Archive of SID

(مقالهٔ پژوهشی)

بررسی دانسیتهٔ مویرگی مایوکارد و مقادیر پلاسمایی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی متعاقب تمرین تناوبی بین رت های نر و ماده

عبدالامیر سیاری[1*]، زهره هدایت‌منش[2]، جمال حسینی[3]

۱- دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزش.
۲- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش.
۳-کارشناس ارشد تربیت بدنی و علوم ورزشی.

۱و۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آبادان، آبادان، ایران.
۳-دانشگاه علمی کاربردی لردگان، لردگان، ایران.

* نویسندهٔ مسؤول:
عبدالامیر سیاری؛ دانشکدهٔ تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آبادان، آبادان، ایران.
تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۴۶۶۲۴۶
Email: amir.saiiari@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: انجام فعالیت‌های ورزشی می‌تواند منجر به آنژیوژنز و گسترش شبکهٔ مویرگی شود. هدف این مطالعه، تعیین تأثیر تمرینات تناوبی بر مقادیر پلاسمایی فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی و دانسیتهٔ مویرگی میوکارد در رت‌های نر و ماده بوده است.

روش بررسی: برای این مطالعه، تعداد ۶۰ سر رت نر و ماده با وزن و سن تقریبی یکسان انتخاب شدند. مقادیر پلاسمایی VEGF قبل و بعد از پروتکل تمرینی از طریق کیت‌های مخصوص و با استفاده از تکنیک الایزا مورد سنجش قرار گرفت. بعد از امحای رت‌ها و استخراج بافت قلبی آنها دانسیتهٔ مویرگی میوکارد با استفاده از تکنیک ایمنوهیستوکمیستری ارزیابی شد.

یافته‌ها: تفاوت معناداری بین سطوح پایه VEGF و دانسیتهٔ مویرگی میوکارد در رت‌های نر و ماده مشاهده نشد. متعاقب رشد جسمی بین گروه کنترل و شم تفاوت معناداری در مقادیر VEGF و دانسیتهٔ مویرگی میوکارد به وجود نیامد. با وجود این، متعاقب انجام تمرینات تناوبی، افزایش معناداری در مقادیر پلاسمایی VEGF و دانسیتهٔ مویرگی مایوکارد ایجاد شد، ولی تفاوت معناداری بین رت‌های نر و ماده متعاقب تأثیر تمرینات تناوبی بر مقادیر پلاسمایی VEGF و دانسیتهٔ مویرگی مایوکارد وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج مطالعهٔ حاضر می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که تمرینات تناوبی می‌توانند فرایند آنژیوژنز را از طریق افزایش مقادیر VEGF بهبود بخشیده، لذا گسترش شبکهٔ مویرگی میوکارد دور از انتظار نیست.

کلید واژگان: VEGF، دانسیتهٔ مویرگی میوکارد، تمرین تناوبی.

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۵/۲۷ **دریافت مقالهٔ اصلاح‌شده:** ۱۳۹۴/۷/۲۲ **اعلام قبولی:** ۱۳۹۴/۸/۴

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

همهٔ بافت‌های بدن برای زنده بودن و تکامل، نیازمند دریافت منابع غذایی و اکسیژن هستند. افزون بر این، دفع مواد زاید متابولیکی، شرط ثانویهٔ حیات سلول‌ها و بافت زنده است. بر این اساس، توسعه و تکامل عروق، زمینه را برای رشد بافت‌ها مهیا می‌کند. در پاسخ به سازگاری‌های محیطی ناشی از افزایش تقاضا و نیازهای بدن، عروق شروع به رشد و تکامل می‌کند. آنژیوژنز یا رگ‌زایی به معنای افزایش چگالی مویرگ‌های عضلهٔ اسکلتی و قلبی است (۱۶). ایجاد مویرگ جدید نیازمند تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال مویرگی است (۵). برای القای آنژیوژنز در شرایط فیزیولوژیک یا پاتولوژیک، کاهش فشار اکسیژن در بافت از اهمیت زیادی برخوردار است (۱۹، ۲۱). کاهش فشار اکسیژن (هایپوکسی)، موجب تولید عامل القاشده به‌وسیلهٔ هایپوکسی (Hypoxia-Inducible Factor یا HIF) می‌شود. این عامل، خود موجب بیان ژن و ساخت پروتئینی به نام فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor) می‌شود. VEGF به عنوان قوی‌ترین میتوژن سلول‌های اندوتلیالی شناخته شده است (۱۳). زمانی‌که فشار سهمی اکسیژن کاهش می‌یابد، سلول‌های اندوتلیالی تحریک شده و مبادرت به شروع تکثیر، تقسیم و تشکیل لوله می‌کنند. زمانی هم که فشار سهمی اکسیژن متوسط تا معمولی و یا بالا باشد، بیان VEGF و فعالیت سلول اندوتلیالی کاهش می‌یابد (۲۷). از آنجایی‌که عروق خونی و مویرگ‌ها در میان فاسیکول‌ها و تارهای بافت عضلانی گسترده شده‌اند، لذا در طی فعالیت‌های ورزشی به‌واسطهٔ چرخه‌های انقباض- انبساط مایوکارد، عروق خونی آن متحمل دوره‌های ایسکمیک – ریپرفیوژن می‌شوند. این دوره‌ها، خود از طریق ایجاد حالت هیپوکسی، باعث فعال‌سازی HIF-1 می‌شود. کمپلکس HIF-1 بعد از شکل‌گیری می‌تواند عناصر واکنش به هایپوکسی (Hypoxia Response Elements) را در هسته، که بر روی ژن‌های هدف قرار دارد را شناسایی کند (۱۸، ۳۲). واکنش بین HIF-1 و HRE، سرانجام رونویسی ژن هدف (VEGF) را آغاز می‌کند (۲۴). در خلال فعالیت‌های ورزشی، به‌دلیل انقباضات عضلانی و رگ تنگی‌های ناشی از آن و همچنین افزایش سرعت جریان خون، تنش برشی واردشده بر جدار داخلی عروق (Shear Stress) زیاد شده و با تولید اکساید نیتریک (NO) باعث شروع آبشار رشد عروقی و پدیدهٔ آنژیوژنز می‌شود. افزایش حاد و مزمن تنش برشی به‌ترتیب باعث رگ‌گشایی و تغییرات ساختاری، به‌ویژه افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می‌شود (۱۷). NO تولیدشده به‌واسطهٔ تنش برشی، عاملی حیاتی برای اندوتلیوم بوده، آپوپتوز را مهار، تکثیر سلول‌های اندوتلیوم و بیان VEGF و فاکتور رشد فیبروبلاستی (Fibroblast Growth Factor) را افزایش می‌دهد (۷). NO همچنین مهاجرت اندوتلیومی (۲۲) را به‌واسطهٔ افزایش پودوکینز (Podokinesis) (۲۳) بهبود می‌بخشد. افزایش پودوکینز بیان αvβ3 را افزایش داده (۲۲) و ماتریکس خارج سلولی را به‌واسطهٔ FGF ناشی از پلاسمینوژن نوع یوروکینز تجزیه می‌کند (۳۵). با کاهش فعالیت زیستی NO، رگ‌زایی نیز کاهش می‌یابد. عوامل مختلفی بر میزان تولید VEGF مؤثر است که از مهم‌ترین این عوامل می‌توان فشارهای برشی، انقباض و کشش عضله، کاهش غلظت گلوکز خون (Hypoglycemia)، انواع سایتوکین‌ها و فاکتور محرک هایپوکسی ناشی از هایپوکسی را نام برد (۱۱). برخی تحقیقات نشان داده‌اند که تولید VEGF به‌وسیلهٔ فاکتورهای التهابی نظیر IL-1α، IL-1β، پروستاگلاندین و TNF-α تحریک و افزایش می‌یابد (۱۰).

در زمینهٔ فعالیت ورزشی و تأثیر آن بر آنژیوژنز مطالعاتی صورت گرفته که از آن جمله می‌توان به تحقیق نورشاهی (۱۳۹۱) اشاره کرد. وی گزارش کرده است که پس از انجام تمرینات منظم استقامتی مقادیر پلاسمایی

www.SID.ir

Archive of SID

VEGF در موش‌های ویستار افزایش و مقادیر ایندوستاتین کاهش معناداری یافته است (۴). همچنین رنجبر و همکارانش (۱۳۹۰) بیان کرده‌اند که پس از انجام تمرینات زیر بیشینه حاد در افراد غیر ورزشکار میزان VEGF و MMP-2 سرم بلافاصله پس از فعالیت کاهش می‌یابد. همچنین میزان VEGF در دو ساعت بعد از فعالیت نسبت به سطح پایه، در سطح پایین‌تری باقی ماند. او بیان می‌کند به احتمال زیاد تمرین استقامتی زیر بیشینه نتواند باعث تغییر معناداری در مقادیر VEGF و MMP-2 شود (۱). طاهری چادرنشین (۱۳۸۹) در پژوهشی پاسخ VEGF به فعالیت زیر بیشینه وامانده ساز را مورد بررسی قرار داد. وی گزارش کرده است که یک جلسه فعالیت زیر بیشینه وامانده ساز، موجب افزایش معنادار VEGF سرمی بلافاصله و تا دو ساعت بعد از اجرا شده است (۳). ون کرانبروک (Van Craenenbroeck) (۲۰۰۸) نیز نشان داد که به‌دنبال فعالیت ورزشی حاد، میزان VEGFسرم افزایش می‌یابد (۲۹). خزایی (Khazaei) (۲۰۱۲)، در پژوهش خود مشاهده کرد که بیان آنژیوژنز عروق کرونری در رت‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل به‌صورت معناداری پایین‌تر است. همچنین مصرف ال – آرژنین باعث افزایش دانسیتهٔ مویرگی در بافت قلبی موش‌های دیابتی شده بود. در نهایت، آنها نتیجه گرفتند که ال – آرژنین می‌تواند از طریق تغییر در مقادیر سرمی فاکتورهای آنژیوژنیک باعث بهبود آنژیوژنز در قلب رت‌های دیابتی شود (۱۵). شکرچی‌زاده و همکارانش (۱۳۹۱) تأثیر تمرین مقاومتی بر سطح پلاسمایی NO، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و گیرندهٔ نوع یک آن (VEGFR-1) را در رت‌های نر و سالم بررسی کردند. آن‌ها نتیجه گرفتند که متعاقب چهار هفته تمرین مقاومتی در رت‌های نر دیابتی، مقادیر NO، VEGF و VEGFR1 تغییر معناداری نسبت گروه کنترل پیدا نمی‌کند (۲). کمپ (Kemp) (۲۰۰۵) تفاوت‌های جنسیتی در میزان سطوح پلاسمایی پایه VEGF را مورد کاوش قرار داد. آنها گزارش کردند که سطوح پلاسمایی VEGF در سگ‌های نر بیشتر از جنس ماده بوده است. پیرامون تأثیر فعالیت ورزشی هوازی بر آنژیوژنز تحقیقاتی بسیار اندکی وجود دارد (۲۸). در این تحقیقات آنژیوژنز متعاقب تمرینات استقامتی و زیر بیشینه به روش تداومی، آن هم بدون مقایسهٔ جنسیتی مورد بررسی قرار گرفته است؛ در حالی‌که در تمرینات تناوبی که در طی وهله‌های پرشدت تناوبی، بار کاری بر سیستم قلبی– عروقی به‌طور مضاعفی افزایش می‌یابد، مطالعه‌ای صورت نگرفته است. ضمن اینکه، در تحقیقاتی هم که آنژیوژنز را در بافت قلبی، بررسی کرده‌اند آزمودنی‌های حیوانی آن‌ها معمولاً مبتلا به بیماری خاصی نظیر دیابت بوده‌اند. از طرف دیگر، آمار و شواهد نشان می‌دهد که بروز انفارکتوس میوکارد در میان مردان بیشتر از زنان است (۲۶، ۳۰). بر این اساس، هدف مطالعهٔ حاضر، مقایسهٔ مقادیر VEGF و دانسیتهٔ مویرگی میوکارد در حالت معمول و پس از فعالیت‌های ورزشی تناوبی بین جنسیت‌های مختلف بوده است.

روش بررسی

نمونه‌های حیوانی

تعداد ۶۰ سر موش (۳۰ نر و ۳۰ ماده) که دارای وزن و سن تقریباً یکسانی بودند به‌عنوان نمونهٔ آماری انتخاب شدند. روش نمونه‌گیری به‌صورت هدفمند بوده است. سپس آنها در شش گروه کنترل نر (۱۰ سر)، گروه کنترل ماده (۱۰ سر)، تمرین تناوبی نر (۱۰ سر)، تمرین تناوبی ماده (۱۰ سر)، گروه شم نر (۱۰ سر) و گروه شم ماده (۱۰ سر) تقسیم شدند.

نحوهٔ اجرای تحقیق

در ابتدا از کلیهٔ موش‌های نر و ماده گروه‌های مختلف نمونهٔ خونی جهت سنجش پیش آزمون VEGF بر اساس

www.SID.ir

Archive of SID

(Rat VEGF, ELISA, R & D, کیت Minneapolis, USA, Intraassay CV%: 6.9 & Sensitivity: 8.4 pg/ml) اخذ شد. سپس رت‌های گروه‌های کنترل نر و ماده به روش Exsanguition امحا شده و ضمن استخراج بافت قلبی دانسیتهٔ مویرگی بافت قلبی در آنها مورد سنجش قرار گرفت. در ادامه، رت‌های نر و ماده گروه‌های تمرینی به‌مدت هشت هفته در معرض پروتکل تمرینی قرار گرفتند. در این مدت زمان رت‌های گروه‌های شم در هیچ تمرینی شرکت نکردند. در انتهای پروتکل تمرینی، با فاصلهٔ زمانی یک ساعت، مجدداً از کلیهٔ موش‌های نر و ماده گروه تمرینات تناوبی و گروه‌های شم نمونهٔ خونی گرفته شد تا مقادیر پس‌آزمون VEGF مورد سنجش قرار بگیرد. در انتهای تحقیق نیز کلیهٔ این رت‌ها به روش مذکور امحا شدند تا با استخراج بافت قلبی، دانسیتهٔ مویرگی مایوکارد آنها مورد بررسی قرار گیرد.

روش سنجش دانسیتهٔ مویرگی مایوکارد

از نمونه‌های بافت قلبی بلوک بافتی تهیه شد. سپس به‌وسیلهٔ دستگاه میکروتوم سکشن‌های عرضی با ضخامت ۵ میکرومتر از قسمت نوک قلب آماده شد، جهت مشخص شدن سلول‌های اندوتلیال مویرگی از روش رنگ‌آمیزی IHC با آنتی بادی Anti-CD۳۱ (Rat Monoclonal Antibody, Abcam, Cambridge) استفاده شده است. تعداد چند فیلد میکروسکوپ نوری از سه مقطع میکروسکوپی (۴۰۰×) از هر نمونهٔ بافتی انتخاب شده و تعداد مویرگ‌ها رنگ گرفته شده توسط یک پاتولوژیست با استفاده از یک میکروسکوپ الکترونیکی مورد شمارش قرار گرفت (۱۴).

پروتکل تمرینی

در تحقیق حاضر جهت القای دوره‌های ایسکمیک – ریپرفیوژن از تمرینات هوازی تناوبی با رعایت اصل اضافه بار استفاده شده است. بدین‌منظور به‌مدت هشت هفته و هفته‌ای سه جلسه (در کل ۲۴ جلسه)، رت‌ها را وادار به دویدن بر روی تردمیل موش مدل CA1400Y10 ساخت ایران شرکت پیشرو اندیشه صنعت نمودیم. برنامهٔ تمرینی و مشخصات کامل آن در جدول ۱ آمده است.

روش‌های آماری

جهت تجزیه و تحلیل طبیعی بودن داده‌های تحقیق حاضر از آزمون آماری کلوموگروف – اسمیرنوف و برای بررسی همگنی واریانس‌ها و وجود اختلاف در متغیرهای تحقیق بین گروه‌ها و جنسیت‌های مختلف به‌ترتیب از آزمون‌های لوین و تحلیل واریانس استفاده شده است. در صورت وجود اختلاف بین گروه‌های مختلف برای یافتن محل تفاوت از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شده است. قابل ذکر است کلیهٔ عملیات‌های آماری در سطح α=۰/۰۵ انجام شده است.

یافته‌ها

داده‌های حاصل از تحقیق حاضر نشان می‌دهد که بین گروه‌های مختلف تحقیق در متغیر وزن (P=۰/۹۲۶) و مقادیر پیش‌آزمون VEGF قبل از اعمال پروتکل تمرینی تفاوت معناداری وجود ندارد (P=۰/۹۰۳). داده‌های توصیفی را می‌توان در جدول ۲ مشاهده کرد. پس از اعمال هشت هفته تمرین هوازی تناوبی، مشاهد شد که بین گروه‌های شم و تمرینی در پس‌آزمون مقادیر پلاسمایی VEGF اختلاف معناداری وجود دارد (P=۰/۰۰۱). بررسی‌های بعدی با استفاده از آزمون بونفرونی نشان داد که بین گروه‌های تمرینی (نر و ماده) متعاقب هشت هفته تمرین هوازی تناوبی تفاوت معناداری وجود ندارد. تحلیل‌های عمیق‌تر نشان می‌دهد که تمرینات هوازی تناوبی به‌ترتیب باعث افزایش ۲۹/۴۵ و ۳۱/۷۵ درصدی در مقادیر پلاسمایی VEGF گروه های نر و ماده می‌شود. در مورد دانسیتهٔ مویرگی، نتایج نشان داد که بین جنسیت گروه‌های کنترل و

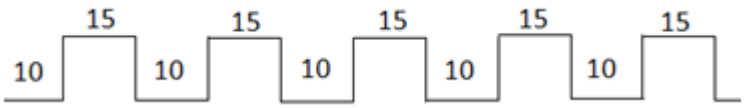
www.SID.ir

Archive of SID

شم تفاوت معناداری در مقادیر دانسیتهٔ مویرگی وجود ندارد. به این ترتیب می‌توان گفت که هشت هفته رشد جسمی باعث تغییر معنادار در دانسیتهٔ مویرگی در مایوکارد رت-های نر و ماده نمی‌شود. علی‌رغم این موضوع بین جنسیت‌های مختلف گروه‌های تمرین هوازی تناوبی با گروه‌های کنترل و شم تفاوت معناداری وجود دارد. این موضوع خاطرنشان می‌کند که مایوکارد در هر دو جنس نر و ماده به تمرینات منظم هوازی تناوبی، پاسخ آنژیوژنیکی می-دهد. بررسی‌های بعدی نشان داد که بین جنسیت‌ها در گروه‌های تمرین تفاوت معناداری وجود ندارد و به‌عبارت دیگر، پاسخ مایوکارد به محرک‌های آنژیوژنیکی در هر دو جنس نر و ماده تقریباً مشابه می‌باشد. خلاصهٔ نتایج آزمون-های آماری در جدول ۳ آمده است.

جدول ۱: شیوهٔ اجرای تمرین فعالیت هوازی تناوبی

هفته	گرم کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه	تناوب‌های هر هفته (هر تناوب یک دقیقه)	سرعت (m/min)	سرد کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه
۱	۳	۱۰	۱۵-۱۰	۳
۲	۳	۱۴	۲۰-۱۰	۳
۳	۳	۱۶	۲۵-۱۰	۳
۴	۳	۱۶	۳۰-۱۰	۳
۵	۳	۱۸	۳۵-۱۰	۳
۶	۳	۲۰	۴۰-۱۰	۳
۷	۳	۲۲	۴۰-۱۰	۳
۸	۳	۲۴	۴۰-۱۰	۳



نمودار ۱: نمایی شماتیک از شدت پروتکل تمرینی در هفتهٔ اول

جدول۲: مشخصات آنتروپومتریکی و متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف تحقیق

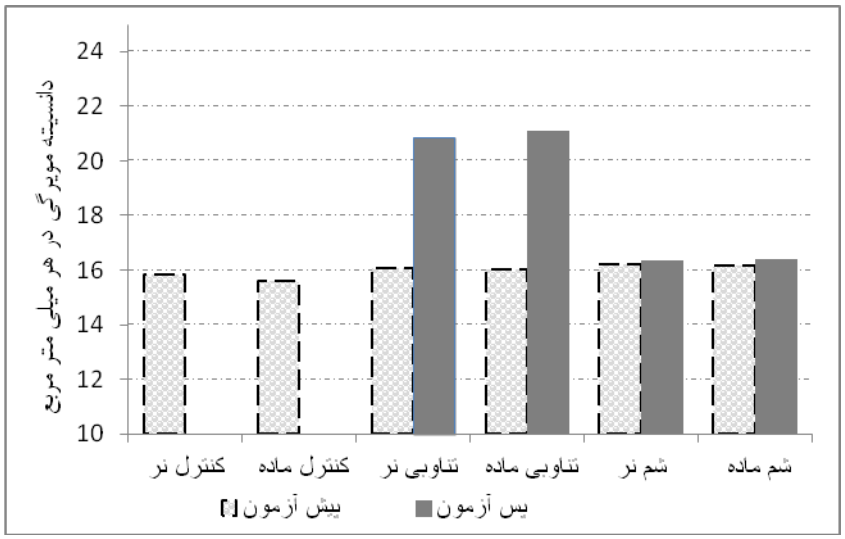
متغیرها / گروه	کنترل نر	کنترل ماده	هوازی نر	هوازی ماده	شم نر	شم ماده
تعداد	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
وزن (گرم)	۲۱۶±۹/۰۶	۲۱۰/۳±۷/۷۸	۲۰۹/۷±۸/۴۲	۲۰۷/۷±۸/۳۸	۲۱۲/۷±۹/۱۳	۲۱۴±۸/۲۶
پیش‌آزمونVEGF(pg/ml)	۱۵/۸۵±۱/۵۲	۱۵/۶±۱/۵۵	۱۶/۰۹±۱/۴۱	۱۶±۱/۰۸	۱۶/۲۲±۱/۱۸	۱۶/۱۸±۱/۰۲
پس‌آزمونVEGF(pg/ml)	----------	----------	۲۰/۸۳±۱/۲۸	۲۱/۰۸±۱/۲۶	۱۶/۳۷±۱/۰۷	۱۶/۴±۱/۱
پیش‌آزمون دانسیتهٔ مویرگی (تعداد/میلی مترمربع)	۱۵۱/۷±۳/۴۰	۱۵۰±۲/۷۸	----------	----------	----------	----------
پس‌آزمون دانسیتهٔ مویرگی (تعداد/میلی متر مربع)	----------	----------	۱۶۱±۳/۴۹	۱۵۸/۹±۲/۳۸	۱۵۲/۸±۲/۸۵	۱۵۱/۳±۲/۴۹

www.SID.ir

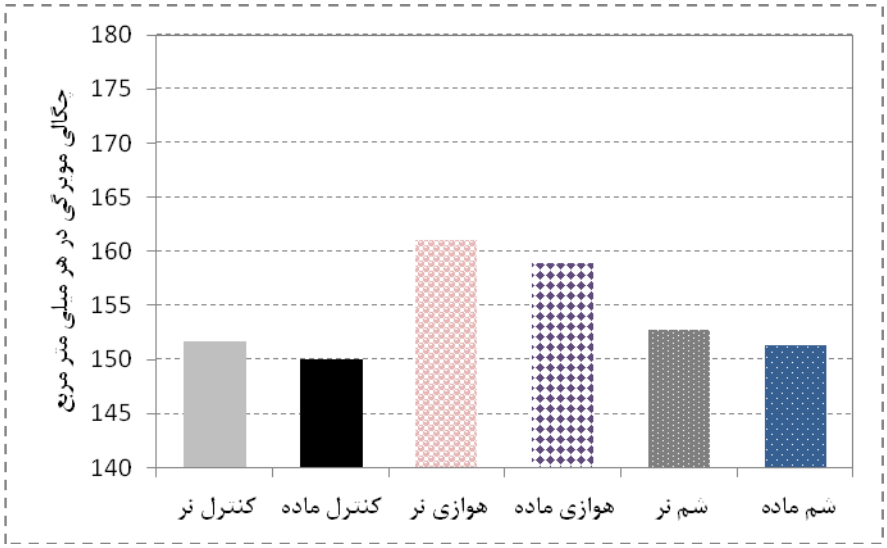
Archive of SID

جدول۳: خلاصهٔ نتایج آزمون تحلیل واریانس بین گروه‌ها و مراحل مختلف تحقیق

متغیر	درجهٔ آزادی	مجذور میانگین	F	سطح معناداری
وزن	۵	۱۴۳۱۰۷/۸	۴۰۳۰/۳	۰/۹۲۶
پیش‌آزمون VEGF	۵	۰/۵۴۲	۰/۳۱۳	۰/۹۰۳
پس‌آزمون VEGF	۳	۶۹/۷۲۲	۵۰/۰۰۲	۰/۰۰۱
دانسیتهٔ مویرگی	۵	۲۰۵/۰۹۷	۲۳/۹۳۶	۰/۰۰۱



نمودار ۲: مقادیر VEGF در پیش و پس‌آزمون گروه‌های مختلف تحقیق



نمودار ۳: دانسیتهٔ مویرگی مایوکارد درگروه‌های مختلف تحقیق

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

انجام تمرینات منظم هوازی تناوبی باعث افزایش معناداری در سطوح پلاسمایی VEGF در بین هر دو جنس رت، نسبت به گروه کنترل و شم می‌شود. با وجود این، پاسخ سیستم قلبی – عروقی نسبت به فعالیت هوازی تناوبی در بین جنسیت‌های نر و ماده در مقادیر VEGF تقریباً یکسان است. این نتایج با یافته‌های پژوهشی نورشاهی (۱۳۹۱)، طاهری چادرنشین (۱۳۸۹)، ون کراننبروک (Van Craenenbroeck) (۲۰۰۸) همسو می‌باشد، ولی با یافته-های تحقیقی رنجبر (۱۳۹۰)، شکرچی زاده (۱۳۹۱) و کمپ (Kemp) (۲۰۰۵) هم‌خوانی ندارد. در تحقیق کمپ، نمونه‌های تحقیقاتی، سگ‌های کشندهٔ سورتمه می‌باشند، بنابراین آنها از لحاظ سیستم قلبی– عروقی کاملاً ورزیده بوده‌اند، ضمن اینکه حجم بافت عضلانی در سگ‌ها نسبت به موش‌ها بسیار بیشتر است و چون VEGF موجود در سرم یا پلاسما تحت تأثیر بافت عضلانی فعال است، بنابراین علت ناهمخوانی می‌تواند این موضوع باشد. در تحقیق شکرچی‌زاده، از پروتکل تمرین مقاومتی به‌مدت یک‌ماه استفاده شده است و از آنجایی که مقادیر VEGF تحت تأثیر شدت و مدت تمرین نیز قرار می‌گیرد (۲۰) ممکن است، شدت یا مدت تمرین به اندازه نبوده تا منجر به تغییر معنادار در مقادیر پلاسمایی VEGF گردد. مهم-ترین دلیل افزایش VEGF در بافت‌های بدن، هایپوکسی ذکر شده است (۶). هایپوکسی می‌تواند باعث افزایش مقادیر HIF-1α شود. طی ورزش‌های هوازی تناوبی به-دلیل به‌هم فشردگی عروق موجود در عضلات، هایپوکسی موضعی در عضله ایجاد می‌شود. بر این اساس، افزایش مقادیر HIF-1α در طی فعالیت‌های هوازی تناوبی دور از انتظار نیست. بنابراین مقادیر VEGF افزایش یافته و آنژیوژنز اتفاق می‌افتد (۸). رالمن (Rullman) (۲۰۰۷) نشان داد تغییر در میزان VEGF سرم ناشی از تغییر در میزان بیان ژن آن در بافت‌های مختلف از جمله عضلهٔ اسکلتی فعال می‌باشد (۲۵). یمیتسو (Iemitsu) (۲۰۰۶) نیز نشان داد که تمرینات ورزشی از طریق فعال‌سازی مسیر کینازی AKT و افزایش سطوح eNOS بیان ژن VEGF را در عضلهٔ قلبی افزایش می‌دهد (۱۲). در تحقیق حاضر مشاهده شد که انجام تمرینات منظم هوازی تناوبی، باعث افزایش معنادار دانسیتهٔ مویرگی میوکارد می‌شود، ولی بین گروه نر و ماده تفاوت معناداری در این شاخص وجود ندارد. این نتایج با نتایج خزایی (۲۰۱۲) همسو می‌باشد. در حین فعالیت‌های ورزشی به‌دلیل افزایش بازگشت وریدی، ناشی از تلمبهٔ عضلانی و مکش بطنی، میزان پرشدگی قلب بیشتر می‌شود، عروق خونی نیز متحمل کشش چرخه‌ای بیشتری شده (۳۳) و دیوارهٔ عروق کشیده می‌شود. همچنین کشیدگی عروق خونی حاصل از افزایش کشش چرخه‌ای (افزایش ضربان قلب) سبب تنظیم افزایشی فاکتورهای آنژیوژنیکی به‌ویژه VEGF و گیرنده‌های تیروزین کینازی Tie-1، Tie-2 و Flk-1 (یا نوع دوم گیرنده VEGF) در سلول‌های اندوتلیال عروقی می‌شود و از این طریق، فرایند آنژیوژنز را تسهیل می‌کند (۲۰). علاوه بر کشش چرخه‌ای، اتساع بافت در طی رشد باعث ایجاد نوعی کشش به نام کشش ایستاتیکی می‌شود. در برخی تحقیقات نشان داده شده است که کشش چرخه‌ای نسبت به کشش ایستاتیکی، موجب افزایش سریع‌تر و طولانی‌تر گیرندهٔ نوع دوم VEGF (VEGFR-2)، افزایش طول توبول بیشتر و تشکیل انشعابات عروقی بیشتر می‌شود (۳۴). کشش چرخه‌ای از یک مسیر مشترک و در ارتباط با تنش برشی در فرآیند آنژیوژنز مشارکت می‌کند. فاکتورهای آنژیوژنیک پس از اتصال به گیرنده‌های خود بر روی سلول‌های اندوتلیالی منجر به فعال شدن آنها می‌شوند. با شروع فعالیت سلول-های اندوتلیال، انواع خاصی از متالوپروتئازها از سلول‌های

www.SID.ir

Archive of SID

فوق ترشح می‌شود و غشای پایه اندوتلیوم را در منطقهٔ مذکور تجزیه می‌کند. با هضم غشای پایه، سلول‌های اندوتلیال تکثیر و مهاجرت می‌کنند. علاوه بر این، مولکول-های اتصالی از قبیل گیرنده‌های اینتگرینی ($\alpha v\beta 5$ و $\alpha v\beta 3$) که به‌وسیلهٔ پلاکت‌ها بیان می‌شوند نیز به فرایند کشیدن و جلو رفتن جوانه‌های رگ‌های خونی در حال رشد کمک می‌نماید. در مراحل بعدی فرایند آنژیوژنز، متالو ماتریکس پروتئینازها (MMPs) جهت تجزیه ماتریکس خارج سلولی و آغاز بازسازی مجدد آن تولید می‌شوند. سپس با برهم کنش آنژیوپوئیتین و گیرندهٔ نوع دوم آن (Tie-2) فرایند تشکیل لوله آغاز می‌گردد. در مرحلهٔ بعد، سیستم Ephb/Ephrinb (نوعی از گیرنده‌های تیروزین کینازی) نیز تنظیم فرایند تشکیل لوله‌ها را بر عهده گرفته و در نهایت پری سیت ها و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف برای پایدار کردن رگ خونی تازه تشکیل شده، به این ساختار اضافه می‌شوند (۱۹). یانگا (Yunga) (۲۰۰۹) معتقد است که کشش چرخه‌ای سلول‌های اندوتلیال ورید نافی انسان موجب تنظیم افزایشی ترشح آنژیوپویتین - ۲ (تخریب اولیهٔ پیوند بین سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضلهٔ صاف عروق) و PDGF- β (ایجاد ثبات بین سلول‌های عضله صاف و سلول‌های اندوتلیال جوانه) شده و از این طریق موجب مهاجرت سلول اندوتلیال و تشکیل جوانه می‌شود (۳۱). با افزایش شدت فعالیت ورزشی، بر قدرت انقباض و تعداد ضربان قلب افزوده می‌شود. این مسأله باعث می‌شود تا دوره‌های ایسکیمک – ریپرفیوژن وارد شده بر عروق کرونر و کشش چرخه‌ای در طول سیستول و دیاستول افزایش یابد. بنابراین انتظار می‌رود در بافت قلبی نیز متعاقب تمرینات منظم، آنژیوژنز و افزایش دانسیتهٔ مویرگی رخ دهد. فریسبی (Frisbee) (۲۰۰۶) گزارش کرده است که ۱۰ هفته تمرینات استقامتی از طریق افزایش نیتریک اکساید، میزان چگالی مویرگی عضلات فعال را افزایش می-دهد و افزایش NO تولیدشده در پاسخ به تمرینات ورزشی، میزان VEGF ترشحی از سلول‌های اندوتلیالی را افزایش می‌دهد و این امر در نهایت منجر به افزایش چگالی مویرگی می‌شود (۹).

قدردانی

بدین وسیله از کلیه همکارانی که در تهیه و تدوین این مقاله با ما همکاری کرده اند تشکر می نماییم. این مقاله از طرح پژوهشی با عنوان: بررسی تاثیر فعالیت ورزشی هوازی بر آنژیوژنز و آرتریوژنز قلبی در رت های نر و ماده، که توسط معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد آبادان تامین مالی شده، استخراج گردیده است.

منابع

1-Ranjbar K, Nourshahi M, Hedayati M, Taheri H. A Study on the Serum Levels of Angiogenic Factors in Response to Acute Long-term Submaximal Exercise in Sedentary Men. Physiol Pharmacol 2011; 15(1): 124-32.
2-Shekarchizadeh P, Khazaei M, Gharakhanlou R, Karimian J, Safarzadeh AL. The Effects of Resistance Training on Plasma Angiogenic Factors in Normal Rats. J Isfahan Med School 2012; 30(176): 65-73.
3-Taheri H, Nourshahi M, Ranjbar K. Response of vascular endothelial growth factor to exhausted sub maximal exercise and its correlation with VO2max. Exercise biological science 2011; (7): 59-75.
4-Nourshahi M, Hedayati M, Nemati J, Ranjbar K, Gholamali M. Effect of eight weeks endurance training on serum vascular endothelial growth factor and endostatin in Wistar rats. Koomesh 2012; 13(4): 474-9.
5-Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8(6): 464-78.
6-Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 2000; 407(6801): 249-57.
7-Dulak J, Jozkowicz A, Dembinska-Kiec A, Guevara I, Zdzienicka A, Zmudzinska-Grochot D, Florek I, Woitowicz A, Szuba A, Cooke JP. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20(3): 659 – 66.

www.SID.ir

Archive of SID

8-Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. Pflügers Archiv 2009; 457(5): 963-77.
9-Frisbee JC, Samora JB, Peterson J, Bryner R. Exercise training blunts microvascular rarefaction in the metabolic syndrome. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291(5): 2483 -92.
10-Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. Endoc Rev1997; 18(1): 4-25.
11-Gustafsson T, Ameln H, Fischer H, Sundberg CJ, Timmons JA, Jansson E. VEGFA splice variants and related receptor expression in human skeletal muscle following submaximal exercise. J Appl Physiol 2005; 98(6): 2137–46.
12-Iemitsu M, Maeda S, Jesmin S, Otsuki T, Miyauchi T. Exercise training improves aging-induced downregulation of VEGF angiogenic signaling cascade in hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291(3): 1290-98.
13-Islami D, Bischof P, Chardonnens D. Modulation of placental vascular endothelial growth factor by leptin and hCG. Mol Hum Reprod 2003; 9(7): 395-8.
14-Jacobi J, Porst M, Cordasic N, Namer B, Schmieder RE, Eckardt KU, Hilgers KF. Subtotal nephrectomy impairs ischemia-induced angiogenesis and hindlimb re-perfusion in rats. Kidney Int 2006; 69(11): 2013-21.
15-Khazaei M, Moshayedi MA, Teimouri Jervekani M, Aghili S, Montazeri S, Mehdipour Dastjerdi R, Hashemzehi F, Hashemi Jaz H. Effect of L-arginine and L-NAME on coronary angiogenesis in male diabetic rats. J Res Med Sci 2012; (2): S247-51.
16-Leosco D, Rengo G, Iaccarino G, Golino L, Marches M, Fortunato F, Zincareli C, Sanzari E, Ciccarelli M, Galasso G, Altobelli GG, Conti V, Matrone G, Cimini V, Ferrara N, Filippelli A, Koch WJ, Rengo F. Exercise promotes angiogenesis and improves beta- adrenergic receptor signalling in the post-ischaemic failing rat heart. Cardiovasc Res 2008; 78(2): 385–94.
17-Loufrani L, Henrion D. Role of the cytoskeleton in flow (shear stress) induced dilation and remodeling in resistance arteries. Med Biol Eng Comput 2008; 46(5): 451–60.
18-Lundby C, Calbet JA, Robach P. The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia. Cell Mol Life Sci 2009; 66(2): 3615- 23.
19-Martinez A. A new family of angiogenic factors. Cancer Lett 2006; 236(2): 157-63.
20-Milkiewicz M, Ispanovic E, Doyle E, Jaas TL. Regulators of angiogenesis and strategies for their therapeutic manipulation. Int J Biochem Cell Bio 2006; 38(3): 333-57.
21-Mounier R, Pialoux V, Roels B, Thomas C, Millet G, Mercier J, Coudert J, Fellmann N, Clottes E. Effect of intermittent hypoxic training on HIF gene expression in human skeletal muscle and leukocytes. Eur J Appl Physiol 2009; 105(4): 515–24.
22- Murohara T, Witzenbichler B, Spyridopoulos I, Asahara T, Ding B, Sullivan A, Losordo DW, Lsner JM. Role of endothelial nitric oxide synthase in endothelial cell migration. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(5): 1156 –61.
23- Noiri E, Lee E, Testa J, Quigley J, Colflesh D, Keese CR, Goaever I, Goligorsky MS. Podokinesis in endothelial cell migration: role of nitric oxide. Am J Physiol 1998; 274 (1 Pt 1): C236 –44.
24-Rey S, and Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodeling. Cardiovas Res 2010; 86(2): 236–42.
25-Rullman E, Rundqvist H, Wagsater D, Fischer H, Eriksson P, Sundberg CJ, Jansson E, Gustafsson T. A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle. J Appl Physiol 2007; 102(6): 2346 -51.
26-Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. WISE Investigators.Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and genderoptimized diagnostic strategies. J Am Coll Cardiol 2006; (47Suppl3): S4– 20.
27- Shweiki D, Ltin A, Scoffe D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature 1992; 359(6398): 845- 3.
28-Kemp SW, Reynolds AJ, Duffy LK. Gender Differences in Baseline Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in the Plasma of Alaskan Sled Dogs. Am J Biochem Biotech 2005; 1(2): 111-4.
29-Van Craenenbroeck EM, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K,Van Tendeloo VF, Hoymans VY,Conraads VM. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. J Appl physiol 2008; 104(4): 1006-13.
30-Wingard DL, Suarez L, Barrett-Connor E. The sex differential in mortality from all causes and ischemic heart disease. Am J Epidemiol 1983; 117(2):165–72.

www.SID.ir

Archive of SID

31-Yunga YC, Chaec J, Buehlerd MJ, Hunterc CP, Mooney DJ. Cyclic tensile strain triggers a sequence of autocrine and paracrine signaling to regulate angiogenic sprouting in human vascular cells. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(36): 15279- 84.

32-Zamudio S, Wu Y, Ietta F, Rolfo A, Cross A, Wheeler T, Post M, Illsley NP, Caniggia I. Human Placental Hypoxia-Inducible Factor-1 Expression Correlates with Clinical Outcomes in Chronic Hypoxia in Vivo. Am J Pathol 2007; 170(6): 2171-9.

33-Zheng W, Christensen LP, Tomanek RJ. Stretch induces upregulation of key tyrosine kinase receptors in microvascular endothelial cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287(6): 2739–45.

34-Zeng G, Taylor SM, McColm JR, Kappas NC, Kearney JB, Williams LH, Hartnett ME, Bautch VL. Orientation of endothelial cell division is regulated by VEGF signaling during blood vessel formation. Blood 2007; 109(4): 1345- 52.

35-Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA, Presta M. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. Circ Res 1997; 80(6): 845- 52.

www.SID.ir

Archive of SID

Survey of Myocardial Capillary Density and Plasma Level of Vascular Endothelial Growth Factor Following Interval Training between Male and Female Rats

Abdulamir Saiiari[1*], Hedayatmanesh Zohreh[2], Jamal Hossieni[3]

1-PhD Student of Exercise Physiology.
2-M.Sc of Exercise Physiology.
3-M.Sc of Physical Education and Exercise Science.

1,2-Department of Exercise Physiology,Abadan Branch, Islamic Azad Univercity,Abadan, Iran.
3-University of Applied Sciences Lordegan, Lordegan, Iran.

**Corresponding author:*
Abdulamir Saiiari; Department of Exercise Physiology,Abadan Branch, Islamic Azad Univercity,Abadan, Iran.
Tel:+989163466246
Email: amir.saiiari@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Exercise can lead to angiogensis and development of capillary network. The aim of this study was to assess the effect of interval training on plasma level of vascular endotheliom growth factor (VEGF) and myocardial capillary density in male and femal rats.

Subjects and Methods: Sixty male and female rats with same average Age and weight were selected for investigation. Plasma VEGF Level was measured by special kit by ELIZA method before and after exercise training. Cardiac tissue was extracted for measuring capillary density in myocardium by immonohistochemical technique

Results: No significant differences were found between the baseline of VEGF level and myocardial capillary density in male and female rats. Following 8 weeks physical development there were no significant differences between VEGF level and myocardial capillary density in sham and control groups. Whereas level of VEGF and myocardial capillary density increased significantly following interval training, but no significant differences between male and female rats in training groups.

Conclusion: According to the finding of the present study interval training is equally effective in increasing VEGF level in both sexes leading to improved angiogenesis in rat myocardial.

Keywords: VEGF, Myocardial capillary density, Interval training.

►*Please cite this paper as:*
Saiiari AA,Hedayatmanesh Z, Hossieni J. Survey of Myocardial Capillary Density and Plasma Level of Vascular Endothelial Growth Factor Following Interval Training between Male and Female Rats. Jundishapur Sci Med J 2015;14(5):523-533.

Received: Oct 26, 2015 **Revised: Oct 14, 2015** **Accepted: Aug 18, 2015**

www.SID.ir