



# A Review of Response of Angiogenic and Angiostatic Factors to Exercise

## ARTICLE INFO

### Article Type

Analytic Review

### Authors

TaheriChadorneshin H.\* *PhD*,  
Ranjbar K.<sup>1</sup> *PhD*,  
Nourshahi M.<sup>2</sup> *PhD*

### How to cite this article

TaheriChadorneshin H, Ranjbar K, Nourshahi M. A Review of Response of Angiogenic and Angiostatic Factors to Exercise. *Horizon of Medical Sciences*. 2017; 23(4):331-338.

\*Sport Sciences Department, Human Sciences Faculty, University of Bojnord, Bojnord, Iran

<sup>1</sup>Physical Education & Sport Science Department, Human Sciences Faculty, Bandar Abbas Branch, Islamic Azad University, Bandar Abbas, Iran

<sup>2</sup>Exercise Physiology Department, Sport Sciences Faculty, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

### Correspondence

Address: Department of Sport Sciences, Human Sciences Faculty, University of Bojnord, Bojnord-Esfarayan Highway, Bojnord, North Khorasan, Iran  
Phone: +98 (58) 32201000  
Fax: +98 (58) 32201000  
h.taheri@ub.ac.ir

### Article History

Received: September 2, 2016

Accepted: May 21, 2017

ePublished: September 28, 2017

## ABSTRACT

**Aims** Angiogenesis and angiostasis processes mean the forming and preventing the formation of a new capillary from pre-capillary, respectively. Angiogenesis due to exercise is controlled by the balance between angiogenic and angiostatic factors. Angiogenesis due to exercise training by increasing capillary density in muscle fibers improves the transfer of oxygen and nutrients to the muscle. The aim of this review was to evaluate the response of each of these angiogenic and angiostatic factors to exercise.

**Conclusion** Vascular endothelial growth factor, transforming growth factor- $\beta$ , angiopoietin and matrix metalloproteinase are most important angiogenic factors that show an up-regulated response following exercise. In contrast, angiostatin, endostatin, thrombospondin 1, and tissue inhibitor of metalloproteinase act as most important angiostatic factors. Although their functions in cell culture are cleared, further research is still necessary to obtain more consistent conclusions about response of inhibiting factors in both of physiologic and pathologic conditions following exercise.

**Keywords** Angiogenic Proteins; Angiogenesis Inhibitors; Exercise

## CITATION LINKS

[1] Lower capillary density ... [2] Exercise and coronary vascular ... [3] Redox regulation of the ... [4] Reactive oxygen species ... [5] Signaling transduction ... [6] Invited review: Activity ... [7] The biology of vascular ... [8] What makes vessels ... [9] The stimulus of angiogenesis ... [10] Angiogenic growth factor ... [11] Muscle-specific VEGF ... [12] A compartment model ... [13] Circulating plasma VEGF ... [14] Vascular endothelial growth ... [15] Effect of short-term exercise ... [16] Response of vascular endothelial ... [17] Effect of gender and physical ... [18] A study on the serum levels ... [19] Effect of endurance training ... [20] Synergistic effects of nitric ... [21] Endothelial effects of ... [22] Effect of vitamin E supplementation ... [23] Effect of exercise training and ... [24] The correlation between resting ... [25] Exercise-induced angiogenesis ... [26] De novo adipogenesis in mice ... [27] Angiogenesis and ... [28] Angiogenic growth factor mRNA responses ... [29] Nitric oxide synthase inhibition ... [30] Exercise-induced expression of ... [31] Skeletal muscle capillarity and ... [32] The serum levels of growth factors ... [33] Modulation of extracellular matrix ... [34] Aerobic training and l-arginine supplementation ... [35] The enigmatic role of angiopoietin-1 in tumor ... [36] Vascular endothelial growth ... [37] Acute resistance exercise increases ... [38] The influence of physical training on the angiopoietin ... [39] Endothelial sprouting and angiogenesis ... [40] Matrix metalloproteinase activity is required for activity ... [41] Effects of short-term vibration and hypoxia during ... [42] Skeletal muscle collagen content in humans after ... [43] Effects of exercise training on the matrix metalloprotease ... [44] Endurance exercise activates matrix ... [45] A comparison of angiogenic proteinases ... [46] High intensity exercise increases expression ... [47] Physical exercise can influence local levels of matrix ... [48] Effect of a short-term diet and exercise ... [49] Endurance exercise training decreases ... [50] The effects of gender on ... [51] A single bout of exercise activates ... [52] Angiostatin: A novel angiogenesis ... [53] Angiostatin inhibits ... [54] Endostatin: An endogenous ... [55] Generation and degradation ... [56] Tissue endostatin correlates ... [57] Exercise increases ... [58] Long-term endurance ... [59] Regulation of extracellular ... [60] Effect of 8 weeks ... [61] Thrombospondin-1 suppresses ... [62] Global deletion ... [63] Exercise-induced ... [64] Temporal thrombospondin-1 ... [65] Pro- and anti-angiogenic ... [66] Endogenous inhibitors ... [67] Down-regulation ... [68] Serum concentrations ... [69] Effects of exercise ... [70] Exercise training reduces ...

## مروری بر پاسخ فاکتورهای آنژیوتیک و آنژیوستاتیک به ورزش

حسین طاهری چادرشین \* PhD

گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه بجنورد، بجنورد، ایران

کمال رنجبر PhD

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد بندرعباس، دانشگاه آزاد اسلامی، بندرعباس، ایران

مریم نورشاهی PhD

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

### چکیده

**اهداف:** فرآیندهای آنژیوژنیزس و آنژیوستازیس به ترتیب به معنی شکل‌گیری و جلوگیری از تشکیل یک مویرگ جدید از مویرگ قبلی است. آنژیوژن ناشی از ورزش توسط تعادل بین فاکتورهای آنژیوتیک و آنژیوستاتیک کنترل می‌شود. آنژیوژن ناشی از تمرینات ورزشی از طریق افزایش دانسیته مویرگی در تارهای عضلانی موجب بهبود انتقال اکسیژن و مواد غذایی به عضله می‌شود. هدف مطالعه مروری حاضر، بررسی پاسخ هر یک از این فاکتورهای آنژیوتیک و آنژیوستاتیک به ورزش بود.

**نتیجه‌گیری:** فاکتور رشدی اندوتلیال عروقی، فاکتور رشدی تغییرشکل‌دهنده بتا، آنژیوپوئین و متالوپروتئینازهای ماتریکس مهم‌ترین فاکتورهای آنژیوتیک هستند که یک پاسخ تنظیم افزایشی را متعاقب ورزش از خود نشان می‌دهند. برعکس آنژیوستاتین، اندوستاتین، ترومبوسپوندين - ۱ و بازدارنده بافتی متالوپروتئیناز به‌عنوان مهم‌ترین فاکتورهای آنژیوستاتیک عمل می‌کنند. علی‌رغم مشخص شدن کارکردهای فاکتورهای بازدارنده در حالت‌های کشت سلولی، هنوز مطالعات بیشتری برای رسیدن به جمع‌بندی قطعی در مورد پاسخ فاکتورهای بازدارنده طی ورزش در دو شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک لازم است.

کلیدواژه‌ها: پروتئین‌های آنژیوتیک، بازدارنده‌های آنژیوژن، ورزش

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۶/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۲/۲۱

\* نویسنده مسئول: h.taheri@ub.ac.ir

### مقدمه

از جمله فاکتورهایی که اغلب در مورد بهبود ظرفیت یا عملکرد ورزشی بر اثر تمرین مطرح می‌شود، افزایش دانسیته مویرگی است. مصرف اکسیژن عضله در هنگام فعالیت چندین برابر افزایش می‌یابد که لازم است برای تطبیق این نیاز بزرگ اکسیژن عضلات فعال، بستر عروق موضعی خون زیادی را به سمت بافت‌های فعال هدایت کند. برخورداری از شبکه مویرگی گسترده‌تر برداشت مواد حاصل از متابولیسم را افزایش و خستگی عضلانی را به‌تاخیر می‌اندازد. افزایش بستر عروقی، سودمندی‌های ویژه‌ای برای افراد چاق دارد. افزایش دانسیته مویرگی از طریق افزایش سطح انتشار، افزایش زمان تبادل بین خون و بافت و کاهش مسافت انتشار موجب فراخوانی بیشتر اسیدهای چرب آزاد (FFA) از بافت چربی و دسترسی بیشتر تارهای عضلانی به FFA می‌شود<sup>[1]</sup>. همچنین عروقی شدن بافت مغز و عضله قلبی به ترتیب خطر سکته مغزی و قلبی را کاهش می‌دهد<sup>[2]</sup>. به‌علاوه، عروقی شدن ترمیم جراحات را تسریع می‌بخشد. ترمیم بافتی شامل پاسخ‌های التهابی، تشکیل لخته فیبرین، تغییر ماتریکس خارج سلولی و نهایتاً عروقی شدن است. پیام‌دهی طولانی‌مدت فاکتورهای رشدی باعث تحریک عروقی شدن در محل جراحات می‌شود<sup>[3]</sup>. عروقی شدن در ایجاد تعدادی از شرایط پاتولوژیک مانند سرطان، آرتریت روماتوئید، دیابت

رتینوپاتی و بیماری قلبی- عروقی نقش کلیدی بازی می‌کند. افزایش عروق در بافت تومور موجب افزایش خون‌رسانی یا به‌عبارتی مواد تغذیه‌ای به بافت تومور می‌شود. این امر زمینه رشد و بقای بافت تومور را فراهم می‌سازد. در این راستا، یکی از روش‌های درمان سرطان یا بافت توموری کاهش آنژیوژن در این بافت‌ها است<sup>[3-5]</sup>. این یافته به‌خوبی نقش فاکتورهای آنژیوستاتیک را نشان می‌دهد.

آنژیوژن به‌معنی شکل‌گیری یک مویرگ از مویرگ قبلی است که در نهایت موجب افزایش تعداد و دانسیته مویرگ‌های بافت می‌شود. آنژیوژن در مویرگ‌ها و شریانچه‌های با قطر کمتر از ۴۰ میکرومتر (عمدتاً در مویرگ‌های با قطر کمتر از ۲۰ میکرومتر) رخ می‌دهد<sup>[5,6]</sup>. عروقی شدن به‌وسیله یک سری از فاکتورهای رشدی تحریک و تنظیم می‌شود. فاکتورهای رشدی با اتصال به گیرنده‌های خود موجب فعال شدن سلول‌های اندوتلیالی می‌شوند. با فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال، انواع خاصی از متالوپروتئینازها از سلول‌های مد نظر ترشح می‌شوند که به‌نوبه خود غشای پایه را تجزیه می‌کنند. با هضم غشای پایه، زمینه تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال فراهم می‌شود. در پایان، پری‌سایت‌ها و سلول‌های عضله صاف برای پایداری رگ خونی جدید به آن اضافه می‌شوند. فاکتورهای محیطی مانند نیروهای همودینامیک، فشار و جریان خون تعیین می‌کنند که رگ به شریان یا به ورید تبدیل شود. با وجود این، فاکتورهای ژنتیک نقش کلیدی تری دارند<sup>[7-9]</sup>. آنژیوژن در یک دوره نسبتاً کوتاه بعد از فعالیت ورزشی شروع به افزایش می‌نماید، به‌طوری که میزان مویرگ‌های اطراف هر تار بعد از ۱۲ روز تمرین تا ۲۵٪ در عضله دوقلو افزایش می‌یابد<sup>[10]</sup>. در فرآیند آنژیوژن چندین فاکتور درگیر می‌شوند که با توجه به شرایط فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک بدن نقش تحریکی یا بازدارندگی دارند. هدف این مطالعه، بررسی مهم‌ترین فاکتورهای تحریکی (فاکتورهای آنژیوتیک) و مهارکننده (فاکتورهای آنژیوستاتیک) در فرآیند آنژیوژن بود.

### فاکتورهای آنژیوتیک

فاکتورهای آنژیوتیک، مجموعه‌ای از فاکتورهای رشدی هستند که موجب عروقی شدن بافت می‌شوند. انواع مختلفی از فاکتورهای آنژیوتیک شناسایی شده‌اند:

**فاکتور رشدی اندوتلیال عروق:** فاکتور رشدی اندوتلیال عروق (VEGF) گلیکوپروتئین ترشحی متصل به همپارین است که قوی‌ترین میتوژن سلول‌های اندوتلیال است. این پروتئین ۳۵ تا ۴۵ کیلودالتونی از طریق اتصال به گیرنده نوع ۲ خود پیام‌دهی را انجام می‌دهد<sup>[5,7]</sup>. در ادامه، VEGF از طریق تنظیم افزایشی مولفه‌های آنتی‌آپوپتوزی، سنتز DNA، تخریب غشای پایه و فسفریله کردن اجزای چسبنده اندوتلیال بین‌سلولی و اتصالات محکم به ترتیب زمینه بقا، تکثیر، مهاجرت و نفوذپذیری سلول اندوتلیال عروقی را فراهم می‌سازد و در نهایت موجب تشکیل عروق جدید می‌شود<sup>[5,9]</sup>. VEGF در پاسخ به محرک‌هایی مانند ایسکمی/هایپوکسی، شیر استرس (نیروی اصطکاکی ناشی از برخورد خون با سلول‌های اندوتلیال)، متابولیت‌ها مانند آدنوزین و لاکتات، وازودیلاتورها مانند نیتریک‌اکساید (NO)، آدیپوکاین‌ها مانند ویسفاتین و لپتین و گونه‌های اکسیژن واکنشی از سلول‌های اندوتلیال، عضله صاف، پلاکت‌ها، تیموس و سلول‌های توموری ترشح می‌شود<sup>[5-7,9]</sup>. پروتئین VEGF انسانی با پروتئین VEGF موش مشابه است، با این تفاوت که VEGF موش یک اسید آمینه کمتر دارد<sup>[7]</sup>. سطوح بالای VEGF سرمی به‌عنوان عامل کلیدی در

مکانیزم‌های درگیر در افزایش سطوح VEGF، مطالعات در حالت "در شیشه" نشان داده‌اند که پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) و لپتین موجب افزایش بیان و سطوح پروتئین VEGF می‌شوند [21، 13]. برعکس، نتایج آزمایشگاهی نشان داد که مکمل‌دهی ویتامین E (یک آنتی‌اکسیدان برای برداشتن  $H_2O_2$  از محیط سلولی) تأثیری بر سطوح VEGF سرمی متعاقب یک نوبت فعالیت ورزشی و ماندن‌ساز ندارد [22]. افزایش فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز و متعاقباً افزایش سطوح  $H_2O_2$  متعاقب فعالیت ورزشی نیز گزارش شده است [23]. در ادامه، در تحقیقی به‌منظور بررسی ارتباط بین لپتین بر سطوح VEGF سرمی مشاهده شد که بین سطوح VEGF سرمی با سطوح لپتین در حالت پایه و در پاسخ به یک نوبت فعالیت ورزشی هیچ گونه رابطه‌ای وجود ندارد [24]. عامل دیگری که از طریق افزایش VEGF موجب مویرگی شدن بافتی می‌شود NO است. در این راستا، نتایج مطالعه نشان داد که اگر چه بیان ژنی VEGF در موش‌های اینفارکت کاهش می‌یابد، ولی مکمل‌دهی آرژنین توام با تمرین ورزشی برای ۱۰ هفته از طریق افزایش سطوح سرمی NO موجب افزایش بیان ژنی VEGF بطن چپ موش‌های اینفارکت می‌شود [20].

فاکتور رشدی تغییرشکل‌دهنده- بتا ۱: برعکس VEGF که اعمال آنژیوژنیک خود را به‌صورت مستقیم انجام می‌دهد، فاکتور رشدی تغییرشکل‌دهنده- بتا ( $TGF-\beta$ ) به‌صورت غیرمستقیم اثرات آنژیوژنیک خود را صورت می‌دهد [25-27]. ژن  $TGF-\beta$  در ناحیه پیش‌برنده خود دارای عنصر ویژه برای شیر استرس است. بنابراین می‌توان انتظار داشت که در پاسخ به افزایش شیر استرس که از اصطکاک جریان خون با سلول‌های اندوتلیال حاصل می‌شود، بیان  $TGF-\beta$  افزایش یابد [25]. در این راستا، افزایش بیان ژنی  $TGF-\beta$  متعاقب یک ساعت هایپرپرفیوژن متفعل گزارش شده است [28].

فعالیت و تمرین ورزشی موجب افزایش سطوح  $TGF-\beta$  می‌شوند و هر چه شدت بالاتر باشد این افزایش بیشتر است [29، 30]. در یک مطالعه گزارش شده است که فعالیت ورزشی موجب افزایش ۱/۵ برابری بیان  $TGF-\beta$  موش‌های صحرایی غیرفعال و افزایش ۱/۹ برابری سطوح  $TGF-\beta$  موش‌های صحرایی تمرین کرده می‌شود. بنابراین تمرین ورزشی بیان  $TGF-\beta$  ناشی از یک نوبت فعالیت ورزشی را افزایش می‌دهد [31]. در این راستا افزایش ۲/۷ برابری بلافاصله و افزایش ۱/۹۵ برابری ۲ ساعت بعد از یک نوبت فعالیت فزاینده در سطوح  $TGF-\beta$  سرمی مردان ورزشکار گزارش شده است [32]. همچنین یک ساعت دویدن روی نوار گردان موجب افزایش ۱/۶ برابری بیان  $TGF-\beta$  موش‌های صحرایی می‌شود [29]. به‌علاوه، ۵ روز دویدن روی نوار گردان موجب افزایش بیان  $TGF-\beta$  عضله دوقلوی موش‌های صحرایی آلبینو ویستار شد [29]. همچنین ۶ هفته رکاب‌زدن با شدت بالا موجب افزایش بیان  $TGF-\beta$  در آزمودنی‌هایی می‌شود که افزایش  $VO_2max$  را تجربه کرده بودند [33]. همسو با نتایج سایر مطالعات، محققان در مطالعه‌ای در بررسی آزمایشگاهی خود نشان دادند که تمرین ورزشی با شدت متوسط موجب افزایش بیان ژنی  $TGF-\beta$  می‌شود و این افزایش متناسب با افزایش تعداد شریانچه‌های قلبی است [34].

آنژیوپوتین: آنژیوپوتین (Ang) در واقع شروع‌کننده فرآیند آنژیوژن نیست، ولی تغییراتی را در جهت باثبات و بی‌ثبات‌سازی عروق موجب می‌شود. خانواده Ang دارای چهار عضو است [35، 36].  $Ang1$ ،  $Ang2$ ،  $Ang3$  و  $Ang4$ . مطالعات اندکی روی  $Ang3$  و  $Ang4$  صورت گرفته و به‌خوبی شناسایی نشده‌اند. زمانی که  $Ang1$

آنژیوژن در شرایط پاتولوژی مانند رشد تومورهای بدخیم شناخته شده است. تحقیقات زیادی نشان داده‌اند که سطح سرمی VEGF با پیشرفت انواع سرطان‌ها مانند سرطان سینه، پروستات، پوست و ریه در ارتباط است [4، 7]. برعکس، در یک مطالعه نشان داده شده است که تخریب ژن VEGF عضله اسکلتی موش صحرایی موجب نقص و کاهش مویرگی شدن عضله اسکلتی می‌شود [11]. همچنین در شرایط فیزیولوژیک غلظت VEGF خون تقریباً متناسب با میزان ترشح آن است [12] و همبستگی معنی‌داری بین VEGF سرمی و VEGF پلاسمایی وجود دارد [13]. به‌علاوه، تغییرات روزانه در سطوح VEGF سرمی وجود ندارد [13]. گذشته از این، هیپوگلیسمی باعث افزایش سطوح VEGF سرمی می‌شود [14].

در زمینه فعالیت ورزشی مطالعات نشان داده‌اند فعالیت که از شدت و مدت‌زمان کافی برخوردار باشد موجب افزایش سطوح VEGF سرمی می‌شود [15، 16]. در این راستا گزارش شده است که با افزایش شدت فعالیت ورزشی سطوح mRNA VEGF افزایش بیشتری می‌یابد [15]. محققان نیز عنوان داشته‌اند که یک نوبت فعالیت ورزشی و ماندن‌ساز موجب افزایش محتوای پروتئینی VEGF سرمی مردان فعال می‌شود. به‌علاوه، همبستگی معنی‌داری بین VEGF سرمی پایه با حداکثر اکسیژن مصرفی ( $VO_2max$ ) وجود ندارد، ولی همبستگی معنی‌داری را بین  $VO_2max$  با VEGF سرمی بلافاصله و ۲ ساعت بعد از اجرا گزارش کردند. از این رو به‌نظر می‌رسد هر چه توان هوازی بالاتر باشد آنژیوژن بیشتری حاصل می‌شود [16]. عدم وجود همبستگی در حالت استراحتی ممکن است به‌خاطر ذخیره‌بودن VEGF در سلول‌های اندوتلیال باشد [13، 16]. برعکس، محققان در مطالعه‌ای دیگر عنوان داشته‌اند که بین محتوای پروتئینی VEGF سرم مردان و زنان فعال در استراحت و در پاسخ به ورزش زیر بیشینه تفاوتی دیده نمی‌شود. همچنین بین محتوای پروتئینی VEGF مردان و زنان غیرفعال در استراحت و در پاسخ به ورزش زیر بیشینه تفاوتی مشاهده نشد [17]. با وجود این، ورزشکاران در مقایسه با غیرورزشکاران ذخیره VEGF بالاتری در سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های عضله اسکلتی خود دارند. از طرفی، تعداد سلول‌های اندوتلیال ورزشکاران بالاتر است که این امر منجر به آزاد شدن مقادیر بالاتری VEGF از آنها به داخل جریان خون پس از یک فعالیت ورزشی می‌شود [13]. گذشته از این، محققان در مطالعه‌ای دیگر کاهش سطوح سرمی VEGF را متعاقب یک وهله فعالیت ورزشی زیر بیشینه گزارش کرده‌اند. از آنجایی که فعالیت زیر بیشینه، اصلی‌ترین فاکتور درگیر در آنژیوژن را در مردان جوان سالم و غیرفعال به‌طور موقت کاهش می‌دهد، این احتمال وجود دارد که اجرای ورزشی با شدت پایین نمی‌تواند فاکتورهای اصلی درگیر در آنژیوژن مانند هایپوکسی بافتی و شیر استرس را فراهم کند. گذشته از این، بخشی از این کاهش ممکن است ناشی از اتصال VEGF سرمی به گیرنده‌هایش باشد [13، 18].

در زمینه تمرین ورزشی، مطالعات نشان داد که ۸ و ۱۰ هفته تمرین استقامتی در دو مدل انسانی [19] و حیوانی [20] باعث افزایش سطوح VEGF سرمی و عضله قلبی می‌شود. اگر چه تمرینات استقامتی موجب افزایش محتوای پروتئینی VEGF سرم می‌شود، اما تمرین استقامتی در شرایط هایپوکسی (۸ هفته و ۳ جلسه در هفته) موجب افزایش بیشتری می‌شود [19]. بخشی از بالاتر بودن محتوای پروتئینی VEGF در شرایط هایپوکسی ممکن است ناشی از افزایش بیان فاکتور ۱ قابل‌القا به‌وسیله هایپوکسی ( $HIF-1$ ) باشد که جایگاه ویژه‌ای در ژن پیش‌برنده VEGF دارد [9]. در زمینه سایر

به گیرنده خود یعنی Tie2 متصل می‌شود از طریق فراخوانی پری‌سایت‌ها موجب ثبات و استحکام سلول‌های اندوتلیال می‌شود[32]. برعکس، Ang2 در حضور VEGF باعث جدایی اتصالات بین سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف می‌شود و از این طریق زمینه مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را فراهم می‌سازد[35, 36]. زمانی که مقدار Ang1 از Ang2 بیشتر باشد این نسبت باعث استحکام بیشتر سلول‌های اندوتلیال می‌شود. برعکس، زمانی که مقدار Ang1 از Ang2 بیشتر باشد این نسبت باعث تسهیل جوانه‌زدن و شروع فرآیند آنژیوژنز می‌شود. Angها مانند VEGF میتوز منصوص سلول‌های اندوتلیال هستند، زیرا گیرنده آنها یعنی Tie2 فقط روی سلول‌های اندوتلیال قرار دارد[35-37]. اگر چه فعالیت ورزش تأثیری روی بیان Ang1 و Ang2 و نسبت Ang2 به Ang1 ندارد[37, 38]، ولی موجب افزایش بیان Tie2 می‌شود[37]. در حقیقت، ۶ هفته رکاب‌زدن با شدت بالا موجب افزایش بیان ژنی Tie2 و Ang1 در آزمودنی‌هایی شد که افزایش اکسیژن مصرفی را تجربه کرده بودند و در آزمودنی‌هایی که اکسیژن مصرفی آنها افزایش نیافته بود تغییری مشاهده نشد[33]. در واقع، نسبت Ang2 به Ang1 در عضلات اکسیداتیو آهسته در مقایسه با عضلات گلیکولیتیک سریع بالاتر است که مبین عروقی‌شدن بیشتر این تارهای عضلانی و نیاز بالاتر به اکسیژن در این نوع تارها است[10].

متالوپروتئینازهای ماتریکس: تشکیل جوانه و دونیمه‌شدن مویرگی نیازمند تجزیه ماتریکس خارج سلولی و تجزیه پروتئین‌های غشای پایه مویرگی است. این مکانیزم توسط متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) انجام می‌شود[39-41]. MMPها، اندوپتیدازهایی از خانواده بزرگ آنزیم‌های پروتئاز می‌باشند که نقش مهمی را در تنظیم چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال و متعاقباً تشکیل مویرگ‌های جدید بازی می‌کنند[42-44]. به طوری که بازداری MMPها موجب کاهش رشد مویرگ‌های جدید و بازداری تخریب غشای پایه عروق مویرگی می‌شود[40]. همچنین MMPها که به داخل جریان خون می‌ریزند موجب ترشح فاکتورهای رشدی و سایتوکاین‌های درگیر در فرآیند آنژیوژنز از ذخایر خود و فعال‌سازی آنها می‌شوند[39, 40]. در یک مطالعه علت تغییر در سطوح سرمی MMPها ناشی از افزایش بیان آن در سلول‌های عضله اسکلتی و سلول‌های اندوتلیال گزارش شده است[41]. در واقع، تغییر در سطوح MMPهای جریان خون بیانگر تغییر در سطح بافتی آنها است[42]. در بین MMPها، MMP9 و MMP2 بالاترین فعالیت کاتابولیک- آنژیوژنیک را دارند و هر دو پروتئین‌های یکسانی را تجزیه می‌کنند، ولی از نظر الگوی فعال‌شدن و نحوه بیان ژنی در پاسخ به محرک ورزشی با هم متفاوت هستند[43, 44].

فعالیت ورزشی تأثیر چشمگیری بر سطوح MMP2 ندارد، اما موجب افزایش سطوح MMP9 می‌شود. در این راستا، نتایج محققان نشان داد که یک جلسه فعالیت ورزشی زیر بیشینه تغییر چشمگیری را در سطوح MMP2 سرمی ایجاد نمی‌کند، اما موجب افزایش سطوح MMP9 سرمی آزمودنی‌های فعال و غیرفعال می‌شود[45]. در یک مطالعه دیگر افزایش بیان MMP2 عضله اسکلتی بعد از روز دهم اجرای ورزشی گزارش شد. بنابراین چنین استدلال شده است که MMP2 در مراحل بعد عروقی، یعنی مراحل تثبیت و بلوغ مویرگی مشارکت می‌کند[44]. برعکس، MMP9 در مراحل اولیه تشکیل مویرگ‌های جدید یعنی فعال‌سازی و تحریک

اولیه سلول‌های اندوتلیال نقش بازی می‌کند[44, 41]. با افزایش شدت تمرین عمدتاً عضلات با تارهای نوع دو یا به عبارتی تارهای تند انقباض موجب افزایش mRNA و پروتئین MMP2 می‌شوند و در شدت‌های پایین تغییری در سطوح MMP2 صورت نمی‌گیرد[46]. تاندون یکی از مهم‌ترین اجزایی است که موجب تولید و ترشح MMP9 می‌شود و تمرین در سربالایی به‌طور ویژه موجب تحریک سلول‌های تاندون می‌شود[47]. هایپوکسی از طریق فاکتور HIF-1 موجب افزایش بیان ژنی MMP9 می‌شود[41, 43, 44]. ورزشکاران حرفه‌ای ذخایر بالایی از MMP9 را در سلول‌های اندوتلیال خود دارند و با اجرای تناوب‌های بسیار شدید مقادیر بالایی از MMP9 را به داخل گردش خون رها می‌سازند[41]. برعکس، یافته‌های آزمایشگاهی نشان داد که سطوح MMP9 و MMP2 در آزمودنی‌های غیرفعال بالاتر از افراد فعال است[45]. به نظر می‌رسد که چندین عامل مسئول بالا بودن این MMPها در افراد غیرفعال باشند: ۱) پایین بودن ضخامت غشای پایه مویرگی در افراد فعال و نیاز کمتر به متالوپروتئینازها در افراد فعال، ۲) برخورداری از دانسیته مویرگی بالاتر که موجب احساس کمتر هایپوکسی (کمبود اکسیژن در سطح بافتی) و شیر استرس و موجب کاهش بیان MMP در افراد فعال می‌شود و ۳) بالا بودن سطوح فاکتورهای التهابی اینترلوکین-1-بتا، فاکتور نکروز تومور آلفا و پروتئین واکنشی C که موجب افزایش بیشتر بیان MMPها در افراد غیرفعال می‌شود[45, 48, 49]. همچنین در یک مطالعه دیگر سطوح MMP2 و MMP9 زنان و مردان بعد از یک نوبت فعالیت استقامتی با شدت ۷۰٪ VO<sub>2</sub>max مورد بررسی قرار گرفت و نتایج مبین این بود که تفاوت معنی‌داری در پاسخ این دو MMP بین دو جنس وجود ندارد[50].

#### فاکتورهای آنژیوستاتیک

فاکتورهای آنژیوستاتیک از رخداد آنژیوژنز جلوگیری می‌کنند. اهمیت این فاکتورها در شرایط پاتوفیزیولوژیک مانند سرطان بیشتر به چشم می‌خورد. حال اگر فعالیت یا تمرین ورزشی به‌عنوان محرک افزایش این فاکتورها ذکر شود، می‌توان امیدوار بود که فعالیت یا تمرین ورزشی منظم مانعی برای رشد توده سرطانی یا تومور در بدن شود. در این زمینه، برای اولین بار در سال ۲۰۰۷ نشان داده شد که در شرایط طبیعی بین فاکتورهای درگیر در آنژیوژنز و فاکتورهای آنژیوستاتیک تعادل برقرار است، اما در حین فعالیت ورزشی این تعادل به سمت فاکتورهای آنژیوستاتیک تغییر می‌یابد. در واقع فاکتورهای آنژیوستاتیک متعاقب یک نوبت فعالیت ورزشی و امانده‌ساز ۱/۵ تا ۲/۶ برابر افزایش می‌یابند[51]. از این رو، در ادامه مهم‌ترین فاکتورهای آنژیوستاتیک را مورد بررسی قرار می‌دهیم:

آنژیوستاتین: آنژیوستاتین جزئی از پروتئین پلاسمینوژن است که برای اولین بار در سال ۱۹۹۴ توسط *ریلی* و همکاران کشف شد[52]. آنژیوستاتین متعاقب عمل‌کردن فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی روی پلاسمینوژن و تبدیل آن به پلاسمین و مشارکت سرین‌پروتئینازها و متالوپروتئینازها ساخته می‌شود. آنژیوستاتین با جلوگیری از تخریب غشای پایه و جلوگیری از تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال مانع آنژیوژنز می‌شود[52, 53]. آنژیوستاتین تنها آنژیوژنز شرایط پاتولوژیک را بازداری می‌کند، ولی تأثیری بر آنژیوژنز فیزیولوژیک کلی ندارد[53].

تاکنون پاسخ آنژیوستاتین به فعالیت و تمرین ورزشی به‌طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است، ولی یافته‌های آزمایشگاهی نشان داد که ۱۰ هفته تمرین ورزشی (با سرعت ۱۷ متر در دقیقه برای ۱۰ تا

سالم بالاتر است [62]. موش‌های سالم پاسخ‌های آنژیوتیک بالاتری به فعالیت ورزشی در مقایسه با موش‌های مبتلا به دیابت از خود نشان می‌دهند، ولی فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان عامل آنژیوستاتیک TSP1 در موش‌های مبتلا به دیابت در مقایسه با موش‌های سالم می‌شود [63]. به نظر می‌رسد این یک رویکرد محافظتی در پیشگیری از رخداد بیماری رتینوپاتی دیابتی باشد [63]. یک نوبت فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان TSP1 می‌شود. در این راستا، گزارش شده است که یک ساعت دویدن روی نوار گردان موجب افزایش ۳ تا ۴ برابری بیان ژنی TSP1 می‌شود [64]. نتایج متناقضی پیرامون تغییرات TSP1 به دنبال تمرینات ورزشی گزارش شده است. در این زمینه گزارش شده است که ۸ هفته تمرین ورزشی در شرایط هایپوکسی و نورماکسی موجب افزایش ۳ تا ۴ برابری بیان TSP1 در پاسخ به یک نوبت فعالیت ورزشی می‌شود [64]. برعکس، ۴ هفته تمرین ورزشی دوچرخه‌سواری تأثیری روی محتوای پروتئین TSP1 استراحتی ندارد که به نظر می‌رسد ناشی از دوره زمانی کوتاه‌تر تمرین ورزشی باشد [65]. همچنین تمرین ورزشی تأثیری روی بیان ژنی TSP1 ناشی از یک نوبت فعالیت ورزشی نداشت [65].

بازدارنده بافتی متالوپروتئیناز: بازدارنده‌های بافتی متالوپروتئیناز (TIMPs) به خوبی در فضای بین‌بافتی یافت می‌شوند. بازدارنده بافتی متالوپروتئیناز دارای چهار ایزوفرم TIMP1، TIMP2، TIMP3 و TIMP4 در پستانداران است. مهم‌ترین ایزوفروم‌های بافتی متالوپروتئیناز که به واسطه نقش‌های آنتی‌آنژیوتیک مورد بررسی قرار گرفته‌اند TIMP1 و TIMP2 هستند. TIMP به دو طریق نقش‌های آنژیوستاتیک خود را انجام می‌دهند: ۱) TIMP موجب کاهش بیان ژنی VEGF می‌شود و ۲) TIMP میل ترکیبی بالایی با متالوپروتئینازهای فعال دارد. TIMP1 و TIMP2 به ترتیب باعث مسدودکردن و غیرفعال‌سازی MMP2 و MMP9 می‌شوند [66]. برخی از تحقیقات به TIMP به عنوان یک فاکتور آنژیوتیک استناد کرده‌اند، زیرا TIMP از طریق غیرفعال‌سازی متالوپروتئینازها از تولید اندوستاتین و آنژیوستاتین جلوگیری می‌کند [67]. هر چند که از این یافته حمایت کمی شده است.

به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی موجب افزایش سطوح TIMP می‌شود. در این راستا، گزارش شده است که یک ساعت دویدن در سر بالایی روی نوار گردان (شیب ۳٪) موجب افزایش فعالیت TIMP1 تا سه روز بعد اجرا و افزایش فعالیت TIMP2 یک روز بعد از اجرا می‌شود [47]. همچنین در تحقیقی دیگر عنوان شده است که دویدن در سرپایینی موجب افزایش سطوح سرمی TIMP1 می‌شود [68]. به علاوه، انقباضات نیرومند اکسنتریک موجب افزایش TIMP1 سرمی در روزهای ۱، ۲، ۳، ۴ و ۱۴ بعد از اجرا می‌شود [4۲]. تمرین ورزشی تنها موجب تغییراتی در سطوح TIMP1 می‌شود. در این راستا، مطالعات مبین این هستند که ۶ هفته تمرین ورزشی موجب افزایش سطوح TIMP1 پلاک‌های آرترواسکلروتیک و افزایش سطوح TIMP1 پلاسمایی می‌شود [69]. طی پیری سطوح TIMP1 افزایش می‌یابد، اما تمرین ورزشی از افزایش سطوح TIMP1 ناشی از پیری جلوگیری می‌کند [70].

### نتیجه‌گیری

مهم‌ترین فاکتورهای آنژیوتیک VEGF، TGF- $\beta$ 1، Ang و MMPها هستند. فعالیت و تمرین ورزشی در هر دو شرایط بارومتیک طبیعی و هایپوکسی در مدل‌های سالم و بیماری‌زایی

۵۰ دقیقه) از طریق کاهش سطوح بیان ژنی آنژیوستاتین و کاسپس-۳ موجب افزایش دانسیته مویرگی و شریانچه‌های موش‌های اینفارکته می‌شود. همچنین نتایج نشان داد که مصرف مکمل ال-آرژینین موجب کاهش آنژیوستاتین و متعاقباً افزایش بیشتر دانسیته مویرگی می‌شود. در حقیقت، پیامد این کار افزایش عملکرد سیستولیک بطن چپ و کاهش مرگ‌ومیر در موش‌های اینفارکته بود [20]. گذشته از این، در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که علاوه بر افزایش تعداد شریانچه‌های قلبی، شریانچه‌های عضله دوقلو نیز در موش‌های اینفارکته افزایش می‌یابد که متناسب با تنظیم کاهشی آنژیوستاتین است [34].

اندوستاتین: اندوستاتین برای اولین بار در سال ۱۹۹۷ توسط اریلی و همکاران کشف شد [54]. فعال‌شدن متالوپروتئینازها و کاتپسین نوع L، باعث ساخته شدن اندوستاتین ۲۰ کیلودالتونی از کلاژن XVIII در بافت‌های مختلف بدن می‌شود [41، 55]. سطوح اندوستاتین بافتی به طور معکوسی با شبکه مویرگی عضله ساقی قدامی و عضله بطن چپ قلبی موش‌های صحرایی در ارتباط است. همچنین سطوح اندوستاتین در بطن چپ پایین و عضله ساقی قدامی بالا است، در حالی که سطوح VEGF در بطن چپ بالا و عضله ساقی قدامی پایین است [56]. اندوستاتین از چند روش مانع آنژیوژنز می‌شود: ۱) اندوستاتین با اتصال به گیرنده فاکتور رشدی فیبروبلاست از فعالیت آن جلوگیری می‌کند؛ ۲) اندوستاتین با اتصال به گیرنده اینتگرینی  $\alpha 5 \beta 1$  مانع تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال ناشی از فیبرونکتین می‌شود [41، 54]. ۳) اندوستاتین مانع از تخریب غشای پایه مویرگ می‌شود، و ۴) در پایان اینکه اندوستاتین به VEGFR2، VEGF و MMPs متصل شده و مانع عملکرد آنها می‌شود [56، 57].

دویدن فزاینده روی نوار گردان [57] و رکاب‌زدن در شرایط توام با لرزش و رکاب‌زدن در شرایط هایپوکسی [41] موجب افزایش سطوح اندوستاتین سرمی می‌شوند. برعکس، ۳ هفته تمرین ورزشی (۷ روز در هفته، ۳۰ دقیقه روزانه) دانسیته مویرگی و سطوح VEGF را در عضله ساقی قدامی افزایش و سطوح اندوستاتین را کاهش می‌دهد [56]. همچنین کاهش سطوح اندوستاتین پلاسمایی در آزمودنی‌های میانسال و چاق متعاقب ۶ ماه تمرین استقامتی دویدن و دوچرخه سواری گزارش شده است [58]. به علاوه، سطوح پایه اندوستاتین پلاسمایی بعد از اتمام فصل تمرینی در دوندگان مسافت طولانی و مسافت کوتاه کاهش می‌یابد [59]. در پایان اینکه همسو با نتایج سایر مطالعات، یافته‌های آزمایشگاهی نشان داد که ۸ هفته دویدن روی نوار گردان موجب کاهش سطوح اندوستاتین و افزایش سطوح VEGF سرمی موش‌های صحرایی نژاد آلبینو ویستار شد، به طوری که نسبت VEGF به اندوستاتین به طور چشمگیری افزایش یافت. با وجود این، هیچ همبستگی بین VEGF و اندوستاتین سرم مشاهده نشد [60].

ترومبوسپوندین نوع ۱: ترومبوسپوندین نوع ۱ (TSP1)، گلیکوپروتئین ۴۵۰ کیلودالتونی موجود در فضای بین‌سلولی است که با اتصال به MMP2 و MMP9 مانع فعال‌شدن آنها می‌شود. بنابراین TSP از طریق کاهش فعالیت MMP2 و MMP9 و متعاقباً جلوگیری از تخریب غشای پایه مانع مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و نهایتاً فرآیند آنژیوژنز می‌شود [61، 62].

موش‌های فاقد TSP1 مویرگ‌های بیشتری در عضله اسکلتی و قلبی دارند و حداکثر سرعت دویدن (۱۱٪) و زمان رسیدن به واماندگی (۶۷٪) در موش‌های فاقد TSP1 نسبت به موش‌های

2004;97(3):1119-28.

9- Nourshahi M, Taheri chadorneshin H, Ranjbar K. The stimulus of angiogenesis during exercise and physical activity. *Horizon Med Scien.* 2013;18(5):286-96. [Persian]

10- Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(5):H1668-78.

11- Olfert IM, Howlett RA, Tang K, Dalton ND, Gu Y, Peterson KL, et al. Muscle-specific VEGF deficiency greatly reduces exercise endurance in mice. *J Physiol.* 2009;587(Pt 8):1755-67.

12- Stefanini MO, Wu FTH, Feilim M, Gabhann FM, Popel AS. A compartment model of VEGF distribution in blood, healthy and diseased tissues. *BMC Syst Biol.* 2008;2:77.

13- Kraus RM, Stallings HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *J Appl Physiol.* 2004;96(4):1445-50.

14- Dantz D, Bewersdorf J, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Jelkmann W, Born J, et al. Vascular endothelial growth factor: A novel endocrine defensive response to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):835-40.

15- Gavin TP, Wagner PD. Effect of short-term exercise training on angiogenic growth factor gene responses in rats. *J Appl Physiol.* 2001;90(4):1219-26.

16- Taheri Chadorneshin H, Nourshahi M, Ranjbar K. Response of vascular endothelial growth factor to exhausted sub maximal exercise and its correlation with  $VO_{2max}$ . *J Sport Biosci.* 2010;2(7):59-75. [Persian]

17- Ranjbar K, Nourshahi M, Hedayati M, Taheri H. Effect of gender and physical activity on serum vascular endothelial growth factor at rest and response to submaximal exercise. *Iran J Endocrinol Metabol.* 2011;13(3):294-300. [Persian]

18- Ranjbar K, Nourshahi M, Hedayati M, Taheri H. A study on the serum levels of angiogenic factors in response to acute long-term submaximal exercise in sedentary men. *Physiol Pharmacol.* 2011;15(1):124-32. [Persian]

19- Nourshahi M, Taheri Chadorneshin H, Piroz M. Effect of endurance training in hypoxia-normobaric and normal conditions on serum VEGF concentration, hemoglobin and blood hematocrit. *Horizon Med Sci.* 2012;18(3):135-40. [Persian]

20- 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;14:1104-15.

21- Rahmouni K, Haynes W. Endothelial effects of leptin: Implications in health and diseases. *Curr Diab Rep.* 2005;5(4):260-6.

22- Nourshahi M, Ebrahim K, Taheri Chadorneshin H. Effect of vitamin E supplementation on angiogenic factor response to exhaustive exercise. *Sport Sci.* 2011;3(11):81-96. [Persian]

23- Ranjbar K, Nazem F, Nazari A. Effect of exercise training and l-arginine on oxidative stress and left ventricular function in the post-ischemic failing rat heart. *Cardiovasc Toxicol.* 2016;16(2):122-9.

24- Nourshahi M, Hedayati M, Ranjbar K. The correlation between resting serum leptin and serum angiogenic indices at rest and after submaximal exercise. *Regul*

موجب افزایش سطوح VEGF و  $TGF-\beta$  می‌شوند. Angها مستقیماً در فرآیند آنژیوژنز نقش ندارند، بلکه باعث تثبیت و بی‌ثبات‌سازی عروق می‌شوند. فعالیت ورزشی تاثیر محسوس روی بیان Ang1 و Ang2 ندارد و بیشترین تغییرات در گیرنده‌های Ang2 یعنی Tie2 رخ می‌دهد. فعالیت ورزشی تاثیر چشمگیری بر سطوح MMP2 ندارد، اما موجب افزایش سطوح MMP9 می‌شود. همچنین سطوح MMP9 و MMP2 در آزمودنی‌های غیرفعال بالاتر از افراد فعال است. برعکس آنژیوستاتین، اندوستاتین، TSP1 و TIMP به‌عنوان مهم‌ترین فاکتورهای آنژیوستاتیک عمل می‌کنند. مطالعات کمی در زمینه بازدارنده‌های آنژیوژنیک انجام شده است و این فاکتورها مانعی برای رشد توده سرطانی یا تومور در بدن هستند. لذا پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده برای رسیدن به بهترین رویکرد تمرینی در جهت درمان بیماری‌ها اثر انواع مختلف تمرینات ورزشی روی بازدارنده‌های آنژیوژنیک مورد بررسی قرار گیرند.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از آقای دکتر سیدحسین ابطحی ایوری عضو هیات علمی گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی گناباد برای تحلیل بیوشیمیایی نتایج مقالات مختلف اعلام می‌دارند.

تاییدیه اخلاقی: در گزارش نتایج مقالات استفاده شده در مطالعه مروری حاضر اصول اخلاقی رعایت شده است و بدون هیچ سوگیری نتایج گزارش شده‌اند.

تعارض منافع: تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

سهم نویسندگان: حسین طاهری چادرنشین (نویسنده اول)، نگارنده مقاله/روشن‌شناس/پژوهشگر اصلی (۶۰٪)؛ کمال رنجبر (نویسنده دوم)، تحلیلگر آماری/نگارنده بحث (۳۰٪)؛ مریم نورشاهی (نویسنده سوم)، پژوهشگر کمکی (۱۰٪).

منابع مالی: مطالعه حاضر بدون حمایت مالی انجام شده است.

## منابع

- 1- Gavin TP, Stallings HW, Zwetsloot KA, Westerkamp LM, Ryan NA, Moore RA, et al. Lower capillary density but no difference in VEGF expression in obese vs. lean young skeletal muscle in humans. *J Appl Physiol.* 2004;98(1):315-21.
- 2- Brown MD. Exercise and coronary vascular remodeling in the healthy heart. *Exp Physiol.* 2003;88(5):645-58.
- 3- Roy S, Khanna S, Sen CK. Redox regulation of the VEGF signaling path and tissue vascularization: hydrogen peroxide, the common link between physical exercise and cutaneous wound healing. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(2):180-92.
- 4- Ushio-Fukai M, Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett.* 2008;266(1):37-52.
- 5- Zachary I, Glick G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res.* 2001;49(3):568-81.
- 6- Egginton S. Invited review: Activity-induced angiogenesis. *Pflugers Arch.* 2009; 457(5): 963-77.
- 7- Ferrara N, Smith TD. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.* 1997;18(1):4-25.
- 8- Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training?. *J Appl Physiol.*

- 2000;279(4):H1540-7.
- 41- Suhr F, Brixius K, de Marées M, Bölck B, Kleinöder H, Achtzehn S, et al. Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *J Appl Physiol*. 2007;103(2):474-83.
- 42- Mackey AL, Donnelly AE, Turpeenniemi-Hujanen T, Roper HP. Skeletal muscle collagen content in humans after high-force eccentric contractions. *J Appl Physiol*. 2004;97(1):197-203.
- 43- Urso ML, Pierce JR, Alemany JA, Harman EA, Nindl BC. Effects of exercise training on the matrix metalloproteinase response to acute exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2009;106(5):655-63.
- 44- Rullman E, Norrbom J, Stromberg A, Wagsater D, Rundqvist H, Haas T, et al. Endurance exercise activates matrix metalloproteinases in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2009;106(3):804-12.
- 45- Taheri Chadorneshin H, Nourshahi M, Ranjbar K. A comparison of angiogenic proteinases in active and non-active men in response to submaximal exercise. *Res Sport Sci*. 2011;3(10):143-58. [Persian]
- 46- Carmeli E, Moas M, Lennon S, Powers SK. High intensity exercise increases expression of matrix metalloproteinases in fast skeletal muscle fibers. *Exp Physiol*. 2005;90(4):613-9.
- 47- Koskinen SO, Heinemeier KM, Olesen JL, Langberg H, Kjaer M. Physical exercise can influence local levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in tendon-related connective tissue. *J Appl Physiol*. 2004;96(3):861-4.
- 48- Roberts CK, Won D, Pruthi S, Kurtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol*. 2006;100(5):1657-65.
- 49- Williamson JR, Hoffmann PL, Kohrt WM, Spina RJ, Coggan AR, Holloszy O. Endurance exercise training decreases capillary basement membrane width in older nondiabetic and diabetic adults. *J Appl Physiol*. 1996;80(3):747-53.
- 50- Ranjbar K, Nourshahi M, Gholamali M, Mirzaei S. The effects of gender on serum gelatinases (mmp-2 and mmp-9) at rest and in response to acute endurance exercise. *J Sport Biosci*. 2012;4(10):61-76. [Persian]
- 51- Rullman E, Rundqvist H, Wagsater D, Fischer H, Eriksson P, Sundberg CJ, et al. A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2007;102(6):2346-51.
- 52- O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, et al. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by Lewis lung carcinoma. *Cell*. 1994;79(2):315-28.
- 53- Drixler TA, Borel Rinkes IH, Ritchie ED, Treffers FW, van Vroonhoven TJ, Gebbink MF, et al. Angiostatin inhibits pathological but not physiological retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(13):3325-30.
- 54- O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*. 1997;88(2):277-85.
- 55- Ferreras M, Felbor U, Lenhard T, Olsen BR, Delaisse J. Generation and degradation of human endostatin proteins by various proteinases. *FEBS Lett*. 2012;173(1-3):6-12.
- 25- Gustafsson T, Kraus WE. Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Front Biosci*. 2001;6:D75-89.
- 26- Kawaguchi N, Toriyama K, Nicodemou-Lena E, Inou K, Torii S, Kitagawa Y. De novo adipogenesis in mice at the site of injection of basement membrane and basic fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(3):1062-6.
- 27- Lijnen RH. Angiogenesis and obesity. *Cardiovasc Res*. 2008;78(2):286-93.
- 28- Roca J, Gavin TP, Jordan M, Siafakas N, Wagner H, Benoit H, et al. Angiogenic growth factor mRNA responses to passive and contraction-induced hyperperfusion in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 1998;85(3):1142-9.
- 29- Gavin TP, Spector DA, Wagner H, Breen EC, Wagner PD. Nitric oxide synthase inhibition attenuates the skeletal muscle VEGF mRNA response to exercise. *J Appl Physiol*. 2000;88(4):1192-8.
- 30- Gustafsson T, Puntschart A, Kaijser L, Jansson E, Sundberg CJ. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999;276(2 Pt 2):H679-85.
- 31- Olfert IM, Breen EC, Mathieu-Costello O, Wagner PD. Skeletal muscle capillarity and angiogenic mRNA levels after exercise training in normoxia and chronic hypoxia. *J Appl Physiol*. 2001;91(3):1176-84.
- 32- Czarkowska-Paczek B, Bartłomieńczyk I, Przybylski J. The serum levels of growth factors: PDGF, TGF-BETA and VEGF are increased after strenuous physical exercise. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(2):189-97.
- 33- Timmons JA, Jansson E, Fischer H, Gustafsson T, Greenhaff PL, Riddin J, et al. Modulation of physiological matrix genes reflects the magnitude of physiological adaptation to aerobic exercise training in humans. *BMC Biol*. 2005;3:19.
- 34- Ranjbar K, Rahmani-Nia F, Shahabpour E. Aerobic training and l-arginine supplementation promotes rat heart and hindleg muscles arteriogenesis after myocardial infarction. *J Physiol Biochem*. 2016;72(3):393-404.
- 35- Metheny-Barlow LJ, Lu Yuan Li. The enigmatic role of angiotensin-1 in tumor angiogenesis. *Cell Res*. 2003;13(5):309-17.
- 36- Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, Partanen J, Taipale J, Petrova TV, et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol*. 2004;5(1):74-80.
- 37- Gavin TP, Drew JL, Kubik CJ, Pofah WE, Hickner RC. Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007;191(2):139-46.
- 38- Gustafsson T, Rundqvist H, Norrbom J, Rullman E, Jansson E, Sundberg CJ. The influence of physical training on the angiotensin and VEGF-A systems in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2007;103(3):1012-20.
- 39- van Hinsbergh VW, Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead. *Cardiovasc Res*. 2008;78(2):203-12.
- 40- Haas TL, Milkiewicz M, Davis SJ, Zhou AL, Egginton S, Brown MD, et al. Matrix metalloproteinase activity is required for activity induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.

- angiogenic growth factors in skeletal muscle and in capillaries of healthy and diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2008;7:13.
- 64- Olfert IM, Breen EC, Gavin TP, Wagner PD. Temporal thrombospondin-1 mRNA response in skeletal muscle exposed to acute and chronic exercise. *Growth Factors.* 2006;24(4):253-9.
- 65- Hoier B, Nordsborg N, Andersen S, Jensen L, Nybo L, Bangsbo J, et al. Pro- and anti-angiogenic factors in human skeletal muscle in response to acute exercise and training. *J Physiol.* 2012; 590(3):595-606.
- 66- Rege TA, Fears CY, Gladson CL. Endogenous inhibitors of angiogenesis in malignant gliomas: Nature's antiangiogenic therapy. *Neuro Oncol.* 2005;7(2):106-21.
- 67- Hajitou A, Sounni NE, Devy L, Grignet-Debrus C, Lewalle JM, Li H, et al. Down-regulation of vascular endothelial growth factor by tissue inhibitor of metalloproteinase-2: Effect on in vivo mammary tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res.* 2001;61(8):3450.
- 68- Koskinen SOA, Höyhty M, Turpeenniemi-Hujanen T, Martikkala V, Mäkinen TT, Oksa J, et al. Serum concentrations of collagen degrading enzymes and their inhibitors after downhill running. *Scand J Med Sci Sports.* 2001;11(1):9-15.
- 69- Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Kapelouzou A, Moustardas P, Katsimpoulas M, Giagini A, et al. Effects of exercise training on the severity and composition of atherosclerotic plaque in apoe-deficient mice. *J Vasc Res.* 2011;48(4):347-56.
- 70- Kwak HB, Kim JH, Joshi K, Yeh A, Martinez DA, Lawler JM. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. *FASEB J.* 2011;25(3):1106-17.
- 2000;486(3):247-51.
- 56- 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.
- 57- Gu JW, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair TH. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. *BMC Physiol.* 2004;4:2.
- 58- 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. *Br J Sports Med.* 2008;42(2):126-9.
- 59- 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.
- 60- 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. [Persian]
- 61- Rodriguez-Manzaneque JC, Lane TF, Ortega MA, Hynes RO, Lawler J, Iruela-Arispe ML. Thrombospondin-1 suppresses spontaneous tumor growth and inhibits activation of matrix metalloproteinase-9 and mobilization of vascular endothelial growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(22):12485-90.
- 62- Malek MH, Olfert IM. Global deletion of thrombospondin-1 increases cardiac and skeletal muscle capillarity and exercise capacity in mice. *Exp Physiol.* 2009;94(6):749-60.
- 63- Kivelä R, Silvennoinen M, Lehti M, Jalava S, Vihko V, Kainulainen H. Exercise-induced expression of