Original Article

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 M[1], Abedi B[1*], Palizvan MR[2], Saremi A[3]

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 Isoproteronol (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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-06]

تأثیر یک دوره برنامه تمرینی هوازی فزاینده در بهبود وضعیت آنژیوژنز و تعادل در فاکتورهای رشد عروق اندوتلیال و اندوستاتین در موش‌های صحرایی نر مبتلا به انفارکتوس میوکارد

محمّد ملکی پویا [۱]، بهرام عابدی [۲*]، محمّدرضا پالیزوان [۳]، عباس صارمی [٤]

خلاصه:

سابقه و هدف: فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) و اندوستاتین (ES) از مهم‌ترین علل آنژیوژنز 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 هوازی فزاینده بر بهبود وضعیت آنژیوژنز و تعادل در فاکتورهای VEGF و ES موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی کنترل‌شده با گروه شاهد، ۲۰ سر موش صحرایی با نژاد ویستار (۸ هفته‌ای و با وزن ۳۰±۲۳۰ گرم) پس از القای انفارکتوس با ایزوپروترونول (۱۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) به‌طور تصادفی به ۲ گروه ۱۰ تایی تمرین هوازی فزاینده و شاهد تقسیم شدند. گروه تمرین برای مدت ۸ هفته تحت مداخله برنامه‌ی تمرین هوازی فزاینده قرار گرفت (هفته‌ای ۳ جلسه، برای ۵۰-۲۰ دقیقه با سرعت ۱۸-۱۲ متر در دقیقه). ۲٤ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، نمونه خون وریدی 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 $P<۰/۰۵$ استفاده شد.

نتایج: نتایج آزمون تی نشان داد تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار سطوح سرمی VEGF در موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد شد ($P=۰/۰٤$)؛ درحالی‌که متعاقب برنامه ورزشی تغییر معنی‌داری در مقادیر سرمی ES مشاهده نشد ($P=۰/۵۸$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین هوازی فزاینده موجب افزایش VEGF در موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد می‌شود که می‌تواند نقش مهمّی در بهبود فرآیندهای آنژیوژنز و جایگزینی مویرگ‌های بسته‌شده داشته باشد.

واژگان کلیدی: اندوستاتین، انفارکتوس میوکارد، تمرین هوازی فزاینده، فاکتور رشد اندوتلیال عروق

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ٤، مهر و آبان ۹۸، صفحات ٤١٤-٤٠٧

مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی دلیل اصلی مرگ‌ومیر در جوامع مدرن است و انفارکتوس میوکارد MI (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 ٤٤ درصد مرگ‌ومیرها، ناشی از این بیماری است [۲]، همچنین پیش‌بینی شده‌است که ۳٦ درصد کلّ 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.

این امر منجر به مرگ سلول‌های میوسیت به‌دلیل از دست دادن جریان خون و کم‌خونی و ایسکمی می‌شود [٤]. از این‌رو MI بیش از سایر عوامل درگیر در سکته‌ی قلبی، توجه و نگرانی متخصصان قلب را به خود اختصاص داده است. شواهد نشان می‌دهد فاکتور رشد اندوتلیال عروق VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) و اندوستاتین ES (Endostatin) از مهم‌ترین پروتئین‌های درگیر در فرآیند MI هستند که در اثر ایجاد سازگاری به‌دلیل هایپوکسی ترشح می‌شوند. VEGF یک گلیکوپروتئین همودیمریک با وزن مولکولی تقریباً ٤٥ کیلو دالتونی و به‌عنوان یک سیتوکاین چندکاره اصلی در فرآیند التهاب و ترمیم زخم‌هاست که به گیرنده‌ی VEGF در سطح سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شود و یک القاکننده‌ی بالقوه آنژیوژنز است [۵]. در مقابل فاکتورهای ایجادکننده‌ی رگ، عواملی وجود دارند که مانع از فرآیند آنژیوژنز می‌شوند. این عوامل را آنژیواستاتیک می‌نامند که مهم‌ترین آن‌ها اندوستاتین است [٦]. اندوستاتین یک قطعه‌ی ۲۰ کیلودالتونی از پایانه‌ی C دامین NC1 (C-Terminal Non-collagenous) 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 اندوتلیال، مهاجرت ناشی از VEGF، تشکیل مجرای اندوتلیال، القای

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی، واحد محلات، دانشگاه آزاد اسلامی، محلات، ایران

۲. دانشیار ، گروه تربیت بدنی، 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

* **نشانی نویسنده مسؤول:**

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

تلفن: ۰۹۱۸۸۶۶۷۶۶۲ **دورنویس:** ۰۸۶۴۳۲۵۷۵۵۵

پست الکترونیک: abedi@iaumahallat.ac.ir

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

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-06]

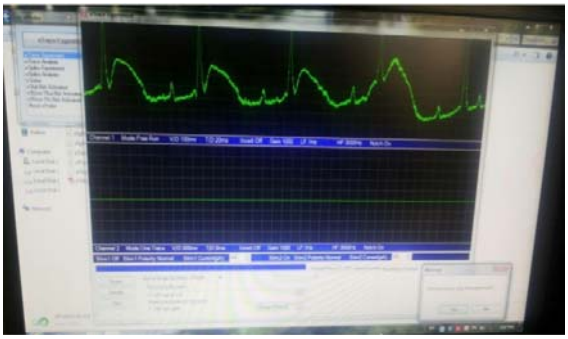
آپوپتوز سلول‌های اندوتلیوم، چسبندگی سلول‌های اندوتلیال و تضعیف عروق خونی بالغ شده، در بهبود زخم‌ها از فرآیند آنژیوژنز جلوگیری می‌کند. علاوه بر این در مسیر آبشاری گیرنده‌ی VEGF، فاکتور رشد فیبروپلاستی bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) و گیرنده‌ها مداخله ایجاد کرده، در نهایت با اتصال به گیرنده‌های α5β1 و MMP1 (Matrix Metalloproteinase-1) مانع تخریب غشای پایه شده، آنژیوژنز را مهار می‌کند [۷]. این فاکتورها منجر به شکل‌گیری فرآیند آنژیوژنز و ایجاد رگ‌های خونی جدید جهت گریز از انسداد عروق می‌شوند. آنژیوژنز به فرآیند تکثیر فعال سلول‌های اندوتلیال، تشکیل رگ‌های فعال، رشد و تکامل عروق خونی جدید از طریق جوانه‌زدن سلول‌های اندوتلیوم عروق قبلی گفته می‌شود [۸]. در بزرگ‌سالان این فرآیند یک امر ذاتی در واکنش به کاهش اکسیژن میوکارد است و حتی در غیاب هایپوکسی نیز صورت می‌گیرد. هایپوکسی با فعال‌کردن VEGF، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها از مهم‌ترین علل آنژیوژنز است [۹]. افزایش [Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha] HIF-1a و پروتئین VEGF در حین ورزش و آنژیوژنز یک امر تأییدشده است [۱۰]. با توجه به این‌که ۷۰ درصد بیماران MI حاد به‌واسطه‌ی زخم‌های آترواسکلروسیز ملایم حادث می‌شوند [۱۱]، ایجاد تعادل بین فرآیندهای آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک از اهمیت خاصّی برای توان‌بخشی بعد از یک رویداد ایسکمیک برخوردار است. از مهم‌ترین عوامل مؤثر در این فرآیند می‌توان به فاکتور رشد اندوتلیال عروق و اندوستاتین اشاره نمود. Erekat و همکاران در تحقیق خود بیان کردند تمرین هوازی منجر به افزایش معنی‌دار سطوح VEGF عضلات قلبی موش‌های صحرایی دیابتی تمرین‌کرده شده و در گروه غیر تمرینی با کاهش همراه بوده‌است [۱۲]. همچنین Ranjbar و همکاران نشان دادند تمرین استقامتی منجر به کاهش سطوح VEGF در گروه ایسکمی تمرین شده‌است [۱۳]. Gu و همکاران در تحقیق خود کاهش اندوستاتین و VEGF را در موش‌های صحرایی مشاهده کردند [۱٤]. Nourshahi و همکاران نشان دادند تمرین استقامتی منجر به کاهش معنی‌داری در میزان اندوستاتین و افزایش VEGF سطوح سرمی موش‌های صحرایی سالم شد [۱۵]. به‌طوری‌که مشاهده می‌شود در مطالعات اثر تمرین ورزشی بر جنبه‌های مختلف سلامت قلب و عمدتاً در افراد سالم مورد بررسی قرار گرفته‌است. درحالی‌که اثرات ورزش در بیماران مبتلا به MI و مهم‌تر سازگاری‌های (با رویکرد عوامل التهابی) فعالیت ورزشی در این شرایط به‌خوبی روشن نیست. از این‌رو محققان مطالعه‌ی حاضر برآنند تا اثر ۸ هفته تمرینات هوازی فزاینده را بر سطوح 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 سر موش صحرایی نر با نژاد ویستار ۸ هفته‌ای (البته ۲۰ سر موش تعداد کلّ نمونه‌های تحقیقی می‌باشد که بعد از القای MI از هر گروه دو سر موش جهت بررسی آزمایش بالینی در القا قرار گرفتند و نتایج تحقیق با ۸ سر موش ادامه یافت) با میانگین وزنی ۳۰±۲۳۰ گرم، از بیمارستان بقیه‌الله (عج) تهران خریداری شد. این حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات در شرایط کنترل‌شده محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۵±۵۰ 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 به‌طور تصادفی به ۲ گروه ۱۰ تایی، شامل: گروه انفارکتوس میوکارد MI، گروه تمرین هوازی فزاینده MI.Ex تقسیم شدند. در مراحل مختلف پژوهش ضمن رعایت مسائل اخلاقی، مطابق دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی مستخرج از دستورالعمل هلسینکی از هرگونه آزار جسمی و روش‌های غیرضروری کار با حیوانات اجتناب شد. برنامه‌ی آشنایی در هفته‌ی دوم، به مدت یک هفته، در هر روز و برای ۱۰ دقیقه با سرعت ۸ متر در دقیقه روی نوارگردان (مدل دانش‌سالار ایرانیان DSI-580) صورت پذیرفت [۱٦]. بررسی‌ها نشان داده است که این میزان تمرین در حدّی نیست که بتواند تغییر بارزی در ظرفیت هوازی به وجود آورد. برای تحریک دویدن در مرحله‌ی آشناسازی 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 ایزوپروترونول (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 ده‌هزارم گرم ساخت آلمان) استفاده شد [۱۷]. این ماده در محلول نرمال سالین [۰/۰۵ سی‌سی] رقیق و در دو روز متوالی با فاصله‌ی ۲٤ ساعت تزریق شد. این ماده در مدل‌های حیوانی به‌ویژه موش‌های صحرایی یکی از روش‌های رایج القای میوکارد انفارکتوس هست [۱۸]. بعد از گذشت ٤۸ ساعت از آخرین تزریق از هر گروه چند

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-06]

موش صحرایی به‌صورت 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 بـا افزایش آنزیم‌های قلبی مانند مارکر تروپونین قلبی cTnI (cardiac Troponin I) که بالاترین 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 ۲۹٤/۱٦۸ پیکوگرم/ میلی‌لیتر بوده، درحالی‌که در موش‌های سالم (اندازه‌گیری 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)

جدول شماره ۱- پروتکل تمرین هوازی فزاینده

هفته (۳ جلسه در هفته)	۱	۲	۳	٤	٥	٦	۷	۸
مدت تمرین (دقیقه/ روز)	۲۰	۲٥	۳۰	۳٥	٤۰	٤٥	٥۰	٥۰
سرعت تردمیل (متر/ دقیقه)	۱۲	۱۳	۱٤	۱٥	۱٦	۱۷	۱۸	۱۸

برنامه‌ی تمرین هوازی فزاینده شامل ۸ هفته دویدن روی نوار گردان، در ۳ روز غیرمتوالی با مدت ۲۰ دقیقه و سرعت ۱۲ متر در دقیقه آغاز شد. در ادامه‌ی تمرین، هر هفته ٥ دقیقه به مدت تمرین اضافه شد تا به ٥۰ دقیقه رسید. همچنین سرعت تردمیل در هر هفته ۱ متر در دقیقه اضافه شد تا درنهایت به ۱۸ متر در دقیقه افزایش یافت. این برنامه‌ی تمرینی با شیب صفر بوده که با ۳ دقیقه گرم‌کردن و سردکردن با سرعت ۷ متر در دقیقه انجام گرفت (جدول شماره ۱) [۱۹]. گروه‌ها ۲٤ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی با کتامین (۷٥ 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 دهلیز سمت راست قلب موش‌های صحرایی با سرنگ‌های تیوب‌دار ۱۰ سی‌سی صورت گرفت. خون گرفته‌شده در لوله‌های ژل‌دار کلاته ساده با درپوش قرمز ریخته شد و پس از قرار گرفتن به‌مدت ۱۰ دقیقه در شرایط دمای محیط و لخته‌زدن در سانتریفیوژ (هرمل آلمان به مدل Z200A) برای ٥ دقیقه، با ٥۰۰۰ دور در دقیقه گذاشته شد. سپس نمونه‌های سرمی برای آنالیز بیوشیمیایی در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد قرار داده‌شد. جهت تعیین مقادیر سرمی (VEGF، ES و cTnI) از روش الیزا (ELISA) بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت‌های شرکت ایست بیوفارم (East Biopharm) با ضریب تغییرات برون‌آزمونی ۱/٤ درصد و حساسیت روش اندازه‌گیری ۰/۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر استفاده شد. در پژوهش حاضر به‌منظور تجزیه‌وتحلیل داده‌ها، از روش تحقیقی پس‌آزمون با گروه کنترل استفاده شد. پس از تأیید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلک، برای مقایسه‌ی میانگین بین‌گروهی (با توجه به تجربی بودن تحقیق و عدم وجود گروه پیش‌آزمون این تحقیق با دو گروه مستقل که در هر گروه ۸ سر موش بوده‌است) آزمون آماری تی مستقل به کار گرفته شد. تجزیه‌وتحلیل‌های آماری بااستفاده از نرم‌افزار آماری گراف‌پد (نسخه ٦) در سطح معنی‌داری ($P<$۰/۰٥) و سطح اطمینان ۹٥ 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=$۰/۷۷)، همچنین در پایان مطالعه نیز اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در وزن موش‌های صحرایی مشاهده نشد ($P=$۰/٤). غلظت سرمی VEGF در مقایسه با گروه شاهد، پس از ۸ هفته تمرین هوازی فزاینده مورد ارزیابی قرار گرفت (نمودار شماره ۱). نتایج نشان داد که سطوح VEGF در

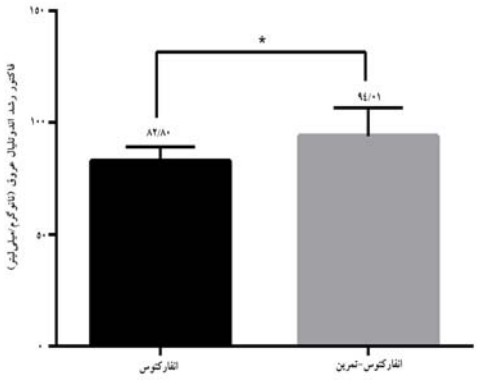
[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-06]

موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد تمرین‌کرده از ۸۲/۸۰±۲/۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر به ۹٤/۰۱±٤/٤ نانوگرم بر میلی‌لیتر افزایش یافته‌است که این افزایش معنی‌داری هست (t=۲/۲٦ و P=۰/۰٤). مقادیر سرمی ES نیز پس از پایان برنامه‌ی تمرینی مورد ارزیابی قرار گرفت (نمودار شماره ۲). نتایج نشان می‌دهد درحالی‌که مقادیر ES از ٤/۰۵±۰/۱٦ نانوگرم بر میلی‌لیتر به ۳/۹۱±۰/۱۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر کاهش پیدا کرده‌است، اما این تغییر در مقایسه با گروه انفارکتوس میوکارد شاهد معنی‌دار نیست (t=۰/۵۵ و P=۰/۵۸) البته با توجه به اندازه‌گیری ضریب همبستگی بین دو متغیر VEGF و ES نتایج عدم ارتباط معنادار بین دو متغیر را نشان داد (P>۰/۰۵).

جدول شماره ۲- تغییرات وزن موش‌های صحرایی در طول مطالعه

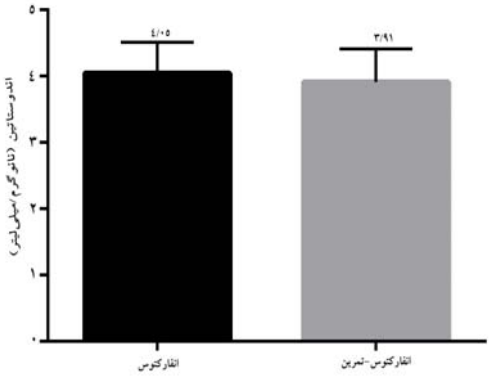
وزن به گرم/ گروه‌ها	انفارکتوس	انفارکتوس-تمرین
	$\bar{X}$	
وزن اوّلیه	۲٤۳±٤	۲۲٤±٤
وزن میانی	۲٦۹±۵	۲٦۸±۵
وزن نهایی	۲۹٤±۵	۲۸۱±۱۳
تغییر وزن اوّلیه و نهایی	۵۱	۵۷

اختلاف آماری معنی‌دار (P<۰/۰۵) بین تغییرات وزن گروه‌های تمرین و شاهد مشاهده نشد.



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

* افزایش معنی‌دار نسبت به گروه MI (P<۰/۰۵)



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

* نشانه اختلاف معنی‌داری در سطح (P<۰/۰۵)

بحث

هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر ۸ هفته تمرین ورزشی هوازی فزاینده بر سطوح سرمی VEGF و ES موش‌های صحرایی نر ویستار مبتلا به انفارکتوس میوکارد در خصوص روند ایجاد آنژیوژنز بوده است. از یافته‌های مهمّ این پژوهش مشاهده‌ی افزایش معنی‌دار در سطوح سرمی VEGF در گروه تمرین هوازی فزاینده و کاهش غیر معنی‌دار سطوح سرمی ES است. همچنین، تمرین فوق تغییرات معنی‌داری در وزن ابتدایی و نهایی گروه‌ها نداشته است. در مدل موش‌های صحرایی در اثر ایسکمی، تمرینات ورزشی با فعال‌کردن مجدد VEGF قلبی مسیرهای آنژیوژنز را فعال می‌کند. این امر منجر به افزایش شبکه مویرگی کرونری و افزایش پرفیوژن خونی میوکاردی می‌شود. بهبود سراسری عملکرد بطن چپ و سیگنال‌های انقباضی میوسیت‌ها در پاسخ به تحریک آدرنرژیک 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: اینترلوکین آلفا، فاکتور نکروز تومور بتا، گاما اینترفرون 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 آنژیوژنز می‌شود [۲۰]. در بین علل التهابی بیان‌شده که منجر به آنژیوژنز می‌شود VEGF مهم‌ترین فاکتوری است که هایپوکسی از طریق تولید آدنوزین و گیرنده‌های آن روی سلول‌های اندوتلیال موجب افزایش تکثیر سلولی می‌شود. همچنین با افزایش HIF-1α و پیوند با HRE (Hypoxia Response Element) فاکتور رشدی VEGF و VEGF-R1 (Vascular endothelial growth factor receptor 1) را زیاد می‌کند [۲۱]. Mehrialvar و همکاران در تحقیق خود به بررسی اثر ۸ هفته تمرین استقامتی ٤۰ دقیقه‌ای، با شدت ۵۰-٤۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و ۳۰ دقیقه تمرین تناوبی بر موش‌های صحرایی با ایسکمی پرداختند و نشان دادند بیان ژن VEGF به‌صورت 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 بدنی 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

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-06]

عضلات قلبی موش‌های صحرایی دیابتی (نوع اوّل) با استفاده از تردمیل پرداختند. نتایج نشان داد، VEGF به‌صورت 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 [۲٤]. نتایج تحقیقات بررسی‌شده با توجه به شدت و مدت متفاوت تمرینی افزایش سطح VEGF را، به‌ویژه 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 هوازی 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 ٦٠-٥٠ سال که اضافه‌وزن داشتند، به دنبال ٦ ماه تمرین منظم هوازی دوچرخه‌سواری و دویدن تغییر معنی‌داری نداشت و مقادیر سطوح اندوستاتین در این تحقیق کاهش معنی‌داری در هر دو گروه تمرینی داشته است. علت این اختلاف در معنی‌دار نبودن VEGF ممکن است به‌دلیل نوع آزمودنی‌ها و مدت‌زمان فعالیت باشد (٦٠ دقیقه تمرین دویدن و ۹۰ دقیقه دوچرخه‌سواری برای سه جلسه در هفته در یک مدت‌زمانی طولانی) که منجر به سازگاری شده، همچنین در تحقیق فوق از پلاسمای خون استفاده شده‌است [٢٦]. رنجبر و همکاران نشان دادند در سکته‌ی قلبی، بین گروه‌های ورزش، مکمل و ایسکمی میوکارد تفاوت معنی‌داری وجود ندارد و تمرینات استقامتی باعث کاهش VEGF می‌شود که با نتایج این تحقیق همسو نبوده است و این امر می‌تواند به دلیل مصرف مکمل ال-آرژنین به همراه تمرین باشد [۱۳]. تحقیقات بسیار کمی در خصوص تمرینات استقامتی و هوازی بر تغییرات سطوح ES در بیماران MI انجام شده‌است. Gu و همکاران نشان دادند، سه هفته تمرین استقامتی باعث افزایش ٢٦ درصد چگالی مویرگی، ۱/۷ برابر شدن پروتئین VEGF و کاهش ۲/۷ برابری ES نسبت به گروه غیرفعال در موش‌های صحرایی شده‌است [١٤]. Suhr و همکاران نشان دادند که ٦ ماه فعالیت استقامتی، میزان ES در مردهای دونده را به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد [۲۷]. Nourshahi و همکاران نشان دادند ۸ هفته تمرین استقامتی 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 کرونری 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]. نورشاهی و همکاران نشان دادند میزان سطوح ES سرم موش‌های صحرایی در یک فعالیت ورزشی وامانده‌ساز افزایش معنی‌داری پیدا کرده‌است [۲۹]. Seida و همکاران نشان دادند که ٦ 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 برون-سلولی را کاهش می‌دهند و این امر ممکن است مانع از جداشدن اندوستاتین از کلاژن شود [۳۱]. همچنین ES با فعال‌سازی مسیر Akt، ERK 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 به‌دنبال ۸ هفته تمرین هوازی فزاینده در موش‌های صحرایی مبتلا به MI هست. این افزایش ممکن است به بهبود روند آنژیوژنز، 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 اوّل و بخشی از پژوهانه نویسنده مسؤول در سال ۱۳۹۷ با کد اخلاق IR.IAU.ARAK.REC.1397.007 بوده که با تأیید معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات اجرا شده‌است. همچنین مراتب قدردانی خود را از همکاران محترم که در انجام این پژوهش مساعدت نمودند، اعلام می‌داریم.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-06]

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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-06]

[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-Szekeres 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 P P*** 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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-06]