



## Effect of High-intensity Interval Training on Some of the Brain Neuroangiogenic Factors of Old Female Rats

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Original Research

#### Authors

Habibian M.\* PhD,  
Moosavi S.J.<sup>1</sup> PhD

#### How to cite this article

Habibian M, Moosavi S J. Effect of High-intensity Interval Training on Some of the Brain Neuroangiogenic Factors of Old Female Rats. Pathobiology Research. 2018;21(3):119-123.

\*Physical Education Department, Human Sciences Faculty, Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Qaemshahar, Iran

<sup>1</sup>Physical Education Department, Human Sciences Faculty, Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Qaemshahar, Iran

#### Correspondence

Address: Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Allameh Tabarsi Street, Qaemshahar, Iran. Postal Code: 4765161964  
Phone: +98 (11) 42241041  
Fax: -  
habibian\_m@yahoo.com

#### Article History

Received: February 19, 2018

Accepted: May 15, 2018

ePublished: September 03, 2018

### ABSTRACT

**Aims** The aging process is associated with alterations in brain neuroangiogenic factors. Exercise training plays an important role in the development of brain, especially in the elderly. The aim of this study was to investigate the effect of high-intensity interval training on some of the brain neuroangiogenic factors of old female rats.

**Materials & Methods** The present experimental research was carried out on 14 two-year-old female Wistar rats, weighing 250-300 grams. The rats were randomly divided into 2 control and exercise groups (7 rats per group). The old animals performed 10 bouts of 1-min high-intensity treadmill running (20–34 m/min), separated by 2 minutes of rest 3 days a week for 8 weeks. The rats were killed 48 hours after the last exercise training session and brain vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) levels were evaluated by ELISA method. The data were analyzed by SPSS 20, using independent T-test.

**Findings** VEGF levels in the exercise group were significantly higher in the brain tissue of old rats than in the control group. TGF- $\beta$ 1 brain levels decreased compared to the control group.

**Conclusion** High-intensity interval training improves age-induced neuroangiogenic changes in the aged brain via the up-regulation of VEGF and decrease in TGF- $\beta$ 1 level.

**Keywords** Brain; High-intensity interval training; Transforming growth factor- $\beta$ 1; Vascular endothelial growth factor

### CITATION LINKS

[1] Angiogenesis: Role of exercise training ... [2] Neurovascular protective function of endothelial nitric ... [3] Angiogenesis in old-aged subjects after ischemic stroke: A cautionary note for ... [4] Attenuation of brain response to vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis and neurogenesis ... [5] Diverse roles for VEGF-A in the ... [6] Vascular niche for adult hippocampal ... [7] Expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density in different brain regions in aged ... [8] Chronically increased transforming growth factor-beta1 strongly inhibits hippocampal neurogenesis in ... [9] TGF $\beta$  signaling in the brain increases with aging and signals to astrocytes and innate immune cells in the ... [10] Role of TGF $\beta$  signaling in the pathogenesis of Alzheimer's ... [11] Obesity- and aging-induced excess of central transforming growth factor- $\beta$  potentiates diabetic development via an RNA stress ... [12] Effect of age on proliferation-regulating factors in human adult neurogenic ... [13] Vascular-derived TGF- $\beta$  increases in the stem cell niche and perturbs neurogenesis during aging and following irradiation in the ... [14] Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and ... [15] Effect of swimming exercise and garlic extract consumption on some of growth factors involved in angiogenesis and neurogenesis in the brain ... [16] Exercise training could improve age-related changes in cerebral blood flow and capillary vascularity through the upregulation ... [17] Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of dementia with ... [18] High-intensity interval exercise and cerebrovascular health: Curiosity, cause, and ... [19] High-intensity interval training increases intrinsic rates of mitochondrial fatty acid oxidation in rat red and white ... [20] Effects of exercise training on high molecular weight adiponectin ... [21] Chronic exercise reduces hypothalamic transforming growth factor- $\beta$ 1 in ... [22] Possible therapeutic role of Jasonia Candicansand Jasonia Montana extracts in the regression of alzheimer's disease ... [23] Systemic attenuation of the TGF- $\beta$  pathway by a single drug simultaneously rejuvenates hippocampal neurogenesis and myogenesis in the same ... [24] Effects of exercise on brain and peripheral inflammatory biomarkers induced ... [25] Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via ... [26] Effect of high-intensity exercise on aged ... [27] Reversal of glial and neurovascular markers ... [28] HIF-1 $\alpha$  pathway: Role, regulation and intervention ... [29] Distinct pathways of ERK1/2 activation ...

## اثر تمرین تناوبی شدید بر برخی از عوامل نوروانژیوتیک مغز در موش‌های ماده پیر

معصومه حبیبیان \* PhD

گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، واحد قائم‌شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم‌شهر، ایران

سیدجعفر موسوی PhD

گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، واحد قائم‌شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم‌شهر، ایران

### چکیده

**اهداف:** فرآیند پیری با تغییرات در عوامل نوروانژیوتیک مغز همراه است. فعالیت ورزشی نقش مهمی در بهبود عملکرد مغز به‌خصوص در دوره سالمندی ایفا می‌کند. هدف این پژوهش، بررسی اثر تمرین تناوبی شدید بر برخی از عوامل نوروانژیوتیک مغز در موش‌های ماده پیر بود.

**مواد و روش‌ها:** پژوهش تجربی حاضر روی ۱۴ سر موش صحرایی ماده مسن نژاد ویستار با میانگین وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم که دو سال داشتند، اجرا شد. موش‌ها به‌صورت تصادفی به دو گروه کنترل و تمرین تناوبی شدید تقسیم شدند (۷ سر موش در هر گروه). حیوانات پیر ۱۰ ست تمرین تناوبی شدید دوپدید یک دقیقه‌ای (۳۴-۲۰ متر در دقیقه) روی نوار گردان را با ۲ دقیقه استراحت بین ست‌ها، ۳ روز در هفته و به‌مدت ۸ هفته انجام دادند. موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین ورزشی کشته شدند و سطوح مغزی عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و عامل تبدیل رشد بتا-1 (TGF-β1) به روش الایزا تعیین شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 20 از طریق آزمون T مستقل تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** سطوح VEGF در گروه تمرین به‌طور معنی‌داری در بافت مغز موش‌های مسن تمرین‌کرده بیشتر از گروه کنترل بود. سطوح مغزی TGF-β1 در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت.

**نتیجه‌گیری:** تمرین‌های تناوبی شدید، تغییرات نوروانژیوتیک مغز ناشی از افزایش سن موش‌های ماده پیر را از طریق تنظیم مثبت VEGF و کاهش در سطوح TGF-β1 بهبود می‌بخشد.

**کلیدواژه‌ها:** مغز، تمرین تناوبی شدید، فاکتور تبدیل رشد بتا ۱، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۳۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۲۵

\* نویسنده مسئول: habibian\_m@yahoo.com

### مقدمه

عروق مغزی تحت شرایط مختلف وابسته به سن مانند اختلال در عملکرد شریان‌های اصلی و توسعه مناطقی با کاهش عروقی موضعی قرار دارند. بنابراین حفظ تراکم عروقی مغز برای جریان خون مناسب، دسترسی بافت مغز به مواد متابولیک خون و حمایت تغذیه‌ای آنها ضروری است [1]. افزایش سن و پیری، یک عامل خطرزای اصلی غیرقابل تغییر برای بیماری عروق مغزی محسوب می‌شود [2] و منجر به بروز تعدادی از تغییرات بیوشیمیایی و فیزیکی در سیستم عروقی می‌شود که در اختلال وابسته به سن مغز دخالت دارند. کاهش تراکم عروقی مغز پیر، منجر به کاهش جریان کلی خون و اکسیژن‌رسانی به قسمت‌های مختلف مغز می‌شود که با همراهی عوامل پاتولوژیک ممکن است بدتر شود [3]. از سوی دیگر تغییرات پاسخ نوروانژیوتیک نقش مهمی در توسعه عوارض ناشی از پیری دارد [4]. در شرایط نرمال، نورونز مغز، در هر دو منطقه تحت بطنی بطن‌های جانبی و شکنج دنداندار و در مجاورت رگ‌های خونی در حال رشد رخ می‌دهد [5]. بنابراین آنژیوتنز یا تشکیل عروق جدید از عروق قبلی، ارتباط علی با نورونز دارد و حتی می‌تواند منجر به بروز نورونز شود، یعنی وجود همزمان و در مجاورت هم عروقی خونی جدید و سلول‌های عصبی جدید در مغز،

با نیاز هر یک به دیگری رخ می‌دهد [6]. با این وجود فرآیند آنژیوتنز با پیری دچار اختلال می‌شود. به‌طور عمده کاهش فعالیت آنژیوتیک مغز در دوران سالمندی با کاهش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در پاسخ به آسیب‌دیدگی حاصل از سازوکارهای مختلف همراه است [4]. پیش از این نشان داده شده که با افزایش سن، سلول‌های حاوی VEGF و دانسیته عروق مویرگی در مناطق مغز موش‌های سالم کاهش می‌یابد و پیشنهاد شده که حتی VEGF برون‌زاد نیز ممکن است تشکیل عروق مویرگی را افزایش دهد و منجر به تاخیر در پیری سیستم عصبی شود [7]. اثرات VEGF در بقای نورون‌ها مستقل از عروق بوده است و می‌تواند از سلول‌های عصبی جدا از نقش خود در عروق حمایت نماید [5].

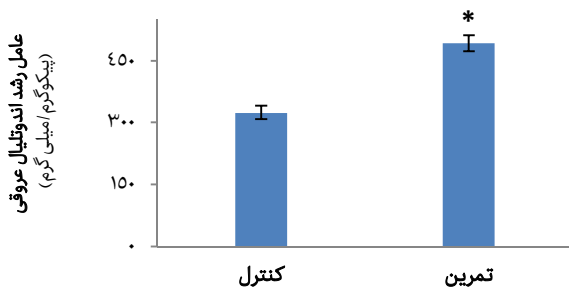
از سوی دیگر افزایش سن با توسعه اختلال‌های نورونی و التهابی نیز همراه است. اگر چه بروز تحریک نورونزری به‌واسطه آسیب حاد یا مزمن عصبی به‌خوبی مشخص نیست، ولی واضح است که تولید نورون‌های جدید با میزان از دست‌رفتن آنها در بیماری‌هایی که با غیرطبیعی شدن نورونی همراه هستند، برابر نیست [8]. محققان نشان داده‌اند که علاوه بر VEGF که تاثیری مستقیم بر فرآیند آنژیوتنز دارد، عوامل دیگری مانند عامل تبدیل رشد بتا (TGF-β) می‌توانند به‌طور غیرمستقیم فرآیند آنژیوتیک را میانجی‌گری نمایند [1]. سه ایزوفرم TGF-β1، TGF-β2 و TGF-β3 و گیرنده‌هایشان در تمام انواع سلول‌های اصلی مغز وجود دارند. TGF-β1 به‌طور کلی به‌واسطه آسیب مغزی حاد و مزمن از قبیل سکته مغزی، تروما، تشنج، مولتیپل اسکلروز و بیماری آلزایمر القا می‌شود [9]. این سایتوکاین از آستروسیت‌ها و نورون‌های موجود میان سایر سلول‌ها ترشح می‌شود و نقش تنظیمی مهمی در فعال‌سازی سلول‌های میکروگلیا از طریق مکانیزم‌های Smad3 دارد [10]. TGF-β1 به‌طور قابل توجهی در کاهش نورونز ناشی از التهاب یا افزایش سن در افراد بزرگسال دخالت دارد [8]. در مطالعات قبلی، بیان زیاد TGF-β1 در هیپوتالاموس موش‌های چاق پیر [11] و افراد بزرگسال [12] مشاهده شده است. به عبارت دیگر TGF-β1، تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی بالغ را مهار می‌نماید و بنابراین بررسی مداخله‌های درمانی مبتنی بر TGF-β1 می‌تواند برای جلوگیری از اختلال‌های نورونزری در هنگام پیری مفید واقع شود [13]. از سوی دیگر تغییرات نامتناسب ناشی از سن در سیگنالینگ VEGF و سایر عوامل آنژیوتیک رخ می‌دهد که با تغییر هومئوستازی در طیفی بین تحریک و مهار آنژیوتنز همراه است [1].

امروزه به‌خوبی تایید شده است که ورزش و فعالیت بدنی موجب بهبود سلامت و رفاه عمومی در افراد سالمند می‌شود و با اثرات مفید در همه سیستم‌های فیزیولوژیک بدن همراه است. با این وجود اکثر افراد سالمند برنامه‌های تمرینی را به‌صورت منظم و گسترده توسعه نمی‌دهند [14]. در مطالعات قبلی، نقش حفاظتی فعالیت ورزشی از بافت مغز پیر مشاهده شده است [15، 16]، به‌طوری که حتی اجرای منظم فعالیت ورزشی با شدت کم مانند پیاده‌روی روزانه، با افزایش حجم هیپوکامپ در زنان مسن همراه بوده است [14]. با این حال، پتانسیل واقعی فعالیت ورزشی منظم در تولید مکانیزم‌های حمایت نورونی در افراد سالم مسن مورد سؤال است [17]. امروزه تمرین‌های ورزشی تناوبی شدید به‌عنوان یک شیوه موثر جایگزین برای دستورات عمل‌های ورزشی کنونی مربوط به سلامت، در حال ظهور است. در مقایسه با تمرین‌های ورزشی

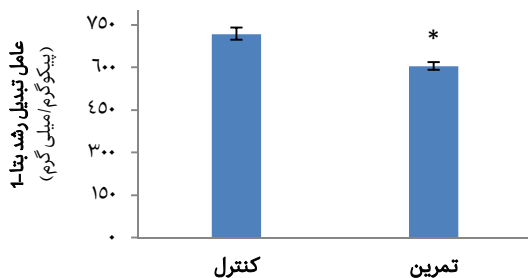
واریانس‌ها و همچنین آزمون T مستقل برای بررسی اختلاف شاخص‌های سطوح مغزی VEGF و TGF-β1 بین دو گروه کنترل و تمرین صورت گرفت.

### یافته‌ها

پس از ۸ هفته سطوح مغزی VEGF در موش‌های مسن تمرین کرده (۴۹۲/۴۳±۱۹/۷۶ پیکوگرم بر میلی‌گرم) در مقایسه با موش‌های گروه کنترل (۳۲۴/۰±۱۶/۱۶ پیکوگرم بر میلی‌گرم) به طور معنی‌داری بالاتر (۵۱/۹۸٪؛ p=۰/۰۰۱؛ t=۷/۴۹۱) بود (نمودار ۱). سطوح TGF-β1 در بافت مغزی موش‌های تمرین‌کرده (۶۰۴/۱۴±۱۲/۹۸ پیکوگرم بر میلی‌گرم) به طور معنی‌داری پایین‌تر (۱۵/۹۲٪؛ p=۰/۰۰۱؛ t=۶/۸۷۹) از گروه کنترل (۷۱۸/۵۷±۲۱/۸۸ پیکوگرم بر میلی‌گرم) بود (نمودار ۲).



**نمودار ۱)** مقایسه اثر تمرین منظم تناوبی شدید بر سطوح رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) بافت مغز موش‌های پیر گروه تمرین و کنترل (۷ سر موش در هر گروه) (\* معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه کنترل)



**نمودار ۲)** مقایسه اثر تمرین منظم تناوبی شدید بر سطوح تبدیل رشد بتا-1 (TGF-β1) بافت مغز موش‌های پیر گروه تمرین و کنترل (۷ سر موش در هر گروه) (\* معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه کنترل)

### بحث

هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین تناوبی شدید بر برخی از عوامل نوروآنژیوتیک مغز در موش‌های ماده پیر بود. نتایج نشان داد که سطوح VEGF در بافت مغز موش‌های ماده مسن تمرین‌کرده در مقایسه با موش‌های غیرفعال گروه کنترل بالاتر بود، در حالی که سطوح TGF-β1 به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. نشان داده شده است که با بالا رفتن سن سیگنالینگ مغزی، TGF-β1 حتی در غیاب هر گونه آسیبی در موش‌های ماده و نر افزایش می‌یابد<sup>[۹]</sup>. افزایش TGF-β1 در بافت مغز پیر ممکن است میزان تکثیر مولدهای عصبی مغز را کاهش بخشد<sup>[۲۱]</sup> و منجر به کاهش یا عدم کارایی تولید آستروسیت‌ها و نورون‌های جدید در بافت مغز پیر شود<sup>[۸]</sup>. نتایج مطالعات پیندل و همکاران<sup>[۱۳]</sup> هم حاکی از این

تداومی با شدت متوسط، این تمرین‌ها دارای اثرات یکسانی هستند و نیاز به سازگاری‌های سوخت‌وسازی، قلبی و عروقی سیستمیک واقعاً بالاتری نیست. در نتیجه به‌عنوان یک رویکرد کارآمدتر و با بازدهی زمانی بیشتر برای ارتقای سلامت به‌منظور کاهش بار بیماری‌های مرتبط با فقر حرکتی به کار گرفته می‌شوند. اما تاثیر فعالیت‌های تناوبی به‌خصوص روی عملکرد مغز و اعصاب به‌خوبی مورد بررسی قرار نگرفته است<sup>[۱۸]</sup>. لذا درک مبانی سلولی و مولکولی ناشی از اثرات حفاظت عصبی ناشی از تمرین‌های منظم تناوبی شدید برای بهینه‌سازی تمرین‌ها به‌منظور بهبود سلامت مغز در دوران سالمندی ضروری به نظر می‌رسد<sup>[۱۷]</sup>. بنابراین با توجه به نقش کلیدی VEGF و TGF-β1 مغزی در نورون‌ها، آنژیوژنز و شکل‌پذیری سیناپسی ناشی از تمرین ورزشی<sup>[۱۸]</sup>، تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر تمرین تناوبی شدید بر برخی از عوامل نوروآنژیوتیک مغز در موش‌های ماده پیر انجام شد.

### مواد و روش‌ها

پژوهش تجربی حاضر روی ۱۴ سر موش صحرایی ماده مسن نژاد ویستار با میانگین وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم که دو سال داشتند، اجرا شد. موش‌ها به‌صورت تصادفی به دو گروه کنترل و تمرین تناوبی شدید تقسیم شدند (۷ سر موش در هر گروه). حیوانات در آزمایشگاه استاندارد جوندگان با چرخه ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی، میانگین دمای ۲۲±۲°C، رطوبت ۵۵±۵٪ و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند.

به‌منظور آشنایی با برنامه تمرینی، موش‌های گروه تمرین یک هفته قبل از شروع پروتکل اصلی (۵ روز و به‌مدت ۵ دقیقه در روز) تمرین داده شدند. همچنین سرعت رسیدن هر حیوان تا رسیدن به واماندگی از طریق افزایش تدریجی سرعت تمرین تعیین شد. برنامه اصلی تمرین تناوبی شدید شامل ۸ هفته دویدن روی نوار گردان (بدون شیب) ویژه جوندگان به‌مدت ۴۰ دقیقه و ۳ جلسه در هفته بود. هر جلسه تمرینی نیز شامل ۱۰ ست متوالی از فعالیت‌های یک‌دقیقه‌ای با شدت زیاد و ۲ دقیقه استراحت بین هر ست بود، به‌طوری‌که با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه در هفته اول (۵۵ تا ۶۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی) شروع شد و با افزایش تدریجی (۲ متر بر دقیقه در هر هفته) به سرعت ۳۴ متر بر دقیقه در هفته هشتم (۸۰ تا ۸۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی) رسید<sup>[۱۹، ۲۰]</sup>. همچنین ۵ دقیقه زمان قبل و بعد از تمرین برای گرم و سرد کردن حیوانات در نظر گرفته شد. پروتکل تمرینی در صبح و با رعایت قوانین و دستورالعمل‌های بین‌المللی مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. تمام جنبه‌های اخلاقی و حقوقی این پژوهش با مجوز شماره ۱۱۷۶۸ دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم‌شهر صورت گرفت.

۸ هفته پس از اجرای تحقیق تمام حیوانات با شرایط کاملاً مشابه و به‌دنبال ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، با تزریقات بی‌هوش و کشته شدند. بافت مغز پس از شکافتن جمجمه، به‌دقت جدا و پس از شست‌وشو با آب مقطر در دمای ۷۰°C فریز شد. پس از هوموژنیزه کردن بافت مغز در بافر پروتئاز نمکی فسفات با pH برابر با ۷/۴، سطوح مغزی VEGF و TGF-β1 با استفاده از روش الایزا و کیت‌های ویژه (کازابایو؛ چین) به‌ترتیب با حساسیت کمتر از ۵/۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ۲/۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر تعیین شد<sup>[۱۵]</sup>.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 20 از طریق آزمون شاپیرو- ویلک و لون برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها و برابری

پروتئین کیناز B/فسفواینوزیتید-۳-کیناز) و مستقل از فاکتور القایی هیپوکسی-۱ آلفا، توسط گیرنده‌های عامل رشد تنظیم می‌شود<sup>[28]</sup>. افزایش محیطی فاکتورهای رشد شبه‌انسولینی-۱ ناشی از فعالیت ورزشی، یکی از مکانیزم‌های پیشنهادی تنظیم مثبت سطوح مغزی VEGF و در نتیجه افزایش عروق مغزی است<sup>[29]</sup>. همچنین در مطالعات اخیر نشان داده شده است که گیرنده لاکتات (گیرنده هیدروکسی‌کربوکسیلیک‌اسید ۱)، یک تنظیم‌کننده کلیدی VEGF و آنژیوژنز در مغز و یک میانجی‌گر اولیه اثرات مغزی فعالیت ورزشی تحت شرایط اختلال‌های مغزی، کمبود انرژی و جریان خونی کاهش‌یافته مرتبط با پیری مغز است که از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ کیناز تنظیم‌شده با سیگنال خارج‌سلولی ۱/۲ و پروتئین کیناز B/فسفواینوزیتید-۳-کیناز عمل می‌کند<sup>[25]</sup>. به‌علاوه فعالیت ورزشی می‌تواند به‌واسطه مکانیزم‌های آنتی‌اکسیدانی خود، کاهش میکروعروقی و VEGF ناشی از سن را در بافت مغز بهبود بخشد<sup>[16]</sup>.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر، عدم اندازه‌گیری سطوح VEGF و TGF-β1 در بافت مغز موش‌های ماده با دامنه سنی مختلف و مقایسه آن با موش‌های پیر بود که می‌تواند به درک چگونگی تأثیر روند افزایش سن و فعالیت ورزشی بر عوامل نوروانژیوژنیک بافت مغز کمک نماید. لذا به‌منظور دستیابی دقیق‌تر به مکانیزم‌های سلولی تأثیر حمایتی فعالیت ورزشی در مقابل پیری مغز، انجام مطالعات تجربی روی موش‌های با دامنه سنی مختلف در تحقیقات آتی پیشنهاد می‌شود. همچنین انجام فعالیت‌های منظم ورزشی از جمله تمرین تناوبی شدید برای بهبود سلامت مغز در دوران سالمندی مورد توصیه است.

### نتیجه‌گیری

تمرین‌های تناوبی شدید، تغییرات آنژیوژنیک مغز ناشی از افزایش سن موش‌های ماده پیر را از طریق تنظیم مثبت VEGF و کاهش در سطوح TGF-β1 بهبود می‌بخشد.

**تشکر و قدردانی:** از کلیه همکارانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری نمودند و همچنین معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم‌شهر تشکر و قدردانی می‌شود.

**تأییدیه اخلاقی:** تمام جنبه‌های اخلاقی و حقوقی این پژوهش با مجوز شماره ۱۱۷۶۸ دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم‌شهر انجام شد.

**تعارض منافع:** تعارض منافی وجود ندارد.

**سهم نویسندگان:** معصومه حبیبیان (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/اروش‌شناس/پژوهشگر اصلی (۵۰٪)؛ سیدجعفر موسوی (نویسنده دوم)، پژوهشگر کمکی/تحلیلگر آماری/نگارنده بحث (۵۰٪)

**منابع مالی:** این پژوهش برگرفته از طرح تحقیقی با شماره ۱/۱۵۴۲۴ دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم‌شهر است.

### منابع

- 1- Korivi M, Hou CW, Chen CY, Lee JP, Reddy Kesireddy S, Kuo CH. Angiogenesis: Role of exercise training and aging. *Adapt Med*. 2010;2(1):29-41.
- 2- Katusic ZS, Austin SA. Neurovascular protective function of endothelial nitric oxide -recent advances. *Circ J*. 2016;80(7):1499-503.
- 3- Petcu EB, Smith RA, Miroiu RI, Opris MM. Angiogenesis in old-aged subjects after ischemic stroke:

بوده است که درمان مبتنی بر مهارکننده‌های TGF-β1 ممکن است برای جلوگیری از آپوپتوز عصبی ناشی از پرتودرمانی یا مرتبط به افزایش سن در دوران پیری نتیجه‌بخش باشد. علاوه بر این افزایش سطوح مغزی TGF-β1 در یک مدل تجربی القای آلزایمر<sup>[22]</sup> و همچنین هیپوتالاموس موش‌های میانسال چاق<sup>[21]</sup> گزارش شده است. از سوی دیگر در راستای فرآیند آنژیوژنز نیز نشان داده شده که کاهش مرتبط به سن در ظرفیت آنژیوژنز مغزی با کاهش بیان VEGF همراه بوده و سطوح پایین‌تر VEGF در بافت مغز موش‌های مسن در مقایسه با موش‌های جوان<sup>[16]</sup> و همچنین کاهش پاسخ آنژیوژنیک و نوروژنیک به تحریک VEGF نیز با افزایش سن تأیید شده است<sup>[4]</sup>. با جمع‌بندی نتایج تحقیقات مورد بحث و یافته‌های تحقیق حاضر به نظر می‌رسد بخشی از اثرات مطلوب مداخله‌ای تمرین تناوبی شدید بر بافت مغز موش‌های پیر از طریق تعدیل سطوح مغزی TGF-β1 و تنظیم مثبت VEGF میانجی‌گری شده باشد که در نتیجه می‌تواند به بهبود آنژیوژنز و نوروژنز بافت مغزی در موش‌های پیر منجر شود.

مشابه با نتایج تحقیق حاضر، افزایش سطوح VEGF و کاهش TGF-β1 بافت مغز در موش‌های نر مسن متعاقب ۸ هفته تمرین شنا توسط اسلامی و همکاران<sup>[15]</sup> گزارش شده است. سیلو و همکاران<sup>[21]</sup> نیز دریافته‌اند که ۲۰ روز فعالیت ورزشی مزمن (یک ساعت شنا در روز، ۵ روز در هفته) بیان افزایش‌یافته TGF-β1 را در هیپوتالاموس موش‌های میانسال چاق، کاهش بخشیده است. اگر چه مکانیزم‌های دقیق تأثیر تمرین بر سطوح مغزی TGF-β1 و VEGF به‌خوبی مشخص نیست، ولی مشخص شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند هومئوستاز انرژی را تا اندازه‌ای به‌واسطه کاهش محور مهارکننده کاپا TGF-β1/B کنترل نماید و در نتیجه منجر به کاهش التهاب<sup>[21]</sup> و افزایش نوروژنز در بافت مغز شود<sup>[8]</sup>.<sup>[23]</sup> تولید TGF-β1 در سلول‌های عصبی و میکروگلیای مغز، توسط برخی از سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF-α کنترل می‌شود<sup>[22]</sup>. با پیر شدن مغز، سلول‌های میکروگلیا از حالت استراحت به حالت فعال تبدیل می‌شوند. فنوتیپ فعال و مرتبط به افزایش سن این سلول‌ها می‌تواند منجر به افزایش بیان TGF-β1 شوند<sup>[12]</sup>. تنظیم دینامیکی پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن و فسفواینوزیتید-۳-کیناز که به‌عنوان بخشی از مسیر سیگنالینگ TGF-β1 فعال می‌شوند، عوامل کلیدی در تنظیم التهاب محسوب می‌شوند<sup>[10]</sup>. بنابراین ممکن است فعالیت ورزشی از طریق اثرات ضدالتهابی خود، سطوح TNF-α مغزی را مهار کند<sup>[24]</sup> و منجر به کاهش TGF-β1 بافت مغزی موش‌های مسن شود.

مشابه با نتایج تحقیق حاضر، مورند و همکاران<sup>[25]</sup> هم افزایش سطوح مغزی پروتئین VEGF (هیپوکامپ) و دانسیته مویرگی در موش‌های کوچک، متعاقب ۷ هفته تمرین تناوبی با شدت زیاد (شامل ۱۰ ست ۴ دقیقه‌ای دویدن با حداکثر سرعت روی نوار گردان با شیب ۲۵ درجه با ۲ دقیقه استراحت فعال بین ست‌ها؛ ۵ جلسه در هفته) را مشاهده نموده‌اند. علاوه بر این، افزایش بیان VEGF در هیپوکامپ موش‌های کوچک پس از ۸ هفته تمرین با شدت بالاتر از آستانه لاکتات<sup>[26]</sup>، افزایش سطوح VEGF در عروق میکروسکوپی مغز موش‌های مسن پس از ۸ هفته شای منظم<sup>[16]</sup> و بخش قشری و هیپوکامپ مغز موش‌های کوچک ماده میانسال پس از ۶ هفته دویدن روی چرخ دوار<sup>[27]</sup> نیز توسط محققان دیگر مشاهده شده است. سنتز و رهایی VEGF از طریق چندین مسیر سیگنالینگ موازی وابسته (پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن و



and eNOS. *Biomed Res Int.* 2014;2014:230791.

17- Paillard T. Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of dementia with age advancement. *Sports Med Open.* 2015;1(1):20.

18- Lucas SJ, Cotter JD, Brassard P, Bailey DM. High-intensity interval exercise and cerebrovascular health: Curiosity, cause, and consequence. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(6):902-11.

19- Hoshino D, Yoshida Y, Kitaoka Y, Hatta H, Bonen A. High-intensity interval training increases intrinsic rates of mitochondrial fatty acid oxidation in rat red and white skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38(3):326-33.

20- Mohhebat H, Talebi Garekani E, Hedayati M, Fathi R. Effects of exercise training on high molecular weight adiponectin in healthy male rat. *Iran J Endocrinol Metab.* 2009;11(3):315-21. [Persian]

21- Silva VRR, Katashima CK, Lenhare L, Silva CGB, Morari J, Camargo RL, et al. Chronic exercise reduces hypothalamic transforming growth factor- $\beta$ 1 in middle-aged obese mice. *Aging (Albany NY).* 2017;9(8):1926-40.

22- Ahmed HH, Booles HF, Khalil WKB, El Ashmaoui HM, Othman SM. Possible therapeutic role of Jasonia Candicansand Jasonia Montana extracts in the regression of alzheimer's disease in experimental model. *Am J Biochem Biotechnol.* 2013;9(2):144-61.

23- Yousef H, Conboy MJ, Morgenthaler A, Schlesinger C, Bugaj L, Paliwal P, et al. Systemic attenuation of the TGF- $\beta$  pathway by a single drug simultaneously rejuvenates hippocampal neurogenesis and myogenesis in the same old mammal. *Oncotarget.* 2015;6(14):11959-78.

24- Chennaoui M, Gomez-Merino D, Drogou C, Geoffroy H, Dispersyn G, Langrume C, et al. Effects of exercise on brain and peripheral inflammatory biomarkers induced by total sleep deprivation in rats. *J Inflamm.* 2015;12:56.

25- Morland C, Andersson KA, Haugen OP, Hadzic A, Kleppa L, Gille A, et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature Communications* 2017;8:15557.

26- E L, Burns JM, Swerdlow RH. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. *Neurobiol Aging.* 2014;35(11):2574-83.

27- Latimer CS, Searcy JL, Bridges MT, Brewer LD, Popović J, Blalock EM, et al. Reversal of glial and neurovascular markers of unhealthy brain aging by exercise in middle-aged female mice. *PLoS One.* 2011;6(10):e26812.

28- Masoud GN, Li W. HIF-1 $\alpha$  pathway: Role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2015;5(5):378-89.

29- Li G, Wang HQ, Wang LH, Chen RP, Liu JP. Distinct pathways of ERK1/2 activation by hydroxy-carboxylic acid receptor-1. *PLoS One.* 2014;9(3):e93041.

A cautionary note for investigators. *J Angiogenes Res.* 2010;2(1):26.

4- Gao P, Shen F, Gabriel RA, Law D, Yang EY, Yang GY, et al. Attenuation of brain response to vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis and neurogenesis in aged mice. *Stroke.* 2009;40(11):3596-600.

5- Mackenzie F, Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development.* 2012;139(8):1371-80.

6- Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol.* 2000;425(4):479-94.

7- Wang H, Ren B, Li Z, Wu H, Zhang G, Yan P. Expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density in different brain regions in aged rats. *J Cent South Univ Med Sci.* 2014;39(7):681-6. [Chinese]

8- Buckwalter MS, Yamane M, Coleman BS, Ormerod BK, Chin JT, Palmer T, et al. Chronically increased transforming growth factor-beta1 strongly inhibits hippocampal neurogenesis in aged mice. *Am J Pathol.* 2006;169(1):154-64.

9- Doyle KP, Cekanaviciute E, Mamer LE, Buckwalter MS. TGF $\beta$  signaling in the brain increases with aging and signals to astrocytes and innate immune cells in the weeks after stroke. *J Neuroinflammation.* 2010;7:62.

10- Von Bernhardi R, Cornejo F, Parada GE, Eugenín J. Role of TGF $\beta$  signaling in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:426.

11- Yan J, Zhang H, Yin Y, Li J, Tang Y, Purkayastha S, et al. Obesity- and aging-induced excess of central transforming growth factor- $\beta$  potentiates diabetic development via an RNA stress response. *Nat Med.* 2014;20(9):1001-8.

12- Werry EL, Enjeti S, Halliday GM, Sachdev PS, Double KL. Effect of age on proliferation-regulating factors in human adult neurogenic regions. *J Neurochem.* 2010;115(4):956-64.

13- Pineda JR, Daynac M, Chicheportiche A, Cebrian-Silla A, Sii Felice K, Garcia-Verdugo JM, et al. Vascular-derived TGF- $\beta$  increases in the stem cell niche and perturbs neurogenesis during aging and following irradiation in the adult mouse brain. *EMBO Mol Med.* 2013;5(4):548-62.

14- Di Benedetto S, Müller L, Wenger E, Düzel S, Pawelec G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;75:114-28.

15- Slami AH, Habibian M, Farzaneg P. Effect of swimming exercise and garlic extract consumption on some of growth factors involved in angiogenesis and neurogenesis in the brain tissue of old rats. *Daneshvar Med.* 2016;23(121):13-20. [Persian]

16- Viboolvorakul S, Patumraj S. Exercise training could improve age-related changes in cerebral blood flow and capillary vascularity through the upregulation of VEGF