فیزیولوژی ورزشی شماره ۴۱، بهار ۱۳۹۸. صص ۱۸۶-۱۶۹

تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر پروتئین‌های FSTL-1، NDNF، VEGF و تغییرات عروق عضلهٔ قلبی رت‌های نر سالم

جواد طلوعی آذر[۱]، اصغر توفیقی[۲]، احسان عرب‌زاده[۳]

۱. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه ارومیه
۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه ارومیه*
۳. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه ارومیه

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۴/۲۳

چکیده

در شرایط پاتولوژیک، پروتئین‌های FSTL-1، NDNF و VEGF نقش تنظیمی کلیدی در عملکرد سیستم قلبی ـ عروقی دارند. پژوهش‌های محدودی در زمینهٔ نقش این عوامل با تمرین ورزشی انجام شده‌اند؛ بنابراین، هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر مقادیر FSTL-1، NDNF، VEGF و تغییرات عروق عضلهٔ قلبی رت‌های نر بود. تعداد ۱۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به دو گروه (تعداد = پنج) کنترل سالم و تمرین ورزشی تقسیم شدند. تمرین ورزشی استقامتی به‌مدت شش هفته، پنج روز در هفته، هر جلسه ۳۰ دقیقه و با شدت متوسط (۶۵-۵۵ درصد VO2max) انجام شد. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسهٔ تمرینی رت‌ها بی‌هوش شدند و بافت قلب آن‌ها خارج شد. برای سنجش مقادیر FSTL-1، NDNF و VEGF از روش الایزا و برای بررسی تغییرات عروق بافت قلب از رنگ‌آمیزی (H & E) استفاده شد. از آزمون آماری تی مستقل و آزمون همبستگی پیرسون برای تحلیل داده‌ها استفاده شد ($P < 0.05$). یافته‌ها نشان داد که شش هفته تمرین استقامتی مقادیر FSTL-1 را به‌طور معناداری افزایش داد ($P = 0.002$) و NDNF را به‌طور معناداری کاهش داد ($P = 0.001$). قطر عروق در گروه تمرین ورزشی کاهش معناداری داشت ($P = 0.073$). شش هفته تمرین استقامتی سبب افزایش مقادیر FSTL-1 عضلهٔ قلب می‌شود که به‌نظر می‌رسد در پیشگیری از بیماری‌های قلبی ـ عروقی بسیار مؤثر است. با توجه به نتایج VEGF و هیستولوژی عروق نیز تأثیرات فیزیولوژیک NDNF بر القای آنژیوژنز قلب آزمودنی‌های سالم با تمرین ورزشی، به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

واژگان کلیدی: تمرین استقامتی، FSTL-1، NDNF، VEGF، رت‌های نر

*نویسندهٔ مسئول Email: a.tofighi@urmia.ac.ir

مقدمه

ازجمله تأثیرات سلولی و مولکولی فعالیت ورزشی، تحریک سکرتوم‌ها[1] (ترشح پروتئین‌ها) از سلول‌های مختلف عضلانی به‌ویژه مایوفیبریل‌ها و مایوسیت‌ها است. این پروتئین‌های ترشحی از سلول‌ها، نقش مهمی را در ارتباطات بین‌سلولی و بین‌بافتی و مسیرهای سیگنالینگ در شرایط توسعه و رشد بافتی و پاسخ به استرس‌های مختلف نظیر فعالیت ورزشی برعهده دارند (۱). سکرتوم‌هایی که در قلب ایجاد می‌شوند، به‌عنوان کاردیوکاین‌ها[2] شناخته می‌شوند. سلول‌های قلبی ازجمله میوسیت‌ها، فیبروبلاست-ها و سلول‌های پیش‌ساز عروقی[3]، کاردیوکاین‌ها را در پاسخ به تغییرات فیزیولوژیک و شرایط پاتولوژیک محیط قلبی ترشح می‌کنند. ازجمله کاردیوکاین‌ها به عامل شبه‌فولستاتین ـ۱ (FSTL-1)[4] می‌توان اشاره کرد (۴-۲).

عامل شبه‌فولستاتین ـ۱ یک گلیکوپروتئین ترشحی است که ابتدا در سلول‌های استئوبلاستی موش‌ها به‌عنوان ژن القاکنندهٔ TGF-β [5] شناسایی شد (۵). پروتئین FSTL-1 به شیوهٔ غیرکانونیک[6] نسبت به دیگر اعضای خانواده فولستاتین عمل می‌کند؛ بااین‌حال، عملکرد این پروتئین هنوز به‌درستی درک نشده است. گزارش شده است که FSTL-1 هم عملکرد ضدالتهابی (۶) و هم پیش‌التهابی (۷) دارد که به مقدار فراوانی در سلول‌های عضلهٔ اسکلتی و سلول‌های عضلهٔ قلبی بیان می‌شود (۸)؛ باوجوداین، پیشنهاد شده است که سلول‌های عضلهٔ قلبی اصلی‌ترین منبع FSTL-1 هستند (۹). مطالعات اخیر به بررسی نقش FSTL-1 در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی بیماری‌های قلبی در چندین مدل حیوانی پرداخته‌اند. پژوهشگران نشان داده‌اند که میزان بیان FSTL-1 قلبی (cFSTL-1) در مدل‌های حیوانی با افزایش استرس قلبی نظیر اضافه‌بار میوکارد یا آسیب‌های ایسکمیک رپرفیوژن[7] افزایش می‌یابد (۱۰, ۱۱). بیان شده است که بیش‌بیانی FSTL-1 آسیب ایسکمیک رپرفیوژن را به‌حداقل می‌رساند و همچنین، آپوپتوز در این سلول‌ها را تقلیل می‌دهد (۸). فعالیت ورزشی نیز می‌تواند استرس قلبی ـ عروقی را افزایش دهد، در نتیجه انجام تمرینات ورزشی بر cFSTL-1 تأثیرگذار است. دراین‌باره پژوهشگران به بررسی مقادیر FSTL-1 عضلهٔ اسکلتی با فعالیت ورزشی در نمونه‌های انسانی سالم پرداخته‌اند و بیان کرده‌اند که مقادیر جریان خون FSTL-1 بعد از یک ساعت تمرین هوازی (دوچرخه‌سواری) با ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی به‌مدت ۶۰ دقیقه، حدود ۲۲ درصد افزایش

1. Secretome
2. Cardiokine
3. Vascular Progenitor Cells
4. Follistatin-Like 1
5. Transforming Growth Factor Beta
6. Noncanonical
7. Ischemic Reperfusion

می‌یابد (۱۲). همچنین، نشان داده شده است که رونویسی عضلانی این پروتئین در آزمودنی‌های انسانی سالم تمرین‌کرده، ۱/۷ برابر بعد از تمرین مقاومتی به‌مدت ۱۱ هفته (با شدت ۱۰، هشت و هفت تکرار بیشینه) افزایش می‌یابد (۱۳). پژوهش‌ها درزمینهٔ ترشح قلبی این کاردیوکاین در تمرین ورزشی محدود هستند. به‌نظر می‌رسد که FSTL-1 نقش تنظیمی کلیدی‌ای در حفظ عملکرد فیزیولوژیک سیستم قلبی- عروقی دارد (۱۵, ۱۴). به‌همین‌دلیل، FSTL-1 در پاسخ به استرس قلبی- عروقی نظیر تمرین ورزشی القا می‌شود (۱۵). فعالیت ورزشی محرکی قوی در رشد عضلانی، تغییرات قلبی، متابولیسمی و عملکرد اندوکرینی است (۱۶). تغییرات تودهٔ عضلانی و افزایش عملکرد قلبی به‌دنبال تمرین ورزشی می‌تواند در افزایش FSTL-1 قلبی و جریان خون نمونه‌های حیوانی مؤثر باشد (۱۷). پروتئین FSTL-1 به‌عنوان یک عامل محافظ قلبی معرفی شده است (۱۵)؛ بنابراین، تغییرات افزایشی این پروتئین در شرایط غیرپاتولوژیک (نمونه‌های سالم) می‌تواند توجیه‌کنندهٔ نقش محافظتی و پیشگیری‌کنندهٔ FSTL-1 در بروز بیماری‌های قلبی- عروقی باشد؛ به‌گونه‌ای‌که شی[1] و همکاران (۱۶) بیان کردند که FSTL-1 می‌تواند به‌عنوان واسطهٔ مزایای قلبی ناشی از فعالیت ورزشی قرار گیرد. ازطرفی، FSTL-1 به‌طور گسترده‌ای در سلول‌های مزانشیمال نیز تولید می‌شود. همچنین، این پروتئین در محیط تجمع‌یافته از سلول‌های اندوتلیال تشخیص داده شده است؛ بااین‌حال، عملکرد دقیق FSTL-1 در سلول‌های اندوتلیال به‌طورکامل درک نشده است (۱۵, ۱۴).

درکنار پروتئین FSTL-1، نقش‌های حفاظتی و ترمیمی NDNF ازطریق تغییرات در فاکتور اندوتلیال عروقی (VEGF) بررسی شده است. عامل نوروتروفیک مشتق از عصب (NDNF)، یک پروتئین ترشحی گلیکوزیله‌شده با دومین فیبرونکتین نوع سه است که ابتدا مشخص شد در مغز و نخاع موش‌های مایس[2] بیان می‌شود و به مهاجرت و رشد نرونی هیپوکمپ مایس‌ها کمک می‌کند (۱۸). همچنین، این پروتئین در بازسازی سلول‌های عصبی و ترمیم نورون‌ها بعد از بیماری‌های دژنراتیو عصبی مؤثر است (۱۸). دربارهٔ بیان این پروتئین از سایر بافت‌ها نظیر عضلهٔ اسکلتی و عضلهٔ قلبی، پژوهش‌ها محدود هستند. اوچی[3] و همکاران (۱۸) در مقالهٔ مروری خود بیان کردند که پروتئین FSTL-1 و NDNF به‌عنوان مایوکاین می‌توانند از عضلهٔ اسکلتی بیان شوند و به مقابله با اثرهای دژنراتیو بیماری قلب و عروق برخیزند. عملکرد NDNF در سیستم قلب و عروق با مطالعات پاتولوژیک قلبی بررسی

1. Xi
2. Mice
3. Ouchi

شده است. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که در مدل‌های هایپوکسی و ایسکمی میزان بیان این پروتئین در محیط قلبی و سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌یابد (۱۹).

در شرایط پاتولوژیک نظیر ایسکمی و هایپوکسی بافت قلبی، سلول‌های اندوتلیال عروقی تحریک می‌شوند و عوامل رگ‌زایی (آنژیوژنزی) نظیر VEGF[1] و آنژیوپویتین برای افزایش خون‌رسانی بافت ایسکمیک افزایش می‌یابند (۲۰, ۲۱). بیان شده است که ترشح NDNF نیز از سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به هایپوکسی رخ می‌دهد. NDNF تشکیل شبکهٔ سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند و ازطریق فعال‌کردن مسیر Akt/eNOS به آن‌ها حیات می‌بخشد (۲۲). مهار NDNF در سلول‌های اندوتلیال به تقلیل تشکیل شبکه و افزایش فعالیت آپوپتوزی منجر می‌شود. همچنین، تزریق درون‌عضلانی NDNF، جریان خون ریکاوری و تشکیل مویرگی را در عضو ایسکمی‌شده مایس افزایش می‌دهد (۱۹). اخیراً مطالعه‌ای نشان داد که NDNF تحریک‌شده از عضلهٔ نمونهٔ حیوانی در بازسازی قلبی می‌تواند نقش داشته باشد (۲۳). تأثیرات NDNF در عملکرد قلبی می‌تواند ازطریق افزایش شکل‌گیری مویرگی و کاهش هایپرتروفی قلبی و آپوپتوز در قلب با آسیب آنفارکتوس ایجاد شود (۲۳). پژوهش‌ها درزمینهٔ تأثیر آنژیوژنزی این عامل در عضلهٔ قلبی بعد از تمرین ورزشی محدود هستند.

در شرایط پاتولوژیک، نقش حفاظت قلبی مقادیر FSTL-1 و NDNF بر تحریک مسیرهای رگ‌زایی (VEGF) و نیز همبستگی مثبت آن‌ها بررسی شده‌اند. این درحالی است که نقش این عوامل در شرایط فیزیولوژیک بافتی، استرس ناشی از فعالیت ورزشی و ارتباط آن‌ها با هم در آزمودنی‌های سالم به‌وضوح مشخص نشده است؛ بنابراین، هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر شش هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط بر مقادیر FSTL-1، NDNF و VEGF عضلهٔ قلبی رت‌های نر سالم بود.

روش پژوهش

پژوهش حاضر ازنوع تجربی است. تعداد ۱۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن هشت هفته و وزن ۲۲۰-۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند؛ به محل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی شرکت دانش‌بنیان دانشگاه علوم پزشکی ارومیه منتقل شدند و به‌مدت یک هفته در محیط آزمایشگاهی نگهداری شدند. دسترسی حیوانات بـه آب و غذا درطول دوره آزاد بود. تمام اعمال انجام‌شده روی حیوانات مطابق دستورالعمل کمیتهٔ اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه مستخرج از دستورالعمل هلسینگی بود (IR.UMSU.REC.1397.065). روش نمونه‌گیری به‌صورت تصادفی ساده انجام شد که پس از برآورد حجم نمونه، تعداد ۱۰ موش وارد مطالعه شدند (با توجه به مطالعات قبلی). آزمودنی‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه (تعداد = پنج) تقسیم

1. Vascular Endothelial Growth Factor

شدند: گروه اول (گروه کنترل سالم): موش‌های سالم هستند که هیچ‌گونه مداخله‌ای را تجربه نکردند؛ گروه دوم (تمرین ورزشی با شدت متوسط): موش‌های سالم که به‌مدت شش هفته به انجام تمرین ورزشی با شدت متوسط پرداختند.

موش‌های گروه تمرین به‌مدت یک هفته با نحوهٔ فعالیت روی نوارگردان و نیز اجرای پروتکل تمرینی آشنا شدند. برنامهٔ آشنایی شامل سه جلسه راه‌رفتن و دویدن روی نوار گردان با سرعت پنج تا هشت متر در دقیقه با شیب صفر درصد و به‌مدت پنج تا ۱۰ دقیقه بود. در ادامه، میزان شدت تمرین ورزشی موش‌ها با استفاده از سرعت دویدن آن‌ها روی نوارگردان کنترل شد (۲۴) و برای رعایت اصل افزایش بار تدریجی، مطابق با جدول شمارهٔ یک، به شدت و مدت تمرین ورزشی درطول جلسه‌های تمرینی اضافه شد؛ به‌طوری‌که دویدن با سرعت ۱۸ متر در دقیقه، به‌مدت ۳۰ دقیقه یک بار در روز روی نوارگردان (پنج کانالهٔ مخصوص رت (مدل دانش‌یاختهٔ ساخت کشور ایران) و پنج روز در هفته به پایان رسید (معادل با شدت ۵۵ تا ۶۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) (۲۵). برای هر جلسهٔ تمرین، پنج دقیقه گرم‌کردن با سرعت پنج متر در دقیقه و به‌همان‌اندازه سردکردن درنظر گرفته شد. موش‌های گروه کنترل نیز درطول دورهٔ شش‌هفته‌ای هیچ‌گونه فعالیتی انجام ندادند.

جدول ۱- برنامهٔ تمرین استقامتی برای رت‌های گروه تمرین

هفته	سرعت (متر/ دقیقه)	مدت تمرین (دقیقه)
آشنایی	۵-۸	۵-۱۰
اول	۹	۱۵
دوم	۱۲	۲۰
سوم	۱۵	۲۵
چهارم	۱۸	۳۰
پنجم	۱۸	۳۰
ششم	۱۸	۳۰

سنجش مقادیر FSTL-1، NDNF، VEGF و بررسی تغییرات عروق (قطر رگ‌ها): رت‌های گروه تمرین به‌مدت شش هفته به تمرین با شدت متوسط پرداختند و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسهٔ تمرینی، رت‌ها با استفاده از محلول کتامین ـ زایلازین، با تزریق سه واحد محلول کتامین (۵۰-۳۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (سه تا پنج میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم) بی‌هوش شدند و بافت قلب آن‌ها خارج شد. مقادیر FSTL-1، NDNF و VEGF در بافت قلب با استفاده از روش الایزا ارزیابی و

تجزیه‌وتحلیل شدند. بدین‌منظور، ابتدا عضلهٔ قلبی در محلول بافر هموژنیزه شد و به‌مدت ۱۵ دقیقه با سرعت 3000 g سانتریفیوژ شد. محلول به‌دست‌آمده برای سنجش مقادیر FSTL-1، NDNF و VEGF با استفاده از روش الایزا استفاده شد. برای سنجش مقادیر FSTL-1 از کیت E1642Ra (حساسیت: 0.24ng/ml)، مقادیر NDNF از کیت E1641Ra (حساسیت: 9.86 ng/L) و مقادیر VEGF از کیت E0659Ra (حساسیت: 5.01 g/L) استفاده شد.

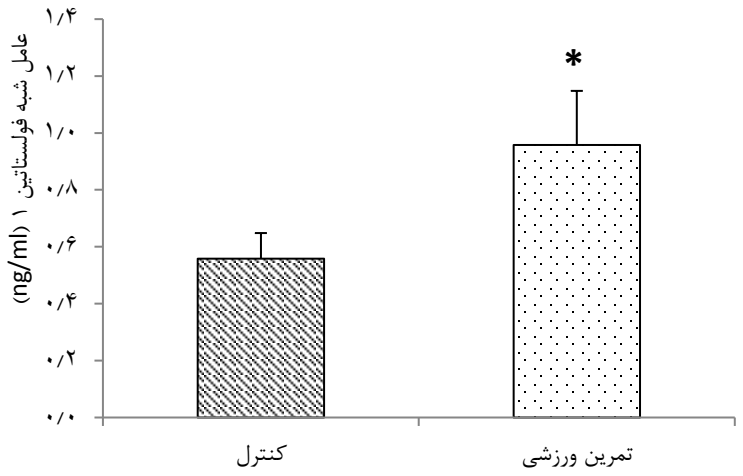
همچنین، برای بررسی تغییرات عروق (قطر رگ‌ها) از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین (H & E) با بزرگ‌نمایی ۱۰۰ برابر استفاده شد؛ بدین‌صورت‌که ابتدا حیوانات تشریح شدند و بافت قلب آن‌ها خارج شد و در محلول فرمالین نگهداری شد. سپس، مراحل آب‌گیری، شفاف‌سازی، آغشتگی و قالب‌گیری با پارافین انجام شدند. پس از آن، قالب‌های پارافین توسط دستگاه میکروتوم به ضخامت پنج تا ۱۰ میکرون برش داده شدند و مقاطع عرضی به ضخامت هفت میکرون تهیه شد و به روش هماتوکسیلین- ائوزین (H & E) رنگ‌آمیزی شد. درنهایت، از هریک از قالب‌ها لام تهیه شد و تغییرات عروق بافت قلب (قطر رگ‌ها) در هر لام توسط میکروسکوپ بررسی شد.

در پژوهش حاضر، از آزمون آماری شاپیرو- ویلک[1] برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها، از آزمون تی مستقل برای بررسی تغییرات متغیرها (FSTL-1، NDNF و VEGF) و تغییرات عروق (قطر رگ‌ها) و از آزمون همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین متغیرها در دو گروه تمرین ورزشی و کنترل استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌های پژوهش با استفاده از نرم‌افزار آماری اس.پی.اس.اس.[2] نسخهٔ ۲۲ انجام شد. سطح معناداری معادل $P < 0.05$ درنظر گرفته شد.

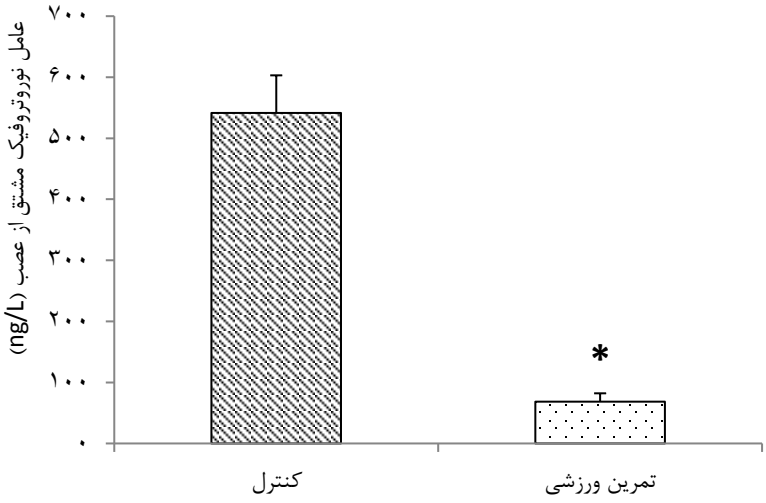
نتایج

نتایج آزمون تی مستقل برای بررسی مقادیر FSTL-1 عضلهٔ قلبی، نشان‌دهندهٔ وجود تفاوت معنادار بین گروه تمرین و کنترل است؛ به‌گونه‌ای‌که تمرین ورزشی سبب افزایش ۴۱/۷۲ درصدی مقادیر FSTL-1 نسبت به گروه کنترل شد (شکل شمارهٔ یک) ($P = 0.002$). این درحالی است که مقادیر NDNF گروه تمرین ورزشی نسبت به گروه کنترل کاهش ۸۷/۳۵ درصدی داشت که این کاهش معنادار بود (شکل شمارهٔ دو) ($P = 0.001$). شایان ذکر است که برخلاف تصور، مقادیر VEGF گروه تمرین ورزشی نسبت به گروه کنترل کاهش داشت؛ بااین‌حال، این کاهش معنادار نبود (شکل شمارهٔ سه) ($P = 0.127$).

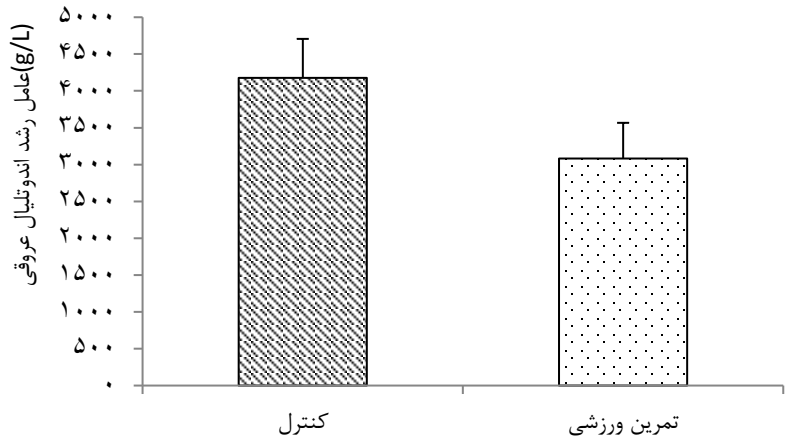
1. Shapiro–Wilk Test
2. SPSS



شکل ۱- مقادیر FSTL-1 عضلهٔ قلبی گروه‌های کنترل (تعداد = ۵) و تمرین ورزشی (تعداد = ۵)
داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد در سطح معناداری $P < 0.05$ نشان داده شده‌اند.
* تفاوت معنادار با گروه کنترل

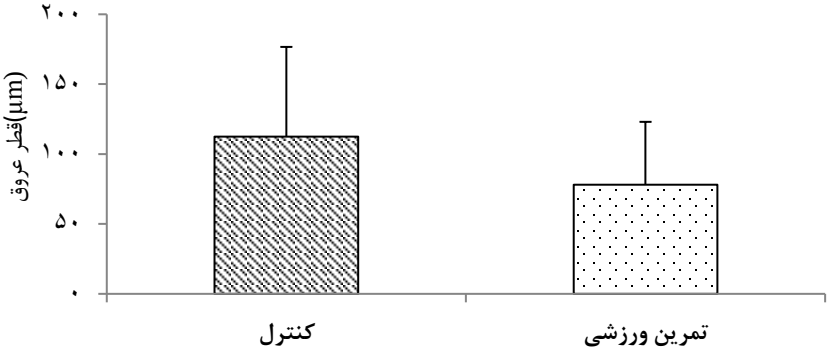


شکل ۲- مقادیر NDNF عضلهٔ قلبی گروه‌های کنترل (تعداد = ۵) و تمرین ورزشی (تعداد = ۵)
داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد در سطح معناداری $P < 0.05$ نشان داده شده‌اند.
* تفاوت معنادار با گروه کنترل

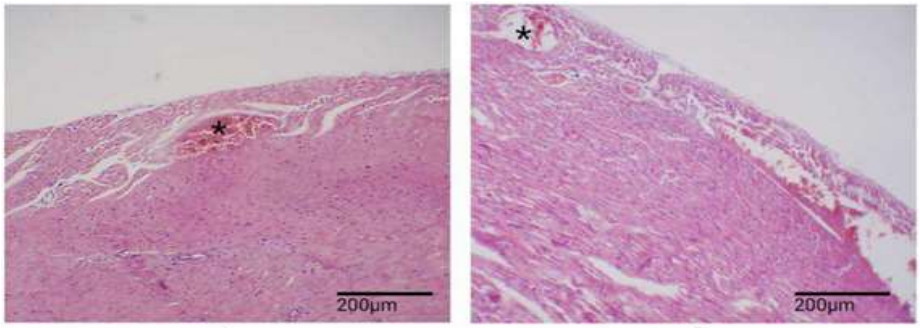


شکل ۳- مقادیر VEGF عضلهٔ قلبی گروه‌های کنترل (تعداد = ۵) و تمرین ورزشی (تعداد = ۵)
داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد در سطح معناداری $P < 0.05$ نشان داده شده‌اند.

شکل‌های شمارهٔ چهار و شمارهٔ پنج نشان‌دهنده تغییرات قطر عروق (میکرومتر) در دو گروه تمرین ورزشی و کنترل هستند. نتایج آزمون تی مستقل برای بررسی تغییرات عروق (قطر رگ‌ها) نشان داد که شش هفته تمرین ورزشی قطر رگ‌ها را کاهش داده است؛ اما این کاهش نسبت به گروه کنترل معنادار نیست (شکل شمارهٔ چهار). همچنین، شکل شمارهٔ پنج نشان‌دهندهٔ تغییرات هیستولوژیک در دو گروه کنترل و تمرین ورزشی است. با توجه به شکل شمارهٔ پنج، تمرین ورزشی تغییرات محسوسی در عروق قلبی ایجاد نکرده است.



شکل ۴- قطر عروق (میکرومتر) در عضلهٔ قلبی گروه‌های کنترل (تعداد = ۵) و تمرین ورزشی (تعداد = ۵)
داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد در سطح معناداری $P < 0.05$ نشان داده شده‌اند.



شکل ۵- رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین (H&E)، بزرگ‌نمایی ۱۰۰ برابر

محل عروق با * نمایش داده شده است. A: گروه کنترل، B: گروه تمرین ورزشی. همان‌طورکه در گروه کنترل مشاهده می‌شود، عروق به‌صورت کاملاً طبیعی هستند؛ بااین‌حال، تمرین ورزشی قطر عروق را نسبت به گروه کنترل کاهش داد که این کاهش معنادار نیست.

همچنین، نتایج آزمون همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین FSTL-1 و VEGF در گروه کنترل در جدول شمارهٔ دو نشان داده شده است. همان‌طورکه مشاهده می‌شود، همبستگی بین این دو متغیر معنادار نیست.

جدول ۲- ضریب همبستگی پیرسون بین مقادیر FSTL-1 و VEGF در گروه کنترل

متغیر	آزمون آماری	VEGF
FSTL-1	مقادیر همبستگی پیرسون	۰/۶۵۷
	سطح معناداری	۰/۲۲۹

این درحالی است که با توجه به نتایج ارائه‌شده در جدول شمارهٔ سه، همبستگی بین NDNF و VEGF در گروه کنترل بالا است و این ارتباط معنادار است.

جدول ۳- ضریب همبستگی پیرسون بین مقادیر NDNF و VEGF در گروه کنترل

متغیر	آزمون آماری	VEGF
NDNF	مقادیر همبستگی پیرسون	۰/۹۵۳
	سطح معناداری	* ۰/۰۱۲

* نشانهٔ معناداری

نتایج آزمون همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین FSTL-1 با VEGF و NDNF با VEGF در گروه تمرین ورزشی پس از شش هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط، به‌ترتیب در جدول شمارهٔ چهار و شمارهٔ پنج نشان داده شده است. همان‌طورکه مشاهده می‌شود، همبستگی بین این متغیرها معنادار نیست.

جدول ۴- ضریب همبستگی پیرسون بین مقادیر FSTL-1 و VEGF در گروه تمرین ورزشی

متغیر	آزمون آماری	VEGF
FSTL-1	مقادیر همبستگی پیرسون	۰/۳۲۲
	سطح معناداری	۰/۵۹۸

جدول ۵- ضریب همبستگی پیرسون بین مقادیر NDNF و VEGF در گروه تمرین ورزشی

متغیر	آزمون آماری	VEGF
NDNF	مقادیر همبستگی پیرسون	-۰/۷۲۲
	سطح معناداری	۰/۱۶۹

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به نوع انقباض عضلانی، دو نوع فعالیت ورزشی دینامیک (ایزوتونیک) و استاتیک (ایزومتریک) وجود دارد. هر دوی فعالیت ورزشی دینامیک و استاتیک سبب افزایش ضربان و برون‌ده قلبی می شوند (۲۶). درطول انجام فعالیت ورزشی دینامیک، حجم ضربه‌ای نیز به‌علت پیش‌بار بیشتر و انقباض میوکارد افزایش می‌یابد. با توجه به پژوهش‌های گذشته، فعالیت ورزشی استقامتی قادر به ایجاد سازگاری در اجزای عملکردی قلبی- عروقی است (۲۷). پژوهش‌های جدید نشان داده‌اند که استرس-های ناشی از تمرین‌های ورزشی با هدف سازگاری، بر ترشح کاردیوکاین‌ها و سایتوکاین‌ها مؤثر هستند (۱۷). در سال‌های اخیر، تأثیرات حفاظت قلبی FSTL-1 و NDNF ازطریق تحریک فاکتورهای آنژیوژنزیس (مانند VEGF) تأیید شده است (۲۸, ۲۳)؛ بنابراین، هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین ورزشی استقامی بر مقادیر FSTL-1، NDNF و بررسی ارتباط این فاکتورها با VEGF و تغییرات قطر عروق در عضلهٔ قلبی رت‌های نر سالم است. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که مقادیر FSTL-1 عضلهٔ قلب رت‌های نر سالم، بعد از شش هفته تمرین استقامتی به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت (شکل شمارهٔ یک). در پژوهش‌های مختلف بیان شده است که تغییرات رشدی و بلوغ در افزایش FSTL-1 قلبی می‌تواند تأثیرگذار باشد (۳۰, ۲۹). در پژوهش حاضر، رت‌ها در سنین هشت هفته به فعالیت ورزشی پرداختند که از جهاتی استرس ناشی از فعالیت ورزشی در

دورهٔ جوانی رت‌ها بر تغییرات این پروتئین می‌تواند تأثیرگذار باشد. علاوه‌براین، افزایش این پروتئین در گروه تمرین ورزشی می‌تواند دلایل متعددی داشته باشد. تأثیرات حفاظتی قلبی- عروقی FSTL-1 به‌اثبات رسیده است (۱۱). نتایج پژوهش حاضر با مطالعهٔ شی و همکاران (۱۶) همسو است. آن‌ها در پژوهش خود نشان دادند که تمرین ورزشی (تمرین هوازی تناوبی با شدت متوسط) به‌مدت چهار هفته قادر به افزایش بیان FSTL-1 عضلهٔ قلبی، اسکلتی و افزایش سرمی این پروتئین در نمونه‌های حیوانی (رت) است. نشان داده شده است که مقادیر قلبی FSTL-1 ایجادکنندهٔ یک اثر حفاظتی توسط سازوکارهای مختلف نظیر اثر ضدآپوپتوزی و عمل ضدهایپرتروفی هستند (۱۱, ۱۰). در پژوهش‌های پاتولوژیک، تاناکا[1] و همکاران (۳۰) نشان دادند که درمان با FSTL-1 پاسخ ضدهایپرتروفی را در میوسیت‌های قلبی تحریک‌شده با دوز پاتوفیزیولوژیک آلدوسترون (یک میکرولیتر) ایجاد می‌کند (۳۲-۳۰)؛ زیرا، حذف FSTL-1 با هایپرتروفی بطن چپ و اختلال دیاستولی همراه است (۳۱). سازوکارهای مولکولی FSTL-1 در عملکرد قلبی و هایپرتروفی در مدل‌های پاتولوژیک به‌درستی درک نشده‌اند؛ بااین‌حال، نشان داده شده است که مسیر پیام‌رسانی Akt باعث القای تنظیم مثبت FSTL-1 در قلب درمدت آسیب قلبی می‌شود (۳۳). این درحالی است که تقویت مسیر Akt در کاردیومیوسیت قلبی به‌دنبال فعالیت ورزشی اثبات شده است (۳۴) که می‌تواند در تغییرات FSTL-1 پژوهش قابل‌توجیه باشد. همچنین، FSTL-1 باعث بهبود فعال‌سازی AMPK می‌شود که این عملکرد با مهار هایپرتروفی قلبی مرتبط است (۱۰). از تأثیرات دیگر FSTL-1 در بافت قلب در مدل‌های پاتولوژیک نظیر انفارکتوس مایوکاردیال (MI)، اثر ضدفیبروزی آن است که تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی بر تقلیل فیبروزیس بافت قلبی نیز به‌اثبات رسیده است (۳۵). دربارهٔ نقش التهابی و ضدالتهابی FSTL-1 نیز بیان شده است که FSTL-1 نقشی مشابه با جانوس[2] در التهاب دارد. نقش ضدالتهابی FSTL-1 در مدل آسیب عروق، میوکارد و کلیوی دیده شده است (۳۶, ۱۱). همسو با نتایج پژوهش حاضر، نورهیم[3] و همکاران (۱۲) بیان کردند که در آزمودنی‌های انسانی تمرین‌کرده، ۱۱ هفته تمرین مقاومتی تغییرات معناداری را در سطوح ژن‌های عضلانی ازجمله FSTL-1 ایجاد می‌کنند. همچنین، جورجنس[4] و همکاران (۱۱) در آزمودنی‌های سالم به بررسی FSTL-1 پس از یک جلسه فعالیت ورزشی حاد پرداختند و بیان کردند که افزایش FSTL-1 تنها بعد

1. Tanaka
2. Janus-Like Role
3. Norheim
4. Görgens

از ۱۲۰ دقیقه استراحت به مقدار پایهٔ خود برمی‌گردد. در این پژوهش مشخص شد که تغییرات FSTL-1 بیشتر تحت‌تأثیر شدت تمرین قرار می‌گیرد. این درحالی بود که در پژوهش حاضر، تأثیر مزمن فعالیت ورزشی استقامتی با افزایش فزایندهٔ شدت بر این پروتئین در بافت قلب بررسی شد و نشان داده شد که افزایش شدت قادر به تأثیرگذاری بر افزایش پروتئین FSTL-1 است. درنهایت، با توجه به تأثیرات و سازوکارهای این پروتئین در بهبود آسیب‌های قلبی- عروقی می‌توان بیان کرد که افزایش FSTL-1 عضلهٔ قلبی گروه تمرین استقامتی پژوهش حاضر، اثری محافظتی[1] دربرابر آسیب‌های قلبی دارد (۳۷, ۳۸) و این افزایش ناشی از تمرین ورزشی، برای پیشگیری از بروز بیماری‌های قلبی- عروقی مؤثر است.

تأثیرات پروتئین FSTL-1 در بهبود عملکرد سلول‌های اندوتلیال و عروق‌زایی مجدد در مدل ایسکمیک قلبی به‌اثبات رسیده است (۳۳)؛ اما با توجه به نتایج NDNF و VEGF پژوهش حاضر، تأثیر FSTL-1 با فعالیت ورزشی بر آنژیوژنز و تحریک سلول‌های اندوتلیال عروقی در قلب رت‌های سالم تأیید نمی‌شود (جدول شمارهٔ چهار). برخلاف نتایج پژوهش حاضر، تاناکا و همکاران (۳۰) نشان دادند که بیان FSTL-1 باعث حفظ بقای سلول‌های اندوتلیال درمعرض آسیب عروقی سیستمیک شد. این درحالی بود که تاناکا و همکاران به بررسی نقش این پروتئین در شرایط پاتولوژیک سکتهٔ قلبی پرداختند و شرایط هایپوکسی ناشی از سکته می‌تواند متفاوت‌تر از شرایط هایپوکسی ناشی از فعالیت ورزشی در پروتئین FSTL-1 و تأثیرات آن بر VEGF باشد؛ بااین‌حال، مطالعات کمی درزمینهٔ نقش FSTL-1 در ارتباط با VEGF در شرایط فیزیولوژیک و استرس‌های ورزشی وجود دارند. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مقادیر NDNF در قلب رت‌های گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری را نشان داد (شکل شمارهٔ دو). با توجه به نتایج پژوهش‌های انجام شده در مدل‌های القای آسیب قلبی نظیر ایسکمی و نقش NDNF در تحریک سلول‌های اندوتلیال، VEGF و رگ‌زایی در این شرایط، می‌توان بیان کرد که کاهش NDNF پژوهش حاضر از جهاتی با کاهش VEGF عضلهٔ قلبی در گروه تمرین همسو است؛ زیرا، در بررسی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی مشخص شد که خود VEGF گروه تمرینی نیز کاهش یافته است (شکل شمارهٔ سه)؛ اما این کاهش نسبت به گروه کنترل معنادار نبود. این درحالی است که همبستگی NDNF و VEGF تأیید نشد (جدول شمارهٔ پنج)؛ درحالی‌که با توجه به نتایج جدول شمارهٔ سه در گروه کنترل همبستگی بین NDNF و VEGF بالا و معنادار بود. با توجه به نتایج پژوهش‌های مختلف نمی‌توان با قاطعیت کاهش NDNF را به کاهش رگ‌زایی نسبت داد؛ زیرا، در اکثر پژوهش‌هایی که نقش NDNF را در آنژیوژنز و بهبود عملکرد سلول‌های اندوتلیال بررسی کرده‌اند، آزمودنی‌ها نارسایی مایوکاردیال یا تحریک ایسکمیک در بافت قلبی داشته‌اند و ازجمله

1. Cardioprotective

خاصیت این آسیب‌ها ایجاد محیط هایپوکسی است که خود شرایط هایپوکسی نیز در تحریک القای NDNF و تأثیر آن بر آنژیوژنز و عوامل رگ‌زایی نظیر VEGF مؤثر است (۲۳). تاکنون پژوهشی به بررسی NDNF در عضلهٔ قلبی با فعالیت ورزشی در آزمودنی سالم نپرداخته است. مطالعات نشان داده‌اند که NDNF در احیای عملکرد سلول‌های عصبی مؤثر است (۱۸). در سایر بافت‌ها نیز بیان شده است که القای محیط ایسکمیک در بافت عضلانی باعث بهبود عملکرد سلول‌های اندوتلیال می‌شود (۱۹). همچنین، افزایش سیستماتیک مقادیر NDNF در موش‌های سوری عملکرد قلبی را بهبود داد و آنژیوژنز را افزایش داد و همچنین، آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها را در مدل انفارکتوس مایوکاردیال کاهش داد (۲۳). این مطالعات شواهدی را فراهم می‌کنند که NDNF می‌تواند عملکرد کاردیومیوسیت و تعمیر قلبی[1] را بعد از آسیب قلبی بهبود بخشد؛ اما محدودیت اصلی آن‌ها این است که افزایش بیان NDNF را فقط در سلول‌های mouse ارزیابی کرده‌اند (۳۹) و این می‌تواند نشان‌دهندهٔ تفاوت در نتایج این مطالعات با پژوهش‌های انسانی و پژوهش‌هایی باشد که نمونه‌های آن‌ها را رت‌های نژاد ویستار تشکیل می‌دادند؛ بنابراین، اثرهای پیش‌آنژیوژنزی و ضدآپوپتوزی NDNF در نمونه‌های مختلف و با پروتکل تمرین ورزشی ناشناخته مانده‌اند. علاوه‌براین، تأثیرات سن بر مقادیر NDNF در آزمودنی‌های مختلف متفاوت است (۳۹)؛ زیرا، سونگ[2] و همکاران (۳۹) تحریک بیشتر NDNF را در نمونه‌های پیر تأیید کرده‌اند. این درحالی بود که رت‌های پژوهش حاضر در سن هشت هفتگی پروتکل تمرینی را آغاز کردند.

افزون‌براین، نتایج حاصل از VEGF پژوهش حاضر نشان داد که مقادیر این پروتئین در گروه تمرین کاهش یافته‌اند؛ اما این کاهش معنادار نبود. نتایج حاصل از بررسی تغییرات قطر و هیستولوژی عروقی نیز مؤید این مطلب است (شکل‌های شمارهٔ چهار و شمارهٔ پنج). این نتایج نشان داد که تعداد عروق در گروه کنترل بیشتر از گروه تمرین ورزشی بود. به‌بیان‌دیگر، تمرین ورزشی باعث کاهش قطر عروق شد؛ اما این کاهش معنادار نبود؛ بااین‌حال، تعداد عروق در گروه تمرین ورزشی کمتر از گروه کنترل است که از جهاتی با کاهش VEGF گروه تمرین ورزشی همسو است. در اکثر پژوهش‌ها، تأثیر فعالیت ورزشی بر افزایش رگ‌زایی و افزایش VEGF در بافت عضلانی تأیید شده است (۴۰). برخلاف نتایج پژوهش حاضر، مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی در بهبود بیان VEGF بافت قلبی مؤثر است (۴۱). در توجیه این مورد، پژوهشگران بیان کرده‌اند که مقادیر VEGF در فعالیت ورزشی داوطلبانه از فعالیت ورزشی غیرداوطلبانه بیشتر است (۴۲). آن‌ها پیشنهاد داده‌اند که مدل‌های فعالیت ورزشی

1. Cardiac Repair
2. Song

اجباری به‌عنوان عوامل مزاحم و آزاردهنده هستند؛ زیرا، آن‌ها شرایطی استرسی ایجاد می‌کنند که در افزایش رادیکال‌های آزاد مؤثرند. در پژوهش حاضر، باوجود شرطی‌کردن حیوانات برای دویدن روی نوار گردان و استفاده‌نکردن از شوکر دستگاه، حیوانات تمایل کمتری به تمرین داشتند؛ بنابراین، این عوامل می‌تواند توجیه‌کنندهٔ کاهش VEGF و تغییرات هیستولوژی و هیستومتری عروق عضلهٔ قلبی در گروه تمرینی باشد؛ هرچند این کاهش معنادار نبود. از جهاتی نتایج VEGF و تغییرات عروقی پژوهش حاضر با پژوهش ریچاردسون[1] و همکاران (۴۲) همسو است. آن‌ها بیان کردند که فعالیت ورزشی در افراد تمرین‌کرده نسبت به افراد بی‌تحرک و غیرتمرین‌کرده قادر به ایجاد سازگاری در VEGF است و افزایش در گروه تمرین‌کرده و سازگارشده رخ نمی‌دهد. در پژوهش حاضر نیز کاهش غیرمعنادار VEGF را می‌توان به سازگاری ناشی از تمرین نسبت داد؛ اما با توجه به کاهش پروتئین NDNF و معنادارنبودن همبستگی آن با VEGF، کاهش در این پروتئین (VEGF) در گروه تمرین ورزشی با تغییرات NDNF قابل‌توجیه نیست. در پژوهش‌های پاتولوژیک، بررسی تغییرات NDNF و FSTL-1 و تأثیرات مثبت آن بر فاکتورهای رگ‌زایی ارزیابی شده است؛ اما در پژوهش حاضر، تغییرات این پروتئین‌ها با فعالیت ورزشی محسوس بود؛ اما تأثیر این پروتئین‌ها بر یکدیگر در شرایط فعالیت ورزشی محسوس نبود؛ بااین‌حال، بررسی تغییرات فاکتور رشد اندوتلیال عروقی با NDNF و FSTL-1 در فعالیت ورزشی در آزمودنی‌های سالم، به مطالعات بیشتری نیاز دارد. همچنین، ازجمله پیشنهادهای این پژوهش، بررسی سایر فاکتورهای مرتبط با آنژیوژنزیس و اندوتلیال عروقی برای بررسی همبستگی با پروتئین‌های پژوهش حاضر (NDNF و FSTL-1) است.

پیام مقاله: درنهایت، به‌نظر می‌رسد که شش هفته تمرین ورزشی استقامتی با شدت متوسط در رت‌های نر سالم می‌تواند با افزایش عامل محافظتی FSTL-1 در پیشگیری از بیماری‌های قلبی ـ عروقی مؤثر باشد. با توجه به نتایج VEGF و هیستولوژی عروق نیز تأثیرات فیزیولوژیک NDNF بر القای آنژیوژنز قلب آزمودنی‌های سالم با تمرین ورزشی به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

منابع

1. Shirvani H, Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1α. EAT WEIGHT DISORD-ST, Bulimia and Obesity. 2018:1-8.
2. Gnecchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. CIRC RES. 2008;103(11):1204-19.
3. Kakkar R, Lee RT. Intramyocardial fibroblast myocyte communication. CIRC RES. 2010;106(1):47-57.

1. Richardson

4. Tian Y, Morrisey EE. Importance of myocyte-nonmyocyte interactions in cardiac development and disease. CIRC RES. 2012;110(7):1023-34.
5. Zwijsen A, Blockx H, Arnhem W, Willems J, Fransen L, Devos K, et al. Characterization of a Rat C6 Glioma-Secreted Follistatin-Related Protein (FRP). The FEBS Journal. 1994;225(3):937-46.
6. Kawabata D, Tanaka M, Fujii T, Umehara H, Fujita Y, Yoshifuji H, et al. Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36/FSTL1 on joint inflammation in a mouse model of arthritis. Arthritis & Rheumatology. 2004;50(2):660-8.
7. Miyamae T, Marinov AD, Sowders D, Wilson DC, Devlin J, Boudreau R, et al. Follistatin-like protein-1 is a novel proinflammatory molecule. J. Immunol,2006, 177 (77);4758-62.
8. Oshima Y, Ouchi N, Sato K, Izumiya Y, Pimentel DR, Walsh K. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart. Circulation. 2008;117(24):3099-108.
9. Hayakawa S, Ohashi K, Shibata R, Kataoka Y, Miyabe M, Enomoto T, et al. Cardiac myocyte-derived follistatin-like 1 prevents renal injury in a subtotal nephrectomy model. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;26(3):636-46.
10. Shimano M, Ouchi N, Nakamura K, van Wijk B, Ohashi K, Asaumi Y, et al. Cardiac myocyte follistatin-like 1 functions to attenuate hypertrophy following pressure overload. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(43): 899-906.
11. Ogura Y, Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, Kataoka Y, Kambara T ,et al. Therapeutic impact of follistatin-like 1 on myocardial ischemic injury in preclinical animal models. Circulation. 2012: 112.(11); 5089-92
12. Görgens SW, Raschke S, Holven KB, Jensen J, Eckardt K, Eckel J. Regulation of follistatin-like protein 1 expression and secretion in primary human skeletal muscle cells. Archives of physiology and biochemistry. 2013;119(2):75-80.
13. Norheim F, Raastad T, Thiede B, Rustan AC, Drevon CA, Haugen F. Proteomic identification of secreted proteins from human skeletal muscle cells and expression in response to strength training. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;301(5): 1013-21.
14. Geng Y, Dong Y, Yu M, Zhang L, Yan X, Sun J, et al. Follistatin-like 1 (Fstl1) is a bone morphogenetic protein (BMP) 4 signaling antagonist in controlling mouse lung development. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(17): 7058-63.
15. Wei K, Serpooshan V, Hurtado C, Diez-Cuñado M, Zhao M, Maruyama S, et al. Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart. Nature. 2015;525(7570):479-84.
16. Gonzalez AM, Hoffman JR, Stout JR, Fukuda DH, Willoughby DS. Intramuscular anabolic signaling and endocrine response following resistance exercise: implications for muscle hypertrophy. Sports medicine. 2016;46(5):671-85.

17. Xi Y, Gong D-W, Tian Z. FSTL1 as a potential mediator of exercise-induced cardioprotection in post-myocardial infarction rats. Scientific reports. 2016;6:(32) 424-30
18. Kuang X-L, Zhao X-M, Xu H-F, Shi Y-Y, Deng J-B, Sun G-T. Spatio-temporal expression of a novel neuron-derived neurotrophic factor (NDNF) in mouse brains during development. BMC neuroscience. 2010;11(1):137-42.
19. Ohashi K, Enomoto T, Joki Y, Shibata R, Ogura Y, Kataoka Y, et al. Neuron-derived neurotrophic factor functions as a novel modulator that enhances endothelial cell function and revascularization processes. Journal of Biological Chemistry. 2014;289(20):14132-44.
20. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature. 2000. 932(70), 438-45
21. Simons M. Angiogenesis: where do we stand now? Circulation. 2005;111(12): 1556-66.
22. Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, Murohara T. Protective roles of adipocytokines and myokines in cardiovascular disease. Circulation Journal. 2016;80(10).2073-80
23. Joki Y, Ohashi K, Yuasa D, Shibata R, Kataoka Y, Kambara T, et al. Neuron-derived neurotrophic factor ameliorates adverse cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. Circulation: Heart Failure. 2015:18 (4);114-9.
24. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2007;14(6):753-60.
25. Somboonwong J, Traisaeng S, Saguanrungsirikul S. Moderate-intensity exercise training elevates serum and pancreatic zinc levels and pancreatic ZnT8 expression in streptozotocin-induced diabetic rats. Life sciences. 2015;139:46-51.
26. Krzeminski K. The role of adrenomedullin in cardiovascular response to exercise–a review. Journal of human kinetics. 2016;53(1):127-42.
27. Kenney WL, Wilmore J, Costill D. Physiology of sport and exercise 6th edition: Human kinetics; 2015.8(11);44-8
28. Mattiotti A, Prakash S, Barnett P, van den Hoff MJ. Follistatin-like 1 in development and human diseases. Cellular and Molecular Life Sciences. 2018:1-16.
29. Su S, Parris AB, Grossman G, Mohler JL, Wang Z, Wilson EM. Up-regulation of follistatin-like 1 by the androgen receptor and melanoma antigen-A11 in prostate cancer. The Prostate. 2017;77(5):505-16.
30. Van Den Berg G, Somi S, Buffing AA, Moorman AF, Van Den Hoff MJ. Patterns of Expression of the Follistatin and Follistatin-Like1 Genes During Chicken Heart Development: A Potential Role in Valvulogenesis and Late Heart Muscle Cell Formation. The Anatomical Record. 2007;290(7):783-7.
31. Tanaka K, Valero-Muñoz M, Wilson RM, Essick EE, Fowler CT, Nakamura K, et al. Follistatin-like 1 regulates hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction. JACC: Basic to Translational Science. 2016;1(4):207-21.
32. De Silva DS, Wilson RM, Hutchinson C, Ip PC, Garcia AG, Lancel S, et al. Fenofibrate inhibits aldosterone-induced apoptosis in adult rat ventricular myocytes via stress-activated kinase-dependent mechanisms. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2009;296(6):1983-93.

33. Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, Higuchi A, Ikegami C, Izumiya Y, et al. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism. Journal of Biological Chemistry. 2008;283(47):32802-11.
34. Weeks KL, Bernardo BC, Ooi JY, Patterson NL, McMullen JR. The IGF1-PI3K-Akt Signaling Pathway in Mediating Exercise-Induced Cardiac Hypertrophy and Protection. Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: Springer; 2017. p. 187-210.
35. Shave R, Oxborough D. Endurance Exercise and Myocardial Fibrosis: Let Us Keep the Risk in Perspective. Am Heart Assoc; 2016, 11(8);141-9
36. Miyabe M, Ohashi K, Shibata R, Uemura Y, Ogura Y, Yuasa D, et al. Muscle-derived follistatin-like 1 functions to reduce neointimal formation after vascular injury. Cardiovascular research. 2014;103(1):111-20.
37. El-Armouche A, Ouchi N, Tanaka K, Doros G, Wittköpper K, Schulze T, et al. Follistatin-Like 1 in Chronic Systolic Heart FailureClinical Perspective: A Marker of Left Ventricular Remodeling. Circulation: Heart Failure. 2011;4(5):621-7.
38. Widera C, Horn-Wichmann R, Kempf T, Bethmann K, Fiedler B, Sharma S, et al. Circulating concentrations of follistatin-like 1 in healthy individuals and patients with acute coronary syndrome as assessed by an immunoluminometric sandwich assay. Clinical chemistry.2009; 55(10). 1794-800.
39. Song H-F, He S, Li S-H, Yin W-J, Wu J, Guo J, et al. Aged human multipotent mesenchymal stromal cells can be rejuvenated by neuron-derived neurotrophic factor and improve heart function after injury. JACC: Basic to Translational Science.2017,2(6); 702-16.
40. Morland C, Andersson KA, Haugen ØP, Hadzic A, Kleppa L, Gille A, et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. Nature Communications. 2017;8:155-59.
41. 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. Cardiology research. 2014;5(1):23-8
42. Uysal N, Kiray M, Sisman A, Camsari U, Gencoglu C, Baykara B, et al. Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats. Biotechnic & Histochemistry. 2015;90(1):55-68.

ارجاع‌دهی

طلوعی آذر جواد، توفیقی اصغر، عرب‌زاده احسان. تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر پروتئین‌های FSTL-1، NDNF، VEGF و تغییرات عروق عضلهٔ قلبی رت‌های نر سالم. فیزیولوژی ورزشی. بهار ۱۳۹۸؛ ۱۱(۴۱): ۸۶ـ۱۶۹. شناسهٔ دیجیتال: 10.22089/spj.2018.5782.1763

Tolouei Azar J, Tofighi A, Arabzadeh E. The Effect of 6 Weeks Endurance Training on FSTL-1, NDNF, VEGF and Vascular Changes in Healthy Male Rats. Spring 2019; 11(41): 169-86. (In Persian). DOI:10.22089/spj.2018.5782.1763

The Effect of 6 Weeks Endurance Training on FSTL-1, NDNF, VEGF and Vascular Changes in Healthy Male Rats

J. Tolouei Azar[1], A. Tofighi[2], E. Arabzadeh[3]

1. Assistant Professor of Exercise Physiology, Urmia University
2. Associate Professor of Exercise Physiology, Urmia University*
3. Ph.D. Student of Exercise Physiology, Urmia University

Received: 2018/04/29 **Accepted: 2018/07/14**

Abstract

In pathological conditions, FSTL-1, NDNF and VEGF proteins have a key regulatory role in function of the cardiovascular system. Relative to the role of these factors with exercise, research is limited. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effect of 6 weeks of endurance training on FSTL-1, NDNF, VEGF and vascular changes in heart muscle of male rats. Methods: 10 male Wistar rats were randomly divided into 2 groups (n = 5): healthy control and exercise training. Endurance training was performed for 6 weeks, 5 days a week, 30 minutes each session, and moderate intensity (65-55% VO2max). 48 hours after the last training session, the rats were anesthetized and their heart tissue removed. ELISA method was used to measure FSTL-1, NDNF and VEGF values and staining (H&E) was used to considering of vascular changes in heart tissue. Independent t-test and Pearson correlation test were used for data analysis ($P < 0.05$). Results: 6-week endurance training significantly increased the FSTL-1 values ($P = 0.002$) and NDNF significantly decreased ($P = 0.001$). The diameter of the vessels in the exercise training group decreased significantly ($P = 0.073$). Conclusion: 6 weeks of endurance training increases the amount of FSTL-1 in the heart muscle, which it seems that very effective in preventing cardiovascular disease. Considering the results of VEGF and vascular histology, the physiological effects of NDNF on the induction of cardiac angiogenesis in healthy subjects with exercise training need further studies.

Keywords: Endurance Training, FSTL-1, NDNF, VEGF, Male Rat

* Corresponding Author Email: a.tofighi@urmia.ac.ir