

Effect of an incremental aerobic training program on improving angiogenesis and balance in vascular endothelial growth factor and endostatinic in male rats with myocardial infarction

MalekiPoya M¹, Abedi B^{1*}, Palizvan MR², Saremi A³

1- Department of Physical Education, Mahallat Branch, Islamic Azad University, Mahallat, I. R. Iran.

2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, I. R. Iran.

3- Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, I. R. Iran.

Received: 2019/02/1 | Accepted: 2019/06/19

Abstract:

Background: Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Endostatin (ES) are the most important causes of angiogenesis and improve cardiac function after myocardial infarction. One of the treatment methods for this disease is applying exercise program. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of a period of incremental aerobic training on improving the status of angiogenesis and balance in VEGF and ES factors in myocardial infarction in the rats.

Materials and Methods: In this experimental study with control group, 20 Wistar rats (8 weeks and weighing 230 ± 30 g) were randomly divided into two groups (each group has 10 Rat) of incremental endurance training and the control group after induction of infarction with Isoproterenol (150 mg.kg). The training group was exposed to an aerobic training program for (8 weeks, 3 sessions per week, for 20 to 50 minutes at speeds of 12 to 18 meters per minute). Twenty four hours after the last training session, venous blood samples were collected from the serum levels of VEGF and ES and evaluated by ELISA method. Independent t-test was used at the significant level of $P<0.05$ to analyze the data.

Results: The results of t-test indicated that incremental aerobic training significantly increased serum levels of VEGF in rats with myocardial infarction ($P=0.04$). However, there was no significant change in serum ES levels after exercise program ($P=0.58$).

Conclusion: Incremental aerobic training seems to increase VEGF in the rats with myocardial infarction which can play an important role in the improvement of angiogenesis processes and the replacement of closed capillaries.

Keywords: Endostatin, Incremental aerobic training, Myocardial infarction, Vascular endothelial growth factor

***Corresponding Author:**

Email: abedi@iaumahallat.ac.ir

Tel: 0098 918 866 7662

Fax: 0098 864 325 7554

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2019; Vol. 23, No 4, Pages 407-414

Please cite this article as: MalekiPoya M, Abedi B, Palizvan MR, Saremi A. Effect of an incremental aerobic training program on improving angiogenesis and balance in vascular endothelial growth factor and endostatinic in male rats with myocardial infarction. Feyz 2019; 23(4): 407-14.

تأثیر یک دوره برنامه تمرینی هوایی فزاینده در بهبود وضعیت آنژیوژنر و تعادل در فاکتورهای رشد عروق اندوتیال و اندوستاتین در موش‌های صحرایی نر مبتلا به انفارکتوس میوکارد

۱ محمد ملکی پویا ، بهرام عابدی ، محمد رضا پالیزان ، عباس صارمی^۲

خلاصه:

سابقه و هدف: فاکتور رشد اندوتیال عروق (VEGF) و اندوستاتین (ES) از مهم‌ترین علل آنژیوژنر و بهبود عملکرد قلبی بعد از انفارکتوس میوکارد می‌باشند. یکی از روش‌های درمانی این بیماری بهره‌گرفتن از برنامه ورزشی است؛ بنابراین هدف از این تحقیق، بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوایی فزاینده بر بهبود وضعیت آنژیوژنر و تعادل در فاکتورهای VEGF و ES موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی کنترل شده با گروه شاهد، ۲۰ سر موش صحرایی با تراز ویستار (۸ هفتاهی و با وزن ۲۳۰ ± ۳۰ گرم) پس از القای انفارکتوس با ایزوپیروترونول (۱۵۰ میلی گرم در کیلوگرم) به طور تصادفی به ۲ گروه ۱۰ تاکی تمرین هوایی فزاینده و شاهد تقسیم شدند. گروه تمرین برای مدت ۸ هفته تحت مداخله برنامه‌ی تمرین هوایی فزاینده قرار گرفت (هفتاهی ۳ جلسه، برای ۲۰-۵۰ دقیقه با سرعت ۱۲-۱۸ متر در دقیقه). ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، نمونه خون رویدی سطوح سرمی VEGF و ES جمع‌آوری شد و به روش الیزا مورد ارزیابی قرار گرفت. برای آنالیز داده‌ها از آزمون تی مستقل در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ استفاده شد.

نتایج: نتایج آزمون تی نشان داد تمرین هوایی موجب افزایش معنی‌دار سطوح سرمی VEGF در موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد شد ($P = 0.05$)؛ در حالی که متعاقب برنامه ورزشی تغییر معنی‌داری در مقادیر سرمی ES مشاهده نشد ($P = 0.58$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین هوایی فزاینده موجب افزایش VEGF در موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد می‌شود که می‌تواند نقش مهمی در بهبود فرآیندهای آنژیوژنر و جایگزینی مویرگ‌های بسته شده داشته باشد.

واژگان کلیدی: اندوستاتین، انفارکتوس میوکارد، تمرین هوایی فزاینده، فاکتور رشد اندوتیال عروق

دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۴، مهر و آبان ۹۸، صفحات ۴۱۴-۴۰۷

این امر منجر به مرگ سلول‌های میوسیت بهدلیل از دست دادن جریان خون و کم خونی و ایسکمی می‌شود [۴]. از این‌رو MI پیش از سایر عوامل در گیر در سکته‌ی قلبی، توجه و نگرانی متخصصان قلب را به خود اختصاص داده است. شواهد نشان می‌دهد فاکتور رشد اندوتیال عروق (VEGF) و اندوستاتین (ES) از مهم‌ترین (Growth Factor) و اندوستاتین (Endostatin) (Myocardin) از این‌رو MI هستند که در اثر ایجاد سازگاری پروتئین‌های درگیر در فرآیند MI هستند که در اثر ایجاد سازگاری VEGF بهدلیل هایپوکسی ترشح می‌شوند. VEGF یک گلیکوپروتئین همودیمیریک با وزن مولکولی تقریباً ۴۵ کیلو دالتونی و به عنوان یک سیتوکاین چندکاره اصلی در فرآیند التهاب و ترمیم زخم‌هاست که به گیرنده‌ی VEGF در سطح سلول‌های اندوتیال متصل می‌شود و یک الفاکتنه‌ی بالقوه آنژیوژنر است [۵]. در مقابل فاکتورهای ایجاد کننده‌ی رگ، عواملی وجود دارند که مانع از فرآیند آنژیوژنر می‌شوند. این عوامل را آنژیوستاتیک می‌نامند که مهم‌ترین آن‌ها اندوستاتین است [۶]. اندوستاتین یک قطعه‌ی ۲۰ کیلو دالتونی از پایانه‌ی C (C-Terminal Non-collagenous) Damin NC1 بوده که توسط کلاژن XVIII و ماتریکس خارج سلولی تولید می‌شود. این پروتئین در دیواره‌ی عروق (فیبرهای الاستین) و غشای پایه بوده و از طریق تأثیر بر تکثیر سلول‌های اندوتیال، مهاجرت ناشی از VEGF، تشکیل مجرای اندوتیال، القای

مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی دلیل اصلی مرگ و میر در جوامع مدرن است و انفارکتوس میوکارد (Myocardial Infarction) از شایع‌ترین علل آن می‌باشد [۱]. شیوع این عارضه در کشور ما، در حال افزایش بوده و بر اساس آمارهای رسمی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، بیش از ۴۴ درصد مرگ‌ومیرها، ناشی از این بیماری است [۲]، همچنین پیش‌بینی شده است که ۳۶ درصد کل مرگ‌ومیرهای جهانی تا سال ۲۰۲۰ را در بر خواهد داشت [۳]. ایسکمی میوکارد با انسداد شریان‌های کرونری به وجود می‌آید و با وضعیت‌های بالینی همچون آنژین صدری، ضربان‌های نامنظم، نارسایی قلبی، انفارکتوس میوکارد یا مرگ ناگهانی تظاهر می‌کند.

۱. دانشجویی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنسی، واحد محلات، دانشگاه آزاد اسلامی، محلات، ایران

۲. دانشیار، گروه تربیت بدنسی، واحد محلات، دانشگاه آزاد اسلامی، محلات، ایران

۳. استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۴. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

* لشان نویسنده مسئول:

استان مرکزی، محلات، بلوار آیت‌الله خامنه‌ای، خیابان دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کد پستی: ۳۷۸۱۹۵۸۵۱۴

تلفن: ۰۱۸۸۶۶۷۶۶۲، دوچرخه: ۰۸۶۴۳۲۵۷۵۵۵

پست الکترونیک: abedi@iaumahallat.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۱۲ تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۸/۳/۲۹

سرمی VEGF و ES موش‌های صحرایی نر مبتلا به MI بررسی نمایند.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش تجربی پس‌آزمون با گروه کنترل، تعداد ۲۰ سرموش صحرایی نر با توزاد ویستار ۸ هفت‌های (البته ۲۰ سرموش تعداد کل نمونه‌های تحقیقی می‌باشد که بعد از القای MI از هر گروه دو سرموش جهت بررسی آزمایش بالینی در القا قرار گرفتند و نتایج تحقیق با ۸ سرموش ادامه یافت) با میانگین وزنی ۲۳۰ ± ۳۰ گرم، از بیمارستان بقیه‌الله (عج) تهران خریداری شد. این حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات در شرایط کنترل شده محیطی با دمای ۲۲ ± ۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ ± ۵ و چرخه‌ی روشنایی-تاریکی $۱۲:۱۲$ ساعت با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش‌های صحرایی نگهداری شدند. پس از انتقال حیوانات به محیط پژوهش به مدت ۱ هفته، در شرایط جدید نگاهداری شدند. هیچ‌یک از حیوانات در هنگام تجربه واجد بیماری یا شواهد مبنی بر بیماری نبودند. حیوانات پس از سازگاری با محیط آزمایشگاه به طور تصادفی به ۲ گروه ۱۰ تابی، شامل: گروه انفارکتوس میوکارد MI، گروه تمرين هوایی فزاینده MI.Ex تقسیم شدند. در مراحل مختلف پژوهش ضمن رعایت مسائل اخلاقی، مطابق دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی مستخرج از دستورالعمل هلسینیکی از هرگونه آزار جسمی و روش‌های غیرضروری کار با حیوانات اجتناب شد. برنامه‌ی آشنازی در هفته‌ی دوم، به مدت یک هفته، در هر روز و برای ۱۰ دقیقه با سرعت ۸ متر در دقیقه روی نوارگردان (مدل داش‌سالار ایرانیان DSI-580) صورت پذیرفت [۱۶]. بررسی‌ها نشان داده است که این میزان تمرين در حدی نیست که بتواند تغییر بارزی در ظرفیت هوایی به وجود آورد. برای تحریک دویدن در مرحله‌ی آشنازی موش‌های صحرایی روی نوار گردان از طریق شرطی‌سازی به صدا و تحریک، آموزش داده شد تا از نزدیک شدن، استراحت و برخورد با بخش شوک الکتریکی در بخش انتهای دستگاه خودداری کنند. جهت ایجاد انفارکتوس میوکارد از تزریق زیرجلدی ایزوپرتورونول (ساخت شرکت سیگما آمریکا) به میزان ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (با ترازوی دیجیتال آزمایشگاهی سارتریوس مدل MSE224S-000-DU با دقت یک ده‌هزار گرم ساخت آلمان) استفاده شد [۱۷]. این ماده در محلول نرمال سالین [$۰/۰۵$ سی‌سی] رقیق و در دو روز متوالی با فاصله‌ی ۲۴ ساعت تزریق شد. این ماده در مدل‌های حیوانی به ویژه موش‌های صحرایی یکی از روش‌های رایج القای میوکارد انفارکتوس هست [۱۸]. بعد از گذشت ۴۸ ساعت از آخرین تزریق از هر گروه چند

آپوپتوز سلول‌های اندوتیلیوم، چسبندگی سلول‌های اندوتیلیال و تضعیف عروق خونی بالغ شده، در بهبود زخم‌ها از فرآیند آنژیوژن جلوگیری می‌کند. علاوه بر این در مسیر آبشاری گیرنده‌ی basic Fibroblast، فاکتور رشد فیبروپلاستی bFGF (Growth Factor Matrix) اتصال به گیرنده‌های $\alpha 5\beta 1$ و MMP1 (Metalloproteinase-1) مانع تخریب غشای پایه شده، آنژیوژن را مهار می‌کند [۷]. این فاکتورها منجر به شکل‌گیری فرآیند آنژیوژن و ایجاد رگ‌های خونی جدید جهت گریز از انسداد عروق می‌شوند. آنژیوژن به فرآیند تکثیر فعل سلول‌های اندوتیلیال، تشکیل رگ‌های فعل، رشد و تکامل عروق خونی جدید از طریق جوانه‌زن سلول‌های اندوتیلیوم عروق قبلی گفته می‌شود [۸]. در بزرگ‌سالان این فرآیند یک امر ذاتی در واکنش به کاهش اکسیژن می‌کارد است و حتی در غیاب هایپوکسی نیز صورت می‌گیرد. هایپوکسی با فعال‌کردن VEGF، ماکروفازها و نوتروفیل‌ها از مهم‌ترین علل آنژیوژن است [۹]. افزایش VEGF در حین ورزش HIF-1a [Factor 1-alpha و پروتئین Hypoxia-Inducible و آنژیوستاتیک از اهمیت خاصی برای توانبخشی بعد از یک رویداد ایسکمیک برخوردار است. از مهم‌ترین عوامل مؤثر در این فرآیند می‌توان به فاکتور رشد اندوتیلیال عروق و اندوساتین اشاره نمود. Erekat و همکاران در تحقیق خود بیان کردند تمرين هوایی منجر به افزایش معنی‌دار سطح VEGF عضلات قلبی موش‌های صحرایی دیابتی تمرين کرده شده و در گروه غیر تمرينی با کاهش همراه بوده است [۱۲]. همچنین Ranjbar و همکاران نشان دادند تمرين استقامتی منجر به کاهش سطح VEGF در گروه ایسکمی تمرين شده است [۱۳]. Gu و همکاران در تحقیق خود کاهش اندوساتین و VEGF را در موش‌های صحرایی مشاهده کردند [۱۴]. Nourshahi و همکاران نشان دادند تمرين استقامتی منجر به کاهش معنی‌داری در میزان اندوساتین و افزایش سطوح سرمی موش‌های صحرایی سالم شد [۱۵]. به طوری که مشاهده می‌شود در مطالعات اثر تمرين ورزشی بر جنبه‌های مختلف سلامت قلب و عمدتاً در افراد سالم مورد بررسی قرار گرفته است. در حالی که اثرات ورزش در بیماران مبتلا به MI و مهم‌تر سازگاری‌های (با رویکرد عوامل التهابی) فعالیت ورزشی در این شرایط به خوبی روشن نیست. از این‌رو محققان مطالعه‌ی حاضر برآئند تا اثر ۸ هفته تمرينات هوایی فزاینده را بر سطح

حساسیت را به آسیب سلولی میوکارد دارند، تشخیص داده شد (شکل شماره ۱). در تحقیق فوق مقدار cTnI موش‌های صحرایی مبتلاشده به انفارکتوس برابر با $294/168$ پیکوگرم / میلی لیتر بوده، در حالی که در موش‌های سالم (اندازه گیری قبل از القای انفارکتوس در موش‌ها) cTnI شناسایی نشد.



شکل شماره ۱- الکتروکاردیوگرام موش صحرایی سالم (سمت راست) و مبتلاشده به انفارکتوس میوکارد (سمت چپ)

موش صحرایی به صورت تصادفی انتخاب شد و تحت شرایط آزمایش جهت القای انفارکتوس میوکارد قرار گرفت. انفارکتوس قلبی بر اساس علائم بالینی و تغییرات الکتروکاردیوگرافی (بالا رفتن قطعه ST که با دستگاه ELab و نرم‌افزار eprobe مؤسسه پرتو دانش ثبت شد) همراه با افزایش آنزیم‌های قلبی مانند مارکر تروپونین قلبی cTnI (cardiac Troponin I) که بالاترین



شکل شماره ۱- الکتروکاردیوگرام موش صحرایی سالم (سمت راست) و مبتلاشده به انفارکتوس میوکارد (سمت چپ)

جدول شماره ۱- پروتکل تمرین هوایی فراینده							
هفته (۳ جلسه در هفته)							
۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱
۵۰	۵۰	۴۵	۴۰	۳۵	۳۰	۲۵	۲۰
۱۸	۱۸	۱۷	۱۶	۱۵	۱۴	۱۳	۱۲
مدت تمرین (دقیقه/روز)				سرعت تردیمیل (متر/دقیقه)			

سازنده کیت‌های شرکت ایست بیوفارم (East Biopharm) با ضریب تغییرات بروون‌آزمونی $1/4$ درصد و حساسیت روش اندازه گیری 0.2 نانوگرم بر میلی لیتر استفاده شد. در پژوهش حاضر به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، از روش تحقیقی پس‌آزمون با گروه کنترل استفاده شد. پس از تأیید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون شاپرروویلک، برای مقایسه میانگین بین گروهی (با توجه به تجربی بودن تحقیق و عدم وجود گروه پیش‌آزمون این تحقیق با دو گروه مستقل که در هر گروه ۸ سر موش بوده است) آزمون آماری تی مستقل به کار گرفته شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری گراف‌پد (نسخه ۱) در سطح معنی‌داری ($P < 0.05$) و سطح اطمینان ۹۵ درصد انجام شد.

نتایج

اطلاعات مربوط به وزن موش‌های صحرایی نیز در طول تحقیق جمع‌آوری شد (جدول شماره ۲). وزن گروه‌های مورد بررسی قبل از شروع تمرین تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P = 0.77$)، همچنین در پایان مطالعه نیز اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در وزن موش‌های صحرایی مشاهده نشد ($P = 0.4$). غلظت سرمی VEGF در مقایسه با گروه شاهد، پس از ۸ هفته تمرین هوایی فراینده مورد ارزیابی قرار گرفت (نمودار شماره ۱). نتایج نشان داد که سطوح VEGF در

برنامه‌ی تمرین هوایی فراینده شامل ۸ هفته دویden روی نوار گردان، در ۳ روز غیرمتوالی با مدت ۲۰ دقیقه و سرعت ۱۲ متر در دقیقه آغاز شد. در ادامه‌ی تمرین، هر هفته ۵ دقیقه به مدت تمرین اضافه شد تا به ۵۰ دقیقه رسید. همچنین سرعت تردیمیل در هر هفته ۱ متر در دقیقه اضافه شد تا در نهایت به ۱۸ متر در دقیقه افزایش یافت. این برنامه‌ی تمرینی با شبیه صفر بوده که با ۳ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۷ متر در دقیقه انجام گرفت (جدول شماره ۱) [۱۹]. گروه‌ها ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی با کتابین ۷۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) بی‌هوش و کشته شدند. در مراحل مختلف ضمن رعایت مسائل اخلاقی سعی شد از هرگونه آزار جسمی و روش غیرضروری اجتناب شود. عمل خون‌گیری بعد از بی‌هوشی مستقیم از دهیز سمت راست قلب موش‌های صحرایی با سرنگ‌های تیوب‌دار ۱۰ سی‌سی صورت گرفت. خون گرفته شده در لوله‌های ژلدار کلاته ساده با درپوش قرمز ریخته شد و پس از قرار گرفتن به مدت ۱۰ دقیقه در شرایط دمای محیط و لخته‌زن در سانتریفیوژ (هرمل آلمان Z200A) برای ۵ دقیقه، با 5000 دور در دقیقه گذاشته شد. سپس نمونه‌های سرمی برای آنالیز بیوشیمیابی در دمای -70 درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. جهت تعیین مقادیر سرمی ES، VEGF و cTnI از روش ایزا (ELISA) بر اساس دستورالعمل کارخانه

بحث

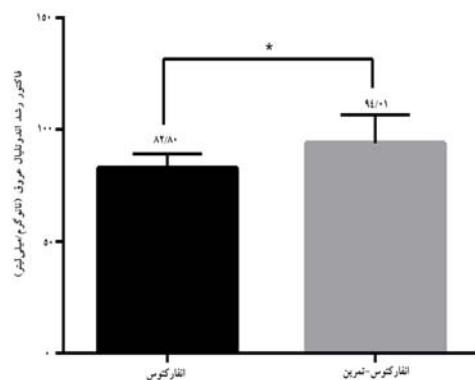
هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر ۸ هفته تمرین ورزشی هوایی فزاینده بر سطوح سرمی VEGF و ES موشاهدات صحرابی نر ویستار مبتلا به انفارکتوس میوکارد در خصوص روند ایجاد آنژیوژن بوده است. از یافته‌های مهم این پژوهش مشاهده افزایش معنی‌دار در سطوح سرمی VEGF در گروه تمرین هوایی فزاینده و کاهش غیر معنی‌دار سطوح سرمی ES است. همچنین، تمرین فوق تغییرات معنی‌داری در وزن ابتدایی و نهایی گروه‌ها نداشته است. در مدل مجدد VEGF قلبی مسیرهای آنژیوژن را فعال می‌کند. این امر منجر به افزایش شبکه موبرگی کرونری و افزایش پروفیوژن خونی میوکاردی می‌شود. بهبود سراسری عملکرد بطن چپ و سیگنال‌های انقباضی میوسمیت‌ها در پاسخ به تحریک ادرنرژیک از موارد دیگری است که درنهایت از تضعیف منفی ری‌مدلینگ قلبی جلوگیری می‌کند. بهبود معنی‌دار سیستمی همودینامیک و عملکرد فیزیکی آن بیانگر یک تعادل مثبت اثر تمرین ورزشی بر بیماران قلبی-عروقی است [۳]. فعالیت‌های ورزشی، منجر به واکنش‌های التهابی، با فعالسازی هیستامین یا سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند: ایترولوکین آلفا، فاکتور نکروز تومور بتا، گاما ایترافرون و رادیکال‌های آزاد مانند نیتریک اکساید می‌شوند. همچنین HIF در شرایط هایپواکسی منجر به تولید پروتئینازها، هیدروژن پراکسیداز و فسفولیپید می‌شود. این عوامل با هدف شکستن بافت نکروتیک منجر به تحریک فرآیند آنژیوژن می‌شود [۲۰]. در بین علل التهابی بیان شده که منجر به آنژیوژن می‌شود VEGF مهم‌ترین فاکتوری است که هایپواکسی از طریق تولید آدنوزین و گیرنده‌های آن روی سلول‌های اندوتیال موجب افزایش تکثیر سلولی می‌شود. همچنین با افزایش HIF-1 α و پیوند با (HRE) VEGF-R1 و VEGF (Element VEGF-R1) فاکتور رشدی VEGF و (Vascular endothelial growth factor receptor 1) زیاد می‌کند [۲۱]. Mehrialvar و همکاران در تحقیق خود به بررسی اثر ۸ هفته تمرین استقاماتی ۴۰ دقیقه‌ای، با شدت ۴۰-۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و ۳۰ دقیقه تمرین تناوبی بر موشاهدات صحرابی با ایسکمی پرداختند و نشان دادند بیان ژن VEGF به صورت معنی‌داری نسبت به گروه‌های دیگر افزایش داشت [۲۲] که با نتایج تحقیق Jones و همکاران که ۱۲ هفته‌ای به بررسی غلظت عضلانی VEGF-A در بیماران عروق محیطی در نتیجه‌ی فعالیت بدنسی و مقایسه‌ی آنها با افراد عادی پرداختند، همسو بوده، افزایش VEGFR1 را در بر داشت [۲۳]. Erekat و همکاران در تحقیق خود به مدت ۵ هفته به بررسی بیان VEGF در

موش‌های صحرابی مبتلا به انفارکتوس میوکارد تمرین کرده از ۸۲/۸۰±۲/۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر به ۹۴/۰۱±۴/۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر افزایش یافته است که این افزایش معنی‌داری هست ($P=0.04$). مقادیر سرمی ES نیز پس از پایان برنامه تمرینی مورد ارزیابی قرار گرفت (نمودار شماره ۲). نتایج نشان می‌دهد در حالی که مقادیر ES از ۰/۱۶±۰/۰۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر به ۰/۱۷±۰/۰۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر کاهش پیدا کرده است، اما این تغییر در مقایسه با گروه انفارکتوس میوکارد شاهد معنی‌دار نیست ($P=0.55$) و البته با توجه به اندازه‌گیری ضربی همبستگی بین دو متغیر VEGF و ES نتایج عدم ارتباط معنادار بین دو متغیر را نشان داد ($P>0.05$).

جدول شماره ۲- تغییرات وزن موش‌های صحرابی در طول مطالعه

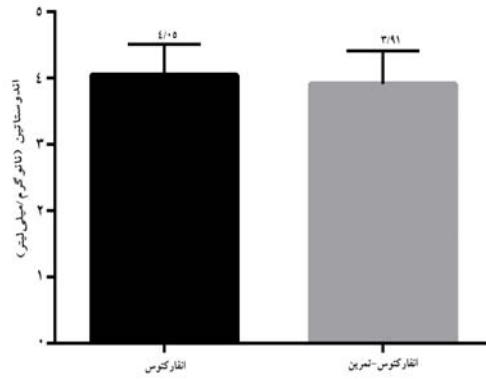
وزن به گرم/ گروه‌ها	انفارکتوس	انفارکتوس-تمرین	\bar{X}
وزن اویله	۲۴۳±۴	۲۲۴±۴	
وزن میانی	۲۶۹±۵	۲۸۶±۵	
وزن نهایی	۲۹۴±۵	۲۸۱±۱۳	
تغییر وزن اویله و نهایی	۵۱	۵۷	

اختلاف آماری معنی‌دار ($P<0.05$) بین تغییرات وزن گروه‌های تمرین و شاهد مشاهده نشد.



نمودار شماره ۱- نتایج آزمون تی مستقل میانگین عامل در گروه‌های MI.Ex و MI

* افزایش معنی‌دار نسبت به گروه MI ($P<0.05$)



نمودار شماره ۲- نتایج آزمون تی مستقل میانگین ES در گروه‌های MI.Ex و MI

* نشانه اختلاف معنی‌داری در سطح ($P<0.05$)

همکاران نشان دادند که ۶ ماه فعالیت استقاماتی، میزان ES در مردهای دونده را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد [۲۷]. Nourshahi و همکاران نشان دادند ۸ هفته تمرین استقاماتی باعث کاهش معنی‌داری در میزان اندوستاتین و افزایش VEGF سرم موش‌های صحرایی شد [۱۵]. Sponder و همکاران در تحقیق خود نشان دادند عدم فعالیت ورزشی منجر به افزایش اندوستاتین در بیماران عروق کرونی می‌شود. همچنین نشان دادند در بیماران با عروق کرونر فعال، کاهش بیشتر از ۳۰ درصد سطوح ES در مقایسه با گروه غیرفعال موش‌های صحرایی صورت گرفت. این امر باعث بهبود تأمین اکسیژن و متابولیت‌های میوکارد می‌شود [۲۸]. نورشاھی و همکاران نشان دادند میزان سطوح ES سرم موش‌های صحرایی در یک فعالیت ورزشی وامانده‌ساز افزایش معنی‌داری پیدا کرده است [۲۹]. Seida و همکاران نشان دادند که ۶ ماه تمرین ورزشی میزان VEGF افرادی را که داری اضافه‌وزن بودند، نسبت به گروه طبیعی افزایش داد. مقادیر ES تفاوت معنی‌داری در این تحقیق نداشت که با نتایج این تحقیق همسو است [۳۰]. اکثر تحقیقات انجام‌شده کاهش مقادیر ES را نشان می‌دهد که با نتایج این تحقیق همسو بوده، با این تفاوت که میزان این کاهش معنی‌دار نبوده است. مکانیسم کاهش ES در پاسخ به تمرینات ورزشی هنوز واضح و معلوم نیست؛ اما این احتمال داده می‌شود که تمرینات ورزشی میزان دگرگونی در ماتریکس بروون-سلولی را کاهش می‌دهند و این امر ممکن است مانع از جداسدن اندوستاتین از کلازن شود [۳۱]. همچنین ES با فعال‌سازی مسیر Akt و مهار فارماکولوژیکی این مسیر سیگنالینگ منجر به سرکوب القای ES از تکثیر و مهاجرت سلولی می‌شود [۳۲].

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق، حاکی از افزایش سطوح سرمی VEGF بدنبال ۸ هفته تمرین هوایی فزاینده در موش‌های صحرایی مبتلا به MI هست. این افزایش ممکن است به بهبود روند آنزیوژن، ایجاد عروق مویرگی جدید و افزایش خون‌رسانی به مناطق آسیب‌دیده در این وضعیت پاتولوژیک کمک نماید.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از نتایج رساله‌ی دکتری نویسنده‌ی اول و بخشی از پژوهانه نویسنده مسؤول در سال ۱۳۹۷ با کد اخلاق ۱۳۹۷.۰۰۷ IR.IAU.ARAK.REC. پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات اجرا شده است. همچنین مراتب قدردانی خود را از همکاران محترم که در انجام این پژوهش مساعدت نمودند، اعلام می‌داریم.

عضلات قلبی موش‌های صحرایی دیابتی (نوع اول) با استفاده از تردیمیل پرداختند. نتایج نشان داد VEGF به صورت معنی‌داری در گروه دیابتی غیرفعال نسبت به گروه کنترل غیرفعال کاهش و تمرینات ورزشی در هر دو گروه دیابتی فعال و کنترل فعال افزایش معنی‌داری در سطوح VEGF داشته است [۱۲]. Duggan و همکاران در تحقیقی به بررسی تمرین ورزشی بر نوزایی قلبی پرداختند. در این تحقیق افزایش سطح بیان ژن VEGF در گروه ایسکمی تمرین نسبت به گروه‌ای دیگر (شم، ایسکمی و تمرین تناوبی) نشان داده شد. همچنین تفاوت معنی‌داری بین سایر گروه‌ها مشاهده نشد و این تغییرات در گروه سالم هم معنی‌دار نبود [۲۴]. نتایج تحقیقات بررسی شده با توجه به شدت و مدت متفاوت تمرینی افزایش سطح VEGF را، به ویژه در بیماران نشان می‌دهند که با یافته‌های این تحقیق همسو است. در خصوص افزایش فعالیت سطوح سرمی VEGF موش‌های صحرایی می‌توان گفت این امر احتمالاً به دلیل اثر حفاظتی تمرینات هوایی فزاینده بر شاخص‌های فیبروز قلبی و پیشگیری عوارض احتمالی آن از طریق افزایش فعالیت این فاکتور التهابی در روند ایجاد عروق جدید است [۲۵]. به نظر می‌رسد پروتکل ورزشی اخیر در شرایط پاتولوژیک تأثیر معنی‌داری دارد و منجر به سازگاری در بیماران انفارکتوس میوکاردی شده، تأثیرات آن متأثر از شدت، مدت و تعداد جلسات تمرینی است. Brixius و همکاران همچنین نشان دادند مقادیر سرمی VEGF مردهای ۵۰-۶۰ سال که اضافه‌وزن داشتند، به دنبال ۶ ماه تمرین منظم هوایی دوچرخه‌سواری و دویدن تغییر معنی‌داری نداشت و مقادیر سطوح اندوستاتین در این تحقیق کاهش معنی‌داری در هر دو گروه VEGF تمرینی داشته است. علت این اختلاف در معنی‌دار نبودن VEGF ممکن است به دلیل نوع آزمودنی‌ها و مدت زمان فعالیت باشد [۶۰]. دقیقه تمرین دویدن و ۹۰ دقیقه دوچرخه‌سواری برای سه جلسه در هفته در یک مدت زمانی طولانی) که منجر به سازگاری شده، همچنین در تحقیق فوق از پلاسمای خون استفاده شده است [۲۶]. رنجبر و همکاران نشان دادند در سکته‌ی قلبی، بین گروه‌های ورزش، مکمل و ایسکمی میوکارد تفاوت معنی‌داری وجود ندارد و تمرینات استقاماتی باعث کاهش VEGF می‌شود که با نتایج این تحقیق همسو نبوده است و این امر می‌تواند به دلیل مصرف مکمل ال-آرژین به همراه تمرین باشد [۱۳]. تحقیقات بسیار کمی در خصوص تمرینات استقاماتی و هوایی بر تغییرات سطوح ES در بیماران MI انجام شده است. Gu و همکاران نشان دادند، سه هفته تمرین استقاماتی باعث افزایش ۲۶ درصد چگالی مویرگی، ۱/۷ برابر شدن پروتئین VEGF و کاهش ۲/۷ برابری ES نسبت به گروه غیرفعال در موش‌های صحرایی شده است [۱۴]. Suhr

References:

- [1] Pagidipati NJ, Gaziano TA. Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement. *Circulation* 2013; 127(6): 749-56.
- [2] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *NEJM* 2013; 368(14): 1279-90.
- [3] Leosco D, Rengo G, Iaccarino G, Golino L, Marchese M, Fortunato F, et al. Exercise promotes angiogenesis and improves β -adrenergic receptor signalling in the post-ischaemic failing rat heart. *CVR* 2007; 78(2): 385-94.
- [4] Sugiyama A, Hirano Y, Okada M, Yamawaki H. Endostatin Stimulates Proliferation and Migration of Myofibroblasts Isolated from Myocardial Infarction Model Rats. *IJMS* 2018; 19(3): 741.
- [5] Prapulla DV, Sujatha PB, Pradeep A. Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2007; 78(9): 1783-7.
- [6] Li L, Zeng H, Chen JX. Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction. *AJP-Heart Circ* 2012; 303(5): 605-18.
- [7] Terjung R. What makes vessels grow with exercise training. *J Appl Physiol* 2004; 97(3): 1119-28.
- [8] Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438(7070): 932.
- [9] Thébaud B. Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity. *Neonatology* 2007; 91(4): 291-7.
- [10] Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *AJRCCM* 2001; 163(3): 737-44.
- [11] Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92(3): 657-71.
- [12] Erekat NS, Al-Jarrah MD, Al Khatib AJ. Treadmill exercise training improves vascular endothelial growth factor expression in the cardiac muscle of type I diabetic rats. *Cardiol Res* 2014; 5(1): 23.
- [13] Ranjbar K, Nazem F, Nazari A, Gholami M, Nezami AR, Ardakanizade M, et al. Synergistic effects of nitric oxide and exercise on revascularisation in the infarcted ventricle in a murine model of myocardial infarction. *Excli J* 2015; 14: 1104.
- [14] Gu JW, Shparago M, Tan W, Bailey AP. Tissue endostatin correlates inversely with capillary network in rat heart and skeletal muscles. *Angiogenesis* 2006; 9(2): 93-9.
- [15] Nourshahi M, Hedayati M, Nemati J, Ranjbar K, Gholamali M. Effect of 8 weeks endurance training on serum vascular endothelial growth factor and endostatin in wistar rats. *Koomesh* 2012; 13(4): 474-9.
- [16] Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *AJP-Heart Circ* 2003; 284(5): 1668-78.
- [17] Bertinchant J, Robert E, Polge A, Marty-Double C, Fabbro-Peray P, Poirey S, et al. Comparison of the diagnostic value of cardiac troponin I and T determinations for detecting early myocardial damage and the relationship with histological findings after isoprenaline-induced cardiac injury in rats. *Clin Chim Acta* 2000; 298(1-2): 13-28.
- [18] Lobo Filho HG, Ferreira NL, Sousa RBD, Carvalho ERD, Lobo PLD, Lobo Filho JG. Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. *BJCVS* 2011; 26(3): 469-76.
- [19] Afzalpour ME, Yousefi MR, Eivari SHA, Ilbeigi S. Changes in blood insulin resistance, GLUT4 & AMPK after continuous and interval aerobic training in normal and diabetic rats. *J App Pharm Sci* 2016; 6: 76-81.
- [20] Rivilis I, Milkiewicz M, Boyd P, Goldstein J, Brown MD, Egginton S, et al. Differential involvement of MMP-2 and VEGF during muscle stretch-versus shear stress-induced angiogenesis. *AJP-Heart Circ* 2002; 283(4): 430-8.
- [21] Hirota K, Semenza GL. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *CROH* 2006; 59(1): 15-26.
- [22] Mehrialvar Y, Ramazani A, Gaeini A, Golab F, Gheiratmand R. The effect of exercise intervention on angiogenesis gene expression (inducing and inhibiting factors) following myocardial ischemia-reperfusion. *EBNESINA- J Med* 2017; 19(3): 13-23.
- [23] Jones WS, Duscha BD, Robbins JL, Duggan NN, Regensteiner JG, Kraus WE, et al. Alteration in angiogenic and anti-angiogenic forms of vascular endothelial growth factor-A in skeletal muscle of patients with intermittent claudication following exercise training. *Vasc Med* 2012; 17(2): 94-100.
- [24] Duggan C, Xiao L, Wang CY, McTiernan A. Effect of a 12-month exercise intervention on serum biomarkers of angiogenesis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(4): 648-57.
- [25] Wynn T. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008; 214(2): 199-210.
- [26] 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. *BJSM* 2008; 42(2): 126-9.

- [27] Suhr F, Rosenwick C, Vassiliadis A, Bloch W, Brixius K. Regulation of extracellular matrix compounds involved in angiogenic processes in short- and long-track elite runners. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20(3): 441-8.
- [28] Sponder M, Campean IA, Emich M, Fritzer-Szekeress M, Litschauer B, Graf S, et al. Long-term physical activity leads to a significant increase in serum sRAGE levels: a sign of decreased AGE-mediated inflammation due to physical activity? *Heart Vessels* 2018; 33(8): 893-900.
- [29] Nourshahi M, Farahmand F, Bigdeli MR. Effect of cinnamon-extract supplementation on VEGF and Endostatin level in hind leg muscle of aged rats after one session of exhaustive exercise. *Iran J PP* 2017; 1(3): 184-76.
- [30] Seida A, Wada J, Kunitomi M, Tsuchiyama Y, Miyatake N, Fujii M, et al. Serum bFGF levels are reduced in Japanese overweight men and restored by a 6-month exercise education. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(11): 1325-31.
- [31] Noris M, Morigi M, Donadelli R, Aiello S, Foppolo M, Todeschini M, et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow conditions. *Circ Res*. 1995; 76(4): 536-43.
- [32] Okada M, Oba Y, Yamawaki H. Endostatin stimulates proliferation and migration of adult rat cardiac fibroblasts through PI3K/Akt pathway. *Eur J Pharmacol* 2015; 750: 20-6.