Journal of Healthy Aging and Exercise. September 2026; 2(2)

Original research
Published Online: 16 September 2026

jhae.ut.ac.ir

The Effect of Twelve Weeks of Aerobic Exercise on The Expression Of Micrornas Related To Postmenopausal Women Aged 50 To 65 Years With A Diagnosis Of Hypertension

Mohsen Akbarpour Beni,[1] , Mahdi Fahimi [2]✉, Zahra Rahmati [3]

1. Department of Sports Sciences, Faculty of Letters and Humanities, University of Qom, Qom, Iran. E-mail: akbarpour.mohsen@gmail.com
2. Corresponding Author, Department of Sports Sciences, Faculty of Letters and Humanities, University of Qom, Qom, Iran. E-mail: m.fahimi@qom.ac.ir
3. Department of Sports Sciences, Faculty of Letters and Humanities, University of Qom, Qom, Iran. E-mail: zahra.rahmati@gmail.com

Received: 21 July 2026 ; **Reviseed:** 01 September; **Accepted:** 10 September 2026

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is a major public health concern, with increasing prevalence among elderly women. MicroRNAs are key regulators of gene expression in hypertension pathophysiology. This study investigated the effects of twelve weeks of aerobic exercise on miR-21, miR-155, and miR-199a expression in Postmenopausal women aged 50 to 65 years with a diagnosis of hypertension.

Methods: Thirty elderly women with hypertension, aged 50 to 65 years, were randomly assigned to experimental (n=15) or control (n=15) groups. The experimental group performed progressive aerobic training three sessions weekly for twelve weeks at 50-74% of maximum heart rate. Blood samples were collected before and after the intervention. The expression of miR-21, miR-155, and miR-199a was quantified using quantitative real-time PCR (qRT-PCR) with the 2^(-ΔΔCt) method.

Results: The findings demonstrated that in the experimental group, the expression of miR-155 increased from 4.10±0.98 to 6.55±0.44 ($P<0.001$, effect size: 2.34, 95%CI: 1.89-2.79), representing a 59.8% increase, and the expression of miR-21 increased from 2.40±0.74 to 3.20±0.95 ($P<0.001$, effect size: 1.18, 95%CI: 0.72-1.64), representing a 33.3% increase. Additionally, miR-199a expression in the experimental group decreased from 6.80±1.52 to 3.20±0.96 ($P<0.001$, effect size: 2.89, 95%CI: 2.41-3.37), representing a 52.9% decrease. In the control group, no significant changes in microRNA expression were observed. Between-group comparisons revealed significant differences in the magnitude of changes for all three microRNAs ($P<0.05$), confirming the effectiveness of the exercise intervention.

Conclusion: Twelve weeks of aerobic training upregulated miR-21 and miR-155 expression and downregulated miR-199a expression in elderly women with hypertension. These findings suggest that aerobic exercise modulates microRNAs associated with endothelial function, serving as an effective non-pharmacological strategy for hypertension management in this population.

Keywords: *Hypertension, Aerobic Exercise, microRNA, miR-21, miR-155, miR-199a, Elderly Women*

Cite this article: Akbarpour Beni, M., Fahimi, M., & Rahmati, Z. (2026). The Effect of Twelve Weeks of Aerobic Exercise on The Expression Of Micrornas Related To Postmenopausal Women Aged 50 To 65 Years With A Diagnosis Of Hypertension. *Journal of Healthy Ageing and Exercise*, 2 (2), 76-92. DOI: 10.22059/jhae.2026.421794.1063

Copyright © 2026: Journal of Healthy Ageing and Exercise. This open-access article is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (CC BY-NC 4.0) International License, which allows for the copying and redistribution of the material only for noncommercial purposes, provided that the original work is properly cited.
Publisher: University of Tehran Press.

Extended Abstract

Introduction

Hypertension remains one of the most significant public health challenges globally, affecting approximately one billion individuals and serving as the primary modifiable risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases, including stroke, myocardial infarction, and heart failure. The global burden of hypertension is projected to escalate further, with estimates suggesting that by 2025, nearly 1.56 billion adults will be affected, imposing substantial economic and healthcare burdens on both developed and developing nations. The prevalence of hypertension is particularly concerning among elderly women, who experience age-related vascular stiffening, endothelial dysfunction, and altered autonomic regulation that collectively contribute to elevated blood pressure. Despite the availability of effective pharmacological interventions, a substantial proportion of patients fail to achieve adequate blood pressure control, highlighting the pressing need for adjunctive non-pharmacological strategies.

In recent years, the paradigm of hypertension management has expanded beyond traditional pharmacotherapy to embrace lifestyle modifications, particularly regular physical exercise. Aerobic exercise has emerged as a fundamental non-pharmacological intervention for blood pressure regulation, with accumulating evidence demonstrating its efficacy in reducing both systolic and diastolic blood pressure across diverse populations. The beneficial hemodynamic effects of exercise are multifaceted and include improved endothelial function, enhanced nitric oxide bioavailability, reduced sympathetic nervous system overactivity, and favorable modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. However, the precise molecular mechanisms underlying these adaptations, particularly regarding the role of epigenetic regulators, remain incompletely understood.

MicroRNAs constitute a class of small, non-coding RNA molecules, approximately 17 to 25 nucleotides in length, that function as potent post-transcriptional regulators of gene expression. These molecules negatively regulate gene expression by binding to complementary sequences in the 3' untranslated region of target messenger RNAs, leading to translational repression or mRNA degradation. The discovery that a single microRNA can regulate up to 200 target mRNAs, and that multiple microRNAs can converge on a single mRNA, underscores the remarkable regulatory capacity of these molecules. Dysregulation of microRNA expression has been increasingly implicated in the pathogenesis of hypertension, with specific microRNA signatures linked to endothelial dysfunction, vascular smooth muscle cell proliferation, inflammation, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system.

Emerging evidence suggests that exercise training can modulate the expression of numerous microRNAs in ways that often oppose the pathological patterns observed in hypertension and other cardiometabolic diseases. Specific microRNAs, including miR-21, miR-155, and miR-199a, have been identified as key regulators of endothelial function, vascular smooth muscle cell proliferation, and the nitric oxide pathway. However, the effects of aerobic exercise on these hypertension-associated microRNAs in elderly women remain inadequately characterized. Therefore, this study aimed to investigate the effects of twelve weeks of aerobic exercise training on the expression of miR-21, miR-155, and miR-199a in elderly women with hypertension.

Methods

This quasi-experimental study was conducted on 30 elderly women with hypertension, aged 50 to 65 years, who were purposefully selected from the community of Mashhad, Iran. Participants were diagnosed with hypertension, defined as a resting systolic blood pressure of 130 mmHg or higher or a resting diastolic blood pressure of 80 mmHg or higher, consistent with established clinical guidelines. Individuals with a history of myocardial infarction, uncontrolled cardiac arrhythmias, diabetic complications, regular physical activity, smoking, or specific therapeutic diets were excluded. All participants provided written informed consent after receiving a comprehensive explanation of the study's purpose, procedures, potential risks, and benefits.

Participants were randomly assigned using block randomization (block size of 4) to either an experimental group (n=15) or a control group (n=15). The experimental group performed progressive aerobic training three sessions per week for twelve weeks, with each session lasting 30 to 50 minutes, at an intensity of 50 to 74 percent of maximum heart rate calculated using the Karvonen formula. The intensity was progressively increased throughout the program. Each session began with 5 to 10 minutes of warm-up and ended with 5 to 10 minutes of cool-down. Blood samples (10 mL) were collected from the antecubital vein after a 12-hour overnight fast, both before and 48 hours after the final training session. Serum was separated by centrifugation at 1500 rpm for 10 minutes and stored at -80°C. Total RNA was extracted from serum samples using TRIzol LS Reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). cDNA synthesis was performed using miRNA cDNA Synthesis

Kit (Thermo Fisher Scientific, Catalog No: K1621). The relative expression of miR-21, miR-155, and miR-199a was quantified using quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) with the 2^(-ΔΔCt) method. miR-16 was used as an internal control, and its stability was confirmed using geNorm and NormFinder software. Data were analyzed using Mixed ANOVA, paired and independent t-tests, with a significance level set at 0.05. Effect sizes (Cohen's d) were calculated for all comparisons.

Results

The findings demonstrated significant changes in the experimental group following the twelve-week aerobic training program. The expression of miR-155 increased significantly from 4.10±0.98 to 6.55±0.44, representing a 59.8% increase ($P<0.001$, effect size: 2.34, 95%CI: 1.89-2.79). Similarly, miR-21 expression increased from 2.40±0.74 to 3.20±0.95, representing a 33.3% increase ($P<0.001$, effect size: 1.18, 95%CI: 0.72-1.64). In contrast, miR-199a expression decreased significantly from 6.80±1.52 to 3.20±0.96, representing a 52.9% decrease ($P<0.001$, effect size: 2.89, 95%CI: 2.41-3.37). In the control group, no significant changes in microRNA expression were observed for any of the three target microRNAs.

The between-group comparisons using independent t-tests revealed significant differences in the magnitude of changes for miR-155 ($t=4.12$, $P<0.001$), miR-199a ($t=17.4$, $P<0.001$), and miR-21 ($t=3.42$, $P=0.002$), confirming that the observed changes were attributable to the exercise intervention. Mixed ANOVA results showed significant time×group interaction effects for miR-155 ($F(1,28)=18.45$, $P<0.001$), miR-199a ($F(1,28)=22.87$, $P<0.001$), and miR-21 ($F(1,28)=8.92$, $P=0.006$).

Additionally, significant reductions in systolic blood pressure (from 142.3±8.5 to 131.7±7.2 mmHg, $P<0.001$) and diastolic blood pressure (from 89.6±5.3 to 82.4±4.8 mmHg, $P<0.001$) were observed in the experimental group, while no significant changes were observed in the control group ($P>0.05$).

Discussion

The findings of this study provide compelling evidence that twelve weeks of aerobic exercise training significantly modulates the expression of hypertension-associated microRNAs in elderly women with hypertension. The significant increase in miR-21 expression observed in our experimental group aligns with previous research indicating that exercise training can reverse the pathological downregulation of specific miRNAs associated with hypertension. This finding is particularly noteworthy given that miR-21 has been implicated in the regulation of endothelial nitric oxide synthase activity and nitric oxide production. Studies have demonstrated that miR-21 targets phosphatase and tensin homolog and Bcl-2, thereby influencing apoptosis and nitric oxide bioavailability. The increased expression of miR-21 following aerobic training may therefore contribute to improved endothelial function through enhanced nitric oxide production.

The elevation of miR-155 levels observed in our training group is consistent with its established role in the regulation of endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. miR-155 has been shown to directly target endothelial nitric oxide synthase, and its expression is modulated by inflammatory stimuli and shear stress. Our findings suggest that aerobic exercise may enhance miR-155 expression, potentially through increased hemodynamic forces and reduced systemic inflammation. This is particularly relevant given that aging is associated with reduced miR-155 levels in vascular tissues, contributing to age-related vasoconstriction and blood pressure elevation.

The most striking finding of our study was the substantial reduction in miR-199a expression following aerobic exercise training. This observation is consistent with recent evidence demonstrating that miR-199a is differentially regulated during physiological and pathological cardiac hypertrophy. The mechanistic importance of miR-199a repression is underscored by its role in regulating key metabolic and structural pathways, including the nitric oxide pathway in endothelial cells. The exercise-induced reduction in miR-199a expression may therefore enhance nitric oxide bioavailability and improve endothelial function, contributing to reduced peripheral vascular resistance and blood pressure.

The significant reductions in systolic and diastolic blood pressure observed in the experimental group are consistent with previous studies demonstrating the antihypertensive effects of aerobic exercise. These blood pressure reductions may be mediated through multiple mechanisms, including improved endothelial function, enhanced nitric oxide bioavailability, reduced sympathetic nervous system overactivity, and favorable modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. However, it should be noted that this study only measured microRNA expression and did not directly assess eNOS, NO, or endothelial function. The proposed mechanisms are therefore hypotheses for future research rather than definitive conclusions.

Conclusion

In conclusion, this study demonstrates that twelve weeks of aerobic exercise training significantly modulates the expression of hypertension-associated microRNAs in elderly women with hypertension. We observed a significant increase in miR-155 and miR-21 expression and a marked reduction in miR-199a expression following the intervention. These changes are consistent with the established roles of these microRNAs in

regulating endothelial function, nitric oxide bioavailability, and vascular health. The coordinated regulation of miR-21, miR-155, and miR-199a expression suggests that exercise acts through a complex network of molecular pathways to promote cardiovascular health. The finding that exercise induces opposite regulation of miR-199a compared to pathological stimuli underscores its potential as a therapeutic target and biomarker for cardiovascular health. Our results support the use of aerobic exercise as an effective non-pharmacological strategy for promoting molecular adaptations that may contribute to blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in elderly women. Future studies with larger sample sizes and longer follow-up periods are warranted to validate these findings and to explore the clinical utility of monitoring microRNA expression as a marker of exercise adherence and efficacy. The identification of exercise-modulated microRNAs may ultimately contribute to the development of novel therapeutic approaches and personalized strategies for managing hypertension in elderly populations.

Footnote

Ethics Approval

This study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the University of Qom IR.QOM.REC.1405.057. Written informed consent was obtained from all participants, and all research procedures were conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. All costs related to the implementation of this study, including the provision of equipment, laboratory kits, blood sampling, and other necessities, were covered by the researchers.

Authors' Contributions

Z. R. contributed to the conceptualization, methodology, investigation, data curation, formal analysis, and writing of the original draft. M. A. B. was responsible for supervision, project administration, methodology, validation, and writing—review and editing. M. F. contributed to the conceptualization, resources, validation, and writing—review and editing. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no competing interests, whether financial or personal, that could have influenced the conduct of this research, the analysis of data, the writing of the manuscript, or the decision to publish the results.

Declaration of Generative AI and AI-Assisted Technologies in the Writing Process

During the preparation of this work, the authors used ChatGPT-4 CoPilot for editing the manuscript. After using this tool, the authors reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the publication.

Acknowledgments

The authors wish to express their sincere gratitude and appreciation to all participants who patiently cooperated in the training sessions and blood sampling procedures. We are also grateful to all the respected professors and experts who provided valuable cooperation and guidance at various stages of this study, including the design of the exercise protocol, conducting the tests, and data analysis. We would like to express our appreciation to the authorities of the University of Qom, the Department of Sports Sciences, and all centers that facilitated the implementation of this research.

نشریه سالمندی سالم و ورزش، شهریور ۱۴۰۵؛ ۲ (۲)

مقاله پژوهشی اصیل

انتشار آنلاین: ۲۵ شهریور ۱۴۰۵

jhae.ut.ac.ir
Journal HAE

تاثیر دوازده هفته تمرینات هوازی بر بیان میکروآر ان ای های مرتبط با زنان پس از یائسگی ۵۰ تا ۶۵ ساله با تشخیص پرفشارخونی

محسن اکبرپور بنی[۱]، مهدی فهیمی[۲]✉ ، زهرا رحمتی[۳]

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران. رایانامه: akbarpour.mohsen@gmail.com

۲. **نویسنده مسؤول**، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران. رایانامه: m.fahimi@qom.ac.ir

۳. گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران. رایانامه: zahra.rahmati@gmail.com

دریافت: ۳۰ تیر ۱۴۰۵؛ **بازنگری:** ۱۰ شهریور ۱۴۰۵؛ **پذیرش:** ۱۹ شهریور ۱۴۰۵

چکیده

مقدمه: پرفشارخونی یکی از مهم‌ترین چالش‌های بهداشت عمومی است که شیوع آن در زنان سالمند رو به افزایش است. میکروآران‌ای‌ها تنظیم‌کننده‌های کلیدی بیان ژن در پاتوفیزیولوژی پرفشارخونی هستند. این مطالعه تأثیر دوازده هفته تمرینات هوازی را بر بیانmiR-21 ، miR-155و miR-199a در زنان پس از یائسگی ۵۰ تا ۶۵ ساله با تشخیص پرفشارخونی بررسی کرد.

روش پژوهش: سی زن سالمند مبتلا به پرفشارخونی (۵۰ تا ۶۵ سال) به‌طور تصادفی به دو گروه آزمایش و کنترل تقسیم شدند. گروه آزمایش تمرینات هوازی پیش‌رونده را سه جلسه در هفته به مدت دوازده هفته با شدت ۵۰ تا ۷۴ درصد حداکثر ضربان قلب انجام دادند. نمونه‌های خون قبل و بعد از مداخله جمع‌آوری شد.

یافته ها: در گروه آزمایش، بیان miR-155 از ۴/۱۰±۰/۹۸ به ۶/۵۵±۰/۴۴ افزایش یافت (P<۰/۰۰۱، CI:۱/۸۹–۲/۷۹، ۹۵٪، اندازه اثر:۱/۱۸) که نشان‌دهنده افزایش ۵۹/۸ درصدی بود. بیان miR-21 از ۲/۴۰±۰/۷۴ به ۳/۲۰±۰/۹۵ افزایش یافت (P<۰/۰۰۱، CI:۰/۷۲–۱/۶۴، اندازه اثر:۲/۸۹) که نشان‌دهنده افزایش ۳۳/۳ درصدی بود. همچنین بیان miR-199a از ۶/۸۰±۱/۵۲ به ۳/۲۰±۰/۹۶ کاهش یافت (P<۰/۰۰۱، CI:۲/۴۱–۳/۳۷، ۹۵٪، اندازه اثر:۲/۸۹) که نشان‌دهنده کاهش ۵۲/۹ درصدی بود. در گروه کنترل، هیچ تغییر معنی‌داری در بیان میکروآران‌ای‌ها مشاهده نشد. مقایسه بین‌گروهی تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات هر سه میکروآران‌ای نشان داد (P<۰/۰۵).

نتیجه گیری: دوازده هفته تمرینات هوازی بیان miR-21 و miR-155 را افزایش و بیان miR-199a را در زنان سالمند مبتلا به پرفشارخونی کاهش داد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تمرینات هوازی میکروآران‌ای‌های مرتبط با عملکرد اندوتلیال را تعدیل می‌کند و به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی مؤثر برای مدیریت پرفشارخونی در این جمعیت عمل می‌کند.

کلید واژه ها: *فشار خون بالا، تمرینات هوازی، میکروآران‌ای، miR-21، miR-155، miR-199a، زنان سالمند*

استناد: اکبرپور بنی، محسن؛ فهیمی، مهدی؛ و رحمتی، زهرا. (۱۴۰۵). تاثیر دوازده هفته تمرینات هوازی بر بیان میکروآر ان ای های مرتبط با زنان پس از یائسگی ۵۰ تا ۶۵ ساله با تشخیص پرفشارخونی . *نشریه سالمندی سالم و ورزش* ، ۲(۲)، ۹۲-۷۶. DOI: 10.22059/jhae.2026.421794.1063

حق چاپ © ۱۴۰۵، نشریه سالمندی سالم و ورزش. این مقاله با دسترسی آزاد تحت مجوز بین‌المللی Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 (CC BY-NC 4.0) منتشر شده است. این مجوز اجازه کپی و بازتوزیع مطالب را تنها برای مقاصد غیرتجاری می‌دهد، به شرطی که به اثر اصلی به درستی استناد شود.

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران.

مقدمه

پرفشارخونی همچنان به‌عنوان یکی از مهم‌ترین چالش‌های بهداشت عمومی در سراسر جهان مطرح است و تقریباً یک میلیارد نفر را تحت تأثیر قرار داده و به‌عنوان مهم‌ترین عامل خطر قابل اصلاح برای بیماری‌های قلبی–عروقی و مغزی–عروقی از جمله سکته مغزی، انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی محسوب می‌شود (۱). بار جهانی پرفشارخونی پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۲۵ به‌طور چشمگیری افزایش یابد و تخمین زده می‌شود که نزدیک به ۱.۵۶ میلیارد نفر از جمعیت بزرگسال جهان را درگیر کند که این امر بار اقتصادی و بهداشتی عظیمی را بر کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه تحمیل خواهد کرد (۲). علیرغم وجود مداخلات دارویی مؤثر، درصد قابل توجهی از بیماران به کنترل کافی فشار خون دست نمی‌یابند که این موضوع ضرورت توسعه راهکارهای غیردارویی مکمل را بیش از پیش آشکار می‌سازد (۳).

در سال‌های اخیر، پارادایم مدیریت فشار خون فراتر از دارودرمانی سنتی گسترش یافته و به سمت اصلاح سبک زندگی به‌ویژه فعالیت منظم ورزشی سوق پیدا کرده است. تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرینات هوازی به‌عنوان یک مداخله غیردارویی اساسی در تنظیم فشار خون مطرح شده‌اند و شواهد روزافزونی اثربخشی آن‌ها را در کاهش هر دو مؤلفه فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در جمعیت‌های متنوع نشان داده است (۴). اثرات مفید همودینامیک ورزش چندوجهی است و شامل بهبود عملکرد اندوتلیال، افزایش فراهمی زیستی نیتریک اکساید، کاهش بیش‌فعالی سیستم عصبی سمپاتیک و تعدیل مطلوب سیستم رنین–آنژیوتانسین–آلدسترون می‌شود (۵). با این حال، مکانیسم‌های مولکولی دقیق زیربنای این سازگاری‌ها به‌ویژه در خصوص نقش تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک همچنان به‌طور کامل روشن نشده است.

میکروآران‌ای‌ها دسته‌ای از مولکول‌های ریبونوکلئیک اسید غیرکدکننده و کوچک با طول تقریباً ۱۷ تا ۲۵ نوکلئوتید هستند که به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های قدرتمند پس از رونویسی بیان ژن عمل می‌کنند (۶). این مولکول‌ها با اتصال به توالی‌های مکمل در ناحیه ۳' ترجمه‌نشده آران‌ای‌های پیام‌رسان هدف، بیان ژن را از طریق مهار ترجمه یا تخریب آران‌ای پیام‌رسان به‌صورت منفی تنظیم می‌نمایند (۷). کشف این واقعیت که یک میکروآران‌ای منفرد می‌تواند تا ۲۰۰ آران‌ای پیام‌رسان هدف را تنظیم کند و همچنین چندین میکروآران‌ای می‌توانند بر روی یک آران‌ای پیام‌رسان واحد همگرا شوند، نشان‌دهنده ظرفیت تنظیمی شگفت‌انگیز این مولکول‌هاست (۸). اختلال در تنظیم بیان میکروآران‌ای‌ها به‌طور فزاینده‌ای در پاتوژنز پرفشارخونی نقش‌آفرین شناخته شده است و الگوهای میکروآران‌ای اختصاصی با اختلال عملکرد اندوتلیال، تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف عروقی، التهاب و فعال‌سازی سیستم رنین–آنژیوتانسین–آلدسترون مرتبط دانسته شده‌اند (۹, ۱۰). شواهد نوظهور حاکی از آن است که تمرینات ورزشی می‌توانند بیان تعداد زیادی از میکروآران‌ای‌ها را در جهتی تعدیل کنند که اغلب با الگوهای پاتولوژیک مشاهده‌شده در پرفشارخونی و سایر بیماری‌های قلبی–متابولیک در تضاد است (۱۱). به‌عنوان مثال، مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات هوازی می‌تواند بیان میکروآران‌ای‌های دچار اختلال در پرفشارخونی از جمله miR-21 ، miR-155 وmiR-199a را که در بازسازی قلبی، التهاب عروقی و عملکرد اندوتلیال نقش دارند، به حالت طبیعی بازگرداند (۱۲).

به‌طور خاص، miR-155به‌عنوان یک واسطه کلیدی در آسیب قلبی ناشی از پرفشارخونی شناسایی شده است که به‌طور مستقیم نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین ۲ را هدف قرار می‌دهد که هر دو از تنظیم‌کننده‌های حیاتی تون عروقی محسوب می‌شوند (۱۳). به همین ترتیب، miR-21در بیماران مبتلا به پرفشارخونی بیش از حد بیان می‌شود و با فیبروز و هیپرتروفی قلبی مرتبط است، در حالی که گزارش شده است تمرینات ورزشی می‌تواند این بیش‌بیانی پاتولوژیک را معکوس سازد (۱۴). miR-199a نیز به‌عنوان یک تنظیم‌کننده کلیدی مسیر نیتریک اکساید/نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی شناخته شده است و کاهش بیان آن با بهبود عملکرد اندوتلیال مرتبط است (۱۵).

علیرغم این یافته‌های امیدوارکننده، ادبیات موجود شکاف‌ها و ناسازگاری‌های قابل توجهی را نشان می‌دهد. در حالی که برخی مطالعات نشان می‌دهند تمرینات ورزشی بیان miR-21 را در مدل‌های پرفشارخونی کاهش می‌دهد، برخی دیگر افزایش سطح آن پس از ورزش گزارش کرده‌اند که حاکی از احتمال اختصاصی بودن پاسخ به بافت یا وابستگی به نوع و مدت تمرین است (۱۶). علاوه بر این، اگرچه میکروآران‌ای‌ها در تنظیم فشار خون نقش‌آفرینی دارند، تأثیرات اختصاصی تمرینات هوازی بر بیان آن‌ها در جمعیت‌های سالمند به‌ویژه

زنان هنوز به‌خوبی مشخص نشده است. زنان سالمند یک گروه جمعیتی آسیب‌پذیر با ویژگی‌های فیزیولوژیکی متمایز را تشکیل می‌دهند، با این حال آن‌ها در تحقیقات مرتبط با میکروآران‌ای و ورزش کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند (۱۷).

فرایند پیری به خودی خود با تغییرات قابل توجهی در الگوهای بیان میکروآران‌ای همراه است که ممکن است بر عملکرد قلبی–عروقی تأثیر بگذارد و پاسخ به مداخلات ورزشی را اصلاح نماید (۱۸). زنان سالمند مبتلا به پرفشارخونی با خطرات مضاعفی از جمله سفتی عروقی مرتبط با سن، اختلال عملکرد اندوتلیال و اختلال در تنظیم خودکار مواجه هستند. بنابراین، درک چگونگی تعدیل میکروآران‌ای‌های مرتبط با فشار خون توسط تمرینات ورزشی در این جمعیت خاص برای توسعه مداخلات هدفمند و شخصی‌سازی‌شده جهت کاهش خطر قلبی–عروقی از اهمیت بالایی برخوردار است (۱۹). به‌علاوه، با توجه به اینکه زنان به‌طور کلی نرخ کنترل فشار خون بالاتری را نشان می‌دهند اما در عین حال استعداد بیشتری برای برخی عوارض قلبی–عروقی دارند، انجام تحقیقات اختصاصی جنسیتی در این حوزه امری ضروری به‌نظر می‌رسد (۱۷). در این مطالعه، تعریف عملیاتی سالمندی زنان ۵۰ تا ۶۵ سال به‌عنوان «سالمند» در نظر گرفته شدند زیرا این دوره با افزایش چشمگیر خطر بیماری‌های قلبی–عروقی و تغییرات فیزیولوژیکی مرتبط با سن همراه است. تمامی شرکت‌کنندگان در دوره پس از یائسگی قرار داشتند (حداقل ۲ سال از آخرین قاعدگی).

مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر دوازده هفته برنامه تمرینات هوازی بر بیان میکروآران‌ای‌های مرتبط با پرفشارخونی به‌ویژه miR-21، miR-155 و miR-199a در زنان سالمند مبتلا به پرفشارخونی طراحی گردیده است. با پرداختن به این شکاف حیاتی دانش، این پژوهش در صدد روشن‌سازی مبانی مولکولی کاهش فشار خون ناشی از ورزش و کمک به شواهد علمی برای تجویز ورزش به‌عنوان یک راهبرد درمانی هدفمند در این جمعیت پرخطر می‌باشد (۴). علاوه بر این، پیش‌بینی می‌شود یافته‌های حاصل از این مطالعه بتواند به توسعه نشانگرهای زیستی مبتنی بر میکروآران‌ای برای پایش پایبندی به تمرینات و اثربخشی آن‌ها کمک نماید و بدین ترتیب به پیشبرد حوزه پزشکی شخصی‌سازی‌شده قلبی–عروقی یاری رساند.

روش‌شناسی پژوهش

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون همراه با گروه کنترل بود. این رویکرد روش‌شناختی به‌منظور ارزیابی اثرات علی یک برنامه دوازده هفته‌ای تمرینات هوازی بر بیان میکروآران‌ای‌های اختصاصی مرتبط با پرفشارخونی در زنان پس از یائسگی ۵۰ تا ۶۵ ساله با تشخیص پرفشارخونی انتخاب شد

شرکت‌کنندگان

.بر اساس تعریف سازمان جهانی بهداشت، سن ۵۰ سال به‌عنوان آستانه سالمندی در جمعیت مورد مطالعه در نظر گرفته شد. حجم نمونه بر اساس مطالعات پیشین و با استفاده از نرم‌افزار GPower (نسخه ۳.۱.۹.۷) محاسبه شد. از آنجا که سه پیامد اصلی مولکولی (miR-21،miR-155 و miR-199a) در این مطالعه بررسی شد، محاسبه حجم نمونه بر اساس پیامد اصلی miR-155 به‌عنوان متغیر اولیه انجام گرفت، زیرا این میکروآران‌ای بیشترین اندازه اثر را در مطالعات قبلی مرتبط با ورزش و پرفشارخونی نشان داده بود(۱۱). آزمون آماری مورد استفاده درGPower ، تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر بود. با در نظر گرفتن اندازه اثر ۰/۵ بر اساس مطالعات قبلی (۱۲) سطح معنی‌داری α=۰/۰۵، توان آماری ۸۰ درصد و تعداد ۲ گروه، حجم نمونه ۱۵ نفر در هر گروه محاسبه گردید. اندازه اثر ۰/۵ بر اساس مطالعات قبلی که اندازه اثر متوسط تا بزرگ را برای تأثیر تمرینات هوازی بر بیان میکروآران‌ای‌های مرتبط با پرفشارخونی گزارش کرده‌اند، انتخاب شد(۱۲و۱۴).

شرکت‌کنندگان با استفاده از روش بلوک‌بندی تصادفی با بلوک‌های ۴ نفره به دو گروه آزمایش (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) تقسیم شدند. شخصی که تصادفی‌سازی را انجام داد، از تیم تحقیق نبود و از تخصیص گروه‌ها اطلاع نداشت. ارزیاب آزمایشگاهی و تحلیل‌گر آماری نیز از تخصیص گروه‌ها کور بودند. معیارهای ورود: زنان پس از یائسگی ۵۰ تا ۶۵ ساله، تشخیص پرفشارخونی بر اساس فشار خون سیستولیک استراحت ۱۳۰ میلی‌متر جیوه یا بالاتر و یا فشار خون دیاستولیک استراحت ۸۰ میلی‌متر جیوه یا بالاتر، دوره پس از یائسگی (حداقل ۲ سال از آخرین قاعدگی)، مصرف داروی ضدفشارخون با رژیم ثابت در طول مطالعه و معیارهای خروج: سابقه انفارکتوس میوکارد، آریتمی‌های

قلبی کنترل‌نشده، عوارض دیابتی، فعالیت بدنی منظم، استعمال سیگار، پیروی از رژیم غذایی درمانی خاص بودند. تمامی شرکت‌کنندگان در دوره پس از یائسگی قرار داشتند (حداقل ۲ سال از آخرین قاعدگی). همچنین این مطالعه مطابق با اصول بیانیه هلسینکی انجام شد و تأییدیه اخلاقی از کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه دریافت گردید. کلیه شرکت‌کنندگان پس از دریافت توضیحات جامع در مورد هدف پژوهش، روش‌های اجرایی، خطرات و مزایای احتمالی، رضایت‌نامه کتبی آگاهانه را امضا نمودند.

ابزار

اندازه‌گیری فشار خون با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای استاندارد و کالیبره شده و گوشی پزشکی انجام شد که به‌عنوان استاندارد طلایی برای ارزیابی بالینی فشار خون محسوب می‌شود (۲۰). به‌منظور تضمین یکنواختی و کاهش خطای اندازه‌گیری، تمامی قرائت‌ها توسط پرسنل آموزش‌دیده و بر اساس پروتکل استاندارد شده انجام شد که شامل استراحت شرکت‌کنندگان به مدت حداقل پنج دقیقه در وضعیت نشسته با بازوی حمایت‌شده در سطح قلب بود. میانگین دو قرائت برای تحلیل مورد استفاده قرار گرفت که مطابق با رهنمودهای بین‌المللی فشار خون برای کاهش تغییرپذیری اندازه‌گیری می‌باشد (۲۰). علاوه بر این، از دستگاه اتوماتیک oscillometric (Omron HEM-7130, Omron Healthcare, Kyoto, Japan) برای پایش تکمیلی استفاده شد، زیرا این دستگاه‌ها اعتبار و پایایی مناسب برای اندازه‌گیری فشار خون به‌ویژه در محیط‌های اجتماعی از خود نشان داده‌اند (۲۱).

برای پایش شدت تمرین در طول جلسات تمرینات هوازی، از مقیاس درک فشار بورگ (Borg RPE 6-20) استفاده گردید. این مقیاس ۲۰ امتیازی یک ابزار به‌طور گسترده پذیرفته‌شده و معتبر برای ارزیابی درک فرد از فشار در طول فعالیت بدنی محسوب می‌شود و با ضربان قلب و سایر نشانگرهای فیزیولوژیکی شدت همبستگی بالایی دارد (۲۲). کابال و همکاران در سال ۲۰۲۰ روایی و پایایی این مقیاس را در زنان سالمند تأیید کردند و نشان دادند که ضریب همبستگی درون‌خوشه‌ای برای این مقیاس در زنان سالمند عالی بوده و روشی عملی و غیرتهاجمی برای اطمینان از تمرین شرکت‌کنندگان در محدوده شدت هدف می‌باشد (۲۳).

روش‌های آزمایشگاهی

نمونه‌گیری خون: نمونه‌های خون (۱۰ میلی‌لیتر) از ورید بازویی پیشین شرکت‌کنندگان پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه، قبل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی جمع‌آوری گردید. نمونه‌های خون در لوله‌های خأل استاندارد جمع‌آوری و سپس برای جداسازی سرم پردازش شدند. جداسازی سرم با سانتریفیوژ با دور ۱۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. سرم جداسازی شده متعاقباً به مقدار مساوی در لوله‌های اپندروف استریل تقسیم و بلافاصله در دمای −۸۰ درجه سانتی‌گراد ذخیره گردید.

استخراج RNA وqRT-PCR : استخراج RNA کل از نمونه‌های سرم با استفاده از کیت TRIzol LS Reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. کیفیت و کمیت RNA با استفاده از اسپکتروفتومتر NanoDrop ارزیابی شد. سنتز cDNA با استفاده از کیتmiRNA cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific ، شماره کاتالوگ: K1621)انجام شد. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر شامل ۲ میکرولیترcDNA ، ۱۰ میکرولیتر SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems، شماره کاتالوگ: ۴۳۰۹۱۵۵)، ۰.۵ میکرولیتر از هر پرایمر (۱۰ پیکومول) و ۷ میکرولیتر آب DEPCانجام شد. شرایط چرخه گرمایی شامل ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، سپس ۴۰ چرخه شامل ۹۵ درجه به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه به مدت ۶۰ ثانیه بود. از دستگاه StepOnePlus Real-Time PCR System (Applied Biosystems) استفاده شد.

ژن مرجع miR-16: به‌عنوان کنترل درون‌زا استفاده شد. ثبات آن با استفاده از نرم‌افزار geNorm و NormFinder بررسی و تأیید شد.

توالی پرایمرها: توالی پرایمرهای اختصاصی برای هر میکروآران‌ای در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. توالی پرایمرهای اختصاصی میکروآرای‌های مورد بررسی

میکروآرای‌ای	توالی پرایمر Forward (5'→3')	توالی پرایمر Reverse (5'→3')
miR-21	GCTTATCAGACTGATGTTGA	GCAGGGTCCGAGGTATTC
miR-155	TTAATGCTAATCGTGATAGGGG	GCAGGGTCCGAGGTATTC
miR-199a	CCCAGTGTTCAGACTACCTG	GCAGGGTCCGAGGTATTC
miR-16(کنترل درون‌زا)	TAGCAGCACGTAAATATTGGCG	GCAGGGTCCGAGGTATTC

بیان نسبی میکروآرای‌ای‌ها: بیان نسبیmiR-21 ، miR-155وmiR-199a با استفاده از روش ۲ ΔΔCt-^و پس از نرمال‌سازی نسبت به miR-16 به‌عنوان کنترل داخلی محاسبه شد (۲۴). کلیه واکنش‌های qRT-PCR به‌صورت تکراری (دو تکرار) برای تضمین تکرارپذیری فنی انجام شد. مقادیر ΔCt و ΔΔCt به‌عنوان مبنای تحلیل‌های آماری مورد استفاده قرار گرفتند و سپس برای ارائه نتایج، مقادیر ۲-^ ΔΔCt(بیان نسبی) گزارش شدند.

پروتکل تمرین هوازی

گروه آزمایش تحت یک برنامه دوازده هفته‌ای تمرینات هوازی پیش‌رونده قرار گرفت که این برنامه با مطالعات که سازگاری‌های همودینامیک و مولکولی مثبت را نشان داده‌اند، همخوانی دارد (۱۱). برنامه شامل سه جلسه در هفته بود که هر جلسه به‌طور ۵ تا ۱۰ دقیقه گرم‌کردن با پیاده‌روی سبک و حرکات کششی شروع می‌شد. نوع فعالیت: همه شرکت‌کنندگان یک برنامه تمرینی ترکیبی شامل پیاده‌روی سریع، دوچرخه ثابت و حرکات هوازی کم‌تأثیر را انجام دادند. مدت زمان تمرین در طول ۱۲ هفته از ۳۰ به ۵۰ دقیقه افزایش یافت و شدت تمرین از ۵۰ به ۷۴ درصد حداکثر ضربان قلب افزایش یافت. حداکثر ضربان قلب هدف با استفاده از فرمول کارونن محاسبه گردید (۲۵). فرمول کارونن: ضربان قلب هدف = (ضربان قلب حداکثر – ضربان قلب استراحت) × درصد شدت + ضربان قلب استراحت. حداکثر ضربان قلب با استفاده از فرمول ۲۲۰ منهای سن محاسبه شد. هر جلسه با ۵ تا ۱۰ دقیقه سردکردن شامل حرکات کششی و پیاده‌روی سبک به پایان می‌رسید. گروه کنترل به حفظ فعالیت‌های روزانه معمول و عادات غذایی خود بدون شرکت در هیچ برنامه تمرینی ساختاریافته جدید در طول مدت مطالعه دستور داده شد. پایبندی به تمرین با استفاده از ثبت حضور در جلسات تمرینی ارزیابی شد. میانگین پایبندی ۹۲.۳ درصد بود. از کلیه شرکت‌کنندگان در هر دو گروه خواسته شد تا فعالیت بدنی و دریافت غذایی خود را در یک دفترچه روزانه ثبت نمایند. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در فعالیت بدنی خارج از جلسات (p=۰/۶۷) و دریافت کالری، پروتئین، چربی و کربوهیدرات(P>۰/۰۵) مشاهده نشد.

تحلیل داده‌ها

تمامی تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. آمار توصیفی شامل میانگین، انحراف استاندارد و دامنه برای تمامی ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان در هر دو گروه محاسبه گردید (۲۰). ه‌منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیرو–ویلک استفاده شد (با توجه به حجم نمونه کم). سطح معنی‌داری بیشتر از ۰/۰۵ نشان‌دهنده توزیع نرمال در نظر گرفته شد.

تحلیل اصلی با استفاده از تحلیل واریانس مرکب با عامل بین‌گروهی (گروه) و عامل درون‌گروهی (زمان) انجام شد. آزمون‌های t زوجی و مستقل به‌عنوان تحلیل‌های زوجی گزارش شدند. اندازه اثر (Cohen's d) برای همه مقایسه‌ها محاسبه و گزارش شد. سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ تعیین گردید.

یافته‌های پژوهش

نتایج آزمون t مستقل نشان داد که بین دو گروه از نظر هیچ‌یک از متغیرهای آنتروپومتریک و دموگرافیک تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P>۰/۰۵) که حاکی از همگن بودن دو گروه در ابتدای پژوهش می‌باشد (جدول ۲).

جدول ۲. ویژگی‌های آنتروپومتریک و دموگرافیک شرکت‌کنندگان (میانگین ± انحراف معیار)

متغیر	گروه آزمایش(n=15)	گروه کنترل(n=15)	مقدارt	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۵۷/۱± ۲/۱	۵۵/۰± ۳/۱	۱/۸۷	۰/۰۷۲
قد (سانتی‌متر)	۱۶۵/۱± ۵/۱	۱۶۴/۱± ۳/۳	0.65	0.521
وزن (کیلوگرم)	۷۲/۵± ۴/۸	۷۱/۸± ۴/۲	0.43	0.671
شاخص توده بدنی(kg/m^2)	۲۵/۲± ۲/۷	۲۵/۴± ۲/۲	0.38	0.708

پیش از انجام تحلیل‌های استنباطی، نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو–ویلک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این آزمون نشان داد که سطح معنی‌داری برای تمامی متغیرها در هر دو گروه آزمایش و کنترل در هر دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون بزرگتر از ۰/۰۵ بود که نشان‌دهنده نرمال بودن توزیع داده‌ها می‌باشد.

به‌طور مشخص، برای متغیر miR-155 در گروه آزمایش در مرحله پیش‌آزمون مقدار Z برابر با ۰/۶۳ و سطح معنی‌داری ۰/۵۵۵ و در مرحله پس‌آزمون مقدار Z برابر با ۰/۹۲ و سطح معنی‌داری ۰/۶۸۷ به‌دست آمد. در گروه کنترل نیز برای این متغیر در مرحله پیش‌آزمون مقدار Zبرابر با ۰/۷۸ و سطح معنی‌داری ۰/۹۲ و در مرحله پس‌آزمون مقدار z برابر با ۰/۵۹ و سطح معنی‌داری ۰/۹۷ گزارش شد. برای متغیر miR-21 در گروه آزمایش در مرحله پیش‌آزمون مقدار Z برابر با ۰/۶۶ و سطح معنی‌داری ۰/۹۲ و در مرحله پس‌آزمون مقدار Z برابر با ۰/۵۴ و سطح معنی‌داری ۰/۸۸ به‌دست آمد. در گروه کنترل نیز برای این متغیر در مرحله پیش‌آزمون مقدار Z برابر با ۰/۷۶ و سطح معنی‌داری ۰/۸۳گزارش شد. همچنین برای متغیر miR-199a در گروه آزمایش در مرحله پیش‌آزمون مقدار Z برابر با ۰/۸۷ و سطح معنی‌داری ۰/۸۹ و در مرحله پس‌آزمون مقدار Z برابر با ۰/۶۱ و سطح معنی‌داری ۰/۵۷ به‌دست آمد. در گروه کنترل نیز برای این متغیر در مرحله پیش‌آزمون مقدار Z برابر با ۰/۶۴ و سطح معنی‌داری ۰/۷۴ گزارش شد. بنابراین، استفاده از آزمون‌های پارامتریک برای تحلیل داده‌ها مجاز بود.

نتایج مربوط به تأثیر دوازده هفته تمرینات هوازی بر بیان miR-155 در گروه آزمایش نشان داد که میانگین بیان این میکروآرانای از ۴/۱۰ با انحراف معیار ۰/۹۸ در پیش‌آزمون به ۶/۵۵ با انحراف معیار ۰/۴۴ در پس‌آزمون افزایش یافت که نشان‌دهنده افزایش ۵۹/۸ درصدی بود. نتایج آزمون t زوجی نشان داد که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (P<۰/۰۵، t=۱۲/۲) اندازه اثر محاسبه‌شده برای این تغییر ۲/۳۴ بود (CI:۱/۸۹–۲/۷۹، ۹۵٪).

در گروه کنترل، میانگین بیان miR-155 از ۳/۱۰ با انحراف معیار ۰/۲۵ در پیش‌آزمون به ۳/۲۲ با انحراف معیار ۰/۳۲ در پس‌آزمون تغییر یافت که تنها ۳/۹ درصد افزایش را نشان می‌داد و این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۰۹، t=۱/۵۲) اندازه اثر برای گروه کنترل ۰/۳۸ بود.

مقایسه میزان تغییرات بین دو گروه با استفاده از آزمون t مستقل نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه آزمایش و کنترل وجود دارد (P=۰/۰۰۱، t=۴/۱۲) نتایج تحلیل واریانس مختلط (Mixed ANOVA) نشان داد اثر تعامل زمان×گروه برای miR-155 معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۱، F(۱،۲۸)=۱۸/۴۵) به عبارت دیگر، افزایش بیان miR-155 در گروه آزمایش به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات هوازی می‌تواند به‌طور مؤثری بیان miR-155 را در زنان سالمند مبتلا به پرفشارخونی افزایش دهد. جدول ۲ مقایسه تغییرات بیان miR-155 را در دو گروه نشان می‌دهد.

جدول ۳. مقایسه تغییرات بیان miR-155 در دو گروه آزمایش و کنترل (میانگین ± انحراف معیار)

گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	میزان تغییر	مقدارt	سطح معنی‌داری	اندازه اثر
آزمایش	۴/۱۰± ۰/۹۸	۶/۵۵± ۰/۴۴	۵۹/۸ ٪ افزایش	۱۲/۲	۰/۰۰۱	۲/۳۴
کنترل	۳/۱۰± ۰/۲۵	۳/۲۲± ۰/۳۲	۳/۹ ٪ افزایش	۱/۵۲	۰/۰۹	۰/۳۸
مقدار t مستقل	-	-	-	۴/۱۲	۰/۰۰۱	-

نتایج مربوط به تأثیر دوازده هفته تمرینات هوازی بر بیان miR-199a در گروه آزمایش نشان داد که میانگین بیان این میکروآرانای از ۶/۸۰ با انحراف معیار ۱/۵۲ در پیش‌آزمون به ۳/۲۰ با انحراف معیار ۰/۹۶ در پس‌آزمون کاهش یافت که نشان‌دهنده کاهش ۵۲/۹ درصدی بود. نتایج آزمون t زوجی نشان داد که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (P<۰/۰۰۱، t=۱۵/۲) اندازه اثر محاسبه‌شده برای این تغییر ۲/۸۹ بود (CI:۲/۴۱–۳/۳۷، ۹۵٪).

در گروه کنترل، میانگین بیان miR-199a از ۶/۸۱ با انحراف معیار ۱/۷۷ در پیش‌آزمون به ۶/۸۹ با انحراف معیار ۱/۶۵ در پس‌آزمون تغییر یافت که تنها ۱/۲ درصد افزایش را نشان می‌داد و این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۷۲۵، t=۱/۴۷) اندازه اثر برای گروه کنترل ۰/۳۵ بود.

مقایسه میزان تغییرات بین دو گروه با استفاده از آزمون t مستقل نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه آزمایش و کنترل وجود دارد (P<۰/۰۰۱، t=۱۷/۴) نتایج تحلیل واریانس مختلط (Mixed ANOVA) نشان داد اثر تعامل زمان×گروه برای miR-199a معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۱، F(۱،۲۸)=۲۲/۸۷) به عبارت دیگر، کاهش بیان miR-199a در گروه آزمایش به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. این یافته‌ها حاکی از آن است که تمرینات هوازی می‌تواند به‌طور مؤثری بیان miR-199a را در زنان سالمند مبتلا به پرفشارخونی کاهش دهد. جدول ۴ مقایسه تغییرات بیان miR-199a را در دو گروه نشان می‌دهد.

جدول ٤. مقایسه تغییرات بیان miR-199a در دو گروه آزمایش و کنترل (میانگین ± انحراف معیار)

گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	میزان تغییر	مقدارt	سطح معنی‌داری	اندازه اثر
آزمایش	۶/۸۰± ۱/۵۲	۳/۲۰± ۰/۹۶	۵۲/۹٪ کاهش	۱۵/۲	۰/۰۰۱	۲/۸۹
کنترل	۶/۸۱± ۱/۷۷	۶/۸۹± ۱/۶۵	۱/۲٪ افزایش	۱/۴۷	۰/۷۲۵	۰/۳۵
مقدار t مستقل	-	-	-	۱۷/۴	۰/۰۰۱	-

نتایج مربوط به تأثیر دوازده هفته تمرینات هوازی بر بیان miR-21 در گروه آزمایش نشان داد که میانگین بیان این میکروآرانای از ۲/۴۰ با انحراف معیار ۰/۷۴ در پیش‌آزمون به ۳/۲۰ با انحراف معیار ۰/۹۵ در پس‌آزمون افزایش یافت که نشان‌دهنده افزایش ۳۳/۳ درصدی بود. نتایج آزمون t زوجی نشان داد که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (P<۰/۰۰۱، t=۱/۱۵) اندازه اثر محاسبه‌شده برای این تغییر ۱.۱۸ بود (CI:۰/۷۲–۱/۶۴، ۹۵٪).

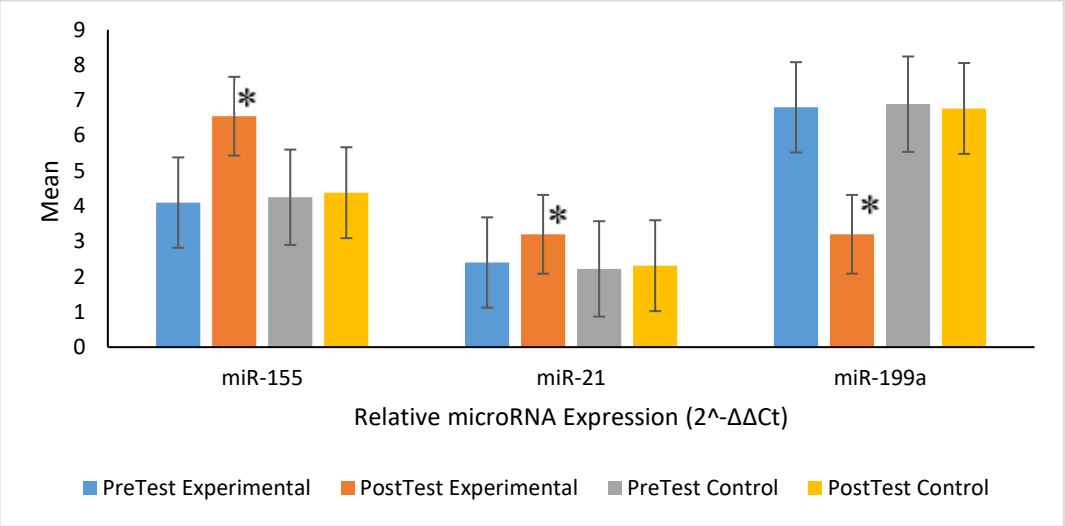
در گروه کنترل، میانگین بیان miR-21 از ۲/۱۵ با انحراف معیار ۰/۲۲ در پیش‌آزمون به ۲/۱۷ با انحراف معیار ۰/۶۰ در پس‌آزمون تغییر یافت که تنها ۰/۹ درصد افزایش را نشان می‌داد و این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود (P<۰/۷۷۶، t=۰/۸۹۵) اندازه اثر برای گروه کنترل ۰/۲۱ بود.

مقایسه میزان تغییرات بین دو گروه با استفاده از آزمون t مستقل نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه آزمایش و کنترل وجود دارد (P=۰/۰۰۲، t=۳/۴۲) نتایج تحلیل واریانس مختلط (Mixed ANOVA) نشان داد اثر تعامل زمان×گروه برای miR-21 معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۶، F(۱،۲۸)=۸/۹۲) به عبارت دیگر، افزایش بیان miR-21 در گروه آزمایش به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات هوازی می‌تواند به‌طور مؤثری بیان miR-21 را در زنان سالمند مبتلا به پرفشارخونی افزایش دهد. جدول ۵ مقایسه تغییرات بیان miR-21 را در دو گروه نشان می‌دهد.

جدول ۵. مقایسه تغییرات بیان miR-21 در دو گروه آزمایش و کنترل (میانگین ± انحراف معیار)

گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	میزان تغییر	مقدارt	سطح معنی‌داری	اندازه اثر
آزمایش	۲/۴۰± ۰/۷۴	۳/۲۰± ۰/۹۵	۳۳/۳٪ افزایش	۱/۱۵	۰/۰۰۱	۱/۱۸
کنترل	۲/۱۵± ۰/۲۲	۲/۱۷± ۰/۶۰	۰/۹٪ افزایش	۰/۸۹۵	۰/۷۷۶	۰/۲۱
مقدار t مستقل	-	-	-	۳/۴۲	۰/۰۰۲	-

نتایج مربوط به تأثیر دوازده هفته تمرینات هوازی بر فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه آزمایش نشان داد که میانگین فشار خون سیستولیک از ۱۴۲/۳ با انحراف معیار ۸/۵ میلی‌متر جیوه در پیش‌آزمون به ۱۳۱/۷ با انحراف معیار ۷/۲ میلی‌متر جیوه در پس‌آزمون کاهش یافت که نشان‌دهنده کاهش ۷/۵ درصدی بود. نتایج آزمون t زوجی نشان داد که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (P<۰/۰۰۱،t=۸/۴۵).



شکل ۱. مقایسه تغییرات بیان miR-21 ، miR-155و miR-199a در گروه‌های آزمایش و کنترل

یادداشت: رنگ زرد: گروه کنترل در مرحله پس آزمون، رنگ خاکستری: گروه کنترل در مرحله پیش آزمون، رنگ نارنجی: گروه آزمایش در مرحله پس آزمون، رنگ آبی: گروه آزمایش در مرحله پیش آزمون. علامت * نشان دهنده معناداری می باشد.

همچنین میانگین فشار خون دیاستولیک در گروه آزمایش از ۸۹/۶ با انحراف معیار ۵/۳ میلی‌متر جیوه در پیش‌آزمون به ۸۲/۴ با انحراف معیار ۴/۸ میلی‌متر جیوه در پس‌آزمون کاهش یافت که نشان‌دهنده کاهش ۸/۰ درصدی بود. نتایج آزمون t زوجی نشان داد که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (P<۰/۰۰۱،t=۷/۲۳).

در گروه کنترل، میانگین فشار خون سیستولیک از ۱۴۱/۸ با انحراف معیار ۷/۹ میلی‌متر جیوه در پیش‌آزمون به ۱۴۲/۱ با انحراف معیار ۸/۲ میلی‌متر جیوه در پس‌آزمون تغییر یافت که این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۳۹۸، t=۰/۸۷). همچنین میانگین فشار خون دیاستولیک در گروه کنترل از ۸۸/۹ با انحراف معیار ۵/۱ میلی‌متر جیوه در پیش‌آزمون به ۸۹/۲ با انحراف معیار ۵/۴ میلی‌متر جیوه در پس‌آزمون تغییر یافت که این تغییر نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۳۷۱، t=۰/۹۲)

مقایسه میزان تغییرات بین دو گروه با استفاده از آزمون t مستقل نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه آزمایش و کنترل در فشار خون سیستولیک (P<۰/۰۰۱،t=۶/۷۸) و فشار خون دیاستولیک (P<۰/۰۰۱،t=۵/۹۴) وجود دارد. جدول ۶ مقایسه تغییرات فشار خون را در دو گروه نشان می‌دهد.

جدول ٦. مقایسه تغییرات فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در دو گروه آزمایش و کنترل (میانگین ± انحراف معیار)

متغیر	گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	میزان تغییر	مقدارt	سطح معنی‌داری

فشار خون سیستولیک(mmHg)	آزمایش	۱۴۲/۳± ۸/۵	۱۳۱/۷± ۷/۲	٪۷/۵ کاهش	۸/۴۵	۰/۰۰۱
فشار خون سیستولیک(mmHg)	کنترل	۱۴۱/۸± ۷/۹	۱۴۲/۱± ۸/۲	٪۰/۲ افزایش	۰/۸۷	۰/۳۹۸
فشار خون دیاستولیک(mmHg)	آزمایش	۸۹/۶± ۵/۳	۸۲/۴± ۴/۸	٪۸/۰ کاهش	۷/۲۳	۰/۰۰۱
فشار خون دیاستولیک(mmHg)	کنترل	۸۸/۹± ۵/۱	۸۹/۲± ۵/۴	٪۰/۳ افزایش	۰/۹۲	۰/۳۷۱

به‌طور کلی، یافته‌های این مطالعه نشان داد که دوازده هفته تمرینات هوازی تأثیر معنی‌داری بر بیان هر سه میکروآران‌ای مورد بررسی دارد. به‌طوری که بیان miR-21 و miR-155 به‌طور معنی‌داری افزایش یافت در حالی که بیان miR-199a به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد. این تغییرات در گروه کنترل که هیچ مداخله ورزشی دریافت نکردند، مشاهده نشد که حاکی از اختصاصی بودن تأثیر تمرینات هوازی بر این تغییرات مولکولی می‌باشد. همچنین، کاهش معنی‌دار فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه آزمایش مشاهده شد که با تغییرات مولکولی مشاهده‌شده همخوانی دارد.

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر به بررسی تأثیر دوازده هفته تمرینات هوازی بر بیان میکروآران‌ای‌های مرتبط با پرفشارخونی شامل miR-155 ، miR-21 و miR-199a در زنان پس از یائسگی ۵۰ تا ۶۵ ساله مبتلا به پرفشارخونی پرداخت. به‌طور کلی، یافته‌های این مطالعه نشان داد که دوازده هفته تمرینات هوازی تأثیر معنی‌داری بر بیان هر سه میکروآران‌ای مورد بررسی دارد. به‌طوری که بیان miR-21 و miR-155 به‌طور معنی‌داری افزایش یافت در حالی که بیان miR-199a به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد. این تغییرات در گروه کنترل که هیچ مداخله ورزشی دریافت نکردند، مشاهده نشد که حاکی از اختصاصی بودن تأثیر تمرینات هوازی بر این تغییرات مولکولی می‌باشد. همچنین، کاهش معنی‌دار فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه آزمایش مشاهده شد که با تغییرات مولکولی مشاهده‌شده همخوانی دارد.

این مطالعه فقط بیان میکروآران‌ای‌ها را سنجیده است و اندازه‌گیری مستقیمNO ، eNOSو عملکرد اندوتلیال انجام نشده است. مکانیسم‌های پیشنهادی در ادامه به‌عنوان فرضیه‌های قابل آزمون برای تحقیقات آینده مطرح می‌شوند، نه به‌عنوان نتایج قطعی.

افزایش معنی‌دار بیان miR-21 مشاهده‌شده در گروه آزمایش ما با پژوهش‌های پیشین که نشان داده‌اند تمرینات ورزشی می‌تواند کاهش بیان پاتولوژیک میکروآران‌ای‌های اختصاصی مرتبط با پرفشارخونی را معکوس نماید، همسو می‌باشد (۸, ۱۴). این یافته به‌ویژه قابل توجه است زیرا miR-21 در تنظیم فعالیت نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی و تولید نیتریک اکساید نقش دارد (۲۱). مطالعات نشان داده‌اند که miR-21 فسفاتاز و هومولوگ تنزین (PTEN) را هدف قرار می‌دهد و بدین ترتیب بر آپوپتوز و فراهمی زیستی نیتریک اکساید تأثیر می‌گذارد (۱۲). فرضیه افزایش بیان miR-21 متعاقب تمرینات هوازی ممکن است از طریق افزایش فعالیت نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی و تولید نیتریک اکساید به بهبود عملکرد اندوتلیال کمک نماید (۱۲, ۱۴). علاوه بر این، افزایش بیان miR-21 ناشی از ورزش با کاهش رگ‌زایی میکرووواسکولار و بهبود آنژیوژنز در مدل‌های پرفشارخونی مرتبط بوده است (۱۱). مشاهدات از این مفهوم حمایت می‌کند که افزایش بیان miR-21 ناشی از ورزش نشان‌دهنده یک پاسخ تطابقی است که سلامت عروقی و تنظیم فشار خون را ارتقا می‌دهد. این فرضیه نیازمند اندازه‌گیری مستقیم فراهمی زیستی نیتریک اکساید و عملکرد اندوتلیال در تحقیقات آینده است.

افزایش بیان miR-155 مشاهده‌شده در گروه تمرین ما با نقش اثبات‌شده این میکروآران‌ای در تنظیم بیان نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی و تولید نیتریک اکساید همخوانی دارد (۱۱). miR-155 به‌طور مستقیم نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی را هدف قرار می‌دهد و بیان آن توسط محرک‌های التهابی و تنش برشی تعدیل می‌شود. فرضیه تمرینات هوازی ممکن است بیان miR-155 را از طریق افزایش نیروهای همودینامیک و کاهش التهاب سیستمیک افزایش دهد. این موضوع به‌ویژه حائز اهمیت است زیرا افزایش سن با کاهش سطوح miR-155در بافت‌های عروقی همراه است که به انقباض عروقی مرتبط با سن و افزایش فشار خون کمک می‌کند (۱۱). بنابراین، بازیابی بیان miR-155 ناشی از ورزش ممکن است با اختلال عملکرد عروقی مرتبط با سن مقابله نماید. این فرضیه نیازمند اندازه‌گیری مستقیم eNOSو NO در تحقیقات آینده است.

کاهش قابل توجه بیان miR-199a مشاهده‌شده در مطالعه ما با شواهد اخیر که نشان می‌دهند miR-199a در هیپرتروفی قلبی پاتولوژیک و فیزیولوژیک به‌طور متفاوت تنظیم می‌شود، همخوانی دارد (۲۲). فرضیه کاهش miR-199a افزایش فراهمی زیستی نیتریک اکساید به بهبود عملکرد اندوتلیال کمک نماید و در نتیجه به کاهش مقاومت عروق محیطی و فشار خون کمک کند (۱۳). اهمیت مکانیسمی نقش آن در تنظیم مسیرهای متابولیک و ساختاری کلیدی، از جمله مسیر نیتریک اکساید در سلول‌های اندوتلیال، مورد تأکید قرار می‌گیرد. این فرضیه نیازمند اندازه‌گیری مستقیم فراهمی زیستی نیتریک اکساید و عملکرد اندوتلیال در تحقیقات آینده است.

کاهش معنی‌دار فشار خون سیستولیک و دیاستولیک مشاهده‌شده در گروه آزمایش با یافته‌های مطالعات پیشین که آثار ضد فشار خون تمرینات هوازی را نشان داده‌اند، همخوانی دارد (۴، ۵). این کاهش فشار خون ممکن است از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله بهبود عملکرد اندوتلیال، افزایش فراهمی زیستی نیتریک اکساید، کاهش بیش‌فعالی سیستم عصبی سمپاتیک و تعدیل مطلوب سیستم رنین–آنژیوتانسین–آلدسترون میانجی‌گری شود [۵]. با این حال، باید توجه داشت که این مطالعه فقط بیان میکروآران‌ای‌ها را سنجیده است و اندازه‌گیری مستقیم این مکانیسم‌ها انجام نشده است.

تنظیم هماهنگ بیان miR-199a، miR-21 و miR-155 نشان می‌دهد که ورزش از طریق یک شبکه پیچیده از مسیرهای مولکولی برای ارتقای سلامت قلبی–عروقی عمل می‌کند. کاهش miR-199a به‌ویژه با توجه به نقش آن در عملکرد اندوتلیال و پاسخ‌پذیری آن به محرک‌های پاتولوژیک و فیزیولوژیک بسیار مرتبط به نظر می‌رسد (۲۲). مشاهده اینکه ورزش و هیپرتروفی پاتولوژیک تنظیم معکوسی از اعضای خانواده miR-199a ایجاد می‌کنند، پتانسیل آن‌ها را به‌عنوان نشانگرهای زیستی متمایزکننده بازرسازی قلبی مفید از ناسازگار برجسته می‌سازد (۲۲).

محدودیت‌های مطالعه

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی است که باید در تفسیر یافته‌ها مورد توجه قرار گیرد. حجم نمونه نسبتاً کوچک (۳۰ نفر) و دوره پیگیری کوتاه (۱۲ هفته) از جمله محدودیت‌های این مطالعه هستند. همچنین، ما به‌طور مستقیم تغییراتNO، eNOS و عملکرد اندوتلیال را اندازه‌گیری نکردیم. اگرچه تغییرات میکروآران‌ای مشاهده‌شده با سازگاری‌های ضد فشار خون شناخته‌شده همخوانی دارد، تحقیقات آینده باید همبستگی بین تغییرات میکروآران‌ای و کاهش فشار خون را بررسی کنند تا این مولکول‌ها را به‌عنوان نشانگرهای زیستی قابل اعتماد پاسخ درمانی تثبیت نمایند (۲۳). علاوه بر این، مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر و دوره‌های پیگیری طولانی‌تر برای اعتبارسنجی این یافته‌ها و بررسی کاربرد بالینی پایش بیان میکروآران‌ای به‌عنوان نشانگر پایبندی به تمرین و اثربخشی آن ضروری است.

نتیجه‌گیری

در نتیجه، این مطالعه نشان می‌دهد که دوازده هفته تمرینات هوازی به‌طور معنی‌داری بیان میکروآران‌ای‌های مرتبط با پرفشارخونی را در زنان پس از یائسگی ۵۰ تا ۶۵ ساله مبتلا به پرفشارخونی تعدیل می‌نماید. ما افزایش معنی‌داری در بیان miR-21 و miR-155 و کاهش قابل توجهی در بیان miR-199a مشاهده نمودیم. این تغییرات مولکولی ممکن است از طریق مکانیسم‌های احتمالی مانند بهبود عملکرد اندوتلیال و افزایش فراهمی زیستی نیتریک اکساید به کاهش فشار خون کمک نمایند، هرچند این مطالعه مستقیماًNO، eNOSیا عملکرد اندوتلیال را اندازه‌گیری نکرده است. تنظیم هماهنگ بیانmiR-199a ، miR-21وmiR-155 نشان می‌دهد که ورزش از طریق یک شبکه پیچیده از مسیرهای مولکولی برای ارتقای سلامت قلبی–عروقی عمل می‌کند. یافته اینکه ورزش تنظیم معکوسی از miR-199a در مقایسه با محرک‌های پاتولوژیک ایجاد می‌کند، پتانسیل آن را به‌عنوان یک هدف درمانی و نشانگر زیستی برای سلامت قلبی–عروقی برجسته می‌سازد. نتایج ما از استفاده از تمرینات هوازی به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی مؤثر برای ارتقای سازگاری‌های مولکولی که ممکن است به کنترل فشار خون و بهبود پیامدهای قلبی–عروقی در زنان پس از یائسگی کمک کند، حمایت می‌نماید. مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر و دوره‌های پیگیری طولانی‌تر برای اعتبارسنجی این یافته‌ها و بررسی کاربرد بالینی پایش بیان میکروآران‌ای به‌عنوان نشانگر

پایبندی به تمرین و اثربخشی آن ضروری است. شناسایی میکروآران‌ای‌های تعدیل‌شده توسط ورزش ممکن است در نهایت به توسعه رویکردهای درمانی نوین و استراتژی‌های شخصی‌سازی‌شده برای مدیریت پرفشارخونی کمک نماید.

پی نوشت

تاییدیه اخلاق

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه قم (IR.QOM.REC.1405.057) مورد بررسی و تأیید قرار گرفت. رضایت آگاهانه کتبی از تمامی شرکت‌کنندگان دریافت شد و کلیه مراحل پژوهش مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی انجام شد.

حمایت مالی

این پژوهش هیچگونه حمایت مالی از سوی سازمان‌ها، مؤسسات یا نهادهای دولتی و خصوصی دریافت ننموده است. کلیه هزینه‌های مربوط به اجرای این مطالعه، از جمله تهیه تجهیزات، کیت‌های آزمایشگاهی، نمونه‌گیری خون و سایر ملزومات، توسط محققین پژوهش تأمین گردیده است.

مشارکت نویسندگان

زهرا رحمتی در مفهوم‌سازی، روش‌شناسی، تحقیق، گردآوری داده‌ها، تحلیل رسمی و نگارش پیش‌نویس اولیه مشارکت داشت.محسن اکبر پور بنی مسئولیت نظارت، مدیریت پروژه، روش‌شناسی، اعتبارسنجی و نگارش - بازبینی و ویرایش را بر عهده داشت. مهدی فهیمی در مفهوم‌سازی، منابع، اعتبارسنجی و نگارش - بازبینی و ویرایش مشارکت داشت. کلیه نویسندگان نسخه منتشرشده دست‌نوشته را خوانده و تأیید کرده‌اند. کلیه نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید نموده‌اند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافع بالقوه یا بالفعل در ارتباط با انجام این پژوهش، تحلیل داده‌ها، نگارش مقاله و تصمیم‌گیری برای انتشار نتایج وجود ندارد.

بیانیه استفاده از هوش مصنوعی

در طول تهیه این اثر، نویسندگان از *ChatGPT-4 CoPilot* برای ویرایش نسخه خطی استفاده کردند. پس از استفاده از این ابزارها، نویسندگان محتوا را در صورت نیاز بازبینی و ویرایش کردند. نویسندگان مسئولیت کامل محتوای این انتشار را بر عهده می‌گیرند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از کلیه شرکت‌کنندگان محترم در این پژوهش که با صبر و حوصله در جلسات تمرینی و نمونه‌گیری همکاری نمودند، ابراز می‌دارند. همچنین از کلیه اساتید و کارشناسان محترمی که در مراحل مختلف اجرای این مطالعه، از جمله طراحی پروتکل تمرینی، انجام آزمون‌ها و تحلیل داده‌ها، همکاری و راهنمایی‌های ارزشمند خود را ارائه نمودند، کمال تشکر به عمل می‌آید. بدین‌وسیله از مسئولین محترم دانشگاه قم، گروه علوم ورزشی و کلیه مراکزی که زمینه اجرای این پژوهش را فراهم نمودند، قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. Nat Rev Cardiol. 2021;18(11):785-802. https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8
2. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16(4):223-237. https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2

3. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and control of hypertension: JACC health promotion series. J Am Coll Cardiol. 2018;72(11):1278-1293. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.008
4. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2013;2(1):e004473. https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473
5. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, et al. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. Br J Sports Med. 2019;53(14):859-869. https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099921
6. Bartel DP. Metazoan microRNAs. Cell. 2018;173(1):20-51. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.006
7. Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019;20(1):21-37. https://doi.org/10.1038/s41580-018-0045-7
8. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. Genome Res. 2009;19(1):92-105. https://doi.org/10.1101/gr.082701.108
9. Li X, Wei Y, Wang Z. microRNA-21 and hypertension. Hypertens Res. 2018;41(9):649-661. https://doi.org/10.1038/s41440-018-0071-z
10. Matshazi DM, Weale CJ, Erasmus RT, et al. Circulating levels of microRNAs associated with hypertension: a cross-sectional study in male and female South African participants. Front Cardiovasc Med. 2021;8:648544. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.710438
11. Silva, G. J. J., Bye, A., El Azzouzi, H., & Wisløff, U. MicroRNAs as Important Regulators of Exercise Adaptation. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2017;*60*(1), 130–151. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.06.003
12. Silva FCD, Iop RDR, Andrade A, Costa VP, Gutierres Filho PJB, Silva RD. Effects of Physical Exercise on the Expression of MicroRNAs: A Systematic Review. *J Strength Cond Res*. 2020;34(1):270-280. https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003103
13. DuPont JJ, McCurley A, Davel AP, et al. Vascular mineralocorticoid receptor regulates microRNA-155 to promote vasoconstriction and rising blood pressure with aging. JCI Insight. 2016;1(7):e85942. https://doi.org/10.1172/jci.insight.88942
14. Watanabe, K., Narumi, T., Watanabe, T., Otaki, Y., Takahashi, T., Aono, T., Goto, J., Toshima, T., Sugai, T., Wanezaki, M., Kutsuzawa, D., Kato, S., Tamura, H., Nishiyama, S., Takahashi, H., Arimoto, T., Shishido, T., & Watanabe, M. The association between microRNA-21 and hypertension-induced cardiac remodeling. *PLOS ONE*, 2020;*15*(2), e0226053. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226053
15. Yildirim, E., Ermis, E., Allahverdiyev, S., Ucar, H., Yavuzer, S., & Cengiz, M. Circulating miR-21 levels in hypertensive patients with asymptomatic organ damage. *Medicine*, 2019;*98*(39), e17297. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017297
16. Wenger NK, Ferdinand KC, Bairey Merz CN, et al. Women, hypertension, and the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. Am J Med. 2016;129(10):1030-1036. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.022
17. Ekiz, H. A., Ramstead, A. G., Lee, S. H., Nelson, M. C., Bauer, K. M., Wallace, J. A., Hu, R., Round, J. L., Rutter, J., Drummond, M. J., Rao, D. S., & O'Connell, R. M. T Cell-Expressed microRNA-155 Reduces Lifespan in a Mouse Model of Age-Related Chronic Inflammation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 2020;1950)*, *204*(8), 2064–2075. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901484
18. Camarda ND, Ibarrola J, Biwer LA, Jaffe IZ. Mineralocorticoid Receptors in Vascular Smooth Muscle: Blood Pressure and Beyond. *Hypertension*. 2024;81(5):1008-1020. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21358
19. Tijsen, A. J., Pinto, Y. M., & Creemers, E. E. Circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for cardiovascular diseases. *American journal of physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 2012;*303*(9), H1085–H1095. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00191.2012
20. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens. 2003;21(5):821-848. https://doi.org/10.1097/00004872-200305000-00001

21. Sun, XQ., Zhang, R., Zhang, HD. *et al*. Reversal of right ventricular remodeling by dichloroacetate is related to inhibition of mitochondria-dependent apoptosis. *Hypertens Res*. 2016;39, 302–311 https://doi.org/10.1038/hr.2015.153
22. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14(5):377-381. https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012
23. Cabral, L. L., Nakamura, F. Y., Stefanello, J. M. F., Pessoa, L. C. V., Smirmaul, B. P. C., & Pereira, G. Initial Validity and Reliability of the Portuguese Borg Rating of Perceived Exertion 6-20 Scale. *Measurement in Physical Education and Exercise Science*, 2020;*24*(2), 103–114. https://doi.org/10.1080/1091367X.2019.1710709
24. Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods (San Diego, Calif.)*, 2001;*25*(4), 402–408. https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262
25. KARVONEN MJ, KENTALA E, MUSTALA O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957;35(3):307-315.