مقاله اصلی

نفس، سال ۷، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۹ صفحات ۴۳ تا ۵۱

تأثیر تمرین تناوبی شدید بر آدروپین و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بافت ریه در رت‌های پیر

رحمان سوری[۱*]، آرزو اسکندری[۱]، اعظم رمضان خانی[۲]

۱) گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲) گروه تربیت بدنی، موسسه آموزش عالی رسام، البرز، کرج، ایران

چکیده:

با افزایش سن، اختلال عملکرد اندوتلیال که کلیدی برای به وجود آمدن آتروسکلروز و آغاز نارسایی قلبی- تنفسی در سالمندان است، افزایش می‌یابد. افزایش سن موجب افزایش کار تنفسی، تغییر حجم‌های عملکردی ریه و تنگی نفس می-گردد. مطالعه حاضر به منظور تعیین تاثیر تمرین تناوبی بر آدروپین و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) بافت ریه رت‌های نر مسن انجام شد.

این مطالعه به روش تجربی و بر روی ۱۶ سر رت پیر (۲۲ تا ۲۴ ماه) انجام شد. رت‌ها به صورت تصادفی به گروه تمرین تناوبی شدید (HIIT) و گروه کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرین تناوبی شدید دویدن بر روی تردمیل با شدت ۱۰۰-۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، حیوانات با ترکیبی از کتامین و زایلازین بیهوش شدند. بافت ریه بر روی یخ جدا و در ۸۰- درجه سانتیگراد تا زمان آزمایش نگهداری گردید. قسمت رویی بدست آمده حاصل از هموژنیزاسیون بافت ریه برای تعیین آدروپین و VEGF مورد استفاده قرار گرفت. از آزمون تی مستقل برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد ($P<۰/۰۵$).

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و آدروپین در گروه تمرین تناوبی شدید نسبت به گروه کنترل ($P=۰/۰۰۱$) افزایش معناداری یافت.

به طور کلی، تمرین تناوبی شدید باعث افزایش میزان فاکتور آنژیوژنز VEGF و آدروپین در رت های نر مسن می‌گردد.

واژگان کلیدی: آدروپین، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، تمرین تناوبی با شدت بالا، پیری، ریه

* **نویسنده مسئول:**

دکتر رحمن سوری، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. پست الکترونیک: soori@ut.ac.ir

مقدمه:

افزایش حجم عروقی ریه از مهمترین عوامل موثر در ارتقای ظرفیت هوازی بافت و سطح سلامت عمومی محسوب می‌گردد. ریه از جمله ارگان‌هایی است که بالاترین میزان بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)[1] در سلول‌های آن اتفاق می‌افتد [۱]. VEGF خانواده‌ای از پروتئین‌ها می‌باشد که نقش محوری در فرایند تمایز سلول‌های اندوتلیال و آنژیوژنز برعهده دارد و در پاسخ به محرک‌هایی مانند ایسکمی/ هایپوکسی، وازودیلاتورها، متابولیت‌ها و تنش برشی از سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌گردد. این پروتئین تأثیر فیزیولوژیکی بسیاری در ریه برجای می گذارد [۲]. گزارش شده است که افزایش عامل پروآنژیوژنیک و حجم عروقی در این بافت فعال به بهبود گردش خون، نقل و انتقال گازی و تغذیه بهتر بافت منجر می‌گردد. VEGF اثر خود را از طریق فعال کردن گیرنده‌های تیروزین کینازی VEGFR1 (Flt-1)[2]، VEGFR2 (KDR/Flk-1) و VEGFR3 ((Flt-4)) اعمال می‌کند. در بین این گیرنده‌های VEGF، VEGFR2 مهم ترین انتقال دهنده اثرات VEGF است که در عروق باعث تنظیم، تکثیر، مهاجرت و افزایش نفوذپذیری می‌گردد [۵-۳]. این گیرنده، در بافت ریه، سلول‌های عضلات صاف دیواره عروق و مسیرهای هوایی، اپی‌تلیال مسیرهای هوایی، سلول‌های مزونشیمال، ماکروفاژها و نوتروفیل ردیابی شده است. محور VEGF-VEGFR2 در رشد و توسعه ساختارهای ریوی در دوران جنینی و همچنین ترمیم و نگهداری ساختارهای ریوی در دوران بزرگسالی تأثیرات مهمی برجای می‌گذارد. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که VEGF تکثیر سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیال بافت ریه را افزایش می‌دهد [۷،۶]. همچنین ممکن است VEGF با تأثیر بر سلول‌های اندوتلیال، بافت تروفوژن پاراکرین ویژه یا فاکتورهای angiocrine تولید کند که منجر به ترمیم بافت گردد [۸]. با افزایش سن، حجم خون مویرگی ریه کاهش می‌یابد. کاهش حجم خون مویرگی ریوی و بافت پارانشیمال آلوئولی در افراد مسن به علت از دست دادن گسترده عروق ریوی، می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که در دوران سالمندی، تولید فاکتور VEGF کاهش می‌یابد. پیری با اختلال آنژیوژنز مرتبط با VEGF همراه است و کاهش مبادلات گازی به علت کاهش چگالی مویرگی آلوئولار، در این دوران وجود دارد [۱۰،۹].

اخیراً نقش آدروپین[3] نیز در عملکرد اندوتلیالی در تحقیقات مورد توجه قرار گرفته است. آدروپین که اولین بار در سال ۲۰۰۸، توسط کومار و همکاران کشف گردید، توسط ژن وابسته به همئوستاز انرژی کدگذاری می‌شود و از بافت‌های مختلفی از جمله مغز، قلب، کبد، کلیه، عضله اسکلتی و سلول‌های اندوتلیال عروق خونی بیان می‌شود [۱۱]. آدروپین می‌تواند به صورت مستقیم سبب افزایش بیان eNOS (نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی) شود و از طریق این مکانیزم می‌تواند عملکرد سلول‌های اندوتلیال را تنظیم کند. مشاهدات جدید نشان می‌دهد که آدروپین به وضوح مقدار پروتئین eNOS و بیان mRNA را در سلول‌های اندوتلیال سرخرگ‌های قلبی افزایش می‌دهد [۱۲]. علاوه بر این، آدروپین شاخص‌های مهم عملکرد سلول‌های اندوتلیال مانند تکثیر، مهاجرت و تشکیل لوله‌های مویرگی را افزایش می‌دهد؛ نفوذپذیری و مرگ سلولی را کم می‌کند؛ فعالیت eNOS، پروتئین کیناز B (Akt) و ERK1/2[4] را افزایش و پتانسیل تولید رگ‌ها را در موجود زنده ارتقا می‌دهد. همانطور که پیشتر بیان شد، VEGFR2 یک گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی است که بوسیله VEGF فعال می‌شود و بخشی از مسیرهای PI3K-Akt و ERK1/2 است که در تنظیم دوام و عملکرد سلولهای اندوتلیال نقش دارد. داده‌ها نشان می‌دهد که آدروپین به صورت بالقوه سبب افزایش VEGFR2 در سلول‌های اندوتلیال می‌شود. در مجموع، این داده‌ها سبب قوت گرفتن این ایده گردید که آدروپین می‌تواند تا حدودی فعالیت زیستی eNOS را از طریق فعال‌سازی VEGFR2 و در نتیجه، فعال‌سازی مسیر PI3K-Akt و ERK1/2 تنظیم کند [۱۰،۱۳]. بنابراین، درمان‌های مبتنی بر آدروپین می‌تواند پتانسیل لازم برای بهبود فعالیت اندوتلیوم، ارتقای رشد و نمو رگ‌ها و به تاخیر افتادن بیماری‌های قلبی و عروقی را

[1]-Vascular Endothelial Growth Factor
[2] -Fms-like Tyrosine Kinase
[3]-Adropin
[4]- Extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2

داشته باشد [۱۴]. مطالعات نشان داده‌اند که سطوح آدروپین، با افزایش سن کاهش می‌یابد. بنابراین، از اثرات مفید آدروپین بر بهبود فعالیت اندوتلیوم، در این دوران کاسته می‌شود [۱۵].

تمرین ورزشی باعث تغییرات گوناگونی در عملکرد قلبی-تنفسی می‌گردد که از آن جمله می‌توان به رشد فرایند آنژیوژنز اشاره کرد. بنابراین به عنوان یک روش غیردارویی همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است. محققان علوم ورزشی نیز همواره به دنبال کارآمدترین شیوه تمرینی هستند تا در کمترین زمان، بیشترین نتیجه را بدست آورند. فعالیت ورزشی نیازمند افزایش بیشتر در تهویه، افزایش کشش بافتی، برون ده قلبی دارد که منجر به افزایش بیشتر در فشار عروق ریوی می گردد [۱۶]. در برخی مطالعات نشان داده شده است که فعالیت ورزشی، فعالیت رونویسی VEGF ریوی را افزایش می دهد. بنابراین، احتمالا افزایش تهویه و/ یا جریان خون، سیگنال‌های مرتبط با ورزش را برای انتقال پروموتر VEGFفراهم می‌کند. در ریه این افزایش در VEGF موجود می‌تواند نفوذ پذیری عروق را تنظیم نماید و یا در حفظ یکپارچگی موانع مویرگی آلوئولار نقش داشته باشد [۱۷،۴.] با این حال، تحقیقات نشان داده اند که فعال شدن مسیرهای آنژیوژنز نسبت به بافت مورد مطالعه، نوع تمرین، شدت و مدت زمان آن، متفاوت است. بنابراین، به نظر می‌رسد برنامه‌های تمرینی مختلف تأثیرات متفاوتی بر تغییرات بافتی VEGF داشته باشند [۱۸]. نتایج مطالعات صورت گرفته در این زمینه نیز تا حدی متناقض می‌باشد. در مطالعه‌ای، کردی و همکاران تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی تداومی و تناوبی شدید را بر بیان ژن VEGF در عضله نعلی رت‌های سالم مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که در هر دو نوع تمرین سطح بیان VEGF افزایش می یابد، اما تمرین تناوبی شدید باعث سازگاری سریع‌تری می‌گردد [۱۹]. با این حال، مرادی و همکاران، افزایش سطوح VEGF را در بافت هیپوکمپ رت‌های نر مدل پارکینسونی پس از ۶ هفته تمرین تناوبی و تداومی مشاهده کردند. بین دو گروه نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد [۲۰]. مطالعات در زمینه تغییرات VEGF بافت ریه متعاقب فعالیت ورزشی محدود می‌باشد. در زمینه آدروپین نیز با توجه به دانسته‌های ما تاکنون، مطالعاتی تأثیر ورزش بر سطح آدروپین ریه بویژه در سالمندی را بررسی نموده‌اند. بنابراین، نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می شود.

بطور کلی، با توجه به موارد اشاره شده و نیز با توجه به نقش مهم ریه در تبادلات گازی و تأثیرات بارز آن در تعیین ظرفیت‌های فیزیولوژیکی-عملکردی، بویژه در سالمندان، و نقش فعالیت ورزشی موثر و کارآمد به عنوان یک روش درمانی در بهبود عملکرد ریه، بررسی تأثیر فعالیت‌های ورزشی مختلف بر فاکتورهای موثر بر بهبود عملکرد ریه (VEGF و آدروپین) ضروری به نظر می-رسد. لذا هدف مطالعه حاضر تعیین تاثیر تمرین تناوبی شدید بر آدروپین و VEGF بافت ریه در رت‌های نر مسن می‌باشد.

مواد و روش‌ها:

این مطالعه به روش تجربی انجام گردید. در این پژوهش تعداد ۱۶ سر موش صحرایی نر پیر (۲۲ تا ۲۴ ماهه) از مؤسسهٔ پاستور خریداری شد و پس از انتقال حیوانات به محل آزمایشگاه، در قفس های پلی کربنات شفاف به مدت یک هفته نگهداری شدند تا تغییرات ناشی از استرس و شرایط فیزیولوژیک حیوانات به وضعیت اولیه خود بازگردد. همچنین در این مدت موش ها با پروتکل تمرینی نیز آشنا شدند (در یک برنامه تمرینی به مدت دو هفته با سرعت ۱۰ تا ۱۵ متر در دقیقه و مدت زمان ۱۵ دقیقه شرکت کردند). حیوانات در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵±۵۰ درصد و چرخهٔ تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته و با دسترسی آزاد به آب و غذا (پلت، تولید شرکت خوراک دام بهپرور کرج) نگهداری و کنترل شدند. کلیه موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی هنگام کار با آن ها مورد نظر قرار گرفت. مطالعه مورد تأیید کمیته اخلاق (IR.UT.REC.1395.005) دانشگاه تهران قرار گرفت. رت ها بطور تصادفی در دو گروه تجربی تمرین تناوبی شدید (HIIT) (۲۳±۴۲۶ گرم) و گروه کنترل (۲۷±۴۶۹) تقسیم شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه آشناسازی، رت ها یک آزمون ورزشی فزاینده تا مرز خستگی انجام دادند تا حداکثر سرعت دویدن روی تردمیل مشخص گردد. آزمون فزاینده با سرعت ده متر بر

جدول ۱ - برنامه تمرینی تناوبی با شدت بالا

هفته	وهله	فعالیت : استراحت (دقیقه)	شدت فعالیت	شدت ریکاوری
۱	۵	۲:۲	۸۰ درصد	۶۰ درصد
۲	۶	۲:۲	۸۰ درصد	۶۰ درصد
۳	۷	۲:۲	۹۰ درصد	۵۰ درصد
۴	۸	۲:۲	۱۰۰ درصد	۵۰ درصد
۵	۸	۲:۲	۱۰۰ درصد	۵۰ درصد
۶	۸	۲:۲	۱۰۰ درصد	۵۰ درصد

دقیقه شروع شد و هر سه دقیقه، یکبار سرعتی معادل با سه متر بر دقیقه به آن افزوده شد. زمان رسیدن به خستگی با عدم توانایی رت در دویدن روی تردمیل با وجود ایجاد شوک الکتریکی مشخص گردید. براساس سرعت حداکثر بدست آمده، تمرین استقامتی به مدت شش هفته و پنج جلسه در هفته برای گروه تمرینی طراحی شد. برنامه تمرینی در جدول ۱ ارائه شده است.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، حیوانات با ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی گرم به ازای هرکیلوگرم از وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی گرم به ازای هرکیلوگرم از وزن بدن) بیهوش و قربانی شدند. نمونه ای از بافت ریه تحت شرایط استریل از موش جدا شد. بافت موردنظر پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک بلافاصله در ازت مایع (دمای ۱۸۰-) منجمد شد و ضمن انتقال به آزمایشگاه در دمای ۸۰- درجه تا زمان اجرای پروتکل آزمایشگاهی موردنظر نگهداری شدند. در روز آزمایش، بافت موردنظر توزین و با نسبت ۱ به ۱۰ در بافر PBS (Phosphate Buffer Salin) هموژن شد و با ۱۵۰۰۰ دور به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتریفیوژ شد و دو بخش محلول فوقانی سوپرناتانت (Supernant) و رسوب پلیت (Pellet) آن‌ها از هم جدا شدند. میزان آدروپین و VEGF بافت ریه به وسیله کیت الایزای راندوکس (Randox)، ساخت کشور انگلستان، مورد سنجش قرار گرفت.

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS20 تجزیه و تحلیل شدند. برای تعیین توزیع نرمال داده ها و تجانس واریانسها از آزمونهای شاپیروویلک و لون استفاده شد. همچنین مقایسه میانگین داده ها با استفاده از آزمون تی مستقل و در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS20 تجزیه و تحلیل شدند.

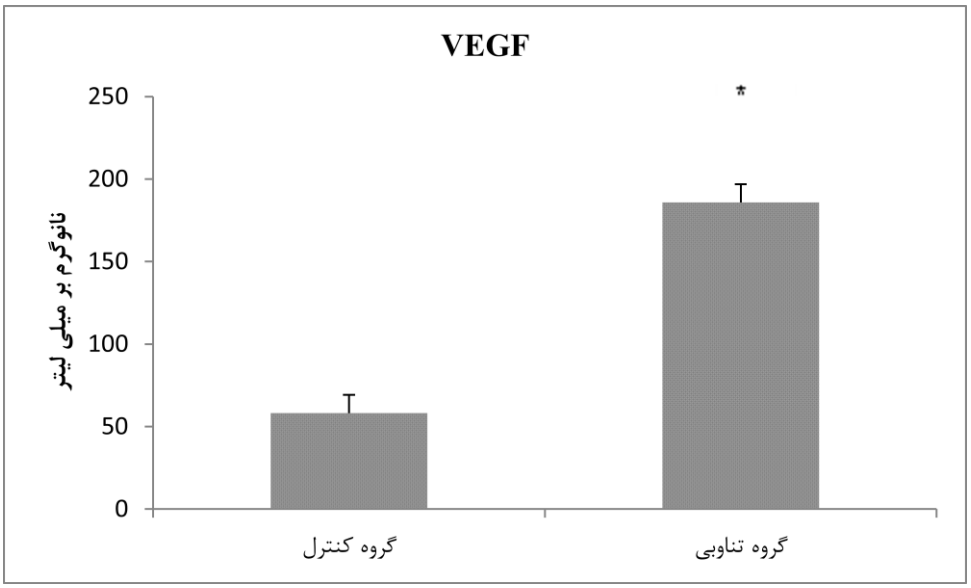
نتایج:

مقادیر VEGF در گروه تمرین تناوبی شدید نسبت به گروه کنترل نیز افزایش آماری معناداری را نشان داد (P=۰/۰۰۱). مقادیر آدروپین در گروه تمرین تناوبی شدید نسبت به گروه کنترل نیز افزایش آماری معناداری را نشان داد (P=۰/۰۰۱) (نمودارهای ۱ و۲).

بحث و نتیجه‌گیری:

پیری با زوال تدریجی در ساختار و عملکرد گردش خون ریوی همراه است. بطوری که شاهد کاهش چگالی مویرگی، بازسازی عروق و ظرفیت انتشار ریه می‌باشیم [۲۱]. با توجه به دانسته‌های ما، مطالعات در زمینه تأثیر تمرین بر فاکتورهای پروآنژیوژنیکی در بافت ریه بویژه در دوران پیری محدود است. به عبارتی دیگر، بافت‌های مورد استفاده در مطالعات، اغلب قلب، عضله اسکلتی و در سطح سرمی بوده است. لذا، در پژوهش حاضر، اثر شش هفته تمرین تناوبی شدید بر شاخص های پروآنژیوژنز در بافت ریه رت های پیر مورد مطالعه قرار گرفت. با توجه به نتایج مطالعه شش هفته تمرین HIIT با افزایش آدروپین و VEGF همراه بود. همسو با نتایج مطالعه حاضر، تانگ[1] و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که فعالیت ورزشی باعث افزایش بیان پروتئینی VEGF در بافت ریه در موش‌ها گردید (۲۲). همچنین، میردار و همکاران

[1]-Tang



نمودار ۱- سطوح VEGF در گروههای کنترل و تمرین تناوبی پس از مداخله

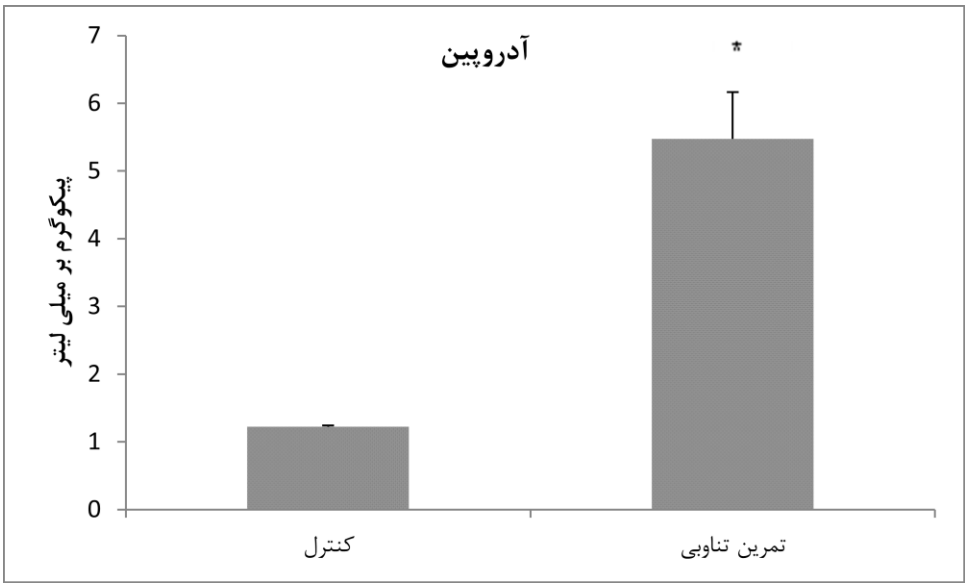
*مقدار۰/۰۵ ≥p از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شده است .تفاوت معنی دار گروه ها با گروه کنترل

(۲۰۱۸) گزارش کردند که پس از شش هفته تمرین تناوبی شدید، میزان VEGFR2 و حجم عروق ریوی در رت‌های نر افزایش یافت [۷]. حبیبیان و اسدی (۲۰۱۵) نشان دادند که پس از هشت هفته تمرین شنا میزان VEGF قلبی در موش‌های پیر افزایش یافت. این محققان بیان کردند که تمرین ورزشی، قادر است سرعت تنظیم کاهشی فرایندهای آنژیوژنیک مرتبط با سن در قلب را به واسطه تنظیم مثبت VEGF کاهش دهد. بطوری که افزایش VEGF ناشی از فعالیت ورزشی منجر به افزایش فسفوریلاسیون نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی (eNOS) از طریق فعالسازی Akt و در نهایت افزایش فرایند آنژیوژنیک در موش‌های پیر تمرین کرده می‌گردد [۲۳].

تمرین HIIT عامل موثری در بیان ژن VEGF و افزایش آنژیوژنز می‌باشد. تمرین HIIT توانایی القای هیپوکسی موضعی در بافت فعال را دارد. بخشی از بالاتر بودن محتوای پروتئینی VEGF در شرایط هایپوکسی ممکن است ناشی از افزایش بیان فاکتور ۱ قابل القا به وسیله هیپوکسی (HIF-1)[1] باشد که جایگاه مهمی در ژن پیشبرنده VEGF دارد. در شرایط هیپوکسی، تجمع متابولیت‌هایی نظیر اسیدلاکتیک و آدنوزین افزایش می‌یابد. آدنوزین از طریق فعالسازی گیرنده A2 موجب افزایش غلظت cAMP و افزایش mRNA VEGF می‌شود [۷]. همچنین، هیپوکسی لحظه ای ناشی از تمرین HIIT، شرایط افزایش رادیکالهای آزاد و سیتوکین‌ها را فراهم می‌آورد، این شرایط، آنژیوژنز ناشی از ورزش را در ریه میانجی‌گری می‌کند. از طرفی افزایش نیروی کششی در نتیجه تمرینات HIIT از طریق فعالسازی کانالهای یونی بویژه کانالهای پتاسیمی، باعث ترشح اتساع دهنده های عروقی همانند نیتریک اکساید می‌گردد که منجر به افزایش تدریجی VEGF و فعالسازی گیرنده VEGFR2 در کشش می‌شود [۲۶-۲۴،۱۶].

مطالعه حاضر برای اولین بار به بررسی تاثیر فعالیت ورزشی بر میزان آدروپین در بافت ریه پرداخت. آدروپین به جز عملکردهای متابولیکی، دارای ویژگی‌های غیرمتابولیک همانند تنظیم عملکرد اندوتلیال می‌باشد. لاورن و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند آدروپین در سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود و پاسخ‌های مرتبط با آنژیوژنز و افزایش چگالی مویرگی را بهبود می‌بخشد [۱۱]. یافته‌های بیشتر نشان داد که آدروپین، در سلول-های اندوتلیال بیان می‌شود و درمان با آدروپین، باعث

[1]-Hypoxia-inducible Factor 1



نمودار ۲- سطوح آدروپین در گروههای کنترل و تمرین تناوبی پس از مداخله

*مقدار$p\leq ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شده است .تفاوت معنی دار گروه ها با گروه کنترل

کاهش نفوذپذیری اندوتلیال از طریق فعالسازی مسیر سیگنالینگ نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی (eNOS) می‌گردد. آدروپین به وضوح مقدار پروتئین eNOS و بیان mRNA را در سلولهای HUVECs و در سلول-های اندوتلیال سرخرگهای قلبی افزایش می دهد [۱۱،۱۴]. دسترسی به eNOS حداقل از سه مکانیزم امکان‌پذیراست: افزایش رونویسی از eNOS، فعال شدن eNOS پس از رونویسی و کاهش اکسیژن فعال بدست آمده از NO. مطالعات اخیر نشان داد که آدروپین، سنتز NO اندوتلیوم را با تحریک پروتئین eNOS پس از رونویسی تحت تاثیر قرار می دهد [۲۷]. نتایج به روشنی نشان داد که آدروپین، پروتئین کیناز B (Akt) را فعال می کند که از طریق فسفوریلاسیون آمینواسید Ser^{1177} سبب فعال شدن eNOS پس از رونویسی، می شود. در کنار افزایش تولید eNOS و رخدادهای مربوط به eNOS، آدروپین، به صورت بالقوه گیرنده نوع دو VEGF (VEGFR2) و دو مسیر سیگنالینگ پایین دست خود (مسیرهای PI3K-Akt و ERK1/2) را فعال می‌کند. این عمل، سبب افزایش eNOS و در نتیجه زیست فراهمی NO می‌گردد (۱۱،۱۲،۲۸). اختلال تولید NO از eNOS، مکانیسم اصلی اختلال عملکرد اندوتلیال ناشی از پیری می‌باشد. همچنین در دوران سالمندی، سطوح Akt که فعالسازی eNOS را تعدیل می‌کند، کاهش می‌یابد. این نتایج، با کاهش میزان آدروپین در دوران پیری در ارتباط است [۲۷]. فعالیت ورزشی قادر است، سرعت تنظیم فرایندهای آنژیوژنیکی مرتبط با سن را کاهش دهد. با توجه به دانسته‌های ما، مطالعه در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر میزان آدروپین در بافت‌های مختلف بویژه انجام نشده است. در زمینه افزایش با مطالعات مشابهی که افزایش آدروپین سرم و بهبود عملکرد اندوتلیالی را پس از فعالیت گزارش کردند، همانند مطالعه فوجی[1] و همکاران (۲۰۱۵) و ژنگ[2] و همکاران (۲۰۱۷) همخوانی دارد [۲۸،۲۰]. در یک مطالعه مقطعی نشان داده شد که در افراد مسن، سطوح آدروپین گردش خون با سطوح NOx پلاسما، که به نوبه خود با سفتی شریانی همبستگی منفی داشت، رابطه مثبت دارد. پس از مداخله تمرین هوازی، میزان NOx پلاسما و سطح آدروپین در گردش افزایش یافت. این یافته‌ها نشان داد که افزایش آدروپین با تولید NO ناشی از فعالیت ورزشی در افراد مسن، در ارتباط بود [۲۹]. علاوه بر این، مطالعات متعددی نشان داده اند که افزایش در تولید NO و بیان eNOS شریانی ناشی از تمرین

[1]-Fujie
[2]-Zhang

ورزش استقامتی، می‌تواند نشان دهنده افزایش میزان آدروپین باشد [۲۰،۲۸]. از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به عدم کنترل کالری مصرفی هر رت اشاره نمود. پیشینه تحقیقات در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر فاکتورهای آنژیوژنز در بافت ریه محدود است و نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان آدروپین و VEGF پس از انجام پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا توسط رت‌ها در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت. به نظر می رسد انجام تمرینات تناوبی شدید با اختصاص زمان کمتر منجر به بهبود فرایند آنژیوژنز در بافت ریه گردد.

محدودیت های مطالعه:

در پژوهش حاضر محدودیت‌هایی وجود دارد که خارج از کنترل محقق بوده‌اند عبارتند از:

۱- عدم کنترل غذا و اب مصرفی نمونه‌ها

۲- تأثیر استرس وارد شده بر اثر جابجایی حیوانات به محل

پیشنهاد می شود جهت کسب نتایج معتبرتر و قابل استناد پژوهش با پروتکل های تمرینی دیگری با شدت و زمان متفاوت نیز بررسی گردد.

تشکر و قدردانی:

پژوهش حاضر با شماره طرح ۲۷۹۵۱/۱/۱۰ و با حمایت مالی دانشگاه تهران انجام شد. با تشکر و قدردانی از کلیه دوستان و همکاران گرامی که در انجام این پژوهش کمال همکاری را با پژوهشگران داشتند.

منابع:

1) Ahluwalia A, Jones MK, Szabo S, Tarnawski AS. Aging impairs transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor in human microvascular endothelial cells: implications for angiogenesis and cell survival. J Physiol Pharmacol. 2014; 65(2):209-15.
2) Tuder RM, Flook BE, Voelkel NF. Increased gene expression for VEGF and the VEGF receptors KDR/Flk and Flt in lungs exposed to acute or to chronic hypoxia. Modulation of gene expression by nitric oxide. The Journal of clinical investigation. 1995; 95(4):1798-807.
3) Nilsson I, Rolny C, Wu Y, Pytowski B, Hicklin D, Alitalo K, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-3 in hypoxia-induced vascular development. The FASEB Journal. 2004; 18(13):1507-15.
4) Tang K, Breen E, Gerber HP, Ferrara NM, Wagner P. Capillary regression in vascular endothelial growth factor deficient skeletal muscle. Amerecan physiological genomics. 2004; 18:63-69.
5) Azamian Jazi A, Haffezi MR, Opera H, Abdi H. The effect of endurance exercise training and atorvastatin on VEGF in rat following experimental myocardial infarction. Scientific journal of Ilam University of medical sciences. 2016; 24(4): 21-33. [In Persian]
6) Taylor BJ, Johnson BD. The pulmonary circulation and exercise responses in the elderly. Semin Respir Crit Care Med. 2010; 31(5):528-38.
7) Mirdar SH, Hamidiyan GH, Yadegari M. vascular endothelial growth factor receptor-2 and the pulmonary vascular volume tracking, after 6 weeks of high-intensity interval training. Journal of sport Biosciences. 2018; 10(1): 13-21.[In Persian]
8) Rafii S, Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. Nature. 2016; 529(7586):316-25.
9) Ambrose CT. Pro-Angiogenesis Therapy and Aging: A Mini-Review. Gerontology. 2017; 63(5):393-400.
10) Lecce L, Lam YT, Lindsay LA, Yuen SC, Simpson PJ, Handelsman DJ, Ng MK. Aging impairs VEGF-mediated, androgen-dependent regulation of angiogenesis. Mol Endocrinol. 2014; 28(9):1487-501.
11) Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. Circulation 2010; 122(11 Suppl):S185-92.
12) Kwon OS, Andtbacka RHI, Hyngstrom JR, Richardson RS. Vasodilatory function in human skeletal muscle feed arteries with advancing age: the role of adropin. J Physiol. 2019; 597(7):1791-1804.
13) Örnek N, Örnek K, Aydin S, Yilmaz M, Ölmez Y. Serum vascular endothelial growth factor receptor-2 and adropin levels in age-related macular degeneration. Int J Ophthalmol. 2016; 9(4):556-60.
14) Zheng J, Liu M, Chen L, Yin F, Zhu X, Gou J, Zeng W, Lv Z. Association between serum adropin level and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diagn Ther. 2019; 9(1):1-7.
15) Marczuk N, Cecerska-Heryć E, Jesionowska A, Dołęgowska B. Adropin - physiological and pathophysiological role. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2016; 70(0):981-988.
16) Hudlicka O, Brown MD. Adaptation of skeletal muscle microvasculature to increased or decreased blood flow: role of shear stress,

nitric oxide and vascular endothelial growth factor. Journal of vascular research. 2009; 46(5):504-12.
17) Bashiri J, Gaeini AA, Abdi H. Endurance training affects muscular angiogenesis and serum VEGF concentration in diabetic rats. Koomesh. 2015; 17(1): 123-132 (In Persian).
18) kordi M R, nekouei A, shafiee A, hadidi 4. The Effect of Eight Weeks High Intensity Aerobic Continuous and Interval Training on Gene Expression of Vascular Endothelial Growth Factor In Soleus Muscle of Healthy Male Rats. J Arak Uni Med Sci. 2015; 18 (8):53-62. [In Persian]
19) Moradi S, Habibi A, Tabandeh M, SHakerian S. Comparing the effect of 6 weeks of continuous and interval aerobic training on vascular endothelial growth factor and superoxide dismutase enzyme in hippocampus of male rats of Parkinson's model. JSSU. 2019; 27 (3):1302-1312.(In Persian)
20) Fujie S, Hasegawa N, Sato K, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M. Aerobic exercise training-induced changes in serum adropin level are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015; 15; 309(10):H1642-7.
21) Tang K, Xia FC, Wagner PD, Breen EC. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. Respir Physiol Neurobiol. 2010; 170(1):16-22.
22) Habibian M, Asadi M A. The Combined Effects of Regular Swimming Exercise and Garlic Extract on the some of the Mediator Growth Factors on the Cardiac Angiogenesis and Fibrosis in aged Rats. JMJ. 2015; 13 (4):39-46. [In Persian]
23) Kim Y-W, Byzova TV. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. Blood. 2014; 123(5):625-31.
24) Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. Dynamic medicine. 2009; 8(1):1.
25) Zhao W, Zhao T, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Reactive oxygen species promote angiogenesis in the infarcted rat heart. International journal of experimental pathology. 2009; 90(6):621-9.
26) Yang C, DeMars KM, Candelario-Jalil E. Age-Dependent Decrease in Adropin is Associated with Reduced Levels of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Increased Oxidative Stress in the Rat Brain. Aging Dis. 2018; 9(2):322-330.
27) Sato K, Yamashita T, Shirai R, Shibata K, Okano T, et al. Adropin Contributes to Anti-Atherosclerosis by Suppressing Monocyte-Endothelial Cell Adhesion and Smooth Muscle Cell Proliferation. Int J Mol Sci. 2018; 19(5). pii: E1293.
28) Zhang H, Jiang L, Yang YJ, Ge RK, Zhou M, Hu H, et al. Aerobic exercise improves endothelial function and serum adropin levels in obese adolescents independent of body weight loss. Sci Rep. 2017; 7(1):17717.
29) Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(10):3783-91.

Nafas, Vol. 7, No. 4, Winter 2021, Pages: 43-51

Original Article

The Effect of High Intensity Interval Training on Vascular Endothelial Growth Factor and Adropin in Lung Tissue in Old Rats

Rahman Soori [1*], Arezo Eskandari [1], Azam Ramezankhani [2]

1) Department of exercise physiology, Faculty of education and sport sciences, Tehran University, Tehran, Iran
2) Department of physical education, Rasam higher education institute, Karaj, Iran

Abstract:
As the age increases (during aging process), endothelial dysfunction which is a key to atherosclerosis and the onset of cardio-respiratory failure in the elderly increases. Aging increases respiratory function, changes in lung function and shortness of breath. The present study was performed to determine the effect of high intensity interval training on vascular endothelial growth factor (VEGF) and adropin in lung tissue in old rats.
This experimental study was performed on 16 old rats (22-24 months). The rats were randomly divided into high intensity interval training (HIIT) and control groups. A routine interval training program was conducted on a treadmill with an intensity of 100-80% of maximum oxygen consumption, 5 sessions per week for 6 weeks. 48 hours after the last exercise session, animals were anesthetized with a combination of ketamine and Xylacin. The lung tissue was isolated on ice and kept at -80 °C until the test. The supernatant was used to determine the levels of VEGF and adropin. Independent T-Test was used to determine the difference between groups ($P < 0.05$).
Results: VEGF and adropin were increased significantly in high intensity interval training group compared to control group.
In general, high intensity interval training increases VEGF and adropin in old male rats.
Keywords: Adropin, vascular endothelial growth factor, high intensity interval training, elderly, lung

[*] **Corresponding Author**:
Dr. Rahman Soori, Department of exercise physiology, Faculty of education and sport sciences, Tehran University, Tehran, Iran. Email: soori@ut.ac.ir