DOI: 10.22100/jkh.v14i4.2319

مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی، دوره ۱۴، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۸

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی تداومی بر برخی شاخص‌های آنژیوژنز در موش‌های نر سالمند

گلبانو بلوری[۱]، حسین عابدنطنزی*[۲]، حجت‌اله نیک‌بخت[۳]

۱- دانشجوی مقطع دکتری فیزیولوژی ورزشی- واحد علوم و تحقیقات- دانشگاه آزاد اسلامی- تهران- ایران.

۲- استادیار- گروه علوم ورزش- واحد علوم و تحقیقات- دانشگاه آزاد اسلامی- تهران- ایران.

۳- دانشیار- گروه علوم ورزش- واحد علوم و تحقیقات،- دانشگاه آزاد اسلامی- تهران- ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۹/۱۶ **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۸/۱۱/۱۲

چکیده

مقدمه: *پیری فرآیندی است که در آن ظرفیت فیزیولوژیکی بدن به‌طور مداوم بعد از سن ۳۰ سالگی کاهش می‌یابد. یکی از این تغییرات اساسی کاهش توده بدن می‌باشدکه به علت کاهش خون‌رسانی ناشی از ناتوانی در رگزایی می‌باشد. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی تداومی بر برخی شاخص‌های آنژیوژنز در موش‌های نر سالمند می‌باشد.*

مواد و روش‌ها: *نمونه این تحقیق ۲۰ موش نر سالمند، که به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل (۱۰ نفر) و تجربی (۱۰ نفر) تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت هشت هفته تمرینات هوازی را که شامل دویدن با شدت ۵۵ تا ۷۰ درصد سرعت بیشینه در هفته هشتم رسید. جهت بررسی متغیرهای تحقیق (VEGF،FGF، NO و آپلین ۱۳) ۷۲ ساعت قبل و بعد از آخرین جلسه تمرین جهت بررسی متغیرهای تحقیق ۳ سی‌سی خون از دم موش‌های نر سالمند خون اخذ شد. برای تجزیه و تحلیل یافته‌ها از آزمون T مستقل و وابسته جهت ارزیابی بین گروهی و درون‌گروهی استفاده شد و انجام آزمون‌های آماری از نرم‌افزار SPSS ۱۶ در سطح معنی‌داری α=۰/۰۵ استفاده شد.*

نتایج: *هشت هفته تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌داری در سطوح VEGF (P=۰/۰۰۰)، NO (P=۰/۰۰۰)، FGF (P=۰/۰۰۰) و آپلین۱۳ (P=۰/۰۰۰) در این موش‌ها گردید. در گروه کنترل تغییر معنی‌داری مشاهده نشد.*

نتیجه‌گیری: *نتایج این تحقیق نشان داد هشت هفته تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌داری در سطوح آنژیوژنز موش‌های نر سالمند گردید. بنابراین می‌توان از این تمرینات به‌عنوان روشی مناسب جهت افزایش رگ‌زایی در سالمندان استفاده کرد.*

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی تداومی، آنژیوژنز، سالمند.

***نویسنده مسئول:** تهران- دانشگاه آزاد اسلامی- واحد علوم و تحقیقات، **تلفن:** ۰۹۱۲۶۱۰۷۰۶۴، **نمابر:** ؟؟؟؟؟؟؟؟، **Email:** abednazari@gmail.com

ارجاع: بلوری گلبانو، عابدنطنزی حسین، نیک‌بخت حجت‌اله. تأثیر هشت هفته تمرین هوازی تداومی بر برخی شاخص‌های آنژیوژنز در موش‌های نر سالمند. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۳۹۸؛۱۴(۴):۴۰-۴۷.

www.SID.ir

مقدمه

سالمندی از پدیده‌های مطرح سال‌های اخیر در عرصه بهداشت و سلامت جهانی می‌باشد. بسیاری از ملت‌ها پدیده قرن ۲۱ را رشد سریع جمعیت افراد سالمند دانسته‌اند. جمعیت افراد سالمند بالای ۶۰ سال جهان بیش از ۶۰۵ میلیون نفر تخمین زده شده و برآورد گردیده است که تا سال ۲۰۵۰ این تعداد به ۲ میلیارد نفر برسد که از رشد جمعیت کودکان بیشتر است. در کشورهای در حال توسعه که کشور ما نیز جزء این کشورها محسوب می‌شود، سرعت رشد جمعیت سالمندان بیشتر از کشورهای پیشرفته است. بالاتر از نیمی (۵۹٪) از جمعیت سالمندان در حال حاضر در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند و برآورد شده است تا سال ۲۰۳۰ این میزان به ۷۱٪ برسد (۱). با افزایش سن، توانایی افراد برای فعالیت زندگی روزانه کاهش می‌یابد (۲). کاهش کل فعالیت بدنی برای سلامتی افراد مسن خطرناک است (۳). پیری یک فرآیند فیزیولوژیکی است که به‌وسیله عوامل محیطی و ژنتیکی تحت تأثیر قرار می‌گیرد و مکانیسم‌های درگیر در آن اساساً ناشناخته هستند (۴).

پیری فرایندی است که در آن ظرفیت فیزیولوژیکی بدن به‌طور مداوم بعد از سن ۳۰ سالگی کاهش می‌یابد. تغییرات دموگرافیک جمعیت نشان دادند تعداد افراد مسن بالای ۶۰ سال در ایران افزایش‌یافته و ساختار هرم سنی در حال وارونگی است (۵). عدم توانایی انجام فعالیت‌های روزمره زندگی را مهم‌ترین مشکل این گروه می‌باشد. درصد ناتوانی با افزایش سن بیشتر می‌شود. ازجمله عواملی که همراه با افزایش سن و در روند پیری رخ می‌دهد بروز بیماری‌های قلبی – عروقی است که مهمترین عامل مرگ و میر در میان افراد سالمند بویژه مردان سالمند می‌باشد به‌طوری که میزان بیماری‌های قلبی در مردان پنج برابر زنان است. کاهش خاصیت شریان‌های بزرگ و اختلال در اندوتلیوم عروق دو عامل تأثیرگذار بر اندوتلیوم عروق می‌باشند. هر چه بدن پیرتر می‌شود نارسایی آنژیوژنز، همراه با سن بیشتر می‌شود و اختلال در عروق نیز افزایش می‌یابد (۶). به نظر می‌رسد که اختلال در عروق عامل مهمی در بروز آترو اسکلروزیس، فشار خون و ناراحتی‌های قلبی عروقی در سالمندان می‌باشد. آنژیوژنز به تشکیل عروق خونی جدید از عروق موجود اطلاق می‌شود. با افزایش سن نیز بدن دچار آتروفی می‌شود که باعث عدم‌تعادل و کاهش کیفیت زندگی می‌شود این علایم معمولا مربوطبه کاهش خون‌رسانی و کاهش رگزایی بدن می‌باشد (۶). یکی از مهم‌ترین فاکتورهای آنژیوژنیک، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) می‌باشد که قوی‌ترین میتوژن رشدی مخصوص سلول‌های اندوتلیال، با وزن مولکولی ۳۵ تا ۴۵ کیلو دالتون می‌باشد. انواع مختلف را در مقادیر زیاد بیان کنند. فعالیت بدنی می‌تواند یک محرک مهم برای VEGF باشند. این تحریک VEGF موجب رشد، مهاجرت و بقای سلول‌های اندوتلیال و درنتیجه گسترش بیشتر شبکه‌ی عروقی می‌شود اما تحریک بیشتر فاکتورهای آنتی آنژیوژنیکی نسبت به فاکتورهای آنژیوژنیکی به کاهش روند آنژیوژنز در سالمندی می‌انجامد، که دارای عوارض مختلف پاتولوژیکی می‌شود (۷). تحقیقات کلینیکی نقش آنتی‌آنژیوژنیک‌ها را در درمان بیماری‌های سالمندان نشان داده‌اند و اکنون آنتی‌آنژیوژنیک تراپی به‌عنوان روش درمانی مؤثر استفاده می‌شود، که درمان با اندوستاتین یکی از مؤثرترین آن‌ها است. آنتی‌آنژیوژنیک‌ها طی شرایط ورزش تحت تأثیر قرار می‌گیرد و کاهش می‌یابدکه می‌توتند موجب افزایش قدرت جسمانی در سالمندان گردد. همچنین یکی دیگر از عوامل آنژیوژنز، اکساید نیتریک (NO) می‌باشد. اکسیدنیتریک ازجمله مواد مترشحه از اندوتلیوم عروق است که در حفظ سلامت عروق و عملکرد تنگ کنندگی و گشادکنندگی عروق تأثیر زیادی دارد. اکسید نیتریک یکی از ده مولکول کوچک موجود در دنیا با وزنی معادل ۳۰ کیلو دالتون می‌باشد و توسط آنزیم نیتریک اکسیدسنتاز از ال آرژنین تولید می‌باشد (۸). برخی تحقیقات نشان داده‌اند که با افزایش سن میزان اکسید نیتریک کاهش می‌یابد. بررسی‌های خود نشان دادند که بیشترین میزان کاهش اکسید نیتریک در سن ۴۶ تا ۶۰ سالگی است و کم تحرکی و عدم فعالیت ورزشی به‌عنوان یک عامل خطر این شرایط پاتولوژیک را در سالمندان افزایش می‌دهد. در حال حاضر فعالیت ورزشی منظم و طولانی مدت به‌عنوان یک مداخله درمانی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها ازجمله بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت و چاقی در سالمندان مورد استفاده قرار می‌گیرد. بهجتی و همکاران به بررسی اثر یک دوره تمرین مقاومتی بر مردان سالمند پرداختند. نتایج تحقیق نشان داد که تمرینات مقاومتی باعث افزایش میزان آنژیوژنز در مردان سالمند می‌گردد (۶). همچنین نورشاهی و همکاران به بررسی اثر یک دوره تمرینات هوازی همراه با مکمل دارچین در موش‌های صحرایی نر پرداختند. نتایج این تحقیق نشان داد که که تمرینات کوتاه مدت تأثیری بر شاخص‌های آنژیو ژنز ندارد. مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی می‌تواند به‌عنوان یک عامل مثبت در تحریک فرآیند آنژیوژنز در شرایط فیزیولوژیکی حتی در شرایط پاتولوزیکی باشد (۸). کم تحرکی و عدم فعالیت ورزشی به‌عنوان یک عامل خطر این شرایط پاتولوژیک را در سالمندان افزایش می‌دهد نتایج مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی باعث اتساع عروقی می‌شود که این اتساع عروقی باعث خون‌رسانی و رساندن مواد مغذی به بافت و درنتیجه سلامت جسمانی افراد سالمند می‌گردد (۸). ورزش با افزایش جریان خون، تحریک مکانیکی را در عروق موجب شده و در صورت سالم بودند اندوتلیال منجر به افزایش تولید و رهایش اکساید نیتریک می‌گردد (۹). همچنین یکی از شاخص‌های مهم آنژیوژنز در سالمندان که در شرایط فیزیولوژیکی نقش مهمی ایفا می‌کند FGF (فاکتور رشد فیبروبلاستی) می‌باشد این پروتئینی است که در بسیاری از

www.SID.ir

فرایندهای سلولی نظیر تقسیم سلولی، تکوین جنین، رگ‌زایی و بسیاری فرایندهای دیگر نقش دارد (۱۰). در داخل کشور تاکنون بررسی در زمینه فعالیت ورزشی و FGF انجام نگرفته است. بنابراین متخصصین پزشکی و ورزشی معتقدند افراد سالمند می‌بایست قبل از دچار شدن به بیماری، فعالیت ورزشی را انجام دهند. از آنجایی که در داخل کشور یک مطالعه به بررسی اثر تمرینات ورزشی به‌صورت مستقیم بر فاکتور رشد عروقی در زنان سالمند پرداخته که نتایج منفی در این تحقیق نشان داده شده است. بنابراین هدف از انجام این تحقیق بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی تداومی بر برخی شاخص‌های آنژیوژنز در موش‌های نر سالمند بپردازد.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر یک تحقیق تجربی است که پس از تأیید در کمیته پژوهش و اخلاق زیستی دانشگاه علوم و تحقیقات به شماره IR.IAU.SRB.REC.1397.018، اجرا شد. در این پژوهش ۲۰ سر موش نر ویستار ۲۱ ماهه به‌عنوان نمونه تحقیق از مؤسسه انستیتو رازی خریداری شد. موش‌ها در گروه‌های سه تایی و در محیطی با میانگین دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه‌ی موش دسترسی آزاد داشتند. آزمودنی‌ها پس از یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه به‌روش تصادفی به دو گروه کنترل و تجربی تمرین تداومی با شدت متوسط (MCT) تقسیم شدند. سپس حیوانات گروه تداومی هر روز به مدت ۱۰ دقیقه و پنج بار در هفته با تردمیل و چگونگی دویدن بر روی تردمیل در طول یک هفته آشنا می‌شوند و پس از ۴۸ ساعت استراحت از آخرین جلسه آشناسازی از موش‌ها آزمون وامانده ساز جهت سنجش حداکثر سرعت گرفته خواهد شد. باتوجه به سازگاری حیوانات با تمرین در انتهای هر چهار هفته یکبار حیوانات آزمون وامانده ساز گرفته خواهد شد و شدت تمرین حیوانات بر اساس آزمون وامانده‌ساز جدید تعیین می‌گردد.

جهت تعیین سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی از آزمون فزاینده استاندارد که توسط هویدال و همکاران (۲۰۰۷) برای رت‌های نژاد ویستار استانداردسازی شده، استفاده خواهد شد. آزمون شامل ۱۰ مرحله سه دقیقه‌ای است. سرعت در مرحله اول ۰/۳ کیلومتر بر ساعت و در مراحل بعدی ۰/۳ کیلومتر بر ساعت به سرعت نوارگردان اضافه می‌شود. باتوجه به اینکه پنج روش آزمون وامانده‌ساز توسط رینولدو و همکاران برای تعیین حداکثر اکسیژن مصرفی معرفی شده که دارای شیب متفاوت می‌باشند. در تحقیق حاضر از شیب صفر برای تعیین سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی استفاده گردید و سرعت به‌دست آمده در آخرین مرحله که حیوان قادر به دویدن نبود به‌عنوان حداکثر سرعت دویدن حیوان ثبت خواهد شد.

در گروه تمرین استقامتی موش‌ها به‌منظور گرم کردن ابتدا به مدت پنج دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه بر روی نوارگردان خواهند دوید. سپس هفته اول با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه؛ هفته‌ی دوم با ۶۵ درصد سرعت بیشینه؛ از هفته‌ی سوم به بعد با ۷۰ درصد سرعت بیشینه تمرین را انجام خواهند داد. پروتکل تمرینی به گونه‌ای تنظیم شده است که کل مسافت طی شده برای هر دو گروه تناوبی و تداومی با یکدیگر برابر خواهد بود. از این‌رو، زمان تمرین در شدت ۷۰ درصد سرعت بیشینه محاسبه شده است. در پایان موش‌ها پنج دقیقه سرد کردن را با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه انجام خواهند داد.

آزمودنی‌های هر گروه ۷۲ ساعت پس از فعالیت با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰mg/kg) و زایلوزین (۳–۵mg/kg) بی‌هوش شدند و از دم موش خون گرفته شد.لازم به ذکر می‌باشد که جهت بررسی متغیرهای تحقیق در پیش آزمون از دم موش بدون بی‌هوش کردن آن‌ها ۳ سی‌سی خون گرفته شد. سپس نمونه‌های اندازه‌گیری شده جهت انجام آزمایشات لازم به آزمایشگاه تخصصی ارسال گردید. جهت بررسی متغیرهای تحقیق VEGF، NO ،Apelin-13،FGF از کیت‌های مخصوص استفاده گردید.

NO: کیت شرکت Promega (USA) با استفاده از این کیت سطح سرمی نیتریت به‌عنوان یک متابولیت اصلی (نانوگرم بر لیتر) NO اندازه‌گیری گردید. VEGF: با روش ELISA استفاده از کیت شرکت R&D Systems (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) انجام شد. APLIN- 13: از کیت الیزا فونیکس (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) ساخت کشور ژاپن انجام شد. F.G.F: این کیت از شرکت 21 ELISA Kit-MyBioSource RAT با حساسیت ۲ پیوگرم بر میلی‌لیتر و با دستگا الایزا ساخت کشور ژاپن انجام شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها در دو سطح توصیفی و استنباطی صورت گرفت. در سطح توصیفی از شاخص‌هایی نظیر میانگین و انحراف معیار استفاده شد. توسط آزمون کولموگروف اسمیرنوف، طبیعی بودن توزیع داده‌ها در هر یک از سطوح عامل بررسی گردید و در بخش آمار استنباطی برای تجزیه و تحلیل یافته‌ها از آزمون T مستقل و وابسته جهت ارزیابی بین‌گروهی و درون‌گروهی استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل و انجام آزمون‌های آماری از نرم‌افزار SPSS ۱۶ در سطح معنی‌داری α=۰/۰۵ استفاده شد.

نتایج

در مورد گروه کنترل نتایج به‌دست آمده حاکی از عدم تفاوت معنی‌دار بین دو مرحله است. مقایسه میزان تغییرات پیش‌آزمون و پس‌آزمون

www.SID.ir

VEGF بین دو گروه کنترل و تجربی، تفاوت معنی‌داری را نشان داد (P=۰/۰۰۰).

باتوجه به اطلاعات موجود در جدول ۱، در مورد گروه تجربی، مقایسه میانگین‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون نشان می‌دهد که میزان FGF آزمودنی‌ها بعد از انجام تمرینات هوازی افزایش معنی‌داری داشته و این میزان تغییر معنی‌دار بود.

در مورد گروه کنترل نتایج به‌دست آمده حاکی از عدم تفاوت معنی‌دار بین دو مرحله است.

جدول ۱- مقایسه تغییرات در متغیرهای اندازه‌گیری شده قبل و بعد از هشت هفته مداخله تمرین تداومی

متغیر	گروه	پیش آزمون	پس آزمون	P.V درون گروهی	P.V بین گروهی
وزن (گرم)	کنترل	۴۳۵/۵±۵/۲	۴۰۰/۴±۴/۲	۰/۰۰۰	*۰/۰۰۰۳
	تداومی	۴۳۸/۱±۴/۵	۴۲۴/۱±۴/۵	۰/۶۳۳	
VEGF (pg/mL)	کنترل	۵/۹۳±۰/۰۳	۶/۰۰±۰/۰۹	۰/۷۳۹	*۰/۰۰۰
	تداومی	۷/۱۵ ±۰/۱۹	۱۱/۲۶ ±۰/۱۱	*۰/۰۰۰	
NO (نانوگرم برلیتر)	کنترل	۳/۲۵±۰/۱۶	۳/۲۷±۰/۱۲	۰/۷۳۵	*۰/۰۰۰
	تداومی	۳/۳۸ ±۰/۲۱	۵/۶۰ ±۰/۲۵	*۰/۰۰۰	
FGF (pg/mL)	کنترل	۲/۵۱ ±۰/۳۳	۲/۶۲ ±۰/۳۶	۰/۷۱۳	*۰/۰۰۰
	تداومی	۲/۸۵ ±۰/۰۱۵	۴/۴۴ ±۰/۰۹	*۰/۰۰۰	
آپلین ۱۳ (pg/mL)	کنترل	۹/۹۵±۰/۰۵	۹/۹۹±۰/۰۶	۰/۵۸۱	*۰/۰۰۰
	تداومی	۱۰/۶۵±۰/۲۵	۱۵/۸۴±۰/۴۳	*۰/۰۰۰	

* تفاوت معنی‌دار (P<۰/۰۵).

مقایسه میانگین‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون نشان می‌دهد که میزان NO آزمودنی‌ها بعد از انجام تمرین تداومی معنی‌دار بود. در مورد گروه کنترل نتایج به‌دست آمده حاکی از عدم تفاوت معنی‌دار بین دو مرحله است. همچنین، مقایسه میزان تغییرات NO بین دو گروه کنترل و تجربی، تفاوت معنی‌داری را نشان داد (P≤۰/۰۰۱).

همچنین باتوجه به اطلاعات موجود در جدول ۱، در مورد گروه تجربی، مقایسه میانگین‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون نشان می‌دهد که میزان آپلین ۱۳ آزمودنی‌ها بعد از انجام تمرینات تداومی افزایش معنی‌داری داشته که باتوجه به مقدار t به‌دست آمده ۱/۳۶ و سطح معنی‌داری ۰/۰۰۰، این میزان تغییر معنی‌دار بود. در مورد گروه کنترل نتایج به‌دست آمده (مقدار t به‌دست آمده ۲/۳۴ و سطح معنی‌داری ۰/۵۸۱) حاکی از عدم تفاوت معنی‌دار بین دو مرحله است.

بحث

هدف از انجام این تحقیق تأثیر هشت هفته تمرین هوازی تداومی متوسط بر برخی شاخص‌های آنژیوژنز در موش‌های نر سالمند می‌باشد. از لحاظ بیولوژیکی افزایش سن با کاهش در ظرفیت توسعه توان و نیرو و کاهش در آمادگی قلبی- عروقی و تنفسی و در نهایت کاهش ظرفیت عملکردی همراه است (۱۲) تحلیل رفتن عضلات، کاهش ظرفیت استقامتی و ضعف عضلانی در فرآیند سالمندی همه منجر به کاهش فعالیت بدنی و سرانجام منجر به بروز بیماری‌های مانند قلبی- عروقی می‌شوند (۱۳). مطالعات نشان داده‌اند که یکی از دلایل اصلی این فرآیندها کاهش عوامل آنژیوژنز در سالمندان می‌باشد (۶). مجاری خونی و مویرگ‌ها با مهیا کردن اکسیژن و مواد غذایی برای بافت‌های متابولیکی و زودن ضایعات سوخت و سازی از این بافت‌ها، نقش حیاتی در عملکرد و سلامتی دارند. در حالت طبیعی بین فاکتورهای آنژیوژنیکی و آنژیوستاتیکی تعادل برقرار است. اما همواره در موقعیت‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی تعادل بین این هورمون‌ها به هم می‌خورد (۱۴) در تحقیق حاضر به بررسی تأثیر تمرین مقاومتی بر فاکتورهای مؤثر رگزایی پرداخته شده است این فاکتورها می‌توانند نقش مؤثری در بقای سالمندان و کیفیت زندگی این قشر جامعه تأثیر به‌سزایی داشته باشد. همان‌طور که در بالا اشاره گردید ۸ هفته تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌داری در میزان عوامل رگزایی در مردان سالمند گردید. نتایج این تحقیق با نتایج نورشاهی و همکاران (۱۳۹۱) که به بررسی تأثیر ۶ هفته تمرین استقامتی بر میزان VEGF و اندوستاتین بافت توموری در موش‌های صحرایی مبتلا به سرطان پستان بودند همخوانی دارد (۱۵). موش‌های نتایج این مطالعه همچنین با تحقیق نورشاهی و همکاران (۲۰۱۱) که نشان دادند هشت هفته تمرینات استقامتی بر روی نوارگردان موجب کاهش سطوح اندواستاتین و افزایش VEGF در سرم موش‌های گردید همخوانی دارد (۱۵) همچنین با نتایج امانی شلمزاری و همکاران (۱۳۹۲) که به بررسی اثر تمرینات استقامتی بر VEGF موش‌های مبتلابه سرطان پستان پرداختند همخوانی ندارد (۱۶). نتایج این تحقیق با نتایج جونز و همکاران (۲۰۱۵) و ژو و همکاران (۲۰۱۴) همخوانی ندارد. جونز و همکاران در مطالعه خود از پیوند سلول‌های آدنو کارسینومای انسانی در موش‌ها استفاده کردند بودند. در حالی که در تحقیق حاضر از نمونه‌های انسانی که از هیچ گونه بیماری برخوردار

www.SID.ir

نبودند. همچنین نوع پروتکل تحقیق متفاوت می‌باشد. شدت تمرین در تحقیقات فوق نیز متفاوت می‌باشد (۱۷).

از علل افزایش افزایش عوامل رگزایی در این تحقیق می‌توان محرک‌های رگزایی در نظر گرفت. محرک‌های رگزایی مجموعه‌ای از عوامل هستند که موجب تحریک تشکیل عروق جدید می‌شوند. مهم‌ترین این عوامل هایپوکسی، نیروهای همادینامیکی، متابولیت‌ها، اتساع‌کننده‌های عروقی، انقباض عضلانی، برخی از سایتوکاین‌ها و انوع کشش‌ها دانست (۸).

در زمینه فعالیت ورزشی مطالعات نشان داده‌اند فعالیتی که از شدت و مدت زمان کافی برخوردار باشد موجب افزایش VEGF سرمی می‌شود (۱۸). در این راستا گوین و همکاران گزارش کردند که با افزایش شدت فعالیت ورزشی سطوح mRNA- VEGF افزایش بیشتری می‌یابد (۱۹). همچنین لوید و همکاران نشان دادند آنژیوژنز در یک دوره نسبتاً کوتاه بعد از فعالیت ورزشی شروع به افزیش می‌نماید، به‌طوری که میزان مویرگ‌های اطراف هر تار بعد از ۱۲ روز تمرین تا ۰/۰۲۵ در عضله دو قلو افزایش می‌یابد (۲۰). VEGF در پاسخ به محرک‌هایی مانند ایسکمی، هایپوکسی، شیر استرس، متابولیت‌های مانند آدنوزین، لاکتات، وازودیلاتورها مانند نیتریک اکساید، آدیپوکاین‌ها، عضله صاف، پلاکت‌ها و تیموس ترشح می‌شود (۲۱). آنژیوژنز ناشی از فعالیت ورزشی از طریق افزایش دانسیته مویرگی در تارهای عضلانی موجب بهبود انتقال اکسیژن و مواد غذایی به عضله می‌شود. افزایش بستر عروقی، سودمندی‌های ویژه‌ای برای افراد چاق دارد. افزایش دانسیته مویرگی از طریق افزایش سطح انتشار، افزایش زمان تبادل بین خون و بافت و کاهش مسافت انتشار موجب فراخوانی بیشتر اسیدهای چرب (FFA) از بافت چربی و دسترسی بیشتر تار عضلانی به FFA است (۲۲). همچنین عروقی شدن بافت مغز و قلب به‌ترتیب سکته مغزی و قلبی را کاهش می‌دهد (۲۳). همچنین طاهری و همکاران (۱۳۹۰) عنوان داشتند که یک نوبت فعالیت ورزشی وامانده‌ساز موجب افزایش محتوای پروتئینی VEGF سرمی مردان فعال می‌شود (۲۱). همچنین هوساینو همکاران نشان دادند که تمرینات شنا به مدت هشت هفته میزان پروتئین VEGF را در عضله قلبی موش‌های صحرایی به‌طور معناداری افزایش می‌دهد (۲۴). مطالعات انجام شده چه بر روی انسان و چه حیوان تغییرات مثبتی در فاکتور VEGF را به‌دنبال تمرینات ورزشی نشان داده‌اند. هایر و همکاران پژوهشی با عنوان پاسخ عوامل پروتئینی و ضد آنژیوژنیک عضلات اسکلتی انسان به ورزش حاد و تمرین انجام دادند. این مطالعه اثر تمرین حاد و ۴ هفته تمرین هوازی را بر روی ژن عضله اسکلتی و بیان پروتئینی عوامل پروتئینی و آنژیوژنیک در ۱۴ مرد جوان را مورد بررسی قرارداد. تمرین شامل ۶۰ دقیقه دوچرخه‌سواری (۶۰٪ بیشینه اکسیژن مصرفی) ۳ بار در هفته می‌شد. مایع بینابینی ماهیچه‌ای در آغاز هفته نخست و پایان هفته چهارم جمع‌آوری شد. تمرین ظرفیت مویرگی را افزایش داده بود و غلظت فاکتور رشد آندوتلیال عروق بینابینی (VEGF) در پاسخ به تمرینات حاد به‌صورت مشابه قبل و بعد از تمرین افزایش‌یافته بود سطح پروتئین گیرنده VEGF-۱ محلول در فضای بینابینی و VEGF، ترومبوسپوندن-۱ (TSP-1) و مهارکننده بافت ماتریکس متالوپروتئیناز-۱(TIMP1) در عضله تحت تأثیر تمرین قرار نگرفتند، درحالی‌که سطح پروتئین سنتاز اکسید نیتریک آندوتلیال حدود ۵۰ درصد افزایش‌یافته بود. درنتیجه، ورزش حاد باعث افزایش مشابهی در بیان ژن پروتئین و فاکتورهای آنژیوژنیک در عضله آموزش دیده و آموزش ندیده می‌شود (۲۵).

و برعکس در مطالعه‌ای دیگر رنجبر و همکاران عنوان داشتند که بین محتوای پروتئینی VEGF سرم مردان و زنان فعال در حالت استراحت و در پاسخ به ورزش زیر بیشینه تفاوتی دیده نمی‌شود. همچنین بین محتوا پروتئینی VEGF سرمی مردان و زنان غیرفعال در حالت استراحت و در پاسخ به فعالیت ورزشی زیر بیشینه تفاوتی مشاهده نشد (۲۶) گذشته از این محققان در مطالعه دیگری کاهش سطوح سرمی VEGF را متعاقب یک وهله فعالیت ورزشی زیر بیشینه گزارش کرده‌اند. از آنجایی که فعالیت ورزشی زیر بیشینه، اصلی‌ترین فاکتور درگیر در آنژیوژنز در مردان سالم و غیرفعال به‌طور موقت کاهش می‌دهد، این احتمال وجود دارد که اجرای ورزشی با شدت پایین نمی‌تواند فاکتورهای اصلی درگیر در آنژیوژنز مانند هیپوکسی بافتی و شیر استرس را فراهم کند. گذشته از این کاهش ممکن است ناشی از اتصال VEGF سرمی به گیرندهایش باشد (۲۶) و یافته‌های مطالعه حاضر، با نتایج بریکسیون و همکاران (۲۰۰۸)، پریور و همکاران هم راستا نیست (۱۰) بریکسیوس و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که میزان VEGF مردان چاق مسن به‌دنبال چند ماه فعالیت‌های بدنی منظم هوازی تغییر نمی‌کند. علت این تضاد می‌تواند ناشی از نوع آزمودنی‌ها و مدت زمان باشد. بریکسیون در مطالعه خود از افراد چاق مسن استفاده کرده بود. همچنین مدت زمان پروتکل تمرینی آن‌ها طولانی‌تر بود (۲۶). در حالی که در این مطالعه، از موش‌های صحرایی استفاده شده و مدت پروتکل تمرینی به نسبت مطالعه بریکسون کمتر است. پریور و همکاران (۲۰۰۴) مخالف نتایج تحقیق حاضر، گزارش کردند که یک جلسه تمرین (یک ساعت تمرین روی نوارگردان با سرعت ۱۸ m/min و شیب ۱۰ درجه) نتوانست فعالیت آنژیوژنز را افزایش دهد که عدم تغییر در تراکم مویرگی نبودن زمان و شدت تمرین می‌توان پیش‌بینی کرد (۲۷) .

یکی دیگر از متغیرهای این تحقیق که باعث افزایش VEGF گردیده است اکسید نیتریک (NO) می‌باشد. اکسید نیتریک به‌طور موضعی

www.SID.ir

توسط آندوتلیوم عروق عضلانی و تارهای عضلانی در طی انقباض و در پاسخ به جریان خون بالا یا به عبارتی افزایش شیر استرس ترشح می‌شود. منبع اصلی تولید اکسید نیتریک در سلول‌های اندوتلیال eNOS می‌باشدکه در طی تمرین ورزشی و شیر استرس فعال می‌شود. تمرین مقاومتی با تأثیر روی حسگرهای مکانیکی (پروتئین–G) که در غشاء سلول‌های اندوتلیال وجود دارد موجب فعالسازی eNOS و نهایتاً تولید NO می‌شود. در طی مراحل اولیه آنژیوژنز، تنظیم افزایشی VEGF به شیر استرس و آزاد شدن NO وابسته است اما در مراحل بعدی آنژیوژنز، درگیری NO در فرآیند آنژیو ژنز مستقل از VEGF می‌باشد (۸).

همچنین از دلایل افزایش VEGF بر اثر تمرینات هوازی را می‌توان افزایش آدنوزین نام برد. آدنوزین محصول متابولیسم ATP می‌باشد. در شرایط کمبود اکسیژن و یا انقباض عضلانی، مقدار قابل توجهی آدنوزین تولید می‌شود. تحقیقات نشان داده‌اند که آدنوزین افزایش یافته باعث افزایش اتساع‌پذیری عروق عضلات، ارتقاء تعادل انرژی، افزایش بیان فاکتورهای رشدی، افزایش تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و نهایتاً تشکیل عروق جدید در بافت‌های مختلف می‌شود (۷). ادایر و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که ۵۰ تا ۷۰درصد پاسخ رگزایی در شرایط هایپوکسی توسط آدنوزین میانجیگری می‌شوند. در رابطه با سایر متابولیت‌ها، از آنجایی که تمرینات مقاومتی تا حدودی لاکتات تولید می‌کند لاکتات تولیدی به‌وسیله تحریک تولید VEGF و فیبروبلاست‌ها توسط سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژها سنتز کلاژن را توسعه می‌دهد. در این زمینه بکرت و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که لاکتات به‌طور غیرمستقیم از طریق افزایش تولید VEGF مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را میانجگری می‌کند.

از انجایی که تمرینات هوازی همراه با کشش‌های چرخه‌ای و کشش استاتیکی همراه است بنابراین می‌تواند نتیجه گرفت که از علل افزایش عوامل رگزایی در این تحقیق کشش چرخه‌ای و کشش ایستاتیک می‌باشد. برعکس شیر استرس که تنها سلول‌های اندوتلیال عروقی را تحت تأثیر قرار می‌دهد اعمال بار یا کشش منجر به فعال‌سازی طیف وسیعی سلول‌ها ازجمله میوسیت‌ها عضله اسکلتی، سلول‌های ماهواره ای، فیبرو پلاست‌های بین بافتی، سلول‌های عضله صاف عروقی، پری‌سیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال می‌شود. نشان داده شده است که میزان ترشح فاکتورهای آنژیوژنیک، بسته به نوع محرک اعمال شده، متفاوت است و ترشح سطوح MMP تنها زمانی که عضله تحت کشش قرار می‌گیرد از طریق جوانه‌زدن باعث تشکیل عروق جدید می‌شود (۸).

همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط با افزایش آپلین ۱۳ در موش‌های نر سالمند گردید. احتمالاً تمرین تداومی با شدت متوسط از طریق تحریک دستگاه قلبی عروقی سبب تحریک آپلین، سپس فعال شدن گیرنده‌های آن می‌شود. آپلین به گیرنده‌های خود متصل می‌شود، فسفواینوزیتید از طریق فعال‌سازی Akt سبب فسفریله شدن eNOS می‌شود، سپس از طریق ال–آرژنین سبب انتشار نیتریک اکساید و به‌دنبال آن موجب افزایش گوانوزین منوفسفات حلقوی می‌شود که نتیجه آن گشاد شدن عروق می‌شود (۲۹).

به‌طور کلی، انقباض عضله اسکلتی نیز ازجمله نیروهای مکانیکی خارج از عروق است که به‌طور مستقل از افزایش جریان خون عضله، فرآیند رگزایی در عضله اسکلتی را تحریک می‌کند. بنابراین خود انقباضات عضله اسکلتی در حرکات قدرتی به‌طور مستقل می‌تواند عامل آنژیوژنز در این افراد باشد.

به‌طور کلی نتایج حاصل از تحقیق نشان داد که تمرینات هوازی باعث افزایش میزان عوامل رگزایی گردیده است. باتوجه به مطالبی که در بالا اشاره شد باتوجه به رشد این قشر جامعه نشان‌دهنده اهمیت و توجه بیشتر به این افراد می‌باشد. عده‌ای از محققین در حوزه سلامت سالمندی معتقد هستند سالمندی زمانی در افراد آغاز می‌شود که بدن شروع به تحلیل عضلانی یا همان سارکوپنیا می‌کند. سارکوپنیا زمانی آغاز می‌شود که خون کمتری درنتیجه عدم‌آنژیوژنز به بافت برسد. بنابراین باتوجه به نتیجه این تحقیق که تمرین هوازی باعث افزایش فاکتورهای آنژیوژنز می‌شود توصیه می‌شود که افراد سالمند جهت افزایش سلامت خود تمرینات هوازی را در محدوده شدت ارایه شده انجام دهند.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات استخراج شده است. از این‌رو، پژوهشگر از تمامی عواملی که در مطالعه فوق همکاری نمودند قدردانی می‌کند. این مقاله دارای کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1397.018 می‌باشد.

References

1. Hamidizadeh S, Ahmadi F, Aslani Y, Etemadifar Sh, Salehi Kamal, Kordeyazdiet R. Study effect of a group-based exercise program on the quality of life in older men and women in 2006-2007. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services 2007;16:50-9.
2. Hortobágyi T, Mizelle C, Beam S, DeVita P. Old adults perform activities of daily living near their maximal capabilities. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003;58:M453-60. doi:10.1093/gerona/58.5.m453
3. DiPietro L. Physical activity in aging: changes in patterns and their relationship to health and function. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:13-22. doi: 10.1093/gerona/56.suppl_2.13
4. Vogel T, Brechat PH, Leprêtre PM, Kaltenbach G, Berthel M, Lonsdorfer J. Health benefits of physical activity in older patients: a review. Int J Clin Pract 2009;63:303-20. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01957.x
5. Noroozian M. The elderly population in iran: an ever growing concern in the health system. Iran J Psychiatry Behav Sci 2012;6:1-6.

www.SID.ir

6. Behjati A, Babai Mazrae No A, Faramarzi M. The effect of resistance training on vascular endothelial growth factor (VEGF) in older women. Iranian Journal of Ageing 2015;10:156-65.[Persian].

7. Nourshahi M, Babaei A, Bigdeli Mr, Ghasemi Beyrami M. The effect of six weeks of resistance training on tumor tissue VEGF and endostatin in mice with breast cancer. Sport Biosciences (Harakat) 2013;5:27-46.[Persian].

8. Fathollahi Shoorabeh FL, Faramarzi M, Hemmati R, Nuri R. The effects of ten weeks resistance training on resting levels of some angiogenesis factors among men with prostate cancer. Yafte 2017;19**:**129-39.[Persian].

9. Fathollahi Shourabeh F, Tarverdizadeh B, Keihani M. The impact of eight weeks of resistance training on some angiogenesis indicators in women with breast cancer. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility 2017;20:9-17. doi:10.22038/ijogi.2017.8868

10. Marques E, Carvalho J, Soares JM, Marques F, Mota J. Effects of resistance and multicomponent exercise on lipid profiles of older women. Maturitas 2009;63:84-8.

11. Brixius K, Schoenberger S, Ladage D, Knigge H, Falkowski G, Hellmich M, et al. Long-term endurance exercise decreases antiangiogenic endostatin signalling in overweight men aged 50-60 years. Br J Sports Med 2008;42:126-9. doi:10.1136/bjsm.2007.035188

12. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. J Am Coll Cardiol 2001;**37**:153-6. doi:10.1093/gerona/62.6.616

13. Manini T, Marko M, VanArnam T, Cook S, Fernhall B, Burke J, et al. Efficacy of resistance and task-specific exercise in older adults who modify tasks of everyday life. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;**62**:616-23. doi:10.1016/s0735-1097(00)01054-8

14. Cao ZB, Maeda A, Shima N, Kurata H, Nishizono H. The effect of a 12-week combined exercise intervention program on physical performance and gait kinematics in community-dwelling elderly women. J Physiol Anthropol 2007;26:325-32. doi: 10.2114/jpa2.26.325

15. Tolouei AJ, Ravasi A, Soori R, Akbarnejad A, Hemati Nafar M. The effect of 8 weeks aerobic training on angiogenesis (vegf) and angiostatic (es) factors in sedentary women. Stud Med Sci 2017;27: 1032-40.[Persian]. doi: 10.18869/acadpub.umj.27.12.1032

16. Amani Shalamzari S, Agha-Alinejad H, Alizadeh Sh, Kazmi AR, Saei MA, Minayi N, et al. The effect of endurance training on the level of tissue IL-6 and VEGF in mice with breast cancer. J Shahrekord Univ Med Sci 2014;16:10-21.[Persian].

17. Jones LW, Antonelli J, Masko EM, Broadwater G, Lascola CD, Fels D, et al. Exercise modulation of the host-tumor interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer. J Appl Physiol 2012;113: 263-72. doi: 10.1152/japplphysiol.01575.2011

18. Nourshahi MH, Taheri, and K. Ranjbar, The stimulus of angiogenesis during exercise and physical. QHMS, 2013. **18**: p. 286-96.

19. Gavin TP, Wagner PD. Effect of short-term exercise training on angiogenic growth factor gene responses in rats. Journal of Applied Physiology 2001;90:1219-26. doi:10.1152/jappl.2001.90.4.1219

20. Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;284:H1668-78. doi:10.1152/ajpheart.00743.2002

21. TaheriChadorneshin H, Ranjbar K, Nourshahi M. A review of response of angiogenic and angiostatic factors to exercise. The Horizon of Medical Sciences 2017;**23;**331-8.[Persian].

22. Gavin TP, Stallings HW, Zwetsloot KA, Westerkamp LM, Ryan NA, Moore RA, et al. Lower capillary density but no difference in VEGF expression in obese vs. lean young skeletal muscle in humans. J Appl Physiol 2005;98**;**315-21. doi: 10.1152/japplphysiol.00353.2004

23. Brown MD. Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. Exp Physiol 2003;88:645-58. doi:10.1152/ajpheart.00743.2002

24. Husain K. Physical conditioning modulates rat cardiac vascular endothelial growth factor gene expression in nitric oxide-deficient hypertension. Biochem biophys res commun 2004;320:1169-74. doi:10.1113/eph8802618

25. Hoier B, Nordsborg N, Andersen S, Jensen L, Nybo L, Bangsbo J, et al. Pro-and anti-angiogenic factors in human skeletal muscle in response to acute exercise and training. J Physiol 2012;590:595-606. doi:10.1113/jphysiol.2011.216135

26. Ranjbar K, Nourshahi M, Hedayati M, Taheri ChadorneshinH. Effect of gender and physical activity on serum vascular endothelial growth factor at rest and response to submaximal exercise. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2011;13:294-300.

27. Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? J Appl Physiol 2004;97:1119-28. doi:10.1152/japplphysiol.00035.2004

28. Modgil A, Guo L, O'Rourke ST, Sun C. Apelin-13 inhibits large-conductance Ca2+- mechanism. PLoS One 2013;8:e83051-63. doi: 10.1371/journal.pone.0083051

www.SID.ir

Journal of Knowledge & Health
in Basic Medical Sciences 2020; Vol 14, No 4

DOI: 10.22100/jkh.v14i4.2319

Original Article

The Effect of Eight Weeks of Continuous Aerobic Exercise on Some Markers of Angiogenesis in Elderly Male Rats

Golbano Blori (Ph.D. Student)[1], Hossein Abednatanzi (Ph.D.)[*2], Hojjat Allah Nikbakht (Ph.D.)[3]

1- Ph.D. Student of Sport Physiology, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2- Assistant Professor, Dept. of Sport Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
3- Associate Professor, Dept. of Sport Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: 7 December 2019**, Accepted:** 1 February 2020

Abstract:

Introduction: *Aging is a process in which the body's physiological capacity decreases continuously after the age of 30. One of the major changes is body mass loss (sarcopenia), which is due to decreased blood supply due to inability to exercise. The aim of this study was to investigate the effect of eight weeks of continuous aerobic exercise on some angiogenesis indices in elderly male rats.*

Methods: *The sample of this study consisted of 20 elderly male rats that were randomly divided into control (n=10) and experimental (n=10) groups. Eighth arrives. Blood samples were obtained from the tail of adult male rats 72 hours before and after the last session of the protocol of 3 cc (VEGF), FGF, NO and Apelin 13). Independent and dependent T-test was used for analysis of data. Inter-group and intra-group evaluation was performed. Statistical analysis was performed using SPSS 16 at α=0.05.*

Results: *Eight weeks of aerobic training significantly increased the levels of VEGF (P=0.000), NO (P=0.000), FGF (P=0.000) and Apelin 13 (P=0.000) mice. The male became older. No significant changes were observed in the control group.*

Conclusion: *The results of this study showed that eight weeks of aerobic training significantly increased the angiogenesis levels in elderly male rats. Therefore, continuous aerobic exercise can be used as an appropriate method to increase angiogenesis in the elderly.*

Keywords: Continuous aerobic exercise, Angiosis, Elderly.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author:** H. Abednatanzi, **Email**: abednazari@gmail.com*

Citation: Blori G, Abednatanzi H, Nikbakht HA. The effect of eight weeks of continuous aerobic exercise on some markers of angiogenesis in elderly male rats. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2020;14(4):40-47.

www.SID.ir