

Original Article

The effect of a period of resistance training on Thrombospondin-1 and Follistatin-like-1 in heart tissue of obese male rats

Neda Ghasemi¹, Mania Roozbayani^{1*}, Hossein Shirvani²

1. Department of Exercise Physiology, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

2. Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background and Purpose: Physiological angiogenesis and homeostasis of blood vessels is a complex process that is regulated at a high level by the balance between positive proteins such as follistatin-like factor-1 (FSTL-1) and negative proteins such as thrombospondin-1 (TSP-1). Although, there is considerable evidence about the role of positive factors in angiogenesis, the role of negative factors is not well defined. In physiological conditions, such as resistance training as one of the effective training methods to improve cardiovascular function, the role of these factors is not properly known. The aim of this study was to investigate the changes in thrombospondin-1 and follistatin-like factor-1 of heart tissue following six weeks of resistance training in obese male rats.

Materials and Methods: In an experimental study, 20 male Wistar rats were divided into two equal groups of control and experimental based on their body weight. Prior to the exercise protocol, the rats received a high-calorie diet. The experimental group participated in a six-week training protocol with a frequency of three training sessions per week, and each session included 10 repetitions with a 90-second rest interval, climbing a resistance training ladder with a height of one meter and an 85-degree incline with a weight attached to the base of the tail (based on the the maximum weight carrying capacity of each rat). Forty-eight hours after the last training session, TSP-1 and FSTL-1 values in the heart tissue were evaluated using ELISA technique. Between-group comparisons were made by using the independent t-test at a significance level of $P < 0.05$.

Results: Data analyses revealed that six weeks of resistance training in the experimental group compared to the control group caused a significant increase in FSTL-1 values ($P = 0.0001$) and a non-significant decrease in TSP-1 values ($P = 0.09$).

Conclusion: Based on the findings of the present study it could be concluded that exercise in the form of resistance exercises can have positive effects on the development of angiogenesis process in heart tissue and it seems that six weeks of resistance training, despite the non-significant decrease in TSP-1 as an inhibitory factor in the angiogenesis process and an increase in FSTL-1 values as an angiogenesis stimulating factor, may have positive effect on improving blood supply to the heart muscle in obese subjects. The data of the present study refer to the role of resistance training in facilitating intracellular signaling through, modulating some inhibitory factors and stimulatory factors of angiogenesis in heart tissue of obese rats.

Keywords: Follistatin-Like Factor-1, Thrombospondin-1, Obesity, Angiogenesis, Resistance Training

How to cite this article: Ghasemi N, Roozbayani M, Shirvani H. The effect of a period of resistance training on Thrombospondin-1 and Follistatin-like-1 in heart tissue of obese male rats. *J Sport Exerc Physiol.* 2023;16(4):89-97.

*Corresponding Author; E-mail: m.roozbayani@iau.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2024.233362.1197>

Received: 06/10/2023

Revised: 27/12/2023

Accepted: 29/12/2023



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

تأثیر یک دوره تمرینات مقاومتی بر ترمبوسپوندین-۱ و عامل شبه فولستاتین-۱ بافت قلبی در موش‌های نر چاق

ندا قاسمی^۱، مانیا روزبایانی^۱، حسین شیروانی^۲

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

۲. مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: رگ‌زایی فیزیولوژیک و هومئوستاز عروق خونی، فرایند پیچیده‌ای است که در سطح بالایی به واسطه سطح بین پروتئین‌های مثبت مانند عامل شبه فولستاتین-۱ (۱-FSTL) و منفی مانند ترمبوسپوندین-۱ (۱-TSP) تنظیم می‌شود. درحالی‌که یافته‌های ارزشمندی در مورد نقش عوامل مثبت در رگ‌زایی وجود دارد، با این همه، نقش عوامل منفی در رگ‌زایی به درستی روشن نیست. در شرایط فیزیولوژیکی مانند تمرین مقاومتی در چارچوب یکی از روش‌های تمرینی اثرگذار بر بهبود کارکرد قلبی-عروقی، نقش این عوامل به درستی شناخته شده نیست. هدف این پژوهش، بررسی تغییرات ترمبوسپوندین-۱ و عامل شبه فولستاتین-۱ بافت قلبی در پی شش هفته تمرین مقاومتی در موش‌های نر چاق بود.

مواد و روش‌ها: در یک پژوهش تجربی، ۲۰ سر موش نر نژاد ویستار بر پایه همگن‌سازی وزنی به دو گروه برابر کنترل و تجربی جایگزین شدند. پیش از آغاز مداخله تمرین مقاومتی، موش‌ها رژیم غذایی پرکالری دریافت کردند. گروه تجربی در یک روش تمرینی شش هفته‌ای با تواتر سه جلسه تمرین در هفته و هر جلسه شامل یک نوبت ده تکراری با تناوب استراحتی ۹۰ ثانیه‌ای، بالا رفتن از نردبان تمرین مقاومتی به ارتفاع یک متر و شیب ۸۵ درجه همراه با وزنه متصل به پایه دم (با توجه به توانایی حمل وزنه بیشینه هر موش) شرکت داده شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، سطوح ۱-TSP و ۱-FSTL در بافت قلب به کمک روش الایزا ارزیابی شد. به منظور بررسی تغییرات بین‌گروهی از آزمون t مستقل و در سطح معناداری $P < 0.05$ استفاده شد.

نتایج: یافته‌ها نشان داد اجرای شش هفته روش تمرین مقاومتی در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل، سبب افزایش معنادار سطح ۱-FSTL ($P = 0.0001$) و کاهش معنادار در سطح ۱-TSP ($P = 0.01$) می‌شود.

نتیجه‌گیری: بر پایه یافته‌های این پژوهش روشن شد مداخله فعالیت ورزشی به شکل تمرین مقاومتی می‌تواند تأثیرات مثبتی بر توسعه فرایند رگ‌زایی در بافت قلبی به همراه داشته باشد. بر پایه یافته‌های این پژوهش گمان می‌رود شش هفته تمرین مقاومتی با وجود کاهش غیرمعنادار در ۱-TSP در چارچوب یک عامل بازدارنده در فرایند رگ‌زایی و افزایش در سطح ۱-FSTL در چارچوب یک عامل محرک رگ‌زایی می‌تواند در بهبود خون‌رسانی به ماهیچه قلبی آزمودنی‌های چاق تأثیرات مثبتی داشته باشد. داده‌های این پژوهش به نقش تمرین مقاومتی در تسهیل پیام‌رسانی درون سلولی از طریق تعدیل در برخی عوامل بازدارنده و عوامل تحریکی در رگ‌زایی بافت قلب موش‌های چاق اشاره دارد.

واژه‌های کلیدی: عامل شبه فولستاتین-۱، ترمبوسپوندین-۱، چاقی، رگ‌زایی، تمرین مقاومتی

نحوه استناد به این مقاله: قاسمی ن، روزبایانی م، شیروانی ح. تأثیر یک دوره تمرینات مقاومتی بر ترمبوسپوندین-۱ و عامل شبه فولستاتین-۱ بافت قلبی در موش‌های نر چاق. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۲؛ ۱۶(۴): ۸۹-۹۷.

مقدمه

چاقی با مشکلات بی‌شماری مانند بیماری‌های قلبی-عروقی و فشار خون بالا همراه است. خطر فشار خون بالا و احتمال بروز بیماری قلبی-عروقی در افراد چاق بیشتر از افراد سالم است. علت بروز فشار خون بالا در افراد چاق به دلیل اختلالات هورمونی است که به تغییرات عروقی منجر می‌شود. این تغییرات عروقی آسیب‌های جدی به قلب وارد می‌کند (۱). یکی از راهکارهای مقابله با این تغییرات عروقی، پدیده رگ‌زایی است. رگ‌زایی را می‌توان فرایندی ضروری در فیزیولوژی بدن دانست که با تعدیل و ترازمند بین عوامل الفاکننده و مهارکننده رگ‌زایی تنظیم می‌شود. در شرایطی که این ترازمندی از بین برود، زمینه بروز برخی بیماری‌ها از جمله رشد و متاستاز تومور فراهم می‌شود (۲). مهم‌ترین محرک‌های فیزیولوژیکی رگ‌زایی، شامل ایسکمی بافتی، هایپوکسی و التهاب هستند. افزون بر این، برخی عوامل ویژه مانند عامل رشد عروق، سایتوکاین‌های التهابی، مولکول‌های چسبان و نیتریک اکساید، رگ‌زایی را تحریک یا مهار می‌کنند (۳). فعالیت‌های ورزشی در چارچوب یکی از محرک‌های فیزیولوژیکی اثرگذار بر دستگاه قلبی-عروقی مطرح‌اند.

درباره تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر دستگاه قلبی-عروقی بیان شده است که تمرین ورزشی، موجب بهبود سازوکار کنترل فشار خون در کسانی می‌شود که در مرز پرفشار خونی هستند (۴). همچنین مداخلات گوناگون فعالیت‌های ورزشی با تأثیر بر عوامل رگ‌زایی، به شکل مؤثری عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. هایپرتروفی ماهیچه‌های اسکلتی، انتقال و تغییر در تارهای ماهیچه به‌ویژه تارهای نوع I و کاهش خستگی عضلانی، از جمله تأثیرات مهمی است که در نتیجه تمرین مقاومتی ایجاد می‌شود. گسترش شبکه مویرگی به‌واسطه فرایند رگ‌زایی در ساختار عروقی ماهیچه اسکلتی رخ می‌دهد که این نکته، به کاهش یا رفع فشار ناشی از فعالیت ورزشی منجر می‌شود (۵). با این همه، تأثیرات و سازوکارهای اثر مداخلات گوناگون تمرینی بر عوامل محرک رگ‌زایی و عوامل بازدارنده رگ‌زایی هنوز به‌درستی روشن نشده است. همان‌طور که گفته شد از جمله عوامل و سازوکارهای القایی برای آنژیوژنز، محرک استرسی (استرس برشی، کششی و هایپوکسی) است که این محرک‌ها با واسطه

عوامل محرک رگ‌زایی و عوامل بازدارنده رگ‌زایی عملکرد متفاوتی از خود نشان می‌دهند. به بیان دیگر، ترازمندی بین این عوامل محرک و بازدارنده در حالت طبیعی برقرار است و شرایط پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی از جمله فعالیت‌های ورزشی می‌تواند موجب برهم خوردن این ترازمندی شود (۶).

عامل شبه‌فولستاتین-۱ (Follistatin-Like Factor-1) یکی از عوامل کلیدی در تنظیم رگ‌زایی است که در سلول‌های MC۳T۳E۱ استنوبلاست موش ایزوله شده و تحت تأثیر تغییر شکل عامل رشد بتا-۱ (TGF- β 1)، دچار تنظیم افزایشی می‌شود (۷). FSTL-۱ یکی از اعضای پروتئین‌های مترشحه‌اسیدی است که غنی از خانواده سیستین (SPARC) است و در بسیاری از بافت‌های انسان بیان می‌شود (۸). اگرچه سازوکار و عملکرد زیستی FSTL-۱ روشن نیست، یافته‌ها نشان داده‌اند که بسیاری از فرایندهای زیستی مانند تنظیم تشکیل بافت اندام جنینی، تکثیر سلولی، تمایز، آپوپتوز، بهبود آسیب ایسکمی یا خون‌رسانی مجدد را تنظیم می‌کند (۹، ۱۰). FSTL-۱ می‌تواند از آسیب گسترده قلبی و بازسازی غیرطبیعی عروق جلوگیری کند و محافظت و بازسازی را ارائه دهد، درحالی‌که نبود FSTL-۱ آسیب قلبی را تشدید می‌کند (۸). گفتنی است که نرخ بیان FSTL-۱ در ماهیچه اسکلتی با تراز در گردش آن و کارکرد قلبی همبستگی دارند. این یافته‌ها نشان‌دهنده آن است که به گمان فراوان، فعالیت ورزشی با افزایش تولید و ترشح FSTL-۱ در ماهیچه اسکلتی و ماهیچه قلبی تأثیرات محافظتی خود را بر قلب القا می‌کند (۱۱). پژوهش عرب‌زاده و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد ورزش استقامتی به افزایش سطح FSTL-۱ در ماهیچه قلب موش‌های صحرایی منجر می‌شود. در این پژوهش روشن شد با افزایش شدت تمرین از کم تا متوسط و زیاد، سطح FSTL-۱ نیز روند افزایشی دارد و این افزایش پروتئین FSTL-۱ می‌تواند در هیپرتروفی (بزرگ‌شدگی) فیزیولوژیک قلب موش‌های دیابتی مؤثر باشد (۱۲).

یکی دیگر از عوامل اثرگذار بر فرایند رگ‌زایی، ترمبوسپوندین-۱ (TSP-1) است. TSP-1، یک گلیکوپروتئین بزرگ با وزنی در حدود ۴۵۰ کیلودالتون است که نقش عمده آن جلوگیری از فرایند رگ‌زایی است. در ابتدا در گرانول‌های آلفای پلاکتی یافت شدند

در راستای القای چاقی، رژیم غذایی پرکالری اعمال شد. این رژیم غذایی شامل ۶۰ درصد انرژی دریافتی از چربی (مشتق از روغن سویا)، ۱۶ درصد انرژی دریافتی از پروتئین و ۲۴ درصد انرژی دریافتی از کربوهیدرات بود که توسط کارشناسان دام و طیور به صورت پلت فشرده شده تهیه شد (۱۷) (جدول ۱). غذای آماده شده در یخچال نگهداری می‌شد. محل نگهداری حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات و در شرایط کنترل شده در محیطی با میانگین دمای حدود ۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت حدود ۵۰ درصد و نور با چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه جوندگان آزمایشگاهی بود. در پایان هفته چهاردهم، وزن موش‌ها دوباره اندازه‌گیری شد و بر پایه شاخص لی، به نشانه معیار چاقی برای ورود به طرح پژوهش (۱۸)، ۲۰ سر موش چاق وارد پژوهش شدند. در ادامه موش‌های نر چاق به دو گروه برابر کنترل (ده سر) و تجربی (ده سر) جایگزین شدند.

روش اجرای پژوهش: گروه تجربی در یک روش تمرین مقاومتی به مدت شش هفته، با تواتر سه جلسه تمرین در هفته و هر جلسه یک نوبت ده تکراری با تناوب‌های استراحت ۹۰ ثانیه‌ای، بالا رفتن از نردبان تمرین مقاومتی به بلندی یک متر و شیب ۸۵ درجه همراه با وزنه چسبیده به پایه دم (با توجه به توانایی حمل وزنه بیشینه هر موش) شرکت کردند. به منظور تعیین توانایی حمل بیشینه وزنه، در جلسه نخست وزنه‌ای به میزان ۵۰ درصد وزن بدن موش در چارچوب وزنه هدف انتخاب و ۳-۴ تکرار از آن انجام گرفت. در جلسه بعدی ۳ گرم به وزنه پیشین افزوده شد و تمرین دوباره انجام گرفت. این فرایند تا هنگامی انجام می‌شد که حیوان نمی‌توانست از نردبان بالا برود. به این ترتیب توانایی حمل بیشینه وزنه تعیین شد. تمرین مقاومتی با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد توانایی حمل بیشینه وزنه آغاز می‌شد و پایان هر هفته تمرین (جلسه سوم)، توانایی حمل بیشینه وزنه موش‌ها مجدد اندازه‌گیری شده و اصل اضافه‌بار اعمال می‌شد (۱۹). طی این دوره گروه کنترل با رعایت شرایط نگهداری ذکر شده، تا زمان ارزیابی متغیرهای پژوهش به روند همیشگی زندگی خود ادامه می‌دادند.

روش‌های آزمایشگاهی: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها بی‌هوش شدند و نمونه برداری از بافت قلب انجام گرفت. در همه مراحل پژوهش اصول بیانیته

که در آن‌ها ذخیره و ترشح می‌شوند. اکنون روشن شده است که در سلول‌های گوناگونی مانند فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شوند و ماده مترشح اصلی در سلول‌های اندوتلیال و ماهیچه‌های صاف عروقی است. کار اصلی آن شرکت در تجمع پلاکتی، جلوگیری از کار آنزیم‌های پروتئولیتیک، جلوگیری از تکثیر سلول‌های اندوتلیال و رگ‌زایی است (۱۳). نقش TSP-۱ در بافت قلب در چارچوب یک مهارکننده رگ‌زایی تاکنون به درستی روشن نشده است، اما بیشتر پژوهش‌ها نشان داده‌اند که این عامل از طریق کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال موجب مهار رگ‌زایی می‌شود. برای نمونه صبوری و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند چهار هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط به کاهش سطح TSP-۱ در موش‌های مبتلا به دیابت منجر می‌شود. در این پژوهش اشاره شده که در شرایطی مانند دیابت در چارچوب یکی از اختلالات متابولیکی، سطح TSP-۱ افزایش می‌یابد و فعالیت ورزشی استقامتی می‌تواند با کاهش سطح این متغیر از اثر مهاری آن بر فرایند رگ‌زایی جلوگیری کند (۱۴). همچنین مالک و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند تغییر در سطح بافتی TSP-۱ و VEGF می‌تواند پدیده رگ‌زایی را در پاسخ به فعالیت ورزشی تنظیم کند (۱۵). افزون بر این، کیولا و همکاران (۲۰۰۸) نیز افزایش بیان TSP-۱ همراه با کاهش بیان VEGF در بافت عضلانی موش‌های مبتلا به دیابت را پس از پنج هفته تمرین استقامتی گزارش کردند (۱۶). با توجه به یافته‌های گوناگون درباره نقش مداخله فعالیت‌های ورزشی در تنظیم سطح بین عوامل بازدارنده و عوامل محرک رگ‌زایی، گمان می‌رود نوع تمرین ورزشی می‌تواند در این زمینه اثرگذار باشد. تمرین مقاومتی به دلیل تأثیر ویژه بر فرایند خون‌رسانی می‌تواند محرک مناسبی بر تغییرات عروقی در بدن باشد. در این پژوهش اثر شش هفته تمرین مقاومتی بر FSTL-۱ و TSP-۱ در موش‌های نر چاق بررسی شده است.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در این پژوهش تجربی، ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار از مؤسسه سرم‌سازی رازی ایران خریداری شد. وزن موش‌ها در هفته پنجم اندازه‌گیری شد و در ادامه به مدت یک هفته رژیم غذایی استاندارد (برای سازگاری با شرایط آزمایشگاه و آشنایی با محیط) را دریافت کردند. در پایان هفته ششم،

هلسینکی و نظرهای کمیته اخلاق رعایت می‌شد. استفاده شد. بی‌هوشی موش‌ها با تزریق سه واحد محلول کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) انجام گرفت و در ادامه بافت قلب خارج شد. سطح FSTL-1 به کمک کیت E1۶۴۲Ra (با حساسیت ۰/۲۴ ng/ml) و سطح TSP-1 به کمک کیت ایست بیوفارم (با حساسیت ۰/۲ ng/ml) ارزیابی شد. از این رو نخست ماهیچه قلبی در محلول بافر هموزنبیزه شده و سپس به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. محلول به دست آمده برای سنجش متغیرهای پژوهش به کمک روش الایزا

تحلیل آماری: برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون t مستقل و در سطح معناداری ۰/۰۵ P < استفاده شد. همه بررسی آماری به کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام گرفت.

نتایج

در جدول ۱، تغییرات وزن آزمودنی‌ها در مراحل گوناگون ارائه شده است. بر پایه داده‌های جدول، روشن شد بین وزن آزمودنی‌های گروه‌های کنترل و تجربی در مرحله پس آزمون تفاوت معناداری وجود دارد (P=۰/۰۰۰۱).

جدول ۱. ویژگی وزن آزمودنی‌ها در مراحل گوناگون پژوهش (میانگین ± انحراف استاندارد)

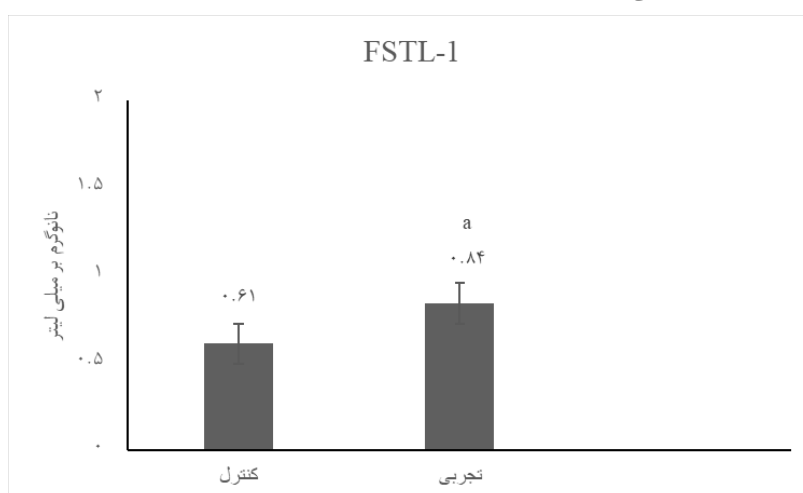
متغیر	گروه	پیش آزمون	پس آزمون اول	پس آزمون دوم	p
وزن (گرم)	کنترل	۱۷۲/۱۱ ± ۴/۷	۳۱۹/۱۶ ± ۱/۹	۳۱۳/۱۵ ± ۹/۷	۰/۵۸
	تجربی	۱۶۹/۹ ± ۷/۷	۳۱۷/۸ ± ۲/۵	۲۸۵/۶ ± ۸/۴	۰/۰۰۰۱*

* تفاوت معنادار در سطح P ≤ ۰/۰۵

پس آزمون اول: پایان هشت هفته رژیم غذایی پرکالری
پس آزمون دوم: پایان شش هفته تمرین مقاومتی

مداخله تمرین مقاومتی تفاوت معناداری دیده می‌شود. به طوری که شش هفته تمرین مقاومتی به افزایش سطح FSTL-1 در گروه تجربی به ۳۷/۷ درصد نسبت به گروه کنترل منجر شد که این افزایش معنادار است (P=۰/۰۰۰۱).

همچنین به دنبال شش هفته تمرین مقاومتی، میانگین وزن قلب موش‌های نر چاق در گروه تمرین (۱۱۴۹/۳ میلی‌گرم) نسبت به گروه کنترل (۹۹۲/۱ میلی‌گرم)، افزایش معناداری را نشان داد (P=۰/۰۰۰۱). همان طور که در شکل ۱ دیده می‌شود، بین سطح FSTL-1 گروه‌های کنترل و تجربی پس از شش هفته

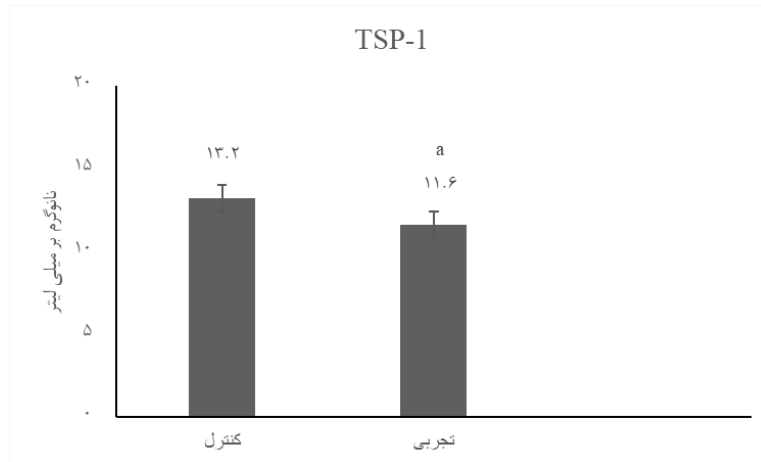


شکل ۱. مقایسه میانگین FSTL-1 در گروه‌های کنترل و تجربی به دنبال شش هفته تمرین مقاومتی

a تفاوت معنادار با گروه کنترل

تفاوت معناداری دیده می شود. به طوری که شش هفته تمرین مقاومتی به کاهش سطح TSP-1 در گروه تجربی به میزان ۱۲/۱ درصد نسبت به گروه کنترل منجر شد که این میزان کاهش معنادار است ($P=0/01$).

در شکل ۲، بررسی سطح TSP-1 بین گروه های کنترل و تجربی نشان داده شده است. همان طور که دیده می شود بین سطح TSP-1 گروه های کنترل و تجربی پس از شش هفته مداخله تمرین مقاومتی



شکل ۲. مقایسه میانگین TSP-1 در گروه های کنترل و تجربی به دنبال شش هفته تمرین مقاومتی

a تفاوت معنادار با گروه کنترل

با تغییرات سطح در گردش آن و کارکرد قلبی همراستا و وابسته است. این یافته ها نشان دهنده آن است که به گمان فراوان، فعالیت ورزشی با افزایش تولید ترشح FSTL-1 در ماهیچه های اسکلتی و ماهیچه قلبی تأثیرات محافظتی خود را بر قلب القا می کند (۱۱). برخی یافته های پژوهشی به تازگی نشان داده اند که سطح FSTL-1 ماهیچه قلبی پس از تمرین استقامتی افزایش می یابد. به طوری که افزایش در سطح FSTL-1 با افزایش شدت تمرین و افزایش در بزرگ شدگی فیزیولوژیک قلب در موش های دیابتی همراه است (۱۲).

FSTL-1 از سلول های ماهیچه قلب، اندوتلیال و ماهیچه ها صاف تراوش می شود. اضافه بار فشاری، ایسکمی و آسیب میوکارد به افزایش FSTL-1 منجر می شود (۲۰). در بسیاری از بیماری های عمومی مانند بیماری های قلبی-عروقی، چاقی، آرتریت روماتوئید و فیبروز بافتی نقش برجسته ای ایفا می کند (۲۱). در بیماری های قلبی-عروقی مانند نارسایی قلبی و نشانگان حاد کرونری (ACS)، غلظت FSTL1 در خون در گردش افزایش می یابد (۲۲). افزایش سرم FSTL1 به نرخ مرگ و میر بیماران ACS و شدت نارسایی مزمن قلبی وابسته است. بیان بیش از اندازه FSTL1 می تواند از آسیب گسترده قلبی و بازسازی غیرطبیعی عروق جلوگیری کند و محافظت و بازسازی را ارائه دهد،

بحث و نتیجه گیری

بر پایه یافته های این پژوهش وزن بدن و وزن قلب در گروه تمرین افزایش معناداری داشت. گمان می رود هیپرتروفی (بزرگ شدگی) ایجاد شده در ماهیچه های اسکلتی و ماهیچه قلبی، علت این افزایش است. درباره ماهیچه قلبی، اضافه بار فشاری در نتیجه تمرین مقاومتی به بزرگ شدگی ماهیچه قلبی منجر می شود و عاملی در راستای کاهش بار سیستولیک بر ماهیچه قلبی و در پی آن حفظ فشار طبیعی بر دیواره بطن چپ است (۱۱). همچنین دیگر یافته این پژوهش نشان داد شش هفته تمرین مقاومتی با شدت متوسط (۷۰ تا ۷۵ درصد توانایی حمل بیشینه وزنه)، به افزایش معنادار در سطح FSTL-1 و کاهش معنادار سطح TSP-1 در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل منجر شد. به طوری که این میزان افزایش و کاهش به ترتیب ۳۷/۷ و ۱۲/۱ درصد بود. همراستا با یافته های این پژوهش ژنی و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند بیان FSTL-1 قلبی در پی چهار هفته تمرین تناوبی هوازی افزایش می یابد. یافته های ژنی و همکاران به درستی نشان داد فعالیت ورزشی می تواند بیان FSTL-1 را هم در ماهیچه های اسکلتی و هم در ماهیچه قلبی افزایش دهد و افزایش سطح FSTL-1 در گردش خون را در پی داشته باشد. گفتنی است که تغییرات نرخ بیان FSTL-1 در ماهیچه اسکلتی

در چارچوب یکی از محدودیت‌های این پژوهش مطرح است. با این همه گمان می‌رود افزایش TSP-۱ در چارچوب یک عامل کلیدی در جلوگیری از فرایند رگ‌زایی مطرح است و سطح آن در موش‌های چاق افزایش می‌یابد.

بافت چربی یکی از بافت‌هایی است که دارای شبکه عروقی بسیار گسترده‌ای است و گمان می‌رود فرایند رگ‌زایی در تغییر شکل و سوخت‌وساز آن درگیر باشد. افزون بر نقش شناخته‌شده TSP-۱ در جلوگیری از رگ‌زایی (۲۵)، به‌تازگی یافته‌ها نشان داده‌اند که نبود TSP-۱ می‌تواند کاهش چربی شکمی را در پی داشته باشد، بدون اینکه تغییری در تراکم مویرگی آن ایجاد شود (۲۶). یافته‌ها نشان داده‌اند TSP-۱ در چربی احشایی موش‌های چاق دچار تنظیم افزایشی می‌شود (۲۷).

فعالیت‌های ورزشی از جمله تمرین مقاومتی به‌عنوان محرکی برای بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی مطرح‌اند. در این پژوهش روشن شد شش هفته تمرین مقاومتی به تغییرات مثبتی در عوامل اثرگذار بر فرایند رگ‌زایی منجر می‌شود. چند سازوکار برای توجیه عملکرد تمرین مقاومتی پیشنهاد شده است که عبارت‌اند از: افزایش آزادسازی VEGF از سلول‌های اندوتلیال ناشی از فشارهای مکانیکی، تحریک فرایند رونویسی رگ‌زایی از طریق افزایش پروتئین‌های اینترگرینی ناشی از فشار برشی و افزایش عوامل رشد فیبروبلاست و کمک به بقا و زنده ماندن سلول‌های اندوتلیال از راه پیام‌رسانی PI3K/AKT، فعال شدن سلول‌های بنیادی میوژنیک، جوش خوردن هسته‌ها به‌منظور تأمین نیاز سلول‌های ماهیچه‌ای بزرگ‌تر، تولید گونه آزاد اکسیژن و سرانجام تحریک بافت عضلانی در اثر سوخت‌وساز بی‌هوازی ناشی از کمبود خون و افزایش فراخوانی تارهای نوع دو (۲۸).

روی هم‌رفته یافته‌های این پژوهش نشان داد شش هفته تمرین مقاومتی به افزایش FSTL-۱ در چارچوب یک عامل محرک رگ‌زایی و کاهش در سطح TSP-۱ در چارچوب یک عامل بازدارنده رگ‌زایی در موش‌های چاق انجامید. افزون بر این، گمان می‌رود فعالیت ورزشی به شکل تمرین مقاومتی به‌عنوان محرک فیزیولوژیکی مناسب می‌تواند در تنظیم سطح بین عوامل محرک و بازدارنده اثرگذار بر فرایند رگ‌زایی تأثیرات مثبتی بر این عوامل داشته باشد.

درحالی‌که نبود FSTL۱ آسیب قلبی را تشدید می‌کند (۸). FSTL۱ نقش دوگانه‌ای در بیماری خودایمنی عمومی (SADS) دارد. FSTL۱-بیشتر نقش ضدالتهابی در التهاب حاد ایفا می‌کند؛ اما در بیماری‌های مزمن دارای اثر پیش‌التهابی است که شاید از فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی گوناگون توسط FSTL۱ ایجاد شود.

FSTL-۱، سایتوکاینی است که به شکل عمومی بیان می‌شود و در ماهیچه اسکلتی، بافت قلب، چربی، ریه‌ها و کلیه به مقدار فراوانی وجود دارد. یافته‌های پیشین نشان می‌دهد که افزایش در سطح FSTL-۱ در پاسخ به تمرین هوازی و مقاومتی در بافت قلبی رخ می‌دهد و در حمایت قلبی-عروقی نقش دارد. همچنین افزایش FSTL-۱ مشتق از ماهیچه اسکلتی که در اثر تمرین ایجاد می‌شود، تأثیرات مثبتی بر رگ‌زایی در قلب دارد (۹، ۱۰). گمان می‌رود فعالیت مقاومتی میزان ساخت و تراوش FSTL-۱ را با ایجاد شرایط ایسکمی تحریک می‌کند.

یکی دیگر از یافته‌های این پژوهش کاهش TSP-۱ در پی شش هفته تمرین مقاومتی بود. در همین زمینه صبوری و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند در موش‌های مبتلا به دیابت، کاهش رگ‌زایی با افزایش سطح TSP-۱ و کاهش VEGF همراه بود. فعالیت ورزشی هوازی به مدت چهار هفته با تغییر در سطح TSP-۱ و VEGF به افزایش رگ‌زایی در موش‌ها منجر شد (۳). نشان داده شده که TSP-۱ میزان دسترسی زیستی و فعالیت VEGF را سرکوب می‌کند و به آپوپتوز در سلول‌های اندوتلیال منجر می‌شود. همچنین مسیر پیام‌رسانی نیتریک اکساید را سرکوب می‌کند (۲۳). روی هم‌رفته TSP-۱ به روش گوناگونی از رشد رگ تازه (رگ‌زایی) جلوگیری می‌کند. نخست با پیوند به VEGF از پیام‌رسانی درون‌سلولی این عوامل از طریق گیرنده‌های آن‌ها جلوگیری می‌کند و به کمک پروتئین ۱ وابسته به گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم (LRP۱) موجب زدودن این عوامل رشدی از درون سلول می‌شود. TSP-۱ همچنین سبب مهار فعال‌سازی ماتریکس متالوپروتئیناز-۹ می‌شود که قادر به جداسازی VEGF است. پیوند TSP-۱ به گیرنده CD۳۶ به فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی آپوپتوزی از راه کاسپاز-۳ منجر می‌شود (۲۴).

یکی از سازوکارهای افزایش در میزان ساخت TSP-۱ توسط سلول‌های عروقی، مربوط به افزایش میزان قند خون است که با توجه به عدم اندازه‌گیری آن،

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری گروه علوم ورزشی دانشگاه آزاد واحد بروجرد است. بدین وسیله از همه عزیزانی که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند، کمال تقدیر و تشکر را داریم.

حامی / حامیان مالی

این پژوهش بخشی از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی است که در دانشگاه آزاد واحد بروجرد تصویب

شده و هیچ‌گونه حمایت مالی نداشته است.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول دانشجو، نویسنده دوم استاد راهنمای اول و نویسنده سوم استاد مشاور پژوهش هستند.

تعارض منافع

در این مقاله بین نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

منابع

1. Koliaki C., Liatis S., Alexander Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*, 2019; 92: 98-107.
2. Kwak, S. E., Lee, J. H., Zhang, D., & Song, W. Angiogenesis: focusing on the effects of exercise in aging and cancer. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*, 2018; 22(3), 21.
3. Saboory, E., Gholizadeh-Ghaleh Aziz, S., Samadi, M., Biabanghard, A., & Chodari, L. Exercise and insulin-like growth factor 1 supplementation improve angiogenesis and angiogenic cytokines in a rat model of diabetes-induced neuropathy. *Experimental physiology*, 2020; 105(5), 783-792.
- 4- Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2006; 33(9):853-6.
- 5- Suhr F, Brixius K, de Marães M, Bulck B, Kleinuder H, Achtzehn S, et al. Effects of shortterm vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *Journal of applied physiology*, 2007; 103(2):474-83.
- 6- Bloor CM. Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis*, 2005; 8(3):263-71.
- 7- Shang H, Liu X, Guo H. Knockdown of Fstl1 attenuates hepatic stellate cell activation through the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2017; 16:7119-23.
- 8- Mattiotti A, Prakash S, Barnett P, van den Hoff MJB. Follistatin-like 1 in development and human diseases. *Cell Mol Life Sci*, 2018; 75:2339-54.
- 9- Geng Y, Dong Y, Yu M, Zhang L, Yan X, Sun J, Qiao L, Geng H, Nakajima M, Furuichi T, Ikegawa S, Gao X, Chen YG, Jiang D, Ning W. Follistatin-like 1 (Fstl1) is a bone morphogenetic protein (BMP) 4 signaling antagonist in controlling mouse lung development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011; 108:7058-63.
- 10- Rochette L, Vergely C. "Pro-youthful" factors in the "labyrinth" of cardiac rejuvenation. *Exp Gerontol*, 2016; 83:1-5.
- 11- Xi Y, Gong DW, Tian Z. FSTL-1 as a potential Mediator of Exercise-induced Cardioprotection in post-Myocardial Infection Rats. *Sci. Rep*, 2016; 6:32424.
- 12- Arabzadeh, E., et al. Alteration of follistatin-like 1, neuron-derived neurotrophic factor, and vascular endothelial growth factor in diabetic cardiac muscle after moderate-intensity aerobic exercise with insulin. *Sport Sciences for Health*, 2020; p. 1-9.
- 13- Malek, M. H., & Olfert, I. M. Global deletion of thrombospondin-1 increases cardiac and skeletal muscle capillarity and exercise capacity in mice. *Experimental physiology*, 2009; 94(6), 749-760.
- 14-Saboory E, Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, Samadi M, Biabanghard A, Chodari L. Exercise and insulin-like growth factor 1 supplementation improve angiogenesis and angiogenic cytokines in a rat model of diabetes-induced neuropathy. *Experimental Physiology*, 2020; 105: 783-792.
15. Malek MH, Olfert IM. Global deletion of thrombospondin-1 increases cardiac and skeletal muscle capillarity and exercise capacity in mice. *Experimental physiology*, 2009; 94(6), 749-760.
16. Kivela R, Silvennoinen M, Lehti M, Jalava S, Vihko V & Kainulainen H. Exercise-induced expression of angiogenic growth factors in skeletal muscle and in capillaries of healthy and diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*, 2008; 7, 13.
- 17- Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stanukas MC, Laskowski S, Dougherty J, et al. Exercise prevents weight gain and alters the

- gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PloS one*, 2014; 9(3): e92193.
- 18- Habibi maleki, A., Tofighi, A., Ghaderi Pakdel, F., Tolouei azar, J. The Effect of 12 Weeks of High Intensity Interval Training and High Intensity Continuous Training on VEGF, PEDF and PAI-1 Levels of Visceral and Subcutaneous Adipose Tissues in Rats fed with High Fat Diet. *Sport Physiology & Management Investigations*, 2020; 12(1), 101-120. [In Persian]
- 19- Mahrou M., Gaeini A.A., Javidi M., Chobbeh S. Change in stimulating factors of angiogenesis, induced by progressive resistance training in diabetic rats. *Iranian journal of Diabetes and Metabolism*, 2014; 14(1): 1-8. [In Persian]
- 20- 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.
- 21- Gogiraju R, Bochenek ML, Schdfer K. Angiogenic endothelial cell signaling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Front Cardiovasc Med*, 2019; 6: 20.
- 22- Lara-Pezzi E, Felkin LE, Birks EJ, Sarathchandra P, Panse KD, George R, Hall JL, Yacoub MH, Rosenthal N, Barton PJ. Expression of follistatin-related genes is altered in heart failure. *Endocrinology*, 2008;149: 5822-7.
- 23- Lawler, P. R., & Lawler, J. Molecular basis for the regulation of angiogenesis by thrombospondin-1 and-2. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012; 2, a006627.
24. Rohrs JA, Sulistio CD, Finley SD. Predictive model of thrombospondin-1 and vascular endothelial growth factor in breast tumor tissue. *NPJ systems biology and applications*, 2016; 2, 16030.
- 25- Jimñez B, Volpert OV, Crawford SE, Febbraio M, Silverstein RL, Bouck N. Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1. *Nat Med*, 2000; 6(1):41-8.
- 26- Kong P, Gonzalez-Quesada C, Li N, Cavallera M, Lee DW, Frangogiannis NG. Thrombospondin-1 regulates adiposity and metabolic dysfunction in diet-induced obesity enhancing adipose inflammation and stimulating adipocyte proliferation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013; 305(3): E439-450.
- 27- Efimenko A, Starostina E, Kalinina N, Stolzing A. Angiogenic properties of aged adipose derived mesenchymal stem cells after hypoxic conditioning. *J Transl Med*, 2011; 9:10.
- 28-Ozaki H, Miyachi M, Nakajima T, Abe T. Effects of 10 Weeks Walk Training with Leg Blood Flow Reduction on Carotid Arterial Compliance and Muscle Size in the Elderly Adults. *Angiology*, 2011; 62(1): 81-6