



The effect of resistance exercise combined with L-arginine supplementation on the expression of VEGF and TNF- α genes in the soleus muscle of aged male rats

Mahnoosh Shahbani Nazari ¹, Elham Farhadfar ^{2*}

¹ Department of Physical Education and Sports Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Department of Physical Education and Sports Sciences, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran

*Corresponding author: Elham Farhadfar, Department of Physical Education and Sports Sciences, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran

Email: elhamfarhadfar1@gmail.com

Received: 30 July 2024 Revised: 9 December 2024 Accepted: 9 December 2024

Abstract

Background and Aim: One of the significant changes during aging is the loss and degradation of muscle mass, increased inflammation, and a notable reduction in vascular factors. The aim of this study was to determine the effect of resistance exercise combined with L-arginine supplementation on the expression of VEGF and TNF- α genes in the soleus muscle of aged male rats.

Methods: In this experimental study, 32 male Wistar rats, with an average age of 24 months, were divided into four groups: control, supplementation (L-arginine), resistance exercise, and combined (resistance exercise + L-arginine). The resistance exercise program included 8 weeks of ladder training at moderate intensity (70% of maximal voluntary contraction), five days per week. In the supplementation and combined groups, L-arginine was administered via gavage at a dose of 600 mg per kg of body weight, five days a week for 8 weeks. Gene expression of VEGF and TNF- α was measured using Real-Time PCR.

Results: The expression of the TNF- α gene was significantly reduced in the resistance exercise and combined groups compared to the control and supplementation groups ($P=0.001$). Similarly, VEGF gene expression was significantly higher in the resistance exercise and combined groups compared to the control and supplementation groups ($P=0.001$). No significant difference was observed between the control and supplementation groups ($P=0.266$).

Conclusion: The results of this study indicate that both resistance exercise alone and in combination with L-arginine supplementation can enhance VEGF expression and reduce TNF- α levels, promoting angiogenesis, reducing inflammation, and creating an anabolic environment. These factors contribute to improving muscle condition and mitigating the effects of aging. The findings suggest that the combination of resistance exercise and L-arginine supplementation may play an important role in preserving muscle mass during aging.

Keywords: Resistance exercise, L-Arginine, VEGF, TNF- α , Sarcopenia



تأثیر تمرین مقاومتی همراه با مکمل ال-آرژنین بر بیان ژن‌های VEGF و TNF- α در عضله سولئوس رت‌های نر سالمند

مهنوش شهبانی نظری^۱، الهام فرهادفر^{۲*}

^۱ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

^۲ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۵/۰۹ اصلاح مقاله: ۱۴۰۳/۰۹/۱۹ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۹/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: یکی از تغییرات قابل توجه در دوران سالمندی، تحلیل و تخریب توده عضلانی، افزایش التهاب و کاهش چشم‌گیر فاکتورهای عروقی است. پژوهش حاضر با هدف تعیین تأثیر تمرین مقاومتی همراه با مکمل ال-آرژنین بر بیان ژن‌های VEGF و TNF- α در عضله سولئوس رت‌های نر سالمند انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۲۴ ماه به چهار گروه تقسیم شدند: کنترل، مکمل (ال-آرژنین)، تمرین مقاومتی، و ترکیبی (تمرین مقاومتی + مکمل ال-آرژنین). تمرین مقاومتی شامل هشت هفته تمرین نردبان با شدت متوسط (۷۰٪ از MVCC)، پنج روز در هفته بود. در گروه‌های مکمل و ترکیبی، ال-آرژنین به میزان ۶۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته از طریق گاواژ دریافت شد. بیان ژن‌های VEGF و TNF- α با روش Real-Time PCR اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: بیان ژن TNF- α در گروه‌های تمرین مقاومتی و ترکیبی در مقایسه با گروه‌های کنترل و مکمل به‌طور معناداری کاهش یافت ($P=0/001$). همچنین، بیان ژن VEGF در گروه‌های تمرین مقاومتی و ترکیبی در مقایسه با گروه‌های کنترل و مکمل به‌طور معناداری افزایش یافت ($P=0/001$). این گروه‌های کنترل و مکمل تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0/266$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که تمرین مقاومتی به‌تنهایی و در ترکیب با مکمل ال-آرژنین با افزایش VEGF و کاهش TNF- α می‌تواند شرایط مناسبی برای تکثیر عروق، کاهش التهاب و ایجاد یک محیط آنابولیک فراهم کند. این عوامل در بهبود وضعیت عضلانی و کاهش اثرات ناشی از سالمندی مؤثر هستند. یافته‌ها نشان می‌دهند که ترکیب تمرین مقاومتی و مکمل ال-آرژنین می‌تواند نقش مهمی در حفظ توده عضلانی در دوران سالمندی داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: تمرین مقاومتی، ال-آرژنین، VEGF، TNF- α ، سارکوپنی

از مهم‌ترین تغییراتی که متناسب با افزایش سن و پیری در بدن انسان به وقوع می‌پیوندد، تحلیل و تخریب توده عضلانی و کاهش چشمگیر حجم و اندازه عضله اسکلتی است که به سارکوپنیا Sarcopenia معروف است [۱]. این بیماری باعث ناتوانی در انجام وظایف روزانه و کاهش کیفیت زندگی افراد سالمند می‌شود. علت کاهش در قدرت در سنین پیری را غیر از تغییر شیوه زندگی می‌توان به کاهش در حجم عضلانی و هماهنگی عصبی-عضلانی نسبت داد [۲]. با افزایش سن بر اثر عصب‌گیری متقاطع و نکروز برخی نرون‌های حرکتی، فنوتیپ تارهای عضلانی به سمت کند انقباض گرایش پیدا می‌کند. از طرفی با افزایش پروتئولیز عضلانی و جذب کمتر اسیدهای آمینه شرایط برای آتروفی عضلانی افزایش می‌یابد که معمولاً با چاقی و افزایش توده چربی همراه بوده و با مشخصه التهاب سیستمی خفیف معرفی می‌شود [۳]. بافت چربی شماری از هورمون‌ها را که آدیپوکین Adipocin نامیده می‌شوند، ترشح می‌کند و اخیراً به‌عنوان میانجی بالقوه مقاومت به انسولین در نظر گرفته می‌شود. آدیپوکین‌ها نظیر لپتین و آپلین و سایتوکین‌هایی مثل TNF Tumor necrosis α factor alpha، اثرات وسیعی بر متابولیسم کربوهیدرات و چربی دارند و نقش مهمی در پاتوژنز مقاومت به انسولین، دیابت، آترواسکلروز، اختلال در اندوتلیال عروقی و التهاب بازی می‌کنند [۲]. نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد که بافت چربی یک منبع مهم تولید TNF- α درونی بدن است و بیان این سایتوکین در بافت چربی اکثر جوندگان چاق افزایش می‌یابد [۵]. TNF- α به‌عنوان یکی از فاکتورهای موثر در فرایند رگ‌زایی، یک سایتوکین نیرومند است که به وسیله ماکروفاژها تولید می‌شود [۶]. بسیاری از پژوهش‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی در عضله اسکلتی موش و انسان می‌تواند سبب آنژیوژنز Angiogenesis شود [۷]. هرگونه افزایش در شبکه مویرگی عضلات، در تقویت و مبادله اکسیژن و مواد مغذی بین خون و بافت‌ها موثر است، زیرا شبکه مویرگی بزرگتر می‌تواند سطح مبادله اکسیژن را افزایش و فاصله طولی بین عضله و رگ‌ها را کاهش دهد [۸]. همچنین زمان مبادله اکسیژن بین عضله و خون را طولانی‌تر و در نتیجه منجر به افزایش VO₂max می‌شود [۹]. در این میان فاکتورهای آنژیوژنیک عمده‌ای شناسایی شده‌اند که فاکتور رشد آندوتلیال عروقی Vascular endothelial (VEGF) growth factor به‌عنوان قوی‌ترین میتوژن مخصوص سلول‌های آندوتلیال شناخته شده است [۸]. با توجه به اینکه افزایش چگالی مویرگی در عضلات اسکلتی و همین‌طور بافت عضله قلب، از مقدمات مهم توسعه توان انتقالی و نیز پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها به شمار می‌رود، شناخت صحیح فعالیت‌های ورزشی که به بهترین شکل باعث بروز پدیده آنژیوژنز فیزیولوژیکی می‌شوند اهمیت بسزایی دارد [۱۰]. این امکان وجود دارد که تنظیم

مثبت فاکتورهای پروآنژیوژنیک ناشی از فعالیت‌های ورزشی، با افزایش دانسیته مویرگی و آنژیوژنز فیزیولوژیکی و همچنین توسعه فراهمی نیتریک اکسید اندوتلیالی، منجر به افزایش اتساع عروقی، کاهش مقاومت عروقی و افزایش خون رسانی به بافت‌های متابولیک همچون عضله اسکلتی در دوران سالمندی شود [۱۱]. در تحقیق Sepúlveda و همکاران نشان داده شد که مقادیر بیان ژن VEGF در عضلات نعلی سالمندان با کاهش و افزایش TNF- α سرم نسبت به افراد جوان همراه است [۱۰]. بررسی‌های بیشتر نشان می‌دهد اجرای فعالیت‌های ورزشی شدید، باعث ایجاد هایپوکسی موضعی در سلول‌های فعال می‌شود. همچنین استرس-های ورزشی از طریق مکانیسم‌های دیگری چون افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، رهاسازی سایتوکاین‌های پیش التهابی، برهم زدن شارژ انرژی سلول و ایجاد تنش‌های برشی در عروق می‌توانند باعث تغییر بیان فاکتورهای آنژیوژنیک و التهابی شوند [۱۲]. بنابراین فعالیت‌های ورزشی به عنوان یک محرک قوی در تنظیم فاکتورهای رشدی مطرح هستند. بصیری و همکاران افزایش بیان ژن VEGF عضله سولتوس را در پاسخ به ۶ هفته تمرین TRX با محدودیت جریان خون [۱۳] و Cheng و همکاران کاهش معنی‌دار TNF- α را در رت‌های سالمند پس از ۸ هفته فعالیت مقاومتی را گزارش نمودند [۵]. با وجود آثار مثبت فعالیت بدنی بر فاکتورهای دخیل در التهاب و رگ‌زایی اما پروتکل‌های ورزشی مختلف می‌توانند تاثیرات متفاوتی داشته باشند و در این زمینه عموماً بافت‌ها پاسخ‌های متفاوتی به فعالیت ورزشی دارند [۱۴].

در حال حاضر، فعالیت ورزشی به عنوان اصلی‌ترین ابزار موثر برای مقابله با تحلیل عضلانی سالمندان به رسمیت شناخته شده است [۱۶]. با وجود این، فعالیت بدنی در افراد مسن اغلب با انواع شرایط محدود کننده و یا بیماری همراه است [۱۵]. به نظر می‌رسد فعالیت بدنی و به‌طور ویژه تمرین مقاومتی می‌تواند از کاهش توده عضلانی جلوگیری کند و حتی روند آن را معکوس سازد [۸]. در این میان افزون بر وجود و بررسی انواع متفاوت فعالیت بدنی، مداخلات درمانی نوآورانه در سال‌های اخیر برای درمان آتروفی ناشی از سارکوپنی بررسی شده است که یکی از آن‌ها، مداخلات تغذیه‌ای است [۱۷]. اسیدهای آمینه از انواع مکمل‌های غذایی به شمار می‌روند که امروزه رواج زیادی بین ورزشکاران پیدا کرده‌اند. پروتئین عامل ضروری برای رشد و تکامل بوده [۱۸] و در ساعات اولیه بعد از تمرین مقاومتی، بدن شروع به ساختن پروتئین‌های ساختاری می‌کند [۱۶]. آرژنین از جمله آمینواسیدهای غیرضروری به شمار می‌رود و مصرف آن افزایش هورمون رشد را در پی دارد. آرژنین جریان خون را در عروق تسهیل نموده و سبب افزایش جریان خون محیطی در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شود. همچنین در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب سبب بهبود عملکرد دستگاه گردش خون می‌گردد [۱۹]. به علاوه از تجمع و چسبندگی پلاکت‌ها در رگ‌ها جلوگیری می‌کند. آرژنین تولید اکسید نیتریک را در بدن تشدید می‌کند که باعث شل شدن

جراحی انجام و و استخراج بافت آغاز شد. بافت عضله نعلی نمونه برداری شده پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب-های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater™ با نسبت ۲۰ درصد غوطه ور گردیده و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد. برای اندازه‌گیری میزان بیان $TNF-\alpha$ و VEGF عضله ابتدا معرف TRIZOL برای به دست آوردن ریبونوکلئیک اسید از نمونه‌های بافت عضله نعلی استفاده و مقدار پنج نانومول بر لیتر از *Caenorhabditis Elegans* ساخت شرکت applied biosystem به تمام نمونه‌های بافت عضله نعلی اضافه شد. سپس آنالیز اسپکتوفوتومتری در طیف ۲۶۰ نانومتر برای ارزیابی غلظت نهایی ریبونوکلئیک اسید موجود در هر نمونه انجام و پس از آن نمونه‌های موجود در دمای $-80^{\circ}C$ درجه سانتیگراد فریز شدند. مقدار بیان $TNF-\alpha$ و VEGF در زمان تحلیل با استفاده از معرف‌ها Applied Biosystems, Foster City, CA, و پرایمرهای TaqMan miRNA qRT-PCR تعیین شد. برای اندازه‌گیری مقدار $TNF-\alpha$ و VEGF بافت عضله نعلی به‌وسیله تکنیک Real-time PCR با استفاده از SYBR Green و master mix (Applied Biosystems) در دستگاه (Applied Biosystems, Sequence ABI Step One Detection Systems. Foster City, CA) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. به‌طور ویژه، میزان بیان mRNA نسبی از حاصل تفریق Ct مربوط به U6 snRNA از Ct مربوط به mRNA مدنظر به‌دست آمد که باز از مقدار به دست آمده در نمونه مرجع کسر شد و cDNA با پرایمرهای مخصوص برای $TNF-\alpha$ و VEGF تکثیر شد. fold change با استفاده از معادله $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه شد [۱۲].

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، ابتدا از طبیعی بودن توزیع داده‌ها به کمک آزمون شاپیرو-ویلک اطمینان حاصل و از آزمون تحلیل واریانس دوره‌ها استفاده شد. در تمام آزمون‌ها سطح اطمینان آماری ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

نتایج

در جدول ۱، آمار توصیفی مربوط به میانگین و انحراف معیار نمرات و وزن ابتدایی، وزن انتهایی، وزن عضله نعلی، دریافت غذا، به تفکیک برای موش‌های نر صحرایی گروه‌های کامل، تمرین، توام و کنترل نشان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد در گروه کنترل میانگین نمرات در مراحل پیش آزمون و پس آزمون تغییر چندانی را نشان نمی‌دهد ولی در گروه‌های آزمایش (مکمل، تمرین، توام)، شاهد افزایش بیشتر نمرات در پس آزمون نسبت به پیش آزمون هستیم.

دیواره عروق می‌شود [۲۰]. تأثیر مثبت مکمل ال آرژنین حین تمرینات مقاومتی تقریباً به‌خوبی روشن است و نتایج مطالعات نشان می‌دهد ال آرژنین موجب افزایش توده عضلانی و هورمون‌های آنابولیک حین ورزش می‌شود [۲۱]. در پژوهش‌های صورت‌گرفته گزارش شده است ال آرژنین در طول فعالیت بدنی، با کاهش رهاش مارکرهای آسیب عضلانی موجب کاهش خستگی مرکزی می‌شود [۲۰]. Kurhaluk و همکاران نشان دادند دریافت ال آرژنین منجر به افزایش بیوژنز میتوکندریایی بافت عضله می‌شود [۲۱].

با توجه به اینکه فعالیت‌های ورزشی نقش بسزایی در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها دارند، شناخت صحیح فعالیت‌هایی که موجب آنژیوژنز فیزیولوژیک می‌شوند، اهمیت ویژه‌ای دارد و نیاز به بررسی اثرات ترکیبی تمرینات مقاومتی و مکمل‌های تغذیه‌ای مانند ال-آرژنین بر بیان ژن‌های $TNF-\alpha$ و VEGF است. سوال پژوهش حاضر این است که آیا تمرین مقاومتی همراه با مکمل ال-آرژنین می‌تواند بر بیان ژن‌های $TNF-\alpha$ و VEGF در عضله سولئوس رت‌های نر سالمند تأثیرگذار باشد؟

روش‌ها

این پژوهش به‌صورت تجربی و آزمایشگاهی طراحی شده و هدف آن بررسی تأثیر تمرینات مقاومتی و مصرف مکمل ال-آرژنین بر بیان ژن‌های $TNF-\alpha$ و VEGF در بافت عضله نعلی رت‌های صحرایی نر است. با استفاده از یک مدل حیوانی، اثرات مداخلات ورزشی و تغذیه‌ای بر متغیرهای بیولوژیکی مرتبط با تحلیل عضلانی و التهاب مورد ارزیابی قرار گرفت. شرکت‌کنندگان این مطالعه شامل ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار با میانگین وزنی $443/2$ گرم و سن ۲۴ ماهگی (معادل ۶۵ سالگی انسان) بودند که از انستیتو پاستور ایران تأمین شدند. این رت‌ها در شرایط کنترل شده‌ای با دمای $22 \pm 3^{\circ}C$ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت نسبی بین ۳۰ تا ۵۰ درصد نگهداری شدند. تغذیه این حیوانات شامل غذای مخصوص رت‌های صحرایی و آب کافی بود. تمامی مراحل مطالعه، شامل رفتار با حیوانات، تمرینات، بیهوشی و کشتن حیوانات، بر اساس استانداردهای انجمن ارزیابی و اعتباربخشی بین‌المللی مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. روش نمونه‌گیری به‌صورت تصادفی انجام شد. پس از یک دوره دو هفته‌ای برای آشنایی و سازگاری با محیط آزمایشگاه، رت‌ها به چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه مکمل (ال-آرژنین)، گروه توام (تمرین مقاومتی + مکمل) و گروه تمرین (تمرین مقاومتی). این طراحی امکان بررسی تأثیرات هر یک از مداخلات به‌طور مستقل و همچنین در ترکیب با یکدیگر را فراهم می‌آورد. تمامی رت‌های صحرایی، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، توسط تزریق درون‌صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش،

برای متغیر بیان ژن VEGF عضله سولئوس رت‌های نر سالمند، (F=۲۹۴/۶، P<۰/۳۲۱، η^2 ۰/۳۰۸)، معنادار بود، این اثر در گروه کنترل معنی‌دار نبود؛ بنابراین فرض صفر رد و فرض پژوهش پذیرفته می‌شود. علاوه بر این براساس جدول ۲، نتایج آزمون تحلیل واریانس دوره‌ها، با ورود متغیر وابسته بیان ژن TNF- α عضله سولئوس رت‌های نر سالمند، نشان داد، اثرات تمرین در متغیر بیان ژن TNF- α عضله سولئوس رت‌های نر سالمند (F=۴۰۳۲/۱، P<۰/۰۰۱)، همچنین اثر تمرین \times مکمل برای متغیر بیان ژن TNF- α عضله سولئوس رت‌های نر سالمند، (F=۲۱۴/۳، P<۰/۰۰۱، η^2 ۰/۹۱۱)، معنادار بود. همچنین، اثر مصرف مکمل برای متغیر بیان ژن TNF- α عضله سولئوس رت‌های نر سالمند، (F=۸۳۲۸/۲، P<۰/۰۰۱، η^2 ۰/۳۲۵)، معنادار بود؛ بنابراین فرض صفر رد و فرض پژوهش پذیرفته می‌شود. در شکل-۱، میانگین بیان ژن‌های VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) و TNF- α (فاکتور نکروز تومور آلفا) در چهار گروه مختلف پژوهش ارائه شده است.

جدول ۲. نتایج آزمون آنالیز واریانس دوره‌ها در بین گروه‌های آزمایش و کنترل در متغیر VEGF و TNF- α موش‌های نر صحرایی

مجدور آنا	Sig	F	میانگین مجدورات	درجه آزادی	مجموع مجدورات	ANOVA
۰/۹۷۶	* ۰/۰۰۱	۸۵۱/۲	۲۸/۳۰۵	۳	۲۸/۳۰۵	تمرین
۰/۲۰۸	۰/۳۲۱	۲۹۴/۶	۹۷/۸۱۱	۳	۹۷/۸۱۱	مصرف مکمل
۰/۸۱۹	* ۰/۰۰۱	۹۵/۱	۳/۱۶۰	۳	۳/۱۶۰	تمرین \times مکمل
			۰/۰۳۳	۳۱	۰/۶۹۸	خطا
			۲۸/۳۰۵	۳۲	۲۳۳/۴۷۱	کل
۰/۹۹۵	* ۰/۰۰۱	۴۰۳۲/۱	۲۶/۷۰۸	۳	۲۶/۷۰۸	تمرین
۰/۳۲۵	۰/۲۱۵	۸۳۲۸/۲	۵۵/۱۶۳	۳	۵۵/۱۶۳	مصرف مکمل
۰/۹۱۱	* ۰/۰۰۱	۲۱۴/۳	۱/۴۲۲	۳	۱/۴۲۲	تمرین \times مکمل
			۰/۰۰۷	۳۱	۰/۱۳۹	خطا
			۲۶/۷۰۸	۳۲	۱۴۴/۰۶۹	کل

* تفاوت معنی‌دار

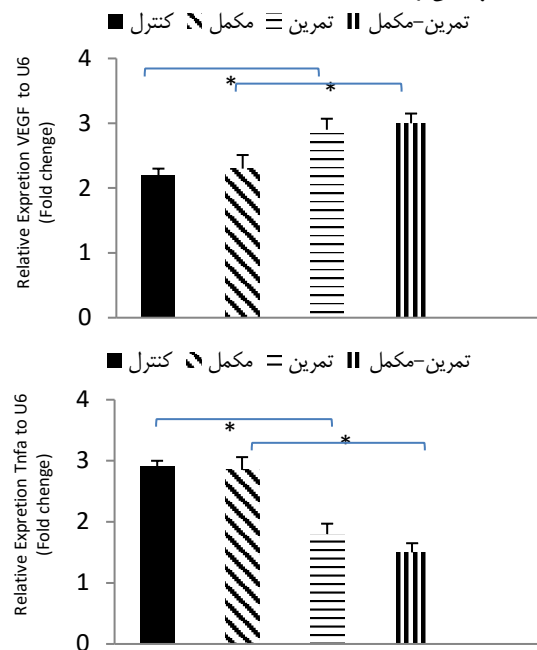
بحث

پژوهش حاضر نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار TNF- α و افزایش معنی‌دار بیان ژن VEGF در عضله نعلی رت‌های نر صحرایی در گروه توام و تمرین نسبت به گروه‌های مکمل و کنترل بود (P=۰/۰۰۱). همچنین، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه کنترل و مکمل مشاهده نشد (P=۰/۲۶۶). در زمینه پاسخ VEGF و TNF- α به تمرین مقاومتی، Aboudeya و همکاران در یک مطالعه، مردان سالم جوان و پیر را تحت تمرین مقاومتی و دریافت مکمل اسید آمینه قرار دادند. نتایج این تحقیق نشان داد که چند ساعت پس از ورزش، سطح VEGF در هر دو گروه افزایش یافت. با این حال، TNF- α تنها در مردان جوان کاهش پیدا کرد، که این امر تأثیر عوامل مرتبط با سن بر بیان TNF- α را نمایان می‌سازد [۳۳، ۲۲]. TNF- α تأثیرات متعددی بر روی سلول‌های اندوتلیالی دارد، از جمله افزایش رهاسازی سایتوکین‌هایی که در فرآیند آنژیوژنز نقش دارند. این سایتوکاین از طریق افزایش بیان سایتوکین‌های پیش‌تهایی مانند IL-۸ و IL-۶ و همچنین

جدول ۱. آمار توصیفی مربوط به میانگین و انحراف معیار نمرات ویژگی‌های موش‌های نر صحرایی

کنترل	مکمل	تمرین	توام
۲۰±۲/۳	۲۲±۷/۸	۴/۲۳±۶۵/۶	۴/۲۳±۶۵/۶
۴۲۱/۵	۴۴۰	۴۷	۵۱
۲۳±۱/۵	۱۸±۲۵/۷	۴/۱۷±۶۸/۵	۴/۱۷±۶۸/۵
۴۸۷/۳	۴۸۰	۲۱	۱۳
۰±۳/۰۶	۰±۳۸/۰۵	۰/۰±۳۱/۰۸	۰/۰±۳۰/۰۸
۰/۹	۰		
۲۴/۲۲	۲۴/۲۲	۲۴/۲۲	۲۴/۲۲

بر اساس جدول ۲، نتایج آزمون تحلیل واریانس دوره‌ها، با ورود متغیر وابسته بیان ژن VEGF عضله سولئوس رت‌های نر سالمند، نشان داد، اثرات تمرین در متغیر بیان ژن VEGF عضله سولئوس رت‌های نر سالمند (F=۰/۸۵۱، P<۰/۰۰۱، η^2 ۰/۹۷۶)، معنی‌دار شده است. همچنین اثر تمرین \times مکمل برای متغیر بیان ژن VEGF عضله سولئوس رت‌های نر سالمند، (F=۹۵/۱، P<۰/۰۰۱)، معنادار بود. همچنین، اثر مصرف مکمل



شکل ۱. میانگین بیان ژن VEGF و TNF- α در چهار گروه پژوهش

α در ترومبوز افزایش یافت، در حالی که بیان IL-10 mRNA پس از تمرین مقاومتی کاهش یافت. محتوای کلاژن ترومبوز نیز در گروه تمرینی کاهش یافت. داده‌های ما نشان می‌دهند که تمرین ورزشی قادر است پاسخ‌های التهابی علیه DVT را تعدیل کند [۲۹]. همچنین، ورزش به‌عنوان یک عامل مؤثر در افزایش نتوواسکولاریزاسیون شناخته شده است. تجزیه و تحلیل هیستوپاتولوژیک مراحل مختلف از ترومبوز تا ترومبولیز نشان داده است که ناحیه گردش مجدد ترومبولیتیک دارای درجه بالایی از نتوواسکولاریزاسیون است [۳۰]. تراکم بالای آنژیوژنز در ناحیه ترومبولیز ارتباط نزدیکی با وضوح سریع‌تر ترومبوز، پیش‌آگهی بهتر و کاهش مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به DVT دارد. VEGF به‌عنوان مهم‌ترین محرک عروقی نقش کلیدی در نتوواسکولاریزاسیون ایفا می‌کند. تنظیم دگرگونی VEGF باعث افزایش رگ‌زایی و تسریع ترومبولیز و کانالیزاسیون مجدد می‌شود. مکانیسم‌های زمینه‌ای ممکن است با تحریک رشد عروق از دیواره عروق به داخل ترومبوس (رگ‌زایی) به‌صورت موضعی عمل کنند و فعالیت‌های tPA و uPA را در سلول‌های اندوتلیال تنظیم کنند که در نتیجه فیبرینولیز موضعی را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، VEGF ممکن است سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال سیستمیک را بسیج کرده و بقای سلول‌های اندوتلیال را افزایش دهد [۳۱]. در حین فعالیت ورزشی، جریان خون بافتی نیز افزایش یافته و نیروی هیدرودینامیکی-اصطکاکی به دیواره‌های عروقی وارد می‌کند که در درازمدت منجر به تغییرات ساختاری، به ویژه افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می‌گردد. اما افزایش ناگهانی این جریان، باعث افزایش بیان اتساع‌دهنده‌های عروقی، به ویژه نیتریک اکسید، پروستاگلین‌ها و پروستاگلین‌ها می‌شود. با افزایش شدت تمرین، تجمع لاکتات و آدنوزین در بدن بیشتر می‌شود. آدنوزین از طریق فعال‌سازی گیرنده A_2 موجب افزایش غلظت cAMP و در نتیجه افزایش سطوح mRNA VEGF می‌گردد [۳۲]. همچنین، شواهد نشان می‌دهد که آدنوزین در آزادسازی VEGF سلولی نقش دارد. کشش و انقباض عضلانی نیز به فعال‌سازی تعداد زیادی از سلول‌ها از جمله میوسیت‌های عضله اسکلتی، سلول‌های ماهوارهای، فیبروبلاست‌های بین بافتی، سلول‌های عضله صاف عروقی، پری‌سایت‌ها و سلول‌های اندوتلیال منجر شده و رهاسازی VEGF به فضای بین بافتی و گردش خون را تسهیل می‌کند [۳۳]. نتایج این مطالعه به وضوح نشان می‌دهد که تمرین مقاومتی و مصرف مکمل ال-آرژنین تأثیرات مثبتی بر متغیرهای بیولوژیکی مرتبط با تحلیل عضلانی و التهاب دارند. به‌ویژه، کاهش وزن موش‌ها در گروه ترکیبی (تمرین مقاومتی به همراه مکمل ال-آرژنین) نسبت به گروه‌های کنترل و مکمل، به‌طور معناداری با افزایش قابل توجه VEGF در این گروه مرتبط است. این ارتباط ممکن است ناشی از تأثیرات مثبت تمرینات ورزشی بر متابولیسم عضلانی و افزایش جریان خون باشد که به نوبه خود منجر به

مولکول‌های چسبان نظیر VCAM، نقش مهمی در متاستاز و تکثیر سلولی ایفا می‌کند. علاوه بر این، $TNF-\alpha$ با فعالیت خود، تحریک بیان ماتریکس متالوپروتئینازها MMP و اینتگرین‌ها را در انواع مختلف سلول‌ها به همراه دارد. $TNF-\alpha$ همچنین به عنوان یکی از عوامل اصلی بیان VEGF شناخته می‌شود. مجموعه‌ای از عملکردهای این سایتوکاین می‌تواند به توسعه فعالیت‌های پروآنژیوژنیک و در نهایت به رگ‌زایی بافتی منجر شود. فرآیند سازگاری و پاسخ VEGF به تمرینات قدرتی معمولاً به صورت عدم تغییر یا کاهش مشاهده شده است [۲۴]. با توجه به اینکه برنامه تمرینی در این پژوهش همراه با مصرف اسیدهای آمینه ال-آرژنین بود، نمی‌توان تأثیر صرف تمرینات مقاومتی را در نظر گرفت. فعالیت‌های بدنی بلندمدت ممکن است منجر به القای برنامه تبدیل تار عضلانی شوند و احتمال دارد که این برنامه با کاهش بیان $TNF-\alpha$ مرتبط باشد. زیرا در پاسخ به فعالیت مقاومتی حاد، $TNF-\alpha$ در افراد مسن کاهش بیشتری را نشان می‌دهد. بنابراین، این تفاوت ممکن است ناشی از تغییر نوع تارهای عضلانی باشد که با افزایش سن اتفاق می‌افتد، چرا که میزان تارهای تند انقباض با افزایش سن کاهش می‌یابد [۲۵]. نتایج تحقیق Caijiao Wu و همکاران نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی مقاومتی تأثیر مثبتی بر بروز آمبولی ریه ندارند و در عوض، وزن و اندازه ترومبوز را کاهش می‌دهند. این تمرینات همچنین نرخ کانالیزاسیون مجدد را افزایش داده و سطوح فاکتورهای پیش‌التهابی مانند $TNF-\alpha$ و $IL-6$ را کاهش می‌دهند، در حالی که سطح بیان فاکتور ضد التهابی $IL-10$ را افزایش می‌کنند. علاوه بر این، تمرینات ورزشی مقاومتی موجب افزایش سطوح بیان VEGF و SIRT1 شده و میزان رگ‌زایی در ناحیه ترومبوز را تقویت می‌کنند. با این حال، پس از استفاده از ۵۲۷EX (مهارکننده SIRT1)، اثرات مثبت ناشی از ورزش کاهش می‌یابد [۲۶]. علاوه بر این، ورزش به کاهش علائم، افزایش قدرت عضلانی و بهبود عملکرد راه رفتن کمک می‌کند. این نتایج نشان می‌دهند که تمرینات ورزشی باید به‌جای دستورالعمل‌های سنتی برای اجتناب از فعالیت بدنی، بخشی از برنامه درمانی DVT باشند [۲۷]. همچنین تمرینات ورزشی فعالیت فیبرینولیتیک درون‌زا را افزایش می‌دهند که با کاهش مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن و افزایش فعالیت پلاسمینوژن نوع بافت tPA و فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع اوروکیناز uPA مشخص می‌شود. این نتایج نشان‌دهنده بهبود فعالیت فیبرینولیتیک ناشی از ورزش هستند. مطالعات بالینی و حیوانی نیز نشان داده‌اند که تمرین ورزشی التهاب را کاهش می‌دهد و سطح $IL-10$ را افزایش می‌دهد، در حالی که سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند $IL-6$ ، $IL-1$ و $TNF-\alpha$ را کاهش می‌دهد [۲۸]. در مطالعه Caijiao Wu، موش‌هایی که تحت تمرین مقاومتی قرار گرفتند، سطوح سرمی $IL-6$ و $TNF-\alpha$ را کاهش دادند و سطح سرمی $IL-10$ را افزایش دادند. همچنین سطح بیان ژن $IL-6$ و $TNF-$

آرژنین را برای بهبود وضعیت عضلانی و کاهش عوارض ناشی از سالمندی نشان می‌دهند. این تحقیق می‌تواند مبنایی برای مطالعات آینده باشد که به بررسی جزئیات بیشتری درباره مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با تحلیل عضلانی و التهاب بپردازند.

تشکر و قدردانی: بدینوسیله از اساتید و مدیریت دانشگاه علوم پزشکی البرز که در انجام این مطالعه کمال همکاری را داشته‌اند سپاسگزاری می‌گردد.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

- Grima-Terrén M, Campanario S, Ramírez-Pardo I, Cisneros A, Hong X, Perdiguerro E, Serrano AL, Isern J, Muñoz-Cánoves P. Muscle aging and sarcopenia: The pathology, etiology, and most promising therapeutic targets. *Mol Aspects Med.* 2024; 100: 101319. [doi:10.1016/j.mam.2024.101319](https://doi.org/10.1016/j.mam.2024.101319)
- Shin HE, Jang JY, Jung H, Won CW, Kim M. MicroRNAs as commonly expressed biomarkers for sarcopenia and frailty: A systematic review. *Exp Gerontol.* 2024; 197:112600. [doi:10.1016/j.exger.2024.112600](https://doi.org/10.1016/j.exger.2024.112600)
- Brandão SR, Oliveira PF, Guerra-Carvalho B, Reis-Mendes A, Neuparth MJ, Carvalho F, et al. Enduring metabolic modulation in the cardiac tissue of elderly CD-1 mice two months post mitoxantrone treatment. *Free Radic Biol Med.* 2024; 223: 199-211. [doi:10.1016/j.freeradbiomed.2024.07.029](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.07.029)
- Tilg H, Ianiro G, Gasbarrini A, Adolph TE. Adipokines: masterminds of metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2024;1-6. [doi:10.1038/s41577-024-01103-8](https://doi.org/10.1038/s41577-024-01103-8)
- Engin A. "Reappraisal of Adipose Tissue Inflammation in Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2024; 1460:297-327. [doi:10.1007/978-3-031-63657-8_10](https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_10)
- Papadopoulos Z. The role of the cytokine TNF- α in choroidal neovascularization: a systematic review. *Eye (Lond).* 2024 ;38(1): 25-32. [doi:10.1038/s41433-023-02634-5](https://doi.org/10.1038/s41433-023-02634-5)
- Lessard SJ. Low Response to Aerobic Training in Metabolic Disease: Role of Skeletal Muscle. *Exercise Sport Sci Rev.* 2024; 52(2): 47-53. [doi:10.1249/JES.0000000000000331](https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000331)
- Lin R, Huo J, Cai X, Lan S, Hao Z. Numerical study of the effects of wettability and hierarchical porosity on oxygen transport within the porous transport layer of proton exchange membrane electrolyzers. *J Power Sources.* 2024; 614: 235030. [doi:10.1016/j.jpowsour.2024.235030](https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2024.235030)
- Wong NK, Solly EL, Le R, Nankivell VA, Mulangala J, Psaltis PJ, et al. TRIM2 Selectively

افزایش بیان VEGF می‌شود. VEGF به عنوان یک فاکتور آنژیوژنیک، نقش کلیدی در تقویت شبکه عروقی و تأمین اکسیژن و مواد مغذی برای بافت‌های عضلانی ایفا می‌کند. همچنین، کاهش سطح TNF- α در گروه ترکیبی نسبت به گروه‌های کنترل و مکمل می‌تواند عاملی مؤثر در این زمینه باشد، چرا که TNF- α یک سایتوکاین التهابی است که معمولاً با تحلیل عضلانی مرتبط است. از سوی دیگر، عدم وجود تفاوت معنادار در سطح TNF- α بین گروه کنترل و مکمل ممکن است نشان‌دهنده این باشد که مصرف ال-آرژنین به تنهایی تأثیر قابل توجهی بر روی این سایتوکاین ندارد. همچنین، میزان بالاتر TNF- α در گروه مکمل نسبت به گروه ترکیبی ممکن است ناشی از عدم وجود تحریکات ورزشی کافی در گروه مکمل باشد. در واقع، ال-آرژنین ممکن است تأثیر مثبتی بر روی متغیرهای بیولوژیکی داشته باشد، اما بدون فعالیت ورزشی کافی، نتایج آن محدود خواهد بود. یافته‌های ما اهمیت ترکیب تمرینات مقاومتی با مکمل‌های غذایی مانند ال-

Regulates Inflammation-Driven Pathological Angiogenesis without Affecting Physiological Hypoxia-Mediated Angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(6): 3343. [doi:10.3390/ijms25063343](https://doi.org/10.3390/ijms25063343)

- Chang TT, Lin LY, Chen C, Chen JW. CCL4 contributes to aging related angiogenic insufficiency through activating oxidative stress and endothelial inflammation. *Angiogenesis.* 2024;27(3):1-25. [doi:10.1007/s10456-024-09922-y](https://doi.org/10.1007/s10456-024-09922-y)
- Sousa NS, Bica M, Brás MF, Sousa AC, Antunes IB, Encarnação IA, et al. The immune landscape of murine skeletal muscle regeneration and aging. *Cell Re.* 2024;43(11). [doi:10.1016/j.celrep.2024.114975](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114975)
- Burtscher J, Citherlet T, Camacho-Cardenosa A, Camacho-Cardenosa M, Raberin A, Krumm B, et al. Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. *J Physiol.* 2024; 602(21): 5757-83. [doi:10.1113/JP285230](https://doi.org/10.1113/JP285230)
- Song H, Hao D, Zhou J, Farmer D, Wang A. Development of pro-angiogenic skin substitutes for wound healing. *Wound Repair Regen.* 2024. [doi:10.1111/wrr.13154](https://doi.org/10.1111/wrr.13154)
- Hao D, Lu L, Song H, Lopez JM, Liu R, Zhou P, et al. In-situ engineering of native extracellular matrix to improve vascularization and tissue regeneration at the ischemic injury site. *Med-X.* 2024; 2(1):19. [doi:10.1007/s44258-024-00037-z](https://doi.org/10.1007/s44258-024-00037-z)
- Berbert-Gomes C, Ramos JS, Silveira-Rodrigues JG, Leite DM, Melo BP, Soares DD. An acute bout of resistance exercise increases BDNF in hippocampus and restores the long-term memory of insulin-resistant rats. *Exp Brain Res.* 2024; 242(4): 901-12. [doi:10.1007/s00221-024-06795-x](https://doi.org/10.1007/s00221-024-06795-x)
- Nejati Bervanlou R, Hlaváčová N, Figueiredo VC, Attarzadeh Hosseini SR, Motahari Rad M. The Impact of Exercise and Protein Intake on Inflammation: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutr Rev.* 2024;nuae169. [doi:10.1093/nutrit/nuae169](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae169)

17. Wang Z, Qiu B, Li R, Han Y, Petersen C, Liu S, et al. Effects of creatine supplementation and resistance training on muscle strength gains in adults < 50 years of age: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2024; 16(21): 3665. [doi:10.3390/nu16213665](https://doi.org/10.3390/nu16213665)
18. Thornton M, Sim M, Kennedy MA, Blodgett K, Joseph R, Pojednic R. Nutrition interventions on muscle-related components of sarcopenia in females: a systematic review of randomized controlled trials. *Calcified Tissue Int*. 2024; 114(1): 38-52. [doi:10.1007/s00223-023-01157-1](https://doi.org/10.1007/s00223-023-01157-1)
19. Gupta MN, Uversky VN. "Biological importance of arginine: A comprehensive review of the roles in structure, disorder, and functionality of peptides and proteins." *Int J Biol Macromol*. 2024; 257: 128646. [doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.128646](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128646)
20. Pedrazini MC, Martinez EF, dos Santos VA, Groppo FC. L-arginine: its role in human physiology, in some diseases and mainly in viral multiplication as a narrative literature review. *Future J Pharmaceutical Sci*. 2024; 10(1): 1-8. [doi:10.1186/s43094-024-00673-7](https://doi.org/10.1186/s43094-024-00673-7)
21. Fiordelisi A, Cerasuolo FA, Avvisato R, Buonaiuto A, Maisto M, Bianco A, et al. L-Arginine supplementation as mitochondrial therapy in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2024; 23(1): 450. [doi:10.1186/s12933-024-02490-x](https://doi.org/10.1186/s12933-024-02490-x)
22. Aboudeya HM, Abdou AS, Attia MM, Shaker SA, Younis SA. Possible role of moderate exercise training in modulating gene expression of adipose tissue remodeling markers in obese male rats. *Sport Sci Health*. 2024:1-4. [doi:10.1007/s11332-024-01206-8](https://doi.org/10.1007/s11332-024-01206-8)
23. Ercan Z, Deniz G, Yentur SB, Arikan FB, Karatas A, Alkan G, et al. Effects of acute aerobic exercise on cytokines, klotho, irisin, and vascular endothelial growth factor responses in rheumatoid arthritis patients. *Ir J Med Sci*. 2023; 192(1): 491-7. [doi:10.1007/s11845-022-02970-7](https://doi.org/10.1007/s11845-022-02970-7)
24. Pan H, Li H, Guo S, Wang C, Long L, Wang X, et al. The mechanisms and functions of TNF- α in intervertebral disc degeneration. *Exp Gerontol*. 2023; 174: 112119. [doi:10.1016/j.exger.2023.112119](https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112119)
25. Mohd Zawawi Z, Kalyanasundram J, Mohd Zain R, Thayan R, Basri DF, Yap WB. Prospective roles of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in COVID-19: prognosis, therapeutic and management. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(7):6142. [doi:10.3390/ijms24076142](https://doi.org/10.3390/ijms24076142)
26. Wu C, Li X, Zhao H, Ling Y, Ying Y, He Y, et al. Resistance exercise promotes the resolution and recanalization of deep venous thrombosis in a mouse model via SIRT1 upregulation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023; 23(1): 18. [doi:10.1186/s12872-022-02908-y](https://doi.org/10.1186/s12872-022-02908-y)
27. el-Sayed MS. Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports Med (Auckland, NZ)*. 1996;22(5):282-98. [doi:10.2165/00007256-199622050-00002](https://doi.org/10.2165/00007256-199622050-00002)
28. Gardner AW, Killewich LA. Association between physical activity and endogenous fibrinolysis in peripheral arterial disease: a cross-sectional study. *Angiology*. 2002; 53(4): 367-74. [doi:10.1177/000331970205300401](https://doi.org/10.1177/000331970205300401)
29. Soga Y, Yokoi H, Amemiya K, Iwabuchi M, Nobuyoshi M. Safety and efficacy of exercise training after coronary stenting in patients with stable coronary artery disease. *Circ J*. 2011; 75(10): 2379-86. [doi:10.1253/circj.CJ-11-0470](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0470)
30. Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, Miranda F, Azevedo C, Duarte JA, et al. Exercise training increases interleukin-10 after an acute myocardial infarction: a randomised clinical trial. *Int J Sports Med*. 2012; 33(03): 192-8. [doi:10.1055/s-0031-1297959](https://doi.org/10.1055/s-0031-1297959)
31. Najem MY, Couturaud F, Lemarié CA. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1009-19. [doi:10.1111/jth.14759](https://doi.org/10.1111/jth.14759)
32. Poredoš P, Spirkoska A, Ježovnik MK. In patients with superficial vein thrombosis the inflammatory response is increased and related to the recanalization rate. *Arch Med Sci*. 2019; 15(2): 393-401. [doi:10.5114/aoms.2019.83292](https://doi.org/10.5114/aoms.2019.83292)
33. Feng Y, Lei B, Zhang F, Niu L, Zhang H, Zhang M. Anti-inflammatory effects of simvastatin during the resolution phase of experimentally formed venous thrombi. *J Investig Med*. 2017; 65(6): 999-1007. [doi:10.1136/jim-2017-000442](https://doi.org/10.1136/jim-2017-000442)

How to Cite this Article:

Shahbani Nazari M, Farhadfar E. The effect of resistance exercise combined with L-arginine supplementation on the expression of VEGF and TNF- α genes in the soleus muscle of aged male rats. *Feyz Med Sci J* 2024; 28 (6) :603-610
[doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.6.603](https://doi.org/10.48307/FMSJ.2024.28.6.603)