



Comparison of changes in miR-146a gene expression and serum levels of TNF- α , IL-6 and CRP following interval or continuous aerobic training with calorie restriction in obese women

Vahid Sari-Sarraf^{1*}, Ramin Amirsasan¹, Seyyedeh Farideh Iraqi²

1. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Iran.
2. Ph.D Student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Abstract

Background and Aim: Micro-RNAs (miRNA) are short RNA molecules that as significant regulators of physiological processes associated with obesity play important roles in body; this is while the combination of effect of interval and continuous aerobic training along with calorie restriction can affect the gene expression of miR-146a and some inflammatory factors like tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin -6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP). Therefore, the aim of the present study was to determine the effect of two types of exercise training along with intermittent calorie restriction (ICR) on miR-146a expression and TNF- α , IL-6 and CRP levels in obese women. **Materials and Methods:** Twenty-eight women were selected by targeted sampling from obese women aged 35-45 years in Tabriz city and were divided randomly into four groups including of ICR (ICR, 20 percent), high intensity interval training and ICR (10 percent calorie restriction from exercise and 10 percent ICR), a combination of continuous aerobic training and ICR (10 percent calorie restriction from exercise and 10 percent ICR) and control groups. Interval training (up to 75-95% of the maximum reserve heart rate) and continuous training (up to 60-75% of the maximum reserve heart rate) was performed for 8 weeks with repetition of 3 sessions per week. Dependent variables were measured before the intervention and 72 hours after the last training session. Results were extracted using Shapiro-Wilk, repeated measure analysis of variance and Bonferroni tests at the significance level of $p < 0.05$. **Findings:** Both training groups with calorie restriction compared to the control group showed a significant increase in maximal oxygen uptake and miR-146a expression and a significant decrease in TNF- α , IL-6 and CRP ($p < 0.05$). While, there was no significant difference between the two groups of interval and continuous aerobic exercise with calorie restriction ($p < 0.05$). **Conclusion:** Doing exercise (regardless of whether it is interval or continuous) and limiting daily calorie intake can be effective in reducing chronic inflammation in obese people and can be used as a non-pharmacological method to help solve the problems of these people.

Keywords: Exercise training, Calorie intake, miR-146a gene, Inflammatory markers.

Cite this article:

Sari-Sarraf, V., Amirsasan, R., & Iraqi, S. F. (2021). Comparison of changes in miR-146a gene expression and serum levels of TNF- α , IL-6 and CRP following interval or continuous aerobic training with calorie restriction in obese women. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 9(20), 30-43.

*Corresponding Author, Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran;

Email: sarraf@tabrizu.ac.ir

<https://doi.org/10.22077/jpsbs.2020.3560.1572>



مقایسه تغییرات بیان ژن miR-146a و سطوح سرمی TNF- α ، IL-6 و CRP به دنبال تمرینات تناوبی و تداومی هوازی همراه با محدودیت کالریک در زنان چاق

وحید ساری صراف^{۱*}، رامین امیرساسان^۱، سیده فریده عراقی^۲

۱. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۲. دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: میکرو RNA (miRNA)، RNA های کوتاهی هستند که به عنوان تنظیم‌گرهای مهم فرآیندهای فیزیولوژیک مرتبط با چاقی، نقش مهمی در بدن بر عهده دارند؛ این در حالی است که ترکیب تأثیر تمرین تناوبی و تداومی همراه با محدودیت کالریک، می‌تواند بیان ژن miR-146a و پاره‌ای از عوامل التهابی همچون عامل تومور نکروزی آلفا (TNF- α)، اینترلوکین-6 (IL-6) و پروتئین واکنشی C (CRP) را تحت تأثیر قرار دهد. از این رو، مطالعه حاضر با هدف مقایسه دو نوع تمرین ورزشی به همراه محدودیت کالریک متناوب (ICR) بر بیان ژن miR-146a و سطوح سرمی TNF- α ، IL-6 و CRP در زنان چاق به اجرا درآمد. **روش تحقیق:** از میان زنان ۳۵-۴۵ ساله چاق شهر تبریز، ۲۸ نفر به صورت نمونه‌گیری هدف‌دار انتخاب و به طور تصادفی در چهار گروه ICR (۲۰ درصد)، ترکیب تمرین تناوبی شدید و ICR (۱۰ درصد محدودیت کالری از تمرین و ۱۰ درصد ICR)، ترکیب تمرین تداومی و ICR (۱۰ درصد محدودیت کالری از تمرین و ۱۰ درصد ICR)، و کنترل قرار گرفتند. برنامه تمرین تناوبی (با شدت ۷۵-۹۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره) و تداومی (با شدت ۶۰-۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره) به مدت ۸ هفته و با تکرار ۳ جلسه در هفته به اجرا درآمد. متغیرهای وابسته تحقیق قبل از مداخله و ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین اندازه‌گیری شدند. نتایج با استفاده از آزمون‌های شاپیرو-ویلک، تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر و بونفرونی در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ استخراج گردید. **یافته‌ها:** هر دو گروه تمرینی همراه با محدودیت کالریک در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری در میزان حداکثر اکسیژن مصرفی و سطح بیان miRNA-146a و کاهش معنی‌دار در TNF- α ، IL-6 و CRP را نشان دادند ($p < 0/05$)؛ در حالی که بین دو گروه تمرین تناوبی و تداومی همراه با محدودیت کالریک، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0/05$). **نتیجه‌گیری:** انجام تمرینات ورزشی (صرف نظر از تناوبی بودن یا تداومی بودن آن) و محدود کردن کالری دریافتی روزانه، می‌تواند در کاهش التهاب مزمن افراد چاق موثر بوده و به عنوان یک روش غیردارویی، برای کمک به حل مشکلات این قبیل افراد، مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: تمرینات ورزشی، کالری دریافتی، ژن miR-146a، شاخص‌های التهابی.

مقدمه

در دهه گذشته، چاقی به یک خطر جدی برای سلامتی انسان‌ها در سراسر جهان تبدیل شده و یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که به موازات بالا رفتن سن، شیوع چاقی و وقوع یائسگی؛ سطح شاخص‌های التهابی در بدن بالا می‌رود (گوسنس^۱، ۲۰۰۸؛ لانگو^۲ و دیگران، ۲۰۱۹). مطالعات بالینی بیانگر آن است که التهاب مزمن نقش مهمی در بروز عوارض ناشی از چاقی و بیماری‌های قلبی-عروقی بازی می‌کند (وریت^۳ و دیگران، ۲۰۱۷؛ لانگو و دیگران، ۲۰۱۹). چاقی به‌عنوان یک بیماری سوخت و سازی چند عاملی و پیچیده با تعاملات اپی‌ژنتیکی^۴ در نظر گرفته شده است که علاوه بر ارتباط مستقیمی که با سبک زندگی غیرفعال (هزینه انرژی پایین) و دریافت غذاهای پرکالری دارد؛ بیان برخی عوامل ژنی را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. اعتقاد بر آن است که تنظیم اپی‌ژنتیکی میکرو آر ان^۵ (miRNA) برای درمان احتمالی چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن، از طریق تأثیرگذاری بر عوامل مختلفی مانند متیلاسیون^۶ (متیل‌دار کردن) پروتئین‌ها و عوامل التهابی، متابولیسم چربی و عوامل خطر قلبی-عروقی انجام می‌گیرد (الیوری^۷ و دیگران، ۲۰۱۳). بر این اساس، محققان معتقدند که ارزیابی miRNA های پلاسمایی یا سایر مایعات زیستی، می‌تواند به عنوان عامل پیش‌بین بسیاری از بیماری‌های متابولیکی مورد استفاده قرار گیرد (شریف‌زاده و کشاورز، ۲۰۱۵؛ روسو^۸ و دیگران، ۲۰۱۸).

miRNA ها، مولکول‌های کوچک RNA غیرکدگذار کوچکی هستند که بیان ژنی را از طریق از بین بردن مولکول‌های mRNA و یا از طریق جلوگیری از ترجمه آن‌ها، تنظیم می‌کنند. امروزه از miRNA ها به عنوان نشانگرهای بالینی بالقوه برای بیماری‌های خاص و عوامل مؤثر بر تجویز دارویی یاد می‌شود. تغییرات در miRNA های گردش خون ناشی از ورزش، در افراد سالم و بیماران گزارش شده است که نشان می‌دهد miRNA ها ممکن است در سازگاری‌های فیزیولوژیکی با ورزش نقش داشته باشند (کیوساوا^۹ و دیگران، ۲۰۱۹). تغییرات miRNA های در گردش خون، با توجه به نوع، مدت و شدت تمرین متفاوت هستند (سپ و هگبرگ^{۱۰}، ۲۰۱۹). از جمله miRNA های درگیر در اختلالات مرتبط با چاقی، می‌توان به miR-146a اشاره کرد که بیان

ژن‌ها را در مرحله پس از رونویسی^{۱۱} یا ترجمه، تنظیم کرده و تأثیرات فیزیولوژیکی مهمی بر بدن دارد. همچنین، بین miR-146 و میزان عامل نکروز دهنده تومور-آلفا^{۱۲} (TNF- α) و اینترلوکین-۶^{۱۳} (IL-6) به عنوان سایتوکاین‌های خون، رابطه منفی گزارش شده است (الیوری و دیگران، ۲۰۱۳). سایتوکاین‌ها معمولاً در پی محرک‌های پاتولوژیک مانند عفونت‌ها و آسیب‌های عضلانی و در پاسخ به محرک‌های فیزیولوژیک، مانند فعالیت‌های سنگین، فشارهای هورمونی، بحران انرژی و فشارهای اکسایشی آزاد می‌شوند. TNF- α یک سایتوکاین پیش‌التهابی است که در انواع مختلفی از سلول‌های خون‌ساز و غیرخون‌ساز و بدخیم از جمله ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های B، سلول‌های کشنده طبیعی، نوتروفیل‌ها، آستروسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضلانی صاف تولید می‌شود. IL-6 یکی از اینترلوکین‌های مهم بدن است که از گلبول‌های سفید ترشح شده و نقش التهابی و ضد التهابی دارد. مقادیر IL-6 در پاسخ به فعالیت ورزشی می‌تواند تا ۱۰۰ برابر افزایش یابد و بعد از فعالیت ورزشی رو به کاهش می‌رود (برزگر و دیگران، ۲۰۱۷). پروتئین واکنش‌گر^{۱۴} (CRP) یکی از زیست‌نشانگرهای غیرتخصصی التهاب بوده که مستقل از سایر عوامل خطر سنتی، به عنوان پیش‌بینی کننده حوادث قلبی-عروقی به ویژه در زنان معرفی شده است. شواهد نشان می‌دهد که سطوح خونی CRP در افراد چاق، بالاتر از افراد معمولی است (دیو و مارکوس^{۱۵}، ۲۰۱۲).

تلاش‌های تحقیقاتی زیادی برای شناسایی و دست‌یابی به راهکارهای مؤثر برای غلبه بر مشکلات مرتبط با چاقی و راهکارهای درمانی آن در سراسر دوره زندگی؛ صورت گرفته یا در حال انجام است. در میان راهکارهای مختلف، محدودیت کالریک (متناوب یا مزمن) و فعالیت بدنی منظم، علاوه بر این که از روش‌های مؤثر کنترل وزن هستند، کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی و بیماری‌های سوخت و سازی مزمن را در پی دارند. در محدودیت کالریک متناوب^{۱۶} (ICR)، محدود کردن مصرف غذا فقط به مدت چند روز در هفته انجام می‌گیرد و در روزهای دیگر فرد می‌تواند بدون محدودیت غذا بخورد. بر اساس برخی از مطالعات، ICR می‌تواند به اندازه محدودیت غذایی مزمن، تأثیرات مفیدی در کاهش وزن و توده چربی افراد داشته باشد. از این جهت، ICR از محبوبیت بیشتری برخوردار است

1. Goossens
2. Longo1
3. Pathogen
4. Verit
5. Epigenetics
6. microRNA

7. Methylation
8. Olivieri
9. Russo
10. Kiyosawa
11. Sapp & Hagberg
12. Transcription

13. Tumor necrosis factor alpha
14. Interleukine-6
15. C-reactive protein
16. Dev & Marcus
17. Intermittent calorie restriction

افزایش اکسیژن مصرفی اوج^۱ و توده بدون چربی^{۱۱} (FFM) را گزارش کرده اند. محمدی زاده و دیگران (۲۰۱۹) ضمن بررسی اثر تمرین تناوبی با رژیم‌های غذایی مختلف بر شاخص‌های متابولیکی مردان چاق دیابتی، نشان داده اند که پس از ۲۴ هفته تمرین تناوبی + رژیم کم کربوهیدرات و تمرین تناوبی + رژیم کم چربی؛ کاهش معنی‌داری در میزان TNF- α و IL-6 مردان چاق ایجاد می‌شود. با مقایسه تاثیر ۹ هفته تمرین HIIT هوازی و تمرین تناوبی سرعتی طولانی مدت بر شاخص‌های سیستماتیک التهاب در میان مردان و زنان غیرفعال و میان‌سال، در هر دو نوع تمرین افزایش معنی‌دار اکسیژن مصرفی اوج مشاهده شده است؛ اما تغییرات TNF- α در دو گروه تمرین تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشته است (آلن^{۱۲} و دیگران، ۲۰۱۷).

با توجه به نتایج ناهم‌سوی موجود و عدم دسترسی به مستندات معتبر و تحقیقات جامع در زمینه تأثیر هم‌زمان انواع تمرینات ورزشی همراه با محدودیت کالریک بر تغییرات اپی‌ژنتیکی miR-146a و تغییرات برخی شاخص‌های ایمنی از قبیل TNF- α ، IL-6 و CRP در جامعه زنان چاق و دارای اضافه وزن (که معمولاً با کاهش سیستم ایمنی در اثر عوارض چاقی مواجهه اند)؛ تحقیق حاضر در پی یافتن پاسخ این سؤال است که استفاده از محدودیت کالریک در کنار تمرینات HIIT و یا تداومی هوازی؛ بر توان هوازی، بیان ژن miR-146a و برخی از عوامل موثر بر التهاب زنان چاق چه تأثیری دارد؟ و این که تاثیر کدامیک بیشتر است؟

روش تحقیق

مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی با اندازه‌گیری متغیرها در پیش‌آزمون و پس‌آزمون است. مجوز تحقیق از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد IR.TBZMED.REC.1398.686 اخذ گردید. شرکت‌کنندگان به روش نمونه‌گیری در دسترس از میان زنان چاق (با شاخص توده بدنی بیشتر از ۳۰ کیلوگرم/متر مربع) شهر تبریز که در دامنه سنی ۳۵ تا ۴۵ سال قرار داشتند، انتخاب شدند. معیارهای ورود به تحقیق سالم بودن، غیرفعال بودن و داشتن دوره قاعدگی ماهانه منظم بود. دو ماه قبل از شروع مطالعه، آگهی پذیرش (فراخوان) به همراه شرح اهداف و مراحل کلی تحقیق در سطح شهر توزیع شد. از بین زنان چاق که برگه آمادگی شرکت در تحقیق را تکمیل کرده بودند، ۵۰ نفر برای شرکت در جلسه آشنایی و هماهنگی فراخوانده شدند. یک ماه قبل از شروع مطالعه (۸ هفته‌ای)، افراد داوطلب در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تبریز

(بارنوسکی^۱ و دیگران، ۲۰۱۴؛ جانستون^۲، ۲۰۱۵). فعالیت ورزشی هم به عنوان یک راهکار مهم در کنترل چاقی و جلوگیری از افزایش وزن مطرح است؛ اما محققین اعتقاد دارند که اثرگذاری آن بر کاهش وزن، بدون محدود کردن کالری دریافتی؛ در حد متوسط می‌باشد (وارادی^۳، ۲۰۱۱). فعالیت‌های بدنی به شیوه‌های مختلف قابل اجرا هستند، اما در سال‌های اخیر بر انجام تمرینات تناوبی شدید^۴ (HIIT) به عنوان وهله‌های فعالیت ورزشی با شدت بسیار زیاد به همراه استراحت فعال با شدت پائین، نسبت به تمرین تداومی تأکید بیشتری شده است (گروسا-نتو^۵ و دیگران، ۲۰۱۶). این شیوه تمرینی از نظر زمانی، یک روش بسیار کارآمد بوده که نسبت به سایر روش‌های تمرینی لذت‌بخش‌تر هم می‌باشد. علیرغم این که حجم کل کار در تمرینات HIIT کمتر از تمرین هوازی تداومی است، ممکن است تأثیر مثبت آن بر التهاب، نیمرخ لیپیدی و حساسیت به انسولین، مشابه یا حتی بهتر از تمرینات ورزشی تداومی باشد؛ موضوعی که هنوز به طور کامل اثبات نشده است (آدامز^۶، ۲۰۱۵). لازم به ذکر است که در بررسی تحقیقات با موضوع اثرات تمرین HIIT بر التهاب، برخی نتایج به این نکته اشاره دارند که انجام این نوع تمرین بدون اعمال محدودیت کالریک، به عدم تغییر یا افزایش سایتوکین‌های التهابی به‌ویژه IL-6 و TNF- α منتهی می‌شود (گروسا-نتو و دیگران، ۲۰۱۶).

در رابطه با تأثیر انواع تمرینات ورزشی بر بیان miR-146a، TNF- α ، IL-6 و CRP نتایج ناهم‌سویی گزارش شده است. اوقباعتی و دیگران (۲۰۱۷) نشان داده اند که ۸ هفته تمرین با شدت متوسط میزان بیان miR-146a را در بافت کلیه موش‌های دیابتی افزایش می‌دهد. همچنین کاهش میزان miR-146a پلاسمایی بعد از ۱۲ هفته تمرین هوازی در بیماران کلیوی مشاهده شده است (کرانن-براک^۷ و دیگران، ۲۰۱۵). ضمن بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی بر سطوح در گردش خون miR-146 و IL-6 خون زنان سالمند، افزایش در میزان miR-146a و کاهش در سطوح IL-6 معنی‌دار مشاهده شده است (فلاح و دیگران، ۲۰۱۹). ایمایاما^۸ و دیگران (۲۰۱۸) تأثیر یک سال محدودیت کالریک همراه با تمرینات ورزشی هوازی را بررسی کرده و نشان داده‌اند که محدودیت کالریک با و بدون فعالیت ورزشی؛ باعث کاهش معنی‌داری در CRP و IL-6 در زنان مبتلا به اضافه وزن می‌شود. لوپز^۹ و دیگران (۲۰۱۶) تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (راه رفتن/دویدن) بر کاهش CRP، IL-6،

1. Barnosky

2. Johnstone

3. Varady

4. High-intensity interval training

5. Gerosa-Neto

6. Adams

7. Craenenbroeck

8. Imayama

9. Lopes

10. Peak oxygen uptake

11. Fat-free mass

12. Allen

شدت متوسط و ICR (۱۰ درصد محدودیت کالریک از تمرین و ۱۰ درصد از ICR) و نهایتاً گروه کنترل قرار گرفتند. ابتدا ۱۱ نفر در هر گروه حضور داشتند؛ اما با توجه به حذف تعدادی از شرکت کنندگان، در پایان دوره مداخله تعداد شرکت کنندگان به ۲۸ نفر (مطابق جدول ۳) رسید. از شرکت کنندگان خواسته شد برگه یادآمد غذایی را در ۳ روز قبل از خون‌گیری اولیه و ثانویه، تکمیل نموده و سعی کنند مشابه همین برنامه غذایی اولیه را در ۳ روز قبل از مرحله خون‌گیری نهایی (۷۲ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی) هم رعایت کنند تا تأثیر رژیم غذایی قبل از خون‌گیری در نتایج تحقیق به حداقل برسد. جهت تهیه ۱۰ میلی لیتر نمونه خون سیاهرگی، آزمودنی‌ها در پنجره زمانی ۰۷:۳۰ الی ۰۸:۰۰ بعد از ۸ ساعت ناشتایی در مانگاه حضور پیدا کردند. ایزوکالریک کردن تمرینات از طریق برآورد هزینه انرژی هر یک از تمرینات ورزشی HIIT و تداومی هوازی (مقدار افزایش هزینه انرژی ناشی از انجام تمرینات) با استفاده از معادله‌های سوخت و سازی و برآورد میزان دریافت کالری کل و مقدار کاهش دریافت کالری برای دست‌یابی به مقدار مورد نظر، انجام شد. میزان انرژی مصرفی هر فرد در طی تمرین (افزایش ۱۰ درصدی هزینه مصرفی انرژی از طریق فعالیت بدنی) با استفاده از روابط زیر محاسبه گردید (گیبسون و دیگران، ۲۰۱۸).

$$\text{مت} = \frac{3}{5} \times (\text{VO}_{2\max} \times \text{درصد ضربان قلب ذخیره})$$

$$\text{کیلوگرم (وزن)} \times (\text{ساعت}) \times \text{زمان} \times \text{مت} = \text{میزان کالری مصرفی}$$

اندازه‌گیری کالری مصرفی بر اساس ضربان قلب و $\text{VO}_{2\max}$ در ادامه آمده است (فرگوسن، ۲۰۱۴).

$$\frac{4}{184} \div (\text{ضربان قلب} \times 0.45) + (\text{VO}_{2\max} \times 0.38) + (\text{وزن} \times 0.103) + (\text{سن} \times 0.274) - 59.3954 = \text{کالری} / \text{دقیقه}$$

$$\text{وزن بر حسب کیلوگرم} \div 200 = (\text{وزن بدن} \times \frac{3}{5} \times \text{مت}) = \text{کالری مصرفی در دقیقه}$$

تمرینات با استفاده از تعداد ضربان قلب در حین تمرین (بهره‌برداری از دستگاه ضربان‌سنج پولار^۶ مدل FS1 ساخت کشور فنلاند) کنترل شد.

نحوه اعمال محدودیت کالریک: با استفاده از فرم‌های یادآمد غذایی ۲۴ ساعته و ثبت فعالیت بدنی ۳ روزه (دو روز عادی و یک روز تعطیل) تکمیل شده توسط شرکت کنندگان، میانگین انرژی دریافتی و مصرفی هر فرد محاسبه شد؛ به گونه‌ای که دریافت کالری گروه ICR به میزان ۲۰ درصد با نسبت تقریبی ۱۵ درصد از چربی و ۵ درصد از کربوهیدرات

حضور یافتند و بعد از تکمیل پرسشنامه‌های سلامت عمومی و فرم رضایتمندی آگاهانه شرکت در تحقیق، ۴۴ نفر از بین این داوطلبان انتخاب شدند. به منظور تعیین حجم نمونه مورد نیاز، از نرم افزار تحت وب Stats to do استفاده شد. بر اساس نتایج موجود و با در نظر گرفتن آلفای پنج درصد و بتای دو دهم و توان هشت دهم؛ تعداد آزمودنی مورد نیاز برای هر گروه حداقل ۱۰ نفر تعیین شد. معیارهای خروج از تحقیق بیماری، مسافرت، عدم رعایت دقیق برنامه غذایی مورد نظر، آسیب دیدگی، و بیش از چهار جلسه غیبت در جلسات تمرین بود.

به منظور محاسبه میزان کاهش مواد غذایی دریافتی و مقدار هزینه انرژی روزانه (ناشی از فعالیت بدنی)، ابتدا هر یک از شرکت کنندگان فرم یادداشت و یادآمد غذایی ۲۴ ساعته (گیبسون، ۲۰۰۵) و فرم ثبت فعالیت بدنی را به مدت سه روز (دو روز عادی و یک روز تعطیل) تکمیل نمودند. برخی از شاخص‌های ترکیب بدنی و ورزشی آزمودنی‌ها از جمله شاخص توده بدنی، درصد چربی و حداکثر اکسیژن مصرفی^۲ ($\text{VO}_{2\max}$) توسط محققان در سالن ورزشی اندازه‌گیری شد. سپس با توجه به میزان شاخص توده بدنی و حداکثر اکسیژن مصرفی، آزمودنی‌ها در ۴ گروه شامل گروه محدودیت کالری متناوب (ICR؛ ۲۰ درصد)، ترکیب HIIT و ICR (۱۰ درصد محدودیت کالری از تمرین و ۱۰ درصد از ICR)، ترکیب تمرین تداومی هوازی با

قبل از شروع تمرینات، درصدهای مختلف ضربان قلب افراد بر اساس فرمول حداکثر ضربان قلب ذخیره (روش کاروونن^۳) اندازه‌گیری شد (رجبی و گائینی، ۲۰۰۴). نحوه

برنامه‌های تمرینی اجرا شده: به منظور افزایش آمادگی هر یک از آزمودنی‌ها، ۲ هفته قبل از شروع برنامه اصلی، جلسات تمرین تناوبی شدید مطابق جدول ۱ (گروسا-نتو و دیگران، ۲۰۱۶؛ فوستر^۵ و دیگران، ۲۰۱۵) و جلسات تمرین تداومی هوازی با شدت متوسط (محقق ساخته) مطابق جدول ۲ برگزار گردید. برنامه‌های تمرین با تکرار ۳ جلسه در هفته در طول یک دوره ۸ هفته‌ای به اجرا درآمدند. هر جلسه تمرین شامل سه بخش گرم کردن، بخش اصلی تمرین و سرد کردن بود. شدت

1. Gibson

3. Karvonen

5. Foster

2. Maximal oxygen consumption

4. Ferguson

6. Polar

جدول ۱. جزئیات برنامه تمرین تناوبی با شدت بالا

هفته	تعداد تناوب دویدن	مدت زمان هر وهله دویدن (ثانیه)	مدت زمان استراحت فعال (دقیقه:ثانیه)	تعداد نوبت	استراحت بین نوبت ها (دقیقه)	محدوده ضربان قلب (درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره)
اول	۸	۳۰ ثانیه	۴ دقیقه	۲	۵	۷۵-۸۵
دوم	۸	۳۰ ثانیه	۴ دقیقه	۲	۵	۷۵-۸۵
سوم	۸	۳۰ ثانیه	۴ دقیقه	۲	۵	۸۵-۹۰
چهارم	۸	۳۰ ثانیه	۴ دقیقه	۲	۵	۸۵-۹۰
پنجم	۸	۳۵ ثانیه	۴ دقیقه	۲	۵	۹۰-۹۵
ششم	۸	۳۵ ثانیه	۴ دقیقه	۲	۵	۹۰-۹۵
هفتم	۱۰	۳۵ ثانیه	۴ دقیقه	۲	۵	۹۰-۹۵
هشتم	۱۰	۳۵ ثانیه	۴ دقیقه	۲	۵	۹۰-۹۵

جدول ۲. جزئیات برنامه تمرین تداومی هوازی با شدت متوسط

هفته ها	مدت زمان راه رفتن - دویدن	محدوده ضربان قلب (درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره)
۱	۳۰	۶۰-۶۵
۲	۳۰	۶۰-۶۵
۳	۳۰	۶۵-۷۰
۴	۳۰	۶۵-۷۰
۵	۳۵	۷۰-۷۵
۶	۳۵	۷۰-۷۵
۷	۴۰	۷۰-۷۵
۸	۴۰	۷۰-۷۵

کاهش یافت. میزان انرژی دریافتی شرکت کنندگان گروه تمرین + ICR به میزان ۱۰ درصد دریافت کالری (با نسبت تقریبی ۷ درصد از چربی و ۳ درصد از کربوهیدرات) کاهش پیدا کرد و ۱۰ درصد به هزینه فعالیت بدنی روزمره آن‌ها (۱۰ درصد از طریق فعالیت بدنی) افزوده شد. کاهش دریافت کالری از طریق کاهش مواد غذایی هدف (مواد غذایی مربوط به میان‌وعده‌ها یا مواد غذایی دارای انرژی بالا و سطح مواد مغذی پایین) صورت گرفت، به صورتی که شرکت کنندگان فقط به مدت ۶ روز از ۷ روز هفته،

ملزم به رعایت آن بودند. به منظور همسان کردن کالری (ایزوکالریک کردن)، میزان کاهش دریافت کالری از طریق رژیم غذایی و افزایش هزینه انرژی از طریق افزایش فعالیت بدنی صورت گرفت و از معادلات سوخت و سازی و نرم‌افزار تغذیه NUTRITION4 بهره برداری به عمل آمد. برآورد میزان دریافت کالری کل و مقدار کاهش دریافت کالری برای دستیابی به مقدار مورد نظر، از طریق محاسبه محتوای انرژی هر یک از مواد غذایی دریافتی انجام شد (راچل^۱ و دیگران، ۲۰۱۷).

اثر گرما زایی غذا + انرژی صرف شده در فعالیت بدنی + میزان متابولیسم در حالت استراحت = کل انرژی مصرفی

روش اندازه‌گیری متغیرهای وابسته تحقیق: نمونه‌های خونی گرفته شده از آزمودنی‌ها بعد از نیم ساعت انکوبه شدن در دمای محیط، با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سپس با کمک

سمپلر، نمونه‌های پلاسمایی (با استفاده از ماده ضد انعقادی EDTA پتاسیم) در آلایکوت‌های یک میلی‌لیتری در لوله‌های پلی‌پروپیلنی^۲ در پوش دار مخصوص، جمع‌آوری گردید و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان آنالیز بیوشیمیایی

شد. ابتدا C_t هر نمونه مطابق روشی که قبلاً ذکر گردید، تعیین و سپس ΔC_t محاسبه شد. مقدار ΔC_t مطابق رابطه $[\Delta C_t = C_t (\text{هر نمونه}) - C_{tRNU6B}]$ بدست آمد. در مرحله بعد، مقدار $\Delta \Delta C_t$ و مقدار نرمال شده هر نمونه، محاسبه شد $[\text{نمونه پلاسما (کالیبراتور)} - \Delta C_t - (\text{نمونه پلاسما افراد سرطانی یا کنترل})]$. مقدار $\Delta \Delta C_t$ (مقدار miRNA نرمال شده هر نمونه برابر با $2^{-\Delta \Delta C_t}$ بود (بلوندال^۵ و دیگران، ۲۰۱۳). به پرایمرهای طراحی شده جهت اندازه گیری بیان ژن miR-146a و U6 (برای نرمال سازی داده ها)؛ در جدول ۳ اشاره شده است.

جدول ۳. توالی پرایمرهای مورد استفاده در مراحل Real-Time PCR

miRNA	توالی پرایمرها
hsa-miR-146a	Stemloop: 5 - GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTTCCCT_ Forward primer: CGTGCTGTGACCTATGCTG Reverse primer: 5- CCAGTGCAGGGTCCGAGGTA-3
u6	Stemloop: 5 - GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACAAAAATAT-3 Forward primer: 5-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3 Reverse primer: 5-CGCTTCCAGAAATTTGCGTGCAT-3

آزمون‌های شاپیرو-ویلک^{۱۰} بررسی شد. پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها، تغییرات هر یک از شاخص‌های مورد مطالعه طی مراحل مختلف اندازه‌گیری با آزمون‌های تحلیل واریانس مکرر (۲*۴) و آزمون تعقیبی بونفرونی^{۱۱} با استفاده از نرم‌افزار SPSS/PASW^{۱۲} نسخه ۲۲ تحت ویندوز و Excel 2010 در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ بررسی شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار شاخص‌های مورد بررسی شرکت کنندگان گروه‌های چهارگانه، در جدول ۴ و نتایج مقایسه بین گروهی متغیرهای مورد بررسی در جدول ۵ و ۶ ارائه شده است. قبل از شروع پژوهش با آزمون تحلیل واریانس تفاوت بین میزان VO_{2max} و سطح بیان miRNA-146a، TNF-α، CRP و IL-6 بررسی و تفات معنی‌داری مشاهده نشد.

بحث

در تحقیق حاضر افزایش بیان نسبی ژن miRNA-146a و VO_{2max} و کاهش غلظت TNF-α، IL-6 و CRP بدنبال دو نوع تمرین (HIIT و تداومی) همراه با ICR مشاهده شد. افزایش بیان ژن miR-146a با یافته‌های امپورتا^{۱۳} و دیگران (۲۰۱۸)، کانگاس^{۱۴} و دیگران (۲۰۱۷)، اوقباعتی و دیگران (۲۰۱۷) و فلاح و دیگران (۲۰۱۹) همسو است؛ در حالی

بعدی؛ نگهداری شدند. استخراج RNA کل برای نمونه‌های مایع با استفاده از کیت تریزول^۱ کمپانی اینوتروژن^۲ به شماره کاتالوگ ۱۰۲۹۶-۰۲۸ مطابق دستورالعمل شرکت سازنده آن انجام شد. بعد از مراحل آماده‌سازی محلول‌های لازم برای کیت استخراج RNA از پلاسما، روش Real-time PCR با استفاده از پرایمرها و کیت ویژه آن انجام پذیرفت و پس از طی مراحل تعیین سیگنال پایه، تعیین سیکل آستانه^۳ و آنالیز منحنی ذوب^۴، محاسبه میزان miRNA به شرح زیر انجام گرفت: برای نرمال‌سازی بیان نسبی miRNA در بین نمونه‌ها، از RNA با مشخصه RNU6B مطابق روش Livak^۵ (2^{-ΔΔCt}) استفاده

برای محاسبه میزان TNF-α، از روش الیزا^۶ و کیت الیزای دوسیت^۷ مخصوص سنجش TNF-α انسانی با شماره DY210-05 و درجه حساسیت ۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر استفاده گردید. شاخص IL-6 به روش کمی و با استفاده از روش الیزا و کیت الیزای DuoSet^۸ مخصوص سنجش IL-6 انسانی با درجه حساسیت ۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و به شماره DY206-05 اندازه‌گیری شد. به علاوه، برای سنجش CRP از کیت الیزای DuoSet^۹ با درجه حساسیت ۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و شماره DY1707 بهره برداری گردید.

شاخص VO_{2max} با استفاده از آزمون پیاده‌روی راکپورت^۸ اندازه‌گیری گردید. شرکت کنندگان پس از گرم کردن مختصر ۱۰ دقیقه‌ای، مسافت یک مایل (۱۶۰۹ متر) را با حداکثر سرعتی که برایشان مقدور بود، شروع به پیاده‌روی کردند. در پایان آزمون، زمان انجام آزمون و میزان ضربان قلب ثبت شد و در معادله ویژه قرار داده شد (عباسی دلویی و مقرنسی، ۲۰۱۶) تا VO_{2max} محاسبه شود. اندازه‌گیری BMI و درصد چربی کل بدن با استفاده از دستگاه InBody مدل jawon X scan plus 97 به روش مقاومت بیوالکتریک^۹ انجام شد.

روش‌های آماری: توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از

- | | | |
|---------------------------|--------------------------------|---|
| 1. Trizol | 6. Elisa | 11. Bonferroni |
| 2. Invitrogen | 7. DuoSet Elisa | 12. Statistical package for the social sciences |
| 3. Threshold cycle or Ct | 8. Rockport | 13. Improta |
| 4. Melting curve analysis | 9. Bioelectric impedance (BIA) | 14. Kangas |
| 5. Blondal | 10. Shapiro-Wilk | |

جدول ۴. توصیف ویژگی های فردی شرکت کنندگان در مطالعه (انحراف معیار ± میانگین)

تمرین تناوبی ICR + هوازی	گروه ها			ویژگی ها
	ICR+ HIIT	ICR	کنترل	
۷	۸	۷	۶	تعداد
۴۲/۵۰ ± ۱/۱۱	۴۲/۷۵ ± ۱/۱۱	۴۰/۰۰ ± ۱/۴۱	۴۰/۵۰ ± ۱/۸۵	سن (سال)
۷۷/۴۸ ± ۶/۸۸	۷۹/۸۱ ± ۹/۴۲	۷۵/۰۴ ± ۶/۲۳	۷۷/۰۶ ± ۴/۶۸	وزن (کیلوگرم)
۴۰/۳ ± ۲/۰۶	۴۰/۶ ± ۱/۷۶	۴۰/۵ ± ۱/۷۱	۴۱/۳ ± ۱/۹۶	چربی بدن (درصد)
۳۹/۱۲ ± ۰/۸۵	۳۹/۲۷ ± ۲/۲۶	۳۹/۸۵ ± ۲/۱۹	۳۹/۲۵ ± ۲/۱۳	شاخص توده بدن (کیلوگرم/متر مربع)
۱۲۰۰ ± ۱۶/۴۲	۱۱۹۸ ± ۱۶/۴۲	۱۲۱۸ ± ۱۷/۵۵	۱۲۵۲ ± ۱۸/۹۶	سوخت و ساز پایه (کیلو کالری)
۱۶۵۴ ± ۲۸/۵۵	۱۶۰۷ ± ۲۸/۵۵	۱۶۳۷ ± ۳۰/۵۲	۱۶۳۶ ± ۳۲/۹۶	هزینه کل انرژی (کیلو کالری)
۲۸۹۹ ± ۳۷/۳۸	۲۹۶۷ ± ۳۷/۳۸	۲۹۶۸ ± ۳۹/۹۶	۲۹۰۳ ± ۴۳/۱۶	کالری دریافتی (کیلو کالری)

جدول ۵. توصیف (انحراف معیار ± میانگین) متغیرهای وابسته تحقیق در پیش آزمون و پس آزمون

تمرین تناوبی ICR + هوازی	ICR+ HIIT	ICR	کنترل	گروه ها	متغیرها
۲۸/۳۷ ± ۱/۹۲	۲۷/۷۵ ± ۱/۹۸	۲۸/۴۲ ± ۲/۱۴	۲۷/۵۰ ± ۱/۶۴	پیش آزمون	VO _{2max} (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)
۳۲/۶۲ ± ۱/۷۴*	۳۲/۰۰ ± ۱/۸۵*	۳۱/۰۰ ± ۲/۳۸	۲۷/۳۳ ± ۱/۳۶	پس آزمون	
۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۶۱	p	
۴۰/۳۷ ± ۲/۰۶	۴۰/۶۲ ± ۱/۷۶	۴۰/۵۷ ± ۱/۷۱	۴۱/۳۳ ± ۱/۹۶	پیش آزمون	چربی (درصد)
۳۶/۸۷ ± ۲/۰۳	۳۶/۵۰ ± ۱/۸۵	۳۷/۲۸ ± ۱/۹۷	۴۱/۵۰ ± ۱/۸۷	پس آزمون	
۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۶۹	p	
۳۳۲ ± ۰/۲۰	۳/۰۷ ± ۰/۲۵	۳/۰۸ ± ۰/۲۰	۳/۳۱ ± ۰/۲۴	پیش آزمون	بیان نسبی miR-146a
۵/۵۲ ± ۰/۴۵*	۸/۰۶ ± ۰/۸۸*	۳/۰۹ ± ۰/۱۹	۳/۴۸ ± ۰/۲۳	پس آزمون	
۰/۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۱۲	p	
۹/۷۷ ± ۰/۹۵	۹/۶۱ ± ۰/۸۲	۹/۵۲ ± ۰/۸۶	۹/۶۸ ± ۰/۸۳	پیش آزمون	TNF-α (پیکوگرم/میلی لیتر)
۶/۷۸ ± ۰/۷۲*	۶/۷۱ ± ۰/۷۶*	۸/۶۴ ± ۰/۵۰	۱۰/۰۱ ± ۰/۹۳	پس آزمون	
۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۱۳	p	
۵/۳۷ ± ۰/۴۰	۵/۱۱ ± ۰/۳۶	۵/۲۰ ± ۰/۳۶	۵/۰۶ ± ۰/۶۱	پیش آزمون	IL-6 (پیکوگرم/میلی لیتر)
۳/۶۲ ± ۰/۵۸*	۳/۵۷ ± ۰/۳۹*	۴/۴۴ ± ۰/۵۲	۵/۴۵ ± ۰/۷۰	پس آزمون	
۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۱۴	p	
۱/۸۷ ± ۰/۱۶	۱/۹۳ ± ۰/۱۵	۱/۸۷ ± ۰/۱۳	۲/۰۳ ± ۰/۵۱	پیش آزمون	CRP (میکروگرم/میلی لیتر)
۱/۶۷ ± ۰/۱۸*	۱/۶۸ ± ۰/۱۳*	۱/۸۰ ± ۰/۰۸	۲/۰۵ ± ۰/۱۶	پس آزمون	
۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۴	۰/۷۴	p	

*نشانه تفاوت معنی دار بین زمان در گروه های تحقیق در سطح $p < ۰/۰۵$.

جدول ۶. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی در مورد مقایسه زوجی گروه‌های مداخله با گروه کنترل

تمرین تداومی هوازی + ICR		ICR+ HIIT		ICR		گروه‌ها
اختلاف میانگین	p بین گروهی	اختلاف میانگین	p بین گروهی	اختلاف میانگین	p بین گروهی	متغیرها
-۳/۰۸	۰/۰۳*	-۲/۹۵	۰/۰۳*	-۲/۲۹	۰/۱۷	VO _{2max}
۲/۷۹	۰/۰۶*	۲/۸۵	۰/۰۵	۲/۴۸	۰/۱۴	درصد چربی
-۱/۵۴	۰/۰۰۱*	-۱/۶۴	۰/۰۰۱*	۰/۳۱	۱/۰۰	miR-146a
۱/۵۶	۰/۰۰۳*	۱/۶۸	۰/۰۰۱*	۰/۷۶	۰/۴۱	TNF- α
۰/۷۵	۰/۰۴*	۰/۸۷	۰/۰۱*	۰/۴۸	۰/۵۰	IL-6
۰/۲۶	۰/۰۱*	۰/۲۲	۰/۰۳*	۰/۲۰	۰/۰۹	CRP

* نشانه تفاوت معنی‌دار گروه‌های مداخله با گروه کنترل در سطح $p < 0.05$.

به یوبیکوئیتین را درگیر می‌کنند. به نظر می‌رسد ژن miR-146a تنظیم عامل هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت‌های B فعال شده^۵ (NF-KB) را تغییر داده و از این طریق، در کنترل عملکرد ایمنی و التهابی نقش به سزایی ایفا می‌کند (فلاح و دیگران، ۲۰۱۹). miR-146a به عنوان یک miRNA ضدالتهابی معرفی می‌شود که توسط سایتوکاین‌هایی مانند TNF- α ، IL-1 β و مسیر NF-KB فعال شده و می‌تواند با سرکوب اجزای مسیر NF-KB (IRAK^۱ و TRAF6^۲) و در نتیجه، سرکوب بیان ژن‌های IL-6، IL-8 و TNF- α (درگیر در لیپولیز)، بر کاهش التهاب اثر بگذارد (اولبوری و دیگران، ۲۰۱۳). از طرف دیگر، در مطالعه حاضر، پاسخ بیان miR-146a به ICR+ HIIT و تداومی ICR+ تفاوت معنی‌داری نداشت. بنابراین به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی (تناوبی یا تداومی) همراه با محدودیت کالریک، با افزایش سطح بیان miR-146a، التهاب مرتبط با چاقی را کاهش می‌دهد و از این حیث تفاوتی بین آن‌ها وجود ندارد. همسو با نتایج تحقیق فلاح و دیگران (۲۰۱۸)، ایمایاما و دیگران (۲۰۱۸) و لوپز و دیگران (۲۰۱۶)، تمرین ورزشی همراه با ICR (در مطالعه حاضر) باعث کاهش معنی‌دار سطوح TNF- α ، IL-6 و CRP شد. رید^۸ و دیگران (۲۰۱۰) گزارش نموده‌اند که ۴ ماه تمرین هوازی با محدودیت کالریک، فقط کاهش معنی‌دار در غلظت IL-6 را به دنبال دارد و میزان غلظت TNF- α و CRP، تغییر معنی‌داری نمی‌کند. نتایج تحقیق رحیمی و دیگران (۲۰۱۷) و آلن

که کران-براک و دیگران (۲۰۱۵)، و سوادا^۱ و دیگران (۲۰۱۳) کاهش یا عدم تغییر معنی‌دار بیان ژن miR-146a را به دنبال تمرین ورزشی گزارش کرده‌اند که با یافته‌های ما همسو نیست. در تحقیق سوادا و دیگران (۲۰۱۳) تأثیر تمرین مقاومتی بر بیان ژن بررسی شده و مکانیسم متفاوت تأثیر تمرین مقاومتی با تمرین هوازی، و همراه بودن آن با کوفتگی و آسیب‌های جزئی که خود بر افزایش التهاب تأثیرگذار است، را می‌توان دلیل احتمالی این ناهم‌سویی دانست. آرمودنی‌های کران-براک و دیگران (۲۰۱۵) بیماران کلیوی مزمن بوده‌اند و به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی در نرمال‌سازی میزان miR-146a در پاسخ به افزایش بیان miR-146a (افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در وضعیت‌های التهابی مانند بیماری کلیوی مزمن) مؤثر بوده و مصرف سریع miR-146a توسط مونوسیت‌ها و در نتیجه، کاهش گیرنده‌های شبه گذرگاهی^۳ (TLR) در این یاخته‌ها را به دنبال داشته است. در بررسی ژن‌های هدف miRNA که تحت تأثیر تمرین هستند، چندین مسیر تأثیرگذار وجود دارد که از آن جمله می‌توان به مسیر پروتئولیزی وابسته به یوبیکوئیتین^۴، مسیر سیگنالینگ جانوس کیناز^۴ و مسیر سیگنالینگ Hedgehog (مسیر درگیر در القا و مرگ سلول‌های سرطانی)؛ اشاره کرد. مسیرهای یوبیکوئیتین و جانوس کیناز در نظارت بر عملکرد التهابی مؤثر هستند و اغلب ژن‌های هدف miRNA به ویژه miR-146a و ژن‌های متأثر از تمرین در مسیر پروتئولیزی وابسته

1. Sawada

2. Toll-like receptor

3. Ubiquitin-mediated proteolysis pathway

4. Jak-STAT signaling pathway

5. Nuclear factor kappa B

6. IL-1- receptor associated kinase

7. Tumor necrosis factor receptor-associated

factor 6

8. Reed

ایجاد تعادل کالری منفی، ممکن است منجر به کاهش CRP پلاسما پس از تمرین شود (یامانر^۴ و دیگران، ۲۰۱۰). از طرف دیگر، کاهش غلظت CRP در شرکت کنندگان را می‌توان به عوامل دیگری چون افزایش جذب ویتامین در روده و افزایش فعالیت آنزیمی و تولید نیتریک اکساید^۵ نسبت داد که منجر به کاهش CRP می‌شود (سیلوا و موتا، ۲۰۱۴).

از یافته‌های دیگر تحقیق حاضر، عدم تغییرات معنی‌دار بیان ژن miR-146a و سطوح شاخص‌های التهابی مورد بررسی در دو گروه ICR و کنترل بود که می‌تواند بیانگر این موضوع باشد که تغییرات مشاهده شده در سطح شاخص‌های مورد بررسی در گروه ترکیبی (تمرین تداومی هوازی + ICR و ICR + HIIT) بیشتر تحت تاثیر تمرین ورزشی بوده است. در بررسی‌های صورت گرفته تحقیقی با موضوع تاثیر محدودیت کالری بر بیان ژن miR-146a یافت نشد. با توجه به تاثیر TNF- α و IL-6 بر بیان ژن miR-146a شاید بتوان یکی از دلایل احتمالی تغییر غیرمعنی‌دار بیان ژن مورد نظر را در گروه ICR، عدم تغییر معنی‌دار این دو شاخص التهابی دانست.

در بررسی تغییرات اکسیژن مصرفی بیشینه، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تمرینی ICR + با هم مشاهده نشد. با این حال، هر دو نوع تمرین تناوبی و تداومی باعث بهبود VO_{2max} می‌شود که همسو با یافته‌های تحقیق سیاه‌کوهیان و خدادادی (۲۰۱۳) است. در ناهمسویی با نتایج تحقیق حاضر، نیکرو و باران چشمه (۲۰۱۳) نشان داده‌اند که افزایش سطوح VO_{2max} در گروه تمرین هوازی تناوبی، سه برابر گروه تمرین هوازی تداومی بوده است، لازم به ذکر است که در مطالعه این محققین از آزمودنی‌های تمرین کرده استفاده شده بود. ساز و کار افزایش VO_{2max} را می‌توان به افزایش ظرفیت اکسیداتیو عضلات، افزایش در میزان کل هموگلوبین، اختلاف اکسیژن خون سرخرگی - سیاهرگی، افزایش حجم پایان دیاستولی و فرآیندهای زیست شیمیایی مرتبط دانست (بهرام، ۲۰۱۳). از مهم‌ترین محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به کاهش تعداد شرکت کنندگان، مدت نسبتاً کم دوره تحقیق و عدم وجود گروه تمرینی بدون محدودیت کالریک و عدم کنترل مراحل دوره ماهانه آزمودنی‌ها اشاره نمود که احتمالاً می‌توانست به نتایج دقیق‌تری منتهی شود. به عنوان مثال، با توجه به این موضوع که miR-146a با کاهش پروژسترون، آزادسازی استرادیول و تستوسترون در

دیگران (۲۰۱۷) با نتایج تحقیق حاضر همسو نیست. رحیمی و دیگران (۲۰۱۷) ضمن بررسی تاثیر HIIT و تمرین تداومی متوسط بر میزان IL-6 در زنان قاعدگی دردناک (دیسمنوره^۱)، کاهش معنی‌داری در سه گروه تمرین تناوبی، تداومی و کنترل مشاهده نکرده‌اند. در تحقیق آلن و دیگران (۲۰۱۷) ۹ هفته HIIT و تمرین دوی سرعت متناوب طولانی‌مدت با استفاده از چرخ کارسنج، بر میزان TNF- α و CRP تاثیر معنی‌داری نداشت که علت این ناهمسویی را می‌توان به تفاوت در نوع، شدت و مدت پروتکل تمرینی در دو تحقیق مرتبط دانست.

در دو گروه‌های تمرین ورزشی (HIIT و تداومی هوازی) همراه با ICR، تغییرات بیان ژن miR-146a و سطوح TNF- α ، IL-6 و CRP نسبت به قبل از شروع تحقیق حاضر، معنی‌دار شد؛ تغییراتی که شاید بتوان آن را به تاثیر فعالیت ورزشی بر کاهش وزن و توده چربی و برخی از عوامل هورمونی نسبت داد. چورچ^۲ و دیگران (۲۰۰۲) پیشنهاد کرده‌اند که TNF- α و IL-6 در تولید CRP درگیر می‌شوند. TNF- α و IL-6 از بافت چربی رها می‌شوند و رهایی آن‌ها، به واسطه تنظیم منفی تحریک سمپاتیک از طریق فعالیت جسمانی افزایش می‌یابد؛ تغییراتی که خود ممکن است منجر به کاهش CRP شود. اعتقاد بر آن است که TNF- α ، تولید IL-6 و خود IL-6، تولید CRP را تحریک می‌کند و تکرار فعالیت ورزشی، غلظت IL-6 پلاسما را کاهش می‌دهد. همچنین کاهش TNF- α به دنبال تمرین منظم و کاهش TNF- α و IL-6 مستقل از کاهش وزن هم گزارش شده است. بدین ترتیب TNF- α و IL-6 ممکن است مسئول کاهش CRP در افراد تمرین کرده باشند (عابدی، ۲۰۱۲). فعالیت بدنی می‌تواند از طریق کاهش چربی و افزایش حساسیت به انسولین باعث کاهش IL-6 و TNF- α و در نتیجه، کاهش CRP و کاهش التهاب شود. این موارد می‌تواند در پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با قلب و عروق موثر باشد (سیلوا و موتا^۳، ۲۰۱۴). استدلال دیگری را که می‌توان در رابطه با تاثیر تمرین تناوبی و تداومی بر کاهش سطح CRP پلاسما، درصد چربی و BMI آزمودنی‌ها این پژوهش ارائه کرد، این است که بخش عمده اسیدهای چرب مورد نیاز عضلات در حال فعالیت از طریق افزایش ۳ تا ۴ برابری لیپولیز تری‌گلیسرید بافت چربی تامین می‌شود. فعالیت ورزشی، مقدار جریان خون را به بافت چربی دو برابر می‌کند و سبب افزایش ۱۰ برابری یا بیشتر جریان خون به عضلات فعال بدن می‌شود و به عقیده بسیاری از پژوهشگران، بهبود ترکیب بدن به دلیل

و محدودیت‌های موجود در این مطالعه، پیشنهاد می‌شود تحقیقات بیشتری با تعداد بیشتر آزمودنی و با دستکاری شدت و مدت تمرین همراه با محدودیت کالریک متناوب به اجرا درآید.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

بدین وسیله از همکاری مسئولین مرکز تحقیقات ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، آزمایشگاه تحقیقاتی سارا، مدیریت و کارشناس تربیت بدنی دانشگاه تبریز و آقای دکتر آرمانفر، خانم‌ها دکتر پاشایی، تقی‌زاده، پرنیان، خاکزاد و کلیه شرکت‌کنندگان در اجرای مراحل عملی تحقیق، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

ارتباط است (سیروتکین^۱ و دیگران، ۲۰۰۹)، شاید کنترل مراحل دوره ماهانه افراد (با سطح متفاوت پروژسترون و استرادیول در هر مرحله) منجر به نتایج متفاوتی شود. نتیجه گیری: افزایش بیان ژن ضدالتهابی miR-146a و کاهش سطوح برخی از شاخص‌های التهابی خون و همچنین کاهش وزن و ترکیب بدنی که در پاسخ به هر دو نوع مداخله HIIT و تداومی متوسط همراه با ICR رخ داد را می‌توان در کاهش میزان التهاب و بهبود وضعیت ایمنی افراد چاق مؤثر دانست. با توجه به اثر ترکیبی تمرین و ICR بر تنظیم اپیژنتیکی متابولیسم چربی، می‌توان این نوع مداخله را به عنوان یک روش غیردارویی برای درمان برخی از اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی، تأثیرگذار دانست. با توجه به پیچیدگی متابولیسم چربی و تعامل آن با کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها (به‌ویژه در تعامل با فعالیت‌های ورزشی) و با در نظر گرفتن ابهامات

منابع

- Abbasi Delui, N., & Mogharnasi, M. (2016). The effect of 8-week circular resistance training on plasma levels of vaspin, high sensitivity C-reactive protein in overweight and obese young women. *Qom University of Medical Sciences*, 10(5), 38-46. [Persian]
- Abedi, B. (2012). The effects of 12-wk combined aerobic/resistance training on C-reactive protein (CRP) serum and interleukin-6 (IL-6) plasma in sedentary men. *Yafteh*, 14(4), 95-106. [Persian]
- Adams, O. P. (2013). The impact of brief high-intensity exercise on blood glucose levels. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity. Targets and Therapy*, 6, 113.
- Allen, N. G., Higham, S. M., Mendham, A. E., Kastelein, T. E., Larsen, P. S., & Duffield. R. (2017). The effect of high-intensity aerobic interval training on markers of systemic inflammation in sedentary populations. *European Journal of Applied Physiology*, 117(6), 1249-56.
- Bahram, M. E., Najjarian, M., Sayyah, M., & Mojtahedi, H. (2013). The effect of an eight-week aerobic exercise program on the homocysteine level and VO₂max in young non-athlete men. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*, 17(2), 149-156. [Persian]
- Barzegar, H., Vosadi, E., & Borjjan Fard, M. (2017). The effect of different modes of training on plasma levels of IL-6 and IL-10 in male. *Journal of Sport Biosciences*, 9(2), 171-181. [Persian]
- Barnosky, A. R., Hoddy, K. K., Unterman, T. G., & Varady, K. A. (2014). Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention. *Translational Research*, 164(4), 302-11.
- Blondal, T., Nielsen, S. J., Baker, A., Andreassen, D., Mouritzen, P., Teilum, M. W., & Dahlsveen, I. K. (2013). Assessing sample and miRNA profile quality in serum and plasma or other biofluids. *Methods*, 59(1), S1-S6.

- Craenenbroeck, A. H., Ledeganck, K. J., VanAckeren, K., Jürgens, A., Hoymans, V. Y., Fransen, E., ... & Van Craenenbroeck, E. M. (2015). Plasma levels of microRNA in chronic kidney disease patterns in acute and chronic exercise, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 309(12), H2008-H16.
- Davis, R. A., Halbrooks, J. E., Watkins, E. E., Fisher, G., Hunter, G. R., Nagy, T. R., & Plaisance, E. P. (2017). High-intensity interval training and calorie restriction promote remodeling of glucose and lipid metabolism in diet-induced obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 313(2), 243-256.
- Dev, N., & Marcus, S. R., (2012). High sensitive C-reactive protein, an independent and early novel inflammatory marker in healthy obese women. *Biomedical Research*, 23(1), 73-77.
- Falah, F., Rahmani Nia, F., Shabani, R., & Hojati, Z. (2019). Investigation on the effect of endurance training on blood circulating levels of Mir-146a and plasma levels of il-6 in sedentary elderly women. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*, 26(10), 895-909. [Persian]
- Ferguson, B. (2014). ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. 58(3), 328.
- Foster, V., Farland, C. V., Guidotti, F., Harbin, M., Roberts, B., Schuette, J., Tuuri, A., Doberstein, S. T., & Porcari, J. P. (2015). The effects of high intensity interval training vs steady state training on aerobic and anaerobic capacity. *Journal of Sports Science & Medicine*, 14(4), 747-755.
- Gerosa-Neto, J., Antunes, B., Campos, E., Rodrigues, J., Ferrari, G. D., Neto, J. C., Bueno, C. R., & Lira, L. S. (2016). Impact of long-term high-intensity interval and moderate intensity continuous training on subclinical inflammation in overweight/obese adults. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 12(6), 575-580.
- Goossens, GH. (2008). The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology & Behavior*, 94(2), 206-18.
- Goyal, R., Faizy, AF., Siddiqui, S. S., & Singhai, M. (2012). Evaluation of TNF- α and IL-6 levels in obese and non-obese diabetics: pre-and postinsulin effects. *North American Journal of Medical Sciences*, 4(4), 180.
- Gibson, A. L., Wagner, D., & Heyward, V. (2018). *Advanced Fitness Assessment and Exercise Prescription*. 8th Edition, Human kinetics.
- Gibson, R. S. (2005). *Principles of nutritional assessment*. 2nd Edition. New York: Oxford University Press; 149-96.
- Huszar, J., & Payne, C. (2013). miR-146a Influences energy metabolism. *Cell Differentiation and Innate Immunity Metabolomics*, 3(1), 119.
- Imayama, I., Ulrich, C. M., Alfano, C. M., Wang, C., Xiao, L., Wener, M. H., ... & Tiernan, A. M. (2012). Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women. *Cancer Research*, 72(9), 2314-26.
- Improta Caria, A. C., Nonaka, C. K. V., Pereira, C. S., Soares, M. B. P., Macambira, S. G., & Souza, B. S. d. (2018). Exercise training-induced changes in micrnas. beneficial regulatory effects in hypertension, type 2 diabetes, and obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3608.
- Johnstone, A. (2015). Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend? *International Journal of Obesity*, 39, 727-733.

- Kangas, R., Tormakangas, T., Heinonen, A., Alen, M., Suominen, H., Kovanen, V., ... & Korhonen, M. T. (2017). Declining physical performance associates with serum FasL, miR-21, and miR-146a in aging. *Sprinters BioMed Research International*, 2017, 1-14.
- Kiyosawa, N., Watanabe, K., Toyama, K., & Ishizuka, H. (2019). Circulating miRNA signature as a potential biomarker for the prediction of analgesic efficacy of hydromorphone. *Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1665.
- Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., Beguinot, F., & Miele, C. (2019). Review adipose tissue dysfunction as determinant of obesity associated metabolic complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2358.
- Lopes, W. A., Leite, N. d., Silva, L. R., Brunelli, D. T., Gáspari, A. F., Radominski, R. B., ... & Cavaglieri, C. R. (2016). Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. *Journal of Sports Science*, 34(20), 1902.
- Mohaad zadeh, M. A., Kargarfard, M., & Nazar, A. (2019). Comparison of the effects of interval training with different diet on IL-6, TNF- α and some of metabolic indexes in obesity type 2 diabetic men. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 18(3), 156-172. [Persian]
- Nikroo, H., & Barancheshme, M. A. (2014). The comparison of effects of aerobic interval and continuous training program on maximal oxygen consumption, body mass index and body fat percentage in officer students. *Journal of Military Medicine*, 15(4), 245-251.
- Oghbaei, H., Ahmadi Asl, N., & Sheikhzadeh, F. (2017). Can regular moderate exercise lead to changes in miRNA-146a and its adapter proteins in the kidney of streptozotocin-induced diabetic male rats? *Endocrine Regulations*, 51(3), 145-52. [Persian]
- Olivieri, F., Rippo, M. R., Prattichizzo, F., Babini, L., Graciotti, L., Recchioni, R., & Procopio, A. D. (2013). Toll like receptor signaling in "inflammaging". microRNA as new players. *Immunity & Ageing*, 10(1), 11.
- Qiulian, Z., Chao, S., Yicheng, L., Chenglin, Z., Zheng, J., & Tianhui, W. (2020). Circulating microRNAs in response to exercise training in healthy adults, *Frontiers In Genetics*, 11, 256.
- Rahimi, N., Bambaiechi, E., & Reisi, J. (2017). Comparison the effect of eight weeks high intensity interval and moderate continuous trainings on pain reduction and blood levels of IL6 and TNF- α in woman with primary dysmenorrhea. *Research in Medicine*, 41(4), 258-268. [Persian]
- Rajabi, H., & Gaeini, A. A. (2004). *Physical Fitness*. 2th Edition. Tehran: Samt. 68-107. [Persian]
- Reed, J. L., De Souza, M. J., & Williams, N. I. (2010). Effects of exercise combined with caloric restriction on inflammatory cytokines. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 35(5), 573-82.
- Russo, A., Bartolini, D., Mensà, E., Torquato, P., Albertini, M. C., Olivieri, F., ... & Galli, F. (2018). Physical activity modulates the overexpression of the inflammatory miR-146a-5p in obese patients. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 70(10), 1012-1022.
- Sapp, R. M., & Hagberg, J. M. (2019). Circulating microRNAs: advances in exercise physiology. *Current Opinion Physiology*, 10, 1-9.

- Sawada, S., Kon, M., Wada, S., Ushida, T., Suzuki, K., & Akimoto, T. (2013). Profiling of circulating microRNAs after a bout of acute resistance exercise in humans. *PloS One*, 8(7), e70823.
- Siahkouhian, M., & Khodadadi, D. (2013). The effect of high intensity interval training and moretete-intensity continuous training on aerobic and anaerobic indices in athlete boys. *Sports Physiology (Research on Sport Science)*, 5(18), 39. [Persian]
- Silva, A. D. S., & da Mota, M. P. G. (2014). Effects of physical activity and training programs on plasma homocysteine levels: a systematic review. *Amino Acids*, 46(8), 1795-1804.
- Sirotkin, A. V., Ovcharenko, D., Grossmann, R., Lauková, M., & Mlyncek, M. (2009). Identification of MicroRNAs controlling human ovarian cell steroidogenesis via a genome-scale screen. *Journal of Cellular Physiology*, 219(2), 415-420.
- Sharifzadeh, S., & Keshavarz, Z. (2015). Diagnostic value of cell free fetal DNA for detection of fetal abnormalities. *Journal of Laboratory and Diagnosis*. 12(47), 8-22. [Persian]
- Varady, K. A. (2011). Intermittent versus daily calorie restriction: Which diet regimen is more effective for weight loss? *Obesity Reviws*, 12(7), 593-601.
- Verit, F. F., Yildiz Zeyrek, F., Zebitay, A. G., & Akyol, H. (2017). Cardiovascular risk may be increased in womenwith unexplained infertility. *Clinical and Exprimental Reproductive Medicine*, 44(1), 28-32.
- Yamaner, F., Bayraktaroglu, T., Atmaca, H., Ziyagil, M. A., & Tamer, K. (2010). Serum leptin, lipoprotein levels, and glucose homeostasis between national wrestlers and sedentary males. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 40(3), 471-477.