyvanif55@yahoo.com

2. Email: mrkordi@ut.ac.ir

3. Email: zhilayas@gmail.com

4. Email: shabkhiz@ut.ac.ir

## مقدمه

پیری، فرایندی بسیار پیچیده است و طی آن تغییرات بیولوژیک مرتبط با هم می‌توانند در چندین سیستم به‌وقوع بپیوندند که این امر به اختلال فیزیولوژیک، به‌خطرافتادن سلامتی و مرگ منجر می‌شود (۱). یکی از اصلی‌ترین نظریه‌های پیری به کاهش طول تلومر و همچنین کاهش فعالیت آنزیم تلومراز مربوط است. ارتباط بین طول تلومر، فعالیت تلومراز و زندگی سالم در انسان‌ها اثبات شده است و طول تلومر همبستگی مثبتی با تعداد سال‌های سالم زندگی و طول عمر دارد (۲). تلومر، پایانه فیزیکی کروموزوم‌های خطی است که از توالی غیرکدکننده تشکیل یافته است. در پستانداران، تلومر از تعداد متغیری از توالی‌های تکراری با رمز TTAAGGG مرکب است. توالی تکرارشونده تلومری در سایر جانداران نیز دارای فرمول کلی مشابهی است که این شباهت نشان‌دهنده نقش حیاتی و در نتیجه، محفوظ باقی‌ماندن ساختار تلومر است. تلومرها در حفاظت کروموزوم‌ها از تخریب اگزونوکلازی<sup>۱</sup>، اتصال کروموزوم به کروموزوم و همچنین جلوگیری از دیگر اشکال نوترکیبی ناقص نقش دارند (۳). به‌تازگی، نقش راهکارهای فعال‌سازی تلومراز در جلوگیری از کوتاه‌شدن تلومرها با افزایش سن، به‌تأخیرانداختن پیری ارگانسیم و افزایش سلامتی و طول عمر نشان داده شده است (۴). تلومراز برای تکامل طبیعی مغز، سیستم قلبی-عروقی و تخمدان ضروری است و اثرهای ضدپیری آن در پستانداران به‌خوبی اثبات شده است. درباره سازوکار اثرگذاری تلومراز بیان شده است که تلومراز به‌وسیله اتصال به پایانه ترمینال برآمدگی ۳ G-rich و افزودن توالی‌های TTAGGG باعث گسترش کروموزوم می‌شود. چرخه واکنش تلومراز بر سه مرحله جداگانه مبتنی است: شناسایی سوبسترا و اتصال، طویل‌شدن به‌وسیله افزودن توالی منفرد TTAGGG و درنهایت، تغییر موقعیت برای تکرار فرایند یا جدایی از تلومر (۵). در تأیید نقش مثبت تلومراز در پیری، نشان داده شده است که فعال کردن تلومراز در موش‌های بالغ و مسن با استفاده از راهکار ژن‌درمانی به بهبود وضعیت متابولیک، ظرفیت عصبی-عضلانی، پیشگیری از تحلیل استخوانی و افزایش معنادار طول عمر، بدون افزایش شیوع سرطان منجر می‌شود (۶). علاوه بر افزایش طول تلومر، به‌تازگی گزارش شده است که آنزیم تلومراز چندین عملکرد دیگر مستقل از طول تلومر به نام عملکردهای فوق‌تلومری از قبیل افزایش بقای سلول، افزایش مقاومت در برابر استرس، محافظت از عملکردهای میتوکندریایی، سرکوب کردن آپوپتوز، تعدیل پاسخ آسیب DNA و تسهیل کردن پیام‌رسانی حفاظت عصبی دارد که همه آن‌ها در فرایند ضدپیری نقش مهمی ایفا می‌کنند (۷). در مطالعات اندکی به بررسی سطوح سرمی تلومراز پرداخته شده است؛ البته در مطالعات محدود انجام‌شده تغییرات سرمی تلومراز در پاتوژنز بیماری‌ها بررسی شده است. در این باره، به‌تازگی گزارش شده است که سطوح سرمی تلومراز در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه

۱ در مقایسه با افراد کنترل بیشتر است. بزکوس<sup>۲</sup> و همکاران (۹) بیان کردند که افزایش استرس اکسایشی در این بیماران با افزایش سطوح سرمی تلومراز همراه است. با وجود افزایش سطوح سرمی تلومراز در افراد مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه مشاهده شد که طول تلومر لکوسیت‌ها در این افراد کوتاه‌تر است. در پژوهش آن‌ها دلیل نتایج متناقض با عملکرد تلومراز مشخص نشد و تنها ذکر شد که برای اظهارنظر در این باره باید مطالعات بیشتری انجام شود؛ به‌ویژه اینکه تغییرات سطوح سرمی تلومراز در وضعیت‌های فیزیولوژیک و از جمله به‌دنبال تمرین‌های ورزشی مشخص نیست.

SIRT6 از دیگر عواملی است که در به‌تأخیر انداختن پیری نقش مؤثری دارد. از بین هفت سیرتوئینی که در پستانداران شناسایی شده است، SIRT6 تنظیم‌کننده مهم فرایندهای متفاوت از جمله بازسازی DNA، بیان ژن، حفظ تلومرها، متابولیسم و پیری است. موش‌های فاقد SIRT6 کوچک هستند و در هفته دوم تا هفته سوم زندگی خود، فنوتیپ پیری پیش از بلوغ<sup>۳</sup> شدید در آن‌ها توسعه پیدا می‌کند که شامل لنفوپنی حاد<sup>۴</sup>، ازدست‌رفتن چربی زیرپوستی، لوردوکیفوز<sup>۵</sup>، نقص متابولیک و سرانجام، مرگ در هفته چهارم زندگی است؛ در مقابل، در موش‌هایی با بیش‌بیانی اگزوزن SIRT6، موش‌ها به‌طور معناداری طول عمر بیشتری در مقایسه با گونه وحشی<sup>۶</sup> داشتند (۱۰). بیش‌بیانی SIRT6، طول عمر موش‌های نر را (و نه موش‌های ماده) تا ۱۵ درصد افزایش می‌دهد که احتمالاً از طریق کاهش مسیر پیام‌رسانی IGF-1 به‌ویژه در بافت چربی سفید حاصل می‌شود (۱۱). SIRT6 محکم به کروماتین متصل شده است. فقدان SIRT6 به تشکیل تلومرهای ناکارآمد و ازدست‌رفتن تصادفی توالی تلومر مرتبط با تکثیر<sup>۷</sup>، تجمع آسیب DNA تلومریک و بی‌ثباتی ژنومیک با الحاق انتهای کروموزوم منجر می‌شود که موجب قرارگرفتن سلول در معرض پیری سلولی پیش از بلوغ<sup>۸</sup> می‌شود (۱۱). SIRT6 برای عملکرد طبیعی و مطلوب تلومرها ضروری است (۱۲)، اما هیچ ارتباطی بین SIRT6 و تلومراز وجود ندارد و وجه مشترک این دو عامل این است که هر دو از کوتاه‌شدن تلومرها جلوگیری می‌کنند و در نتیجه، موجب به‌تأخیر انداختن پیری می‌شوند. در برخی مطالعات سطوح سرمی سیرتوئین‌ها از قبیل SIRT1، SIRT2 و SIRT3 در سرم سالمندان بررسی شده است و از اندازه‌گیری سطوح سرمی این

1. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
2. Bozkus
3. Premature Aging Phenotype
4. Profound Lymphopenia
5. Lordokyphosis
6. Wild-Type
7. Replication-Associated Telomere Sequence
8. Premature Senescence

سیرتوئین‌ها به‌عنوان یک شاخص مهم برای پایش میزان ازکارافتادگی و پیری یاد شده است (۱۳)، اما تاکنون در هیچ پژوهشی سطوح سرمی SIRT6 بررسی نشده است و به‌ویژه تأثیر تمرین‌های ورزشی بر تغییرات سرمی SIRT6 مشخص نیست. برخی پژوهشگران نشان داده‌اند که سطوح فعالیت آنزیم تلومراز ممکن است به‌وسیلهٔ سبک زندگی سالم از قبیل فعالیت ورزشی، تمرین‌های مراقبهٔ اشدید و یوگا افزایش پیدا کند (۱۴). در واقع، فعالیت جسمانی و آمادگی جسمانی احتمالاً از طریق سازوکارهای ضدالتهابی و ضداکسایشی می‌تواند کوتاه‌شدن تلومر را به‌تأخیر بیندازد؛ باوجوداین، هنوز شواهد فراگیر اندکی از تأثیر فعالیت جسمانی بر طول تلومر حمایت می‌کنند (۱۵). در زمینهٔ تغییرات سیرتوئین‌ها در پاسخ به فعالیت ورزشی، در بیشتر پژوهش‌ها به بررسی تغییرات SIRT1 پرداخته شده است. گزارش شده است که دویدن اختیاری روی چرخ‌گردان می‌تواند سطوح SIRT6 را در عضلهٔ اسکلتی موش‌های صحرایی افزایش دهد که البته این افزایش از نظر آماری معنادار نبوده است (۱۶)؛ باوجوداین، تأثیر تمرین‌های ورزشی بر SIRT6 هنوز مشخص نشده است و در این زمینه پژوهش‌های بیشتری باید انجام شود؛ بنابراین، هر عاملی که بتواند فعالیت آنزیم تلومراز و SIRT6 را افزایش دهد، می‌تواند در به‌تأخیر انداختن پیری و کوتاه‌شدن تلومرها مؤثر باشد. همچنین، در برخی مطالعات بیان شده است که سطوح فعالیت جسمانی با طول تلومر و فعالیت تلومراز مرتبط است و سطوح بالا یا پایین فعالیت جسمانی به کاهش طول تلومر یا فعالیت تلومراز منجر می‌شود؛ درمقابل، بیشترین طول تلومر با حجم متوسط فعالیت جسمانی گزارش شده است (۱۷). این نتایج می‌تواند تا حدودی نشان‌دهندهٔ اهمیت حجم کمتر تمرین‌های ورزشی در پیشگیری از پیری سلول باشد که یکی از ویژگی‌های بارز تمرینات تناوبی شدید<sup>۲</sup> است. علاوه‌براین، از آنجاکه SIRT6 و تلومراز می‌توانند از کوتاه‌شدن تلومرها جلوگیری کنند و پیری را به‌تأخیر بیندازند، بررسی تأثیر تمرین‌های ورزشی بر این دو عامل بسیار اهمیت دارد؛ به‌ویژه اینکه در پژوهش حاضر برای نخستین بار تغییرات سرمی SIRT6 بررسی شده است و تغییرات سرمی تلومراز نیز در سالمندان و در پی انجام‌دادن تمرین‌های ورزشی نامشخص است؛ بنابراین، با توجه به اثرهای ضدونقیض گزارش‌شده دربارهٔ نقش فعالیت ورزشی در فعالیت تلومراز و سطوح SIRT6 و همچنین گسترش به‌کارگیری تمرین‌های HIIT به‌عنوان یک روش تمرینی جدید که از نظر زمانی مقرون به صرفه‌تر و مؤثرتر هستند، در این پژوهش برای نخستین بار تغییرات سرمی این عوامل به‌دنبال انجام‌شدن تمرین‌های تناوبی شدید (HIIT) در سالمندان بررسی شده است.

- 
1. Meditation
  2. High-Intensity Interval Training (HIIT)

## روش پژوهش

از بین مردان سالمند مراجعه‌کننده به مرکز سلامت سالمندان تهران که داوطلب شرکت در پژوهش حاضر بودند، به صورت تصادفی ۲۰ نفر انتخاب شدند. از طریق پرسش‌نامه مشخص شد که هیچ‌کدام از آزمودنی‌هایی که انتخاب شدند، سابقه داشتن هیچ بیماری خاص از جمله دیابت، سرطان و ... را نداشتند. بعد از مصاحبه با آزمودنی‌ها و معاینه توسط پزشک و اطمینان از اینکه آزمودنی‌ها بیماری خاص و مشکلات جسمانی نداشتند، همه آن‌ها یک هفته قبل از شروع پژوهش در چند جلسه توجیهی با هدف آشنایی با نحوه اجرای برنامه تمرینی شرکت کردند. هرکدام از آزمودنی‌های انتخاب‌شده، در پنج سال گذشته سابقه شرکت در هیچ برنامه تمرین ورزشی منظم نداشتند و تنها برخی روزها و به صورت مقطعی به مدت ۳۰ دقیقه پیاده‌روی آرام صبحگاهی می‌کردند. سپس آزمودنی‌ها به صورت تصادفی در دو گروه کنترل و تمرین تناوبی شدید (HIIT) قرار گرفتند و ویژگی‌های پیکری شامل قد و وزن اندازه‌گیری شدند. قبل از شروع برنامه تمرینی از آزمودنی‌ها رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه آشناسدن و مطابق با برنامه قبلی، همه آزمودنی‌ها ساعت هشت صبح برای گرفتن نمونه خون پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه، در مرحله پیش‌آزمون حاضر شدند. سپس، آزمودنی‌ها به مدت هشت هفته اجرای HIIT داشتند.

برنامه تمرین تناوبی شدید (HIIT) شامل دویدن تناوبی سرعتی به مدت هشت هفته و هفته‌ای سه جلسه انجام شد و قبلاً از نظر عملی بودن این پروتکل تأیید شده بود (۱۶). در دو هفته اول، آزمودنی‌ها با شدت ۹۰ درصد ضربان قلب ذخیره با سه ست و سه تکرار آزمون را شروع کردند. بین هر یک از تکرارها یک دقیقه استراحت و بین ست‌ها چهار دقیقه استراحت غیرفعال وجود داشت. هر دو هفته، یک تکرار به برنامه تمرینی اضافه شد؛ به صورتی که در دو هفته سوم، تعداد تکرارها به شش رسید و در دو هفته پایانی، تعداد تکرارها به میزان شش تکرار باقی ماند. تعداد ست‌های هر جلسه تمرینی در دو هفته نخست برابر با سه ست، دو هفته دوم، چهار ست و چهار هفته پایانی برابر با پنج ست بود. مدت زمان هر یک از تناوب‌ها ۳۰ ثانیه بود. شدت موردنظر در اجرای تمرین تناوبی شدید از اول تا آخر برنامه تمرینی، ثابت و معادل ۹۰ درصد ضربان قلب ذخیره بود، اما تکرارها و ست‌ها هر دو هفته اضافه شدند. برنامه تمرینی در ساعت زمانی معین و یک روز در میان انجام شد. تعداد کل جلسه‌های تمرین ۲۴ جلسه بود که در مدت هشت هفته انجام شد. تمامی شرایط از قبیل درجه حرارت محیط، زمان اجرای تمرین و طول دوره برای آزمودنی‌ها یکسان بود. قبل و بعد از هر جلسه تمرینی، ۱۰ دقیقه گرم‌کردن و سردکردن انجام شد. بعد از پایان یافتن برنامه تمرینی و با گذشت ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی، به منظور ارزیابی رفتن اثرهای کوتاه‌مدت جلسه آخر تمرین، دوباره از همه

آزمودنی‌ها مانند مرحله اول خون‌گیری شد و اندازه‌گیری‌های مرتبط انجام شد. نمونه‌های خونی در داخل دستگاه سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ به مدت پنج دقیقه قرار گرفتند. همچنین، سرم جدا و فریز شد و در یخچال با دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش‌های مرتبط نگهداری شد. برای اندازه‌گیری آنزیم تلومراز و SIRT6 از کیت الایزای ساخت شرکت CUSABIO استفاده شد و آزمایش‌های مرتبط طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شدند. تمامی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار اس.پی.اس.اس. نسخه ۲۰ تجزیه و تحلیل شدند. اطمینان از طبیعی بودن داده‌ها از طریق آزمون کلموگروف-اسمیرنوف حاصل شد و همگن بودن واریانس‌ها از طریق آزمون لون آشکارسازی شد. برای مقایسه تغییرات بین گروهی و تغییرات درون گروهی به ترتیب از آزمون تحلیل کوواریانس و آزمون تی وابسته استفاده شد و آلفا در سطح ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## نتایج

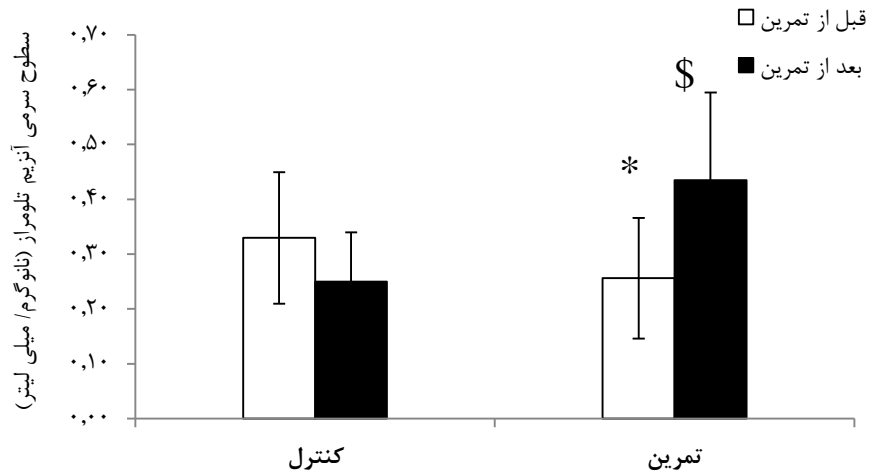
در جدول شماره یک، نتایج مربوط به تغییرات قد، وزن و شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها در گروه‌های متفاوت پژوهشی ارائه شده است.

جدول ۱- نتایج مربوط به تغییرات قد، وزن و شاخص توده بدنی

متغیر	کنترل	هوازی	تمرین تناوبی شدید
قد (سانتی‌متر)	۱۷۰/۱۶ ± ۶/۶۸	۱۷۲/۲۴ ± ۴/۳۵	۱۶۹/۹۷ ± ۶/۷۷
وزن (کیلوگرم)	۷۱/۶۴ ± ۶/۸۴	۷۰/۸۰ ± ۴/۸۳	۷۰/۶۵ ± ۶/۰۸
شاخص توده بدنی	۲۴/۸۹ ± ۳/۷۱	۲۳/۹۲ ± ۲/۳۷	۲۴/۶۶ ± ۳/۷۴
پیش‌آزمون	۷۳/۷۷ ± ۲/۲۷	۶۸/۵۵ ± ۵/۳۳	۶۷/۹۵ ± ۳/۵۸
پس‌آزمون	۲۵/۶۱ ± ۲/۵۵	۲۳/۱۸ ± ۲/۵۹	۲۳/۶۱ ± ۲/۱۵

تحلیل آماری تغییرات بین گروهی سطوح سرمی آنزیم تلومراز، تفاوت معناداری را بین دو گروه نشان داد ( $P < 0.001$ ). بررسی تغییرات درون گروهی نیز نشان داد که بین مقادیر پیش‌آزمون و پس‌آزمون آنزیم تلومراز در گروه تمرین تفاوت معنادار وجود دارد ( $P = 0.004$ ) (شکل شماره یک).

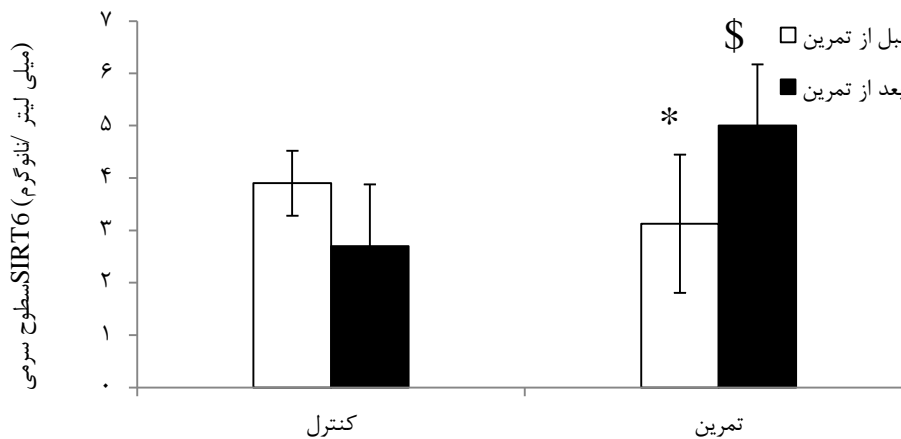
1. SPSS
2. Kolmogrov- Smirnov Test
3. Levene' Test



شکل ۱- میانگین و انحراف استاندارد سطوح آنزیم تلومراز در گروه‌های تمرین و کنترل

\$: تفاوت معنادار با گروه کنترل (تفاوت بین گروهی)، \*: تفاوت معنادار درون گروهی

تحلیل آماری تغییرات بین گروهی سطوح سرمی SIRT6 تفاوت معناداری را بین دو گروه نشان داد ( $P = 0.001$ ). بررسی تغییرات درون گروهی نیز نشان داد که بین مقادیر پیش‌آزمون و پس‌آزمون SIRT6 در گروه تمرین تفاوت معنادار وجود دارد ( $P = 0.003$ ) (شکل شماره دو).



شکل ۲. میانگین و انحراف استاندارد سطوح CIRT6 در گروه‌های تمرین و کنترل

\$: تفاوت معنادار با گروه کنترل (تفاوت بین گروهی)، \*: تفاوت معنادار درون گروهی

## بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر افزایش معنادار دو متغیر وابسته سطوح سرمی SIRT6 و آنزیم تلومراز را در گروه HIIT در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. در بسیاری از مطالعات فعالیت تلومراز به‌عنوان شاخص قوی طول تلومر برای بررسی قابلیت زیستی سلول یا ثبات ژنتیکی و فرایند بیماری‌ها معرفی شده است. با افزایش سن، طول تلومر در سلول‌های متفاوت روبه‌کاهش است و در سلول‌های افرادی که دچار سندرم پیری زودرس می‌شوند، با سرعت بیشتری کوتاه خواهد شد (۱۷). قابلیت تلومراز برای تأثیر گذاشتن بر طول تلومر به بررسی‌های اولیهٔ مداخله‌های احتمالی روانی، رژیم غذایی و فعالیت ورزشی منجر شد که می‌توانند بر فعالیت تلومراز تأثیر بگذارند و کوتاه‌شدن تلومر را کندتر کنند و حتی طول تلومرها را طویل‌تر کنند تا سلامتی ارتقا یابد (۲۰). در این زمینه پژوهش حاضر نیز افزایش سطوح آنزیم تلومراز را به‌دنبال انجام‌شدن تمرین‌های تناوبی شدید در سالمندان نشان داد. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، دوان<sup>۱</sup> و همکاران (۱۳) افزایش معنادار فعالیت آنزیم تلومراز را در مردان و زنان سالمند (۶۵-۵۵ سال) به‌دنبال انجام‌شدن تمرین‌های تای‌چی به‌مدت شش ماه در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. این پژوهشگران مطرح کردند که ورزش تای‌چی می‌تواند اثر حفاظتی بر فعالیت آنزیم تلومراز داشته باشد و از کاهش وابسته به سن در فعالیت تلومراز جلوگیری می‌کند. هو<sup>۲</sup> و همکاران (۲۱) با بررسی اثر تمرین‌های کیوگونگ<sup>۳</sup> بر میزان فعالیت آنزیم تلومراز، افزایش آن را سالمندان نشان دادند و این تمرین‌ها را به‌عنوان یک روش درمانی مکمل پیشنهاد کردند. نوع تمرین‌های ورزشی دو پژوهش ذکرشده با پژوهش حاضر متفاوت است، اما نتایج تقریباً مشابهی مشاهده شده است. همچنین، کریشنا<sup>۴</sup> و همکاران (۲۲) دریافتند که تمرین‌های یوگا به حفظ طول تلومرها و جلوگیری از فرسایش آن‌ها منجر می‌شود. نتایج نشان داد که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام افرادی که تمرین‌های یوگا را انجام داده‌اند، بیشتر از افراد گروه کنترل است؛ براین‌اساس، پژوهشگران کاهش کمتر طول تلومرها در گروه یوگا را در مقایسه با گروه کنترل، به استرس اکسایشی کمتر و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بیشتر افراد گروه یوگا نسبت داده‌اند. در پژوهشی مشابه، کومار<sup>۵</sup> و همکاران (۲۳) اثر مثبت دارو/یوگا را بر افزایش فعالیت آنزیم تلومراز در افراد چاق نشان دادند که با کاهش تولید ROS و کاهش آسیب اکسایشی DNA همراه بود. در تأیید نقش استرس اکسایشی در فرایند پیری و تغییرات طول تلومرها بیان شده است که استرس اکسایشی می‌تواند پیری سلول را تحریک و

- 
1. Duan
  2. Ho
  3. Qigong
  4. Krishna
  5. Kumar



یا تسریع کند. در واقع، افزایش استرس اکسایشی در سلول‌های فیبروبلاست انسان می‌تواند کوتاه‌شدن تلومرها را تسریع کند و کاهش استرس اکسایشی کوتاه‌شدن تلومرها را کاهش و طول عمر را افزایش می‌دهد (۲۴).

آسیب اکسایشی طولانی‌مدت به صورت درخور ملاحظه‌ای فعالیت آنزیم تلومراز را کاهش می‌دهد و بنابراین، باعث تسریع در کوتاه‌شدن تلومر می‌شود؛ در مقابل، افزودن آنتی‌اکسیدان‌ها باعث طولانی‌کردن فعالیت آنزیم تلومراز می‌شود و کوتاه‌شدن تلومرها را در سلول‌های کشت‌داده شده کاهش می‌دهد (۲۵). به نظر می‌رسد بخشی از اثرگذاری مثبت تمرین‌های ورزشی بر فعالیت آنزیم تلومراز و جلوگیری از کوتاه‌شدن تلومرها به کاهش استرس اکسایشی مرتبط است. در این باره مطرح شده است که فعالیت ورزشی طولانی‌مدت از طریق کاهش تولید ROS و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌تواند استرس اکسایشی و آسیب را کاهش دهد و کارایی میتوکندری‌ها را در چندین سیستم و اندام بهبود دهد (۲۶). در پژوهش حاضر، افزایش سطوح تلومراز به دنبال انجام شدن تمرین‌های تناوبی شدید را می‌توان تا حدودی به کاهش استرس اکسایشی نسبت داد. در تأیید این مطالب، بوگدانیس<sup>۱</sup> و همکاران (۲۷) نشان دادند که تمرین‌های تناوبی شدید (HIIT) می‌توانند بعد از نه جلسه به کاهش استرس اکسایشی و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در مردان جوان منجر شوند. همچنین، تاکاهاشی و همکاران (۲۸) نشان دادند که فعالیت ورزشی کم‌شدت در سالمندان حاوی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پیاده‌روی، دو بار در هفته و به مدت ۱۲ هفته، به کاهش استرس اکسایشی منجر می‌شود. به علاوه، تمرین‌های ورزشی با کاهش فعال‌سازی نوتروفیل‌ها که از نشانه‌های التهاب است، همراه بود.

سیرتوئین‌ها گروهی از پروتئین‌های داستیلازهای وابسته به  $NAD^+$  هستند که در تنظیم متابولیسم انرژی، پاسخ‌های استرسی، بقای سلول و طول عمر نقش دارند (۲۹). سیرتوئین شش (SIRT6) یک پروتئین هسته‌ای است و به تازگی نشان داده شده است که به عنوان هیستون داستیلاز عمل می‌کند که می‌تواند بر تلومرهای سلول‌های انسان تأثیر بگذارد. سلول‌های فاقد SIRT6 افزایش بی‌ثباتی ژنومیک و حساسیت به آسیب DNA را از خود نشان می‌دهند (۳۰). در تأیید نقش مثبت SIRT6 در افزایش طول عمر و جلوگیری از کوتاه‌شدن تلومرها، در پژوهش حاضر افزایش SIRT6 با افزایش سطوح تلومراز همراه بود. لیاو و کندی<sup>۲</sup> (۳۱) بیان کردند که SIRT6 در تعیین طول عمر و پیری زودرس<sup>۳</sup> دخیل است. بیش‌بیانی SIRT6 به افزایش طول عمر منجر می‌شود و فقدان آن موجب فنوتیپ پیری

- 
1. Bogdanis
  2. Liao & Kennedy
  3. Progeria

زودرس می‌شود. همچنین، SIRT6 نقش مهمی در بازسازی DNA و ثبات ژنومیک دارد. ارتباط بین SIRT6 و تلومراز به‌وضوح در نتایج پژوهش حاضر مشخص است؛ به‌طوری‌که افزایش هر دو به‌دنبال انجام‌شدن تمرین‌های ورزشی مشاهده شد.

برخلاف نتایج حاصل از پژوهش حاضر که افزایش معنادار سطوح SIRT6 را بعد از انجام‌شدن هشت هفته تمرین‌های تناوبی شدید نشان داد، کولتای<sup>۱</sup> و همکاران (۳۲) کاهش معنادار SIRT6 را بعد از انجام‌شدن شش هفته تمرین‌های استقامتی در موش‌های پیر نشان دادند و تغییرات SIRT6 در موش‌های جوان معنادار نبود؛ البته برخلاف پژوهش حاضر که اثر تمرین‌های تناوبی شدید مطالعه شده است، در مطالعه کولتای و همکاران تمرین‌ها از نوع استقامتی بود. همچنین، شاید بخشی از تناقض موجود با یافته‌های پژوهش حاضر را بتوان به جایگاه بررسی SIRT6 نسبت داد که در پژوهش حاضر مقادیر سرمی آن بررسی شده است و تغییرات آن می‌تواند از تغییرات در سطح بافت‌های گوناگون متفاوت باشد؛ هرچند برای تایید این یافته‌ها باید مطالعات بیشتری به‌ویژه روی سطوح سرمی عوامل یادشده انجام شود. براساس شواهد موجود، بیان SIRT6 در عضله در مقایسه با سایر بافت‌ها بیشترین میزان است (۳۳) که نشان‌دهنده عملکردهای مهم SIRT6 در بافت عضلانی است که در پژوهش حاضر تغییرات آن بررسی نشده است؛ باوجوداین، بخشی از افزایش سطوح سرمی SIRT6 به‌دنبال اجرای HIIT در پژوهش حاضر را می‌توان به ترشح SIRT6 از عضله اسکلتی مرتبط دانست. به‌دلیل محدودیت‌های موجود در زمینه نمونه‌برداری از انسان، در پژوهش حاضر برای سهولت در اجرا، مقادیر سرمی تلومراز و SIRT6 بررسی شده است. با توجه به اینکه در پژوهش حاضر برای نخستین بار مقادیر سرمی SIRT6 و تلومراز به‌دنبال انجام‌شدن تمرین‌های ورزشی اندازه‌گیری شده است، چنانچه در پژوهش‌های آینده بتوان ارتباط بین مقادیر بافتی به‌ویژه بافت عضلانی را با مقادیر سرمی این عوامل اثبات کرد، اندازه‌گیری سطوح سرمی تلومراز و SIRT6 می‌تواند در مطالعات بالینی و به‌منظور تسریع و تسهیل بررسی روند پیری بسیار موردتوجه باشد.

در پژوهشی دیگر، اثر ۳۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با شدت ۸۰ درصد  $O_{2peak}$  بر بیان SIRT6 در سلول‌های ایمنی بررسی شده است. آزمودنی‌های این پژوهش ۲۰ مرد جوان فعال بودند. نتایج نشان داد که بیان SIRT6، ۶۰ دقیقه بعد از اتمام فعالیت ورزشی به‌صورت معناداری افزایش پیدا کرد. همچنین، افزایش معنادار TERT<sup>۲</sup> مشاهده شد. پژوهشگران مطالعه موردبحث افزایش در بیان TERT و SIRT6 را به تنظیم افزایشی مسیرهای فوق‌تلومریک نسبت دادند (۳۲) که این نظریه را نمی‌توان براساس نتایج پژوهش حاضر تأیید یا رد کرد و لازم است پژوهش‌های بیشتری در این زمینه انجام

1. koltai

2. Telomerase Reverse Transcriptase

شود؛ البته یافته‌های حاصل از پژوهش مورد بحث را نمی‌توان با یافته‌های پژوهش حاضر مشابه دانست؛ زیرا، برخلاف پژوهش مورد بحث که پاسخ کوتاه مدت SIRT6 مطالعه شد، در پژوهش حاضر پاسخ بلندمدت سطوح SIRT6 بررسی شده است. در مجموع، در تأیید مطالعات پیشین به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی از جمله HIIT می‌تواند در افزایش فعالیت آنزیم تلومراز و جلوگیری از کوتاه شدن تلومرها به وسیله سایر سازوکارها از جمله SIRT6 بسیار مؤثر باشد. اثرگذاری مثبت تمرین‌های ورزشی را می‌توان به اثرهای ضدالتهابی و ضداکسایشی آن نسبت داد که البته در پژوهش حاضر تغییرات آن بررسی نشده است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله از رساله مقطع دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی برگرفته شده است. از تمامی کسانی که اینجانب را در انجام پژوهش حاضر یاری نمودند، تشکر و قدردانی فراوان می‌کنم.

### منابع

1. Arbeev KG, Ukraintseva SV, Yashin AI. Dynamics of biomarkers in relation to aging and mortality. *Mech Ageing Dev.* 2016;156:42-54.
2. Njajou OT, Hsueh WC, Blackburn EH, Newman AB, Wu SH, Li R, et al. Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(8):860-4.
3. Hamidi M, Ahmadi NA, Bastami Nejad S. The association between telomeres, telomerase, cancer and aging. *sjimu.* 2013;21(1):89-96.
4. Bernardes de Jesus B, Blasco MA. Telomerase at the intersection of cancer and aging. *Trends Genet.* 2013;29(9):513-20.
5. Nicholls C, Li H, Wang JQ, Liu JP. Molecular regulation of telomerase activity in aging. *Protein Cell.* 2011;2(9):726-38.
6. Bernardes de Jesus B, Blasco MA. Telomerase at the intersection of cancer and aging. *Trends Genet.* 2013;29(9):513-20.
7. Deng W, Cheung ST, Tsao SW, Wang XM, Tiwari AF. Telomerase activity and its association with psychological stress, mental disorders, lifestyle factors and interventions: A systematic review. *Neuropsychopharmacol.* 2016;64:150-63.
8. Tatsuma T, Goto S, Kitano S, Lin YC, Lee CM, Chen CL. Telomerase activity in peripheral blood for diagnosis of hepatoma. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2000;15(9):1064-70.
9. Bozkus F, Guler S, Simsek S. Serum telomerase levels and COPD exacerbations. *Respiratory Care.* 2016;61:359-65.

10. Lerrer B, Gertler AA, Cohen HY. The complex role of SIRT6 in carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2016;37:108-18.
11. Kugel S, Mostoslavsky R. Chromatin and beyond: The multitasking roles for SIRT6. *Trends Biochem Sci*. 2014;39(2):72-81.
12. Liu R, Liu H, Ha Y, Tilton RG, Zhang W. Oxidative stress induces endothelial cell senescence via downregulation of Sirt6. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:902842. doi: 10.1155/2014/902842. Epub 2014 Aug 5.
13. Kumar R, Mohan N, Upadhyay AD, Singh AP, Sahu V, Dwivedi S, et al. Identification of serum sirtuins as novel noninvasive protein markers for frailty. *Aging Cell*. 2014;13(6):975-80.
14. Duan GX, Wang K, Su YH, Tang SY, Jia HL, Chen XM, et al. Effects of Tai Chi on Telomerase Activity and Gerotranscendence in Chinese Community Middle-aged and Elderly Adults. *International Journal of Nursing Sciences*. 2016; 1-7.
15. Soares-Miranda L, Imamura F, Siscovick D, Jenny NS, Fitzpatrick AL, Mozaffarian D. Physical activity, physical fitness, and leukocyte telomere length: The cardiovascular health study. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(12):2525-34.
16. Karvinen S, Silvennoinen M, Vainio P, Sistonen L, Koch LG, Britton SL, et al. Effects of intrinsic aerobic capacity, aging and voluntary running on skeletal muscle sirtuins and heat shock proteins. *Exp Gerontol*. 2016;79:46-54.
17. Ludlow AT, Zimmerman JB, Witkowski S, Hearn JW, Hatfield BD, Roth SM. Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:1764-71.
18. Hemmatinafar M, Kordi MR, Choopani Z, Choopani S. The effects of the six-week high intensity interval training (HIIT) on acute inflammatory factors (hs-CRP and fibrinogen) in sedentary young men. *Olympic*. 2014;1:47-57.
19. Denham J, O'Brien BJ, Charchar FJ. Telomere length maintenance and cardio-metabolic disease prevention through exercise training. *Sports Med*. 2016;46(9):1213-37.
20. Schutte NS, Malouff JM. A meta-analytic review of the effects of mindfulness meditation on telomerase activity. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;42:45-8.
21. Ho RT, Chan JS, Wang CW, Lau BW, So KF, Yuen LP, et al. A randomized controlled trial of qigong exercise on fatigue symptoms, functioning, and telomerase activity in persons with chronic fatigue or chronic fatigue syndrome. *Ann Behav Med*. 2012;44(2):160-70.
22. Krishna BH, Keerthi GS, Kumar CK, Reddy NM. Association of leukocyte telomere length with oxidative stress in yoga practitioners. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):1-3.
23. Kumar SB, Yadav R, Yadav RK, Tolahunase M, Dada R. Telomerase activity and cellular aging might be positively modified by a yoga-based lifestyle intervention. *J Altern Complement Med*. 2015;21(6):370-2.
24. Saretzki G. Telomerase, mitochondria and oxidative stress. *Exp Gerontol*. 2009;44(8):485-92.
25. Bozkus F. Could serum levels of telomerase be considered as an oxidative stress marker in COPD? *TT*. 2016;3:1258.
26. Soares JP, Silva AM, Oliveira MM, Peixoto F, Gaivão I, Mota MP. Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity: Role of oxidative stress changes. *Age (Dordr)*. 2015;37(3):9799.

27. Bogdanis GC, Stavrinou P, Fatouros IG, Philippou A, Chatzinikolaou A, Draganidis D, et al. Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. *Food Chem Toxicol.* 2013;61:171-7.
28. Takahashi M, Miyashita M, Kawanishi N, Park JH, Hayashida H, Kim HS, et al. Low-volume exercise training attenuates oxidative stress and neutrophils activation in older adults. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(5):1117-26.
29. Cardus A, Uryga AK, Walters G, Erusalimsky JD. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence. *Cardiovasc Res.* 2016;97(3):571-9.
30. Corbi G, Conti V, Scapagnini G, Filippelli A, Ferrara N. Role of sirtuins, calorie restriction and physical activity in aging. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4:768-78.
31. Liao CY, Kennedy BK. SIRT6, oxidative stress, and aging. *Cell Res.* 2016;26(2):143-4.
32. Koltai E, Szabo Z, Atalay M, Boldogh I, Naito H, Goto S, et al. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mech Ageing Dev.* 2010;131(1):21-8.
33. Liszt G, Ford E, Kurtev M, Guarente L. Mouse Sir2 homolog SIRT6 is a nuclear ADP-ribosyltransferase. *J Biol Chem.* 2005;280(22):21313-20.
34. Chilton WL, Marques FZ, West J, Kannourakis G, Berzins SP, O'Brien BJ, et al. Acute exercise leads to regulation of telomere-associated genes and microRNA expression in immune cells. *PLoS One.* 2014;9(4):92088.

## ارجاع دهی

کیوانی فاطمه، کردی محمدرضا، مقبولی تقی دیزج ژیلا، شبخیز فاطمه. تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر سطوح سرمی آنزیم تلومراز و پروتئین سیرتوئین شش در افراد سالمند. *فیزیولوژی ورزشی.* بهار ۱۳۹۹؛ ۱۲(۴۱): ۱۷-۳۰. شناسه دیجیتال: 10.22089/SPJ.2019.1608

Keyvani F, Kordi M.R, Maghbooli Taghidizaj Zh, Shabkhiz F. The Effect of Eight Weeks High Intensity Interval Training on Serum Levels of Telomerase Enzyme and Sirtuin 6 Protein in Aged Men. *Sport Physiology.* Summer 2020; 12(46): 17-30. (In Persian). DOI: 10.22089/SPJ.2019.1608

## **The Effect of Eight Weeks High Intensity Interval Training on Serum Levels of Telomerase Enzyme and Sirtuin 6 Protein in Aged Men**

**F. Keyvani<sup>1</sup>, M.R. Kordi<sup>2</sup>, Zh. Maghbooli Taghidizaj<sup>3</sup>, F. Shabkhiz<sup>4</sup>**

1. Ph.D. Student in Exercise Physiology, University of Tehran
2. Associate Professor of Exercise Physiology, University of Tehran (Corresponding Author)
3. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Associate Professor of Exercise Physiology, University of Tehran

**Received: 2016/10/07**

**Accepted: 2016/12/26**

---

### **Abstract**

One of the major aging mechanism is telomere shortening that affected by factors such as telomerase and SIRT6. Exercise may have effective role in delaying aging and increase telomerase enzyme activity. However, these mechanisms are unknown. In this context, the aim of present study was to determine the effect of eight weeks high intensity interval training (HIIT) on serum levels of telomerase enzyme and SIRT6 protein in aged men. For this purpose, twenty aged men with average age of  $63 \pm 8$  years,  $71.03 \pm 5.78$  kg, body mass index  $24.49 \pm 3.25$  kg/m<sup>2</sup> and height  $170.79 \pm 5/92$  cm assigned into two control and HIIT groups. Subjects in HIIT group began the sprint training program with intensity of 90% reserve heart rate with three sets and three repetitions, and finally reached to five sets and six repetitions, but intensity maintained. Training program perform three time in week for eight weeks. At the end of training period, blood samples collected and experimental factors measured with Elisa method. for data analyze, covariance analysis and dependent t test used. Results of present study represent significant increase in SIRT6 protein and telomerase enzyme in HIIT group than to control group. Therefor respect to downregulation of telomerase activity and SIRT6 protein with aging, exercise training can be effective in compensate this decrease and delaying aging, and effectiveness pathway of exercise training in aged people can be partly related to increase in mentioned factors (telomerase enzyme and SIRT6 protein).

**Keywords:** High Intensity Interval Training (HIIT), Telomerase Enzyme, Sirtuin6.

---

- 
1. Email: keyvanif55@yahoo.com
  2. Email: mrkordi@ut.ac.ir
  3. Email: zhilayas@gmail.com
  4. Email: shabkhiz@ut.ac.ir