پژوهش در علوم ورزشی شماره ۱۰، تابستان ۱۳۹۰، صص ۱۵۸-۱۴۳

مقایسهٔ پروتئازهای آنژیوژنیکی مردان فعال و غیرفعال، متعاقب فعالیت ورزشی زیربیشینه

حسین طاهری چادرنشین[۱]، دکتر مریم نورشاهی[۲]، کمال رنجبر[۳]

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۷/۱۸ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۱۲/۱۷

چکیده

هدف تحقیق حاضر، مقایسهٔ متالوپروتئینازهای سرمی (MMPs) مردان فعال و غیرفعال در پاسخ به یک وهله فعالیت زیربیشینه بود. بدین منظور ۸ مرد فعال (میانگین ± انحراف معیار: حداکثر اکسیژن مصرفی ۱/۶±۴۳ $ml.kg^{-1}.min^{-1}$) و ۸ مرد غیرفعال (میانگین ± انحراف معیار: حداکثر اکسیژن مصرفی ۱/۴±۳۱ $ml.kg^{-1}.min^{-1}$) فعالیت زیربیشینه را با ۵۰ درصد VO_2max انجام دادند. نمونه‌های‌خونی قبل، بلافاصله و ۲ ساعت بعد از اجرا گرفته شدند. داده‌ها با استفاده از اندازه‌های تکراری و آنوای دوطرفه بررسی شدند. فعالیت زیربیشینه، سطوح ۲-MMP سرمی در گروه فعال (P= ۰/۱۱۹) و غیرفعال (P= ۰/۱۷۵) را به‌طور معنی‌داری تغییر نداد، اما موجب افزایش معنی‌دار ۹-MMP سرمی بلافاصله (P= ۰/۰۰۱) و ۲ ساعت بعد از فعالیت (P= ۰/۰۰۰) در گروه فعال و بلافاصله (P= ۰/۰۰۹) و ۲ ساعت بعد از فعالیت (P= ۰/۰۰۳) در گروه غیرفعال شد. باوجود این، نتایج نشان داد که تفاوتی معنی‌دار بین ۲-MMP (۰/۷۱۱ =P) و ۹-MMP سرمی (P= ۰/۴۲۳) بین دو گروه فعال و غیرفعال در هیچ یک از مراحل زمانی وجود ندارد. به‌طور کلی به نظر می‌رسد که پاسخ متالوپروتئینازهای آنژیوژنیکی به یک وهله فعالیت زیربیشینه در مردان فعال و غیرفعال مشابه باشد.

کلیدواژه‌های فارسی: آنژیوژنز، متالوپروتئیناز ماتریکس (MMPs)، فعالیت ورزشی زیربیشینه.

۱و ۳. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش دانشگاه شهید بهشتی (۱. نویسندهٔ مسئول) Email: kh.taheri_62@yahoo.com
Email: kamal_ranjbar2008@yahoo.com
۲. دانشیار دانشگاه شهید بهشتی Email: m-nourshahi@sbu.ac.ir

مقدمه

تمرینات ورزشی موجب سازگاری‌های فیزیولوژیکی و ساختاریِ عمده‌ای در بدن می‌شوند (۲، ۱) که از آن به‌عنوان رویکردی مهم در پیشگیری و درمان انواع بیماری‌ها یاد می‌شود. مطالعات کلینیکی زیادی نشان داده‌اند که میزان بیماری و مرگ در بین افرادی که از لحاظ جسمانی فعال هستند در مقایسه با افراد کم‌تحرک کمتر است (۳). یکی از مهم‌ترین سازگاری‌ها، افزایش تعداد مویرگ‌های خونی (آنژیوژنز)[1] در سطح عضلهٔ اسکلتی، عضلهٔ قلبی و مغز است (۴).

آنژیوژنز به معنی تشکیل یک مویرگ از مویرگ قبلی است (۶، ۵). فرآیند آنژیوژنز به دو صورت جوانه زدن رگی و دو نیمه شدن رگِ تکامل‌یافته انجام می‌گیرد (۷، ۳). تشکیل جوانه و دو نیمه شدن مویرگی نیازمند تجزیهٔ ماتریکس خارج سلولی و تجزیهٔ پروتئین‌های غشاء پایهٔ مویرگی است (۸). متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMP)[2] نقش کاتالیکی مهمی در این فرآیند بازی می‌کنند (۹). متالوپروتئینازهای ماتریکس، اندوپپتیدازهایی از خانوادهٔ بزرگ آنزیم‌های پروتئازی هستند که به‌دلیل برخورداری از ضوابط پروتئولیتیکی، در تنظیم چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های آندوتلیال و متعاقباً تشکیل مویرگ‌های جدید نقشی مهم دارند (۱۰، ۷). در این راستا، هاس و همکاران (۲۰۰۰) نشان دادند که بازداری متالوپروتئینازهای ماتریکس موجب کاهش رشد مویرگ‌های جدید و بازداری تخریب غشای پایهٔ عروق مویرگی می‌شود (۸). همچنین متالوپروتئینازهای ماتریکس که به داخل جریان خون می‌ریزند موجب ترشح فاکتورهای رشدی و سایتوکاین‌های درگیر در فرآیند آنژیوژنز از ذخایر خود و فعال‌سازی آن‌ها می‌شوند (۱۱، ۲، ۱). متالوپروتئینازهای ماتریکس انواع مختلفی دارند و سوبستراهای ویژه‌ای را فعال می‌کنند (۵). در بین متالوپروتئینازها MMP-۹ و MMP-۲ بالاترین فعالیت کاتابولیکی ـ آنژیوژنیکی را دارند (۱۲). سوهر و همکاران[3] (۲۰۰۷) تغییر در سطوح MMP سرمی را ناشی از از بیان MMP در سلول‌های عضلهٔ اسکلتی و سلول‌های آندوتلیال دانستند (۲). همچنین رولمن و همکاران[4] (۲۰۰۷) بیان داشتند که متعاقب فعالیت ورزشی، سطوح پروتئین MMP متناسب با افزایش سطوح mRNAMMP بافتی افزایش می‌یابد (۵). از طرفی، مکی و همکاران[5] (۲۰۰۴) بیان داشتند که تغییر در سطوح MMP های جریان خون بیان‌گر تغییر در سطح بافتی آن‌ها

---

1 . Angiogenesis
2 . Matrix metalloproteinase (MMP)
3 . Suhr et al
4 . Rullman et al
5 . Mackey et al

است (۱۳). بنابراین، در این تحقیق سطوح MMP سرمی که برآوردی غیرمستقیم از فعالیت کاتابولیکی آن‌ها است (۶) بررسی شد. MMP-۲ و MMP-۹ هر دو پروتئین‌های یکسانی را تجزیه می‌کنند، اما از نظر الگوی فعال شدن و نحوهٔ بیان ژنی در پاسخ به محرک‌های ورزشی با هم متفاوت هستند (۱).

در همین رابطه، سوهر و همکاران (۲۰۰۷) در تحقیقی روی ورزشکاران دوچرخه‌سوار (با VO_2max برابر ۵۴/۷ در شرایط نرمال و ۵۰/۹ در شرایط هایپوکسی) با فعالیت ورزشی در دو شرایط نرمال و هایپوکسی (۱۰ اینتروال ۳ دقیقه‌ای با ۸۰ تا ۸۵ درصد VO_2max - برای دو مرتبه) متوجه شدند که MMP-۹ بعد از اجرا افزایش، اما در شرایط هایپوکسی تا دو برابر افزایش یافت (۲). همچنین، رولمن و همکاران (۲۰۰۷) در یک تحقیق وامانده‌ساز (۲۰ دقیقه در ۵۰ درصد VO_2max ، ۴۰ دقیقه در ۶۵ درصد VO_2max و ۵ دقیقه تا واماندگی) متوجه افزایش سطوح پروتئین MMP-۹، بلافاصله و ۲ ساعت بعد از اجرا در آزمودنی‌های فعال شدند، اما سطوح پروتئین MMP-۲ در هیچ یک از جایگاه‌های زمانی معنی‌دار نبود (۵). باوجود این، یورسو و همکاران[1] (۲۰۰۹) بیان داشتند که سطوح MMP-۲ و MMP-۹ سرمی بعد از یک آزمون تمرین مقاومتی حاد (ARET)[2] (۶ ست ۱۰ تکرار بیشینه اسکات و ۲ دقیقه استراحت بین آن‌ها) در افراد فعال تغییری معنی‌دار نداشت (۱). کوسکین و همکاران[3] در دو تحقیق مجزا (۲۰۰۱ و ۲۰۰۴) افزایش در سطوح MMP-۹ و MMP-۲ را به ترتیب، متعاقب دویدن در سربالایی (۱ ساعت دویدن در شیب ثابت ۳ درصد و با سرعت ۱۲ کیلومتر در ساعت) در تاندون آشیل و دویدن در سراشیبی (۱۳۰ دقیقه در سرعت ۱۷ متر در دقیقه در شیب ۱۳/۵روی تردمیل) در قسمت‌هایی از عضلات (عضلهٔ چهارسر رت) که بیشترین آسیب عضلانی را متحمل شده بودند گزارش کردند (۱۵، ۱۴). کارملی و همکاران[4] (۲۰۰۵) در بررسی اثر شدت تمرین روی بیان متالوپروتئینازها نشان دادند که دو هفته تمرین رت روی تردمیل در شدت پایین (۵۰ درصد VO_2max برای ۵۰ دقیقه در روز) mRNAMMP-۲ را تغییر نمی‌دهد، اما تمرین با شدت بالاتر (۷۰ درصد VO_2max برای ۵۰ دقیقه در روز) موجب افزایش MMP-۲ در عضلات با تارهای نوع دو (چهارسر سطحی و دوقلو) شد (۱۶). در رابطه با اثر ورزش روی بیان MMPها در افراد با شرایط پاتولوژیکی، روزتی و همکاران[5] (۲۰۰۹) با ۱۲ هفته تمرین

1 . Urso et al
2 . Acute resistance exercise test (ARET)
3 . Koskinen et al
4 . Carmeli et al
5 . Rosety et al

هوازی (۳ روز در هفته /۲۰ تا ۳۵ دقیقه در ۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان پیک در هر جلسه - هر ۳ هفته ۵ دقیقه به زمان و ۵ درصد به شدت تمرین افزوده می‌شد) در زنان مبتلا به سندرم متابولیکی و رابرتز و همکاران[1] (۲۰۰۶) با سه هفته تمرین هوازی (۴۵ تا ۶۰ دقیقه روزانه در ۷۰ تا ۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه) در مردان چاق مبتلا به سندرم متابولیکی، کاهش سطوح MMP-۹ سرمی پایهٔ این بیماران را گزارش کردند (۱۸، ۱۷).

آنژیوژنز فرآیندی است که در مجموعه‌ای از شرایط پاتولوژیکی مانند سرطان، آرترواسکلروز، دیابت و شرایط فیزیولوژیکی مانند ورزش‌کردن در بخش‌های مختلف بدن مانند عضلهٔ اسکلتی، قلب و مغز صورت می‌گیرد. متالوپروتئینازهای ماتریکس با تجزیهٔ پروتئین‌های غشای پایهٔ مویرگی موجب تشکیل عروق جدید در این نواحی می‌شوند (۷، ۴). آنژیوژنز از یک سو موجب افزایش اکسیژن‌رسانی به سطح عضلهٔ اسکلتی می‌شود و زمینهٔ اجرای کارآمد را فراهم می‌سازد (۳) و از سوی دیگر موجب کاهش بروز سکتهٔ قلبی و سکتهٔ مغزی و کاهش پرفشار خونی می‌شود (۴). بنابراین درک صحیح پاسخ پروتئازهای آنژیوژنیکی به یک فعالیت ورزشیِ مشخص، به ما در طراحی و توصیهٔ بهتر برنامه‌های تمرینی به‌منظور بهره‌مندی از فرآیند آنژیوژنز کمک خواهد کرد. از طرفی، پاسخ MMPهای سرمی افراد فعال و غیرفعال متعاقب فعالیت ورزشی در جهت توصیهٔ تمرینی برای ارتقای سلامت (کاهش سکته قلبی و مغزی) و بهبود عملکرد ورزشی (افزایش عروقی شدن عضله اسکلتی) برای ما مشخص نیست. از این رو، در این تحقیق میزان MMP-۲ و MMP-۹ سرمی افراد فعال و غیرفعال در پاسخ به فعالیت زیربیشینه بررسی و مقایسه شد.

روش‌شناسی پژوهش

آزمودنی‌ها: دانشجویان مرد دانشگاه شهید بهشتی داوطلبانه در این تحقیق شرکت و پرسش-نامهٔ فعالیت بدنی بک[2] و پرسش‌نامهٔ سلامت عمومی را کامل کردند. در مرحلهٔ بعد، آزمودنی-های فعال (حداقل ۶ ماه فعالیت منظم داشته و هر هفته حداقل ۳ جلسه فعالیت فیزیکی) و غیرفعال (در ۶ ماه گذشته فعالیت ورزشی منظم نداشته‌اند) از بین داوطلبان مشخص شدند (۱). در خاتمه از میان داوطلبان فعال ۸ نفر و از بین داوطلبان غیرفعال ۸ نفر به‌صورت تصادفی ساده انتخاب شدند. آزمودنی‌های فعال در فعالیت‌هایی مانند کوهنوردی، دوچرخه‌سواری، شنا، تکواندو و فوتبال مشارکت داشتند. سابقهٔ پزشکی آزمودنی‌ها و مصرف سیگار توسط پرسش‌نامهٔ

1 . Roberts et al
2 . Baeck Questionnaire of Habitual Activity

سلامت عمومی بررسی شد که توسط محققان طراحی شده بود. چنانچه خودِ آزمودنی‌ها یا فامیل درجه اول (پدر، مادر، برادر، خواهر) آنها به نوعی به هرگونه بیماری قلبی- عروقی، بیماری آترواسکلروز، هایپرلیپیدمی، پرفشارخونی، دیابت و سرطان مبتلا بودند (۱۹، ۳، ۶) از آزمون کنار گذاشته می‌شدند که در این زمینه ۷ نفر از داوطلبان به‌علت مشکلات پزشکی حذف شدند. آزمودنی‌ها پس از توضیحات اولیه در خصوص هدف، نحوهٔ اجرای آزمون و خطرات احتمالی، رضایت‌نامه را تکمیل کردند. در جدول ۱ ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها ارائه شده است.

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های آنتروپومتریکی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها

	سن (سال)	قد (سانتی متر)	وزن (کیلوگرم)	BMI (Kg/m^2)	VO_2max ($ml.kg^{-1}.min^{-1}$)
گروه غیرفعال	۲۳±۲/۶	۱۷۵±۷/۸	۷۸±۹/۸	۲۵±۱/۸	۳۱±۱/۴
گروه فعال	۲۲±۱/۸	۱۷۵±۴/۶	۶۹±۹/۷	۲۲±۲/۰	۴۳±۱/۶

BMI: شاخص تودهٔ بدنی VO_2max: حداکثر اکسیژن مصرفی

روش جرا: این تحقیق در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. در مرحلهٔ اول از آزمودنی‌ها تست VO_2max گرفته شد. بعد از ۵ روز از آزمون تعیین VO_2max، آزمودنی‌ها پروتکل ورزشی زیربیشینه را انجام دادند. پروتکل ورزشی زیربیشینه شامل یک ساعت رکاب‌زدن با ۵۰ درصد VO_2max روی دوچرخه کارسنج مونارک[1] (ساخت سوئد) بود (۳). دلیل استفاده از شدت ۵۰ درصد این بود که آزمودنی‌های غیرفعال بتوانند یک ساعت مداوم رکاب بزنند و از طرفی کراس و همکاران[2] (۲۰۰۴) از همین پروتکل برای بررسی پاسخ سایر فاکتورهای رشدی بین افراد فعال و غیرفعال استفاده کرده‌اند (۳). در این زمینه، قبل از اجرای پروتکل ورزشی زیربیشینه، یک آزمودنی فعال و یک آزمودنی غیرفعال به‌صورت تصادفی از گروه‌های خود انتخاب شدند و تست آزمایشی را انجام دادند و تعدیلات لازم از لحاظ شدت در پروتکل تمرینی صورت گرفت. آزمودنی‌ها در حین اجرای زیربیشینه، ماسک مربوط به دستگاه گاز آنالیزور (ساخت آلمان) را بسته بودند و بر اساس تجزیه و تحلیل گازهای تنفسی، شدت تمرین در ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی حفظ می‌شد. از آزمودنی‌ها درخواست شد که در فاصلهٔ زمانی ۲ ساعت بعد از اجرای زیربیشینه از انجام هرگونه فعالیت ورزشی خوداری کنند. همچنین از آزمودنی‌ها درخواست شد که ۴۸ ساعت قبل از آزمون تعیین VO_2max و

1 . Monark
2 . Kraus et al

اجرای زیربیشینه از انجام فعالیت ورزشی حاد خوداری کنند. آزمون تعیین VO_2max و اجرای زیربیشینه بین ساعت ۱۰ تا ۱۲ قبل از ظهر انجام شدند. آزمودنی‌ها صبحانه‌ای یکسان (حدود ۶۰۰ کیلوکالری برای فرد ۶۰ کیلوگرمی- ۱۰ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) را که برای آن‌ها تدارک دیده شده بود را در ساعت ۷:۳۰ صبح مصرف کردند. این صبحانه شامل تخم مرغ، شیر، کره و نان بود. نمونه‌های خونی در سه مرحلهٔ زمانی قبل، بلافاصله و ۲ ساعت بعد از اجرای زیربیشینه در حالت نشسته از سیاهرگ آنتی‌کوبیتال آزمودنی‌ها گرفته شدند. مشخص شده است که اوج تغییرات سایر فاکتورهای آنژیوژنیکی ۲ ساعت بعد از فعالیت ورزشی است (۵، ۳، ۲)، به همین دلیل خون‌گیری ۲ ساعت بعد از اجرا انجام شد. نمونه‌های خونی برای جداسازی سرم و اندازه‌گیری MMP-۲ و MMP-۹ سرمی به پژوهشکدهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی انتقال داده شدند. در نمونهٔ سرمی احتمال تداخل عامل ضدانعقاد (هپارین و سیترات (۳)) روی فاکتور مورد اندازه‌گیری وجود ندارد (در تهیهٔ سرم برخلاف پلاسما به مادهٔ ضد انعقاد لازم نیست) لذا برای سنجش MMP که در سرم و پلاسما اندازه‌گیری آن ممکن است، نمونه‌گیری سرمی ارجح است. سرم جداشده در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد. برای سانتریفیوژ کردن خون از دستگاه اپندورف[1] (ساخت آلمان) به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌های مربوط به MMP-۲ و MMP-۹ از کیت الیزا ساخت چین (شرکت لایف ساینس ایالات متحده-چین[2]) استفاده شد. ضریب تغییرات MMP-۲ و MMP-۹ به ترتیب ۷/۲ درصد و ۵/۹ درصد بود. همچنین حساسیت MMP-۲ و MMP-۹ به ترتیب برابر ۰/۰۳۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ۰/۰۴۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود.

اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی: حداکثر اکسیژن مصرفی توسط دوچرخهٔ کارسنج مونارک و دستگاه گاز آنالیزور کورتکس[3] اندازه‌گیری شد. تست VO_2max با پنج دقیقه گرم کردن بدون بار برای گروه غیرفعال و پنج دقیقه گرم کردن در ۷۵ وات برای گروه فعال شروع شد. بعد از گرم کردن، بارکار هر دقیقه ۲۵ وات اضافه شد و آزمودنی‌ها تا رسیدن به حالت واماندگی مداوم رکاب زدند. آزمودنی‌ها برای رسیدن به حداکثر تلاش اجرایی به صورت کلامی تشویق شدند. ضوابط رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی عبارتند بودند از: ضربان قلب بالای ۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه (سن - ۲۲۰)، نسبت تبادل تنفسی بالای ۱/۱ و به فلات رسیدن

1 . Ependourffe
2 . USCN Life Science Institute
3 . Cortex

اکسیژن مصرفی علی‌رغم افزایش شدت تمرین (۳). رسیدن به ۲ معیار از ۳ معیار فوق برای متوقف کردن پروتکل کافی بود. تست فوق مدل تعدیل‌شدهٔ به‌کار رفته در تحقیق کراس و همکاران (۲۰۰۷) است که بعد از تست آزمایشی روی یکی از آزمودنی‌ها تعدیلات لازم از لحاظ سختی و شدت اجرا در آن به عمل آمد.

تجزیه و تحلیل آماری: برای تجزیه وتحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۱۶ استفاده شد. در این تحقیق از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف[1] برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. مشخص شد که داده‌های تحقیق نرمال هستند. بنابراین از آزمون t مستقل برای آزمون معنی‌داری تفاوت BMI و VO_2max بین دو گروه، و برای آزمون معنی‌داری تغییرات سطوح ۲-MMP و ۹-MMP سرمی از تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری استفاده شد. برای آزمون معنی‌داری تفاوت بین سطوح ۲-MMP سرمی گروه فعال و غیرفعال و همچنین ۹-MMP سرمی، از تحلیل واریانس مکرر با عامل بین گروهی استفاده شد. از آزمون تعقیبی بونفرونی برای مقایسهٔ زوج‌ها استفاده شد. همچنین از همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین ۲-MMP و ۹-MMP با BMI و VO_2max استفاده شد. سطح معنی‌داری $P \leq ۰/۰۵$ تعیین شده بود. داده‌ها به صورت (انحراف معیار ± میانگین) گزارش شده‌اند.

یافته‌های پژوهش

تفاوتی معنی‌دار بین BMI ($t_{۱۴}=۳/۰۲۴$ ،P= ۰/۰۰۹) و VO_2max ($t_{۱۴}=۱۵/۵۱۰$ ،P= ۰/۰۰۰) دو گروه وجود دارد. نتایج تحقیق نشان داد که یک جلسه فعالیت زیربیشینه تغییری معنی‌دار در سطوح ۲-MMP سرمی در هیچ‌یک از وهله‌های زمانی در گروه فعال (P= ۰/۱۷۵ ،۱/۹۸۱ = $F_{۲و۱۴}$) و غیرفعال (P= ۰/۱۱۹ ،۲/۴۹۳ =$F_{۲و۱۴}$) موجب نمی‌شود (جدول ۲). باوجود این، مشخص شد که سطوح ۲-MMP سرمی بلافاصله بعد از اجرا در گروه فعال (۲۱ درصد) و گروه غیرفعال (۱۷ درصد) به‌طور جزئی کاهش می‌یابد (جدول ۲). برعکس، نتایج نشان داد که یک جلسه فعالیت زیربیشینه موجب افزایش معنی‌دار سطوح ۹-MMP سرمی بلافاصله (۰/۰۰۱ =P) و دو ساعت بعد از اجرا (P= ۰/۰۰۰) در گروه فعال (۴۱/۰۱۷ =$F_{۲و۱۴}$) و بلافاصله (۰/۰۰۹ =P) و دو ساعت بعد از اجرا (P= ۰/۰۰۳) در گروه غیرفعال (۲۲/۹۹۴ =$F_{۲و۱۴}$) می‌شود (جدول ۲). با وجود این، تفاوتی معنی‌دار بین سطوح ۲-MMP سرمی (P= ۰/۷۵۹ ،۰/۲۷۸ =$F_{۲و۲۸}$) و ۹-MMP (P= ۰/۴۲۳ ،۰/۶۸۱ =$F_{۲و۲۸}$) سرمی بین دو گروه فعال و غیرفعال در هیچ‌یک از وهله‌های زمانی وجود ندارد (جدول ۲). همچنین میانگین داده‌های ۲-MMP دو ساعت بعد از

1 . Kolmogrov-Smirnov

اجرای گروه غیرفعال و همچنین میانگین داده‌های MMP-۹ گروه غیرفعال در سه وهلهٔ زمانی مختلف نسبت به گروه فعال به‌طور جزئی بالاتر است (جدول ۲). نتایج نشان دادند که رابطه‌ای معنی‌دار بین BMI و VO_2max با MMP-۲ و MMP-۹ در هیچ‌یک از وهله‌های زمانی در دو گروه فعال و غیرفعال وجود ندارد ($P > ۰/۰۵$) (جدول ۳).

جدول ۲. پاسخ MMP-۲ و MMP-۹ سرمی به یک جلسه فعالیت زیربیشینه در دو گروه فعال و غیرفعال

		سطوح پایه‌ای	بلافاصله بعد اجرا	۲ ساعت بعد اجرا
گروه فعال	MMP-۲ (ng/ml)	۹۰/۸۰ ± ۱۰/۸۰	۷۱/۷۵ ± ۱۱/۱۷	۱۰۰/۶۶ ± ۱۰/۵۸
	MMP-۹ (ng/ml)	۲۸۲/۶۶ ± ۱۰۰/۲۵	٭۵۶۵/۴۶ ± ۱۱۰/۰۸	٭۵۸۶/۰۰ ± ۹۵/۲۲
گروه غیرفعال	MMP-۲ (ng/ml)	۸۸/۸۷ ± ۸/۷۳	۷۳/۰۰ ± ۱۲/۳۵	۱۱۶/۷۰ ± ۱۴/۷۱
	MMP-۹ (ng/ml)	۳۶۲/۵۰ ± ۹۰/۴۰	٭ ۵۸۷/۷۰ ± ۱۰۰/۶۳	٭ ۶۱۲/۳۰ ± ۸۳/۶۴

٭ نشانهٔ تفاوتی معنی‌دار نسبت به سطح پایه در هر گروه فعال و غیرفعال

جدول ۳. رابطه بین BMI و VO_2max با MMP-۲ و MMP-۹ در دو گروه فعال و غیرفعال در ۳ وهلهٔ زمانی مختلف

			MMP-۲ پایه (ng/ml)	MMP-۲ بلافاصله (ng/ml)	MMP-۲ دو ساعت (ng/ml)	MMP-۹ پایه (ng/ml)	MMP-۹ بلافاصله (ng/ml)	MMP-۹ دو ساعت (ng/ml)
گروه فعال	BMI (Kg/m^2)	r	۰/۰۸۵	-۰/۳۵۶	۰/۱۷۰	۰/۱۱۴	۰/۲۸۷	۰/۳۱۲
		p	۰/۸۴۲	۰/۳۸۹	۰/۶۸۷	۰/۶۸۸	۰/۴۹۱	۰/۴۵۱
	VO_2max ($ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	r	۰/۳۱۰	-۰/۱۰۳	۰/۵۳۹	۰/۳۹۴	۰/۵۸۷	۰/۵۱۳
		p	۰/۴۵۵	۰/۸۰۹	۰/۱۶۸	۰/۳۳۳	۰/۱۲۶	۰/۱۹۳
گروه غیرفعال	BMI (Kg/m^2)	r	۰/۳۹۸	۰/۰۸۱	۰/۳۸۳	۰/۴۵۰	۰/۳۰۸	۰/۴۶۴
		p	۰/۳۲۸	۰/۸۴۹	۰/۳۴۹	۰/۲۶۳	۰/۴۵۹	۰/۲۴۶
	VO_2max ($ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	r	۰/۱۹۵	۰/۰۱۵	۰/۱۵۰	۰/۲۲۲	۰/۰۸۷	۰/۱۶۷
		p	۰/۶۴۵	۰/۹۷۱	۰/۷۲۲	۰/۵۹۸	۰/۸۳۷	۰/۶۹۲

بحث و نتیجه‌گیری

یک جلسه فعالیت زیربیشینه موجب تغییری معنی‌دار در سطوح MMP-۲ سرمی در هیچ‌یک از وهله‌های زمانی در گروه فعال و غیرفعال نمی‌شود. نتایج این تحقیق با تحقیق یورسو و همکاران (۲۰۰۹) که بعد از یک تست تمرین مقاومتی حاد (ARET) تغییری معنی‌دار را سطوح MMP-۲ سرمی مشاهده نکردند و با تحقیق تابجی و همکاران[1] (۲۰۰۵) که متعاقب تست کوتاه‌مدت بروس تغییری را در سطوح MMP-۲ گزارش نکردند هم‌سو و موافق است (۱۹، ۱). از طرفی، نتایج این تحقیق با یافته‌های تحقیق رولمن و همکاران (۲۰۰۹)، کارملی و همکاران (۲۰۰۵) و میلکی ویسز و همکاران[2] (۲۰۰۵) (۲۰، ۱۶، ۱۲) هم‌سو نیست. دلیل هم‌سو نبودن نتایج با تحقیق رولمن و همکاران (۲۰۰۹) این است که از یک پروتکل ۵ هفته‌ای تمرین ورزشی (۴۵ دقیقه در روز) استفاده کردند و افزایش mRNAMMP-۲ عضلهٔ اسکلتی را بعد از روز دهم گزارش کردند. از این رو، می‌توان نتیجه گرفت که MMP-۲ ممکن است در مراحل بعد عروقی یعنی مراحل تثبیت و بلوغ مویرگی مشارکت می‌کند (۲). کارملی و همکاران (۲۰۰۵) عنوان داشتند که با افزایش شدت تمرین عمدتاً عضلات با تارهای نوع ۲ یا به‌عبارتی تارهای تند انقباض موجب افزایش mRNA و پروتئین MMP-۲ می‌شوند و در شدت‌های پایین تغییری در سطوح MMP-۲ صورت نمی‌گیرد (۱۶). بنابراین، عدم تغییر معنی‌دار در سطوح MMP-۲ سرمی در مطالعهٔ حاضر ممکن است به‌دلیل مشارکت پایین تارهای تند انقباض باشد. دلیل مخالفت با تحقیق میلکی ویسز و همکاران (۲۰۰۵) در نوع محرک بکار رفته برای بیان MMP-۲ است زیرا میلکی و یسز اثر کشش مکانیکی را روی بیان MMP-۲ در سلول‌های آندوتلیال مویرگی بررسی کردند و متوجه افزایش mRNA و پروتئین MMP-۲ در سلول‌های آندوتلیال مویرگی شدند. به نظر می‌رسد که کشش مستقیماً روی سلول‌های آندوتلیال عمل می‌کند زیرا سلول‌های آندوتلیال از طریق گیرنده‌های اینتگرینی قادر به احساس استرین‌ها هستند و از طریق فعالسازی مسیرهای کینازی و تغییر در بیان ژنی پاسخ می‌دهند (۲۲، ۲۱، ۹).

رولمن و همکاران (۲۰۰۷) در تحقیق خود نشان دادند که در شرایط نرمال بین فاکتورهای درگیر در آنژیوژنز و فاکتورهایی که آنژیوژنز را مانع می‌شوند (فاکتورهای آنژیوستاتیکی) تعادل برقرار است، اما در حین فعالیت ورزشی این تعادل به سمت فاکتورهای آنژیوستاتیکی تغییر می‌یابد. این محققان نشان دادند که بعد از یک جلسه فعالیت ورزشی، میزان فاکتورهای آنژیوستاتیکی بلافاصله بعد از ورزش ۱/۵ تا ۲/۶ برابر افزایش می‌یابد (۵). همان‌طور که در این

1 . Tayebjee et al
2 . Milkiewicz et al

تحقیق نشان داده شد سطوح MMP-۲ سرمی بلافاصله بعد از اجرا در گروه فعال و گروه غیرفعال به‌طور جزئی کاهش می‌یابد (جدول ۲). بنابراین، مکانیسم عمده‌ای که به نظر می‌رسد موجب کاهش سطوح MMP-۲ بلافاصله بعد از تمرین ورزشی شود، افزایش بازدارنده‌های آنژیوژنیکی است هرچند که در این تحقیق این بازدارنده‌های آنژیوژنزی اندازه‌گیری نشدند.

به‌طور کلی، محقق معتقد است که عدم تغییر معنی‌دار در سطوح MMP-۲ سرمی تحقیق حاضر به‌دلیل تفاوت در شدت تمرین ورزشی (۲۳، ۱۶)، مشارکت نداشتن MMP-۲ در مراحل اولیهٔ تشکیل مویرگ‌های جدید (۲)، تفاوت در نوع محرک تمرینی (۲۰) و افزایش فاکتورهای بازدارندهٔ آنژیوژنزی (۵) باشد.

برعکس، یک جلسه فعالیت زیربیشینه موجب افزایش معنی‌دار MMP-۹ سرمی گروه فعال و غیرفعال می‌شود. نتایج این تحقیق با تحقیق رولمن و همکاران (۲۰۰۷)، کوسکین و همکاران (۲۰۰۴) و سوهر و همکاران (۲۰۰۷) هم‌سو و موافق است (۱۴، ۵، ۲). رولمن و همکاران (۲۰۰۷) در تحقیق خود بیان داشتند که تغییرات mRNAMMP-۹ بلافاصله بعد از اجرا معنی-دار نشد، اما پروتئین MMP-۹ عضلهٔ اسکلتی بلافاصله بعد از تمرین افزایش می‌یابد. بنابراین، این افزایش ناشی از عوامل غیر رونویسی است و به نظر می‌رسد که پلاسمین موجب افزایش ۹-MMP شده باشد زیرا شکافت و فعال‌سازی MMP-۹ توسط پروتئازهای مختلف از جمله پلاسمین صورت می‌گیرد که با تمرین ورزشی فعال می‌شوند (۱۰، ۵). کوسکین و همکاران (۲۰۰۴) در تحقیق خود از سوند میکرودیالیز برای بافت‌برداری استفاده کردند و بخشی از افزایش در سطوح MMP-۹ ممکن است به‌علت التهاب ناشی از این بافت‌برداری باشد. هرچند که تحقیق آن‌ها در سربالایی بود و مشخص شده است تاندون یکی از مهم‌ترین اجزایی است که موجب تولید و ترشح MMP-۹ می‌شود و تمرین در سربالایی به‌طور ویژه موجب تحریک سلول‌های تاندون می‌شود. سوهر و همکاران (۲۰۰۷) تحقیق خود را در شرایط توأم با هایپوکسی انجام دادند و مشخص شد که هایپوکسی از طریق فاکتور قابل القا هایپوکسی (۱-HIF)[1] موجب افزایش بیان ژنی MMP-۹ می‌شود (۲). از طرفی آزمودنی‌های آن‌ها ورزشکاران حرفه‌ای بودند که به نظر می‌رسد ذخایر بالایی از MMP-۹ را در سلول‌های آندوتلیال خود ذخیره دارند و با اجرای اینتروال‌های بسیار شدید مقادیر بالایی از MMP-۹ را به داخل گردش خون رها سازند (۴).

نتایج این تحقیق با تحقیق روزتی و همکاران (۲۰۰۹)، رابرتز و همکاران (۲۰۰۶)، مکی و همکاران (۲۰۰۴) ناهمسو است (۱۸، ۱۷، ۱۳). دلیل هم‌سو نبودن با نتایج تحقیق روزتی و

1 . Hypoxia induacible factor – 1 (HIF-1)

همکاران (۲۰۰۹) و رابرتز و همکاران (۲۰۰۶) این است که آن‌ها از آزمودنی‌های مبتلا به سندرم متابولیکی و چاق در تحقیق خود استفاده کرده بودند و از طرفی پروتکل تمرینی آن‌ها به ترتیب ۱۲ و ۳ هفته تمرین هوازی بود. محققان دلیل این کاهش را بهبود وضعیت قلبی-عروقی و آمادگی این بیماران عنوان کرده‌اند. با وجود این، یورسو و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که ۸ هفته تمرین ورزشی سبب افزایش سطوح MMP-۹ سرمی پایه می‌شود. بنابراین به نظر نمی‌رسد که تمرین ورزشی باعث کاهش MMP-۹ شده باشد، بلکه بهبود وضعیت بیماری ممکن است باعث پایین آمدن غلظت MMP-۹ سرمی آن‌ها شده باشد. دلیل هم‌سو نبودن با نتایج تحقیق مکی و همکاران (۲۰۰۴) این است که در تحقیق خود صرفاً از انقباض اکسنتریکی عضلات اکستنسور زانو استفاده کردند و بلافاصله خون‌گیری را صورت نداده‌اند و ۲۴ ساعت بعد از اجرا نمونه‌گیری کرده‌اند.

سلول‌های آندوتلیال منبع اصلی ترشح MMP-۹ هستند و MMP-۹ را در شکل فعال خود در سیتوزول ذخیره می‌کنند (۴). همچنین مشخص شده است که MMP-۹ توسط سلول‌های مغز استخوان ساخته می‌شود و در گرانول‌های نوتروفیلی موجود در گردش خون ذخیره می‌شوند (۱۴). بعد از تحریک، MMP-۹ از گرانول‌های ترشحی و گرانول‌های نوتروفیلی به فضای خارج سلولی و نهایتاً جریان خون ترشح می‌شوند. بیان شده است که MMP-۹ در مراحل اولیهٔ تشکیل مویرگ‌های جدید یعنی فعال‌سازی و تحریک اولیهٔ سلول‌های آندوتلیال نقش بازی می‌کند (۲) بنابراین افزایش آن بلافاصله بعد از تمرین ورزشی پذیرفته شده است و این افزایش ممکن است به‌دلیل عواملی غیر رونویسی یعنی آزاد شدن MMP-۹ از ذخایرشان باشد. از طرفی، مطالعات عنوان داشته‌اند که واکنش به پاسخ‌های التهابی (۱۴، ۱۲، ۱) عاملی دیگر در بیان و آزاد شدن MMP-۹ است. چندین سایتوکاین التهابی مانند IL-۱α و TNF-α متعاقب تمرین ورزشی در بافت عضلهٔ اسکلتی افزایش می‌یابد (۲۴). به نظر می‌رسد که بخشی از افزایش در سطوح پروتئین MMP-۹ سرمی دو ساعت بعد از اجرا ممکن است به‌دلیل افزایش سطوح سایتوکاین‌های التهابی باشد زیرا مشخص شده است که این سایتوکاین‌ها سطوح ۹-mRNAMMP را افزایش می‌دهند (۵) هرچند که در این تحقیق به‌علت محدودیت‌های تحقیق، mRNAMMP-۹ اندازه گیری نشد.

در همین راستا نتایج تحقیق نشان داد که تفاوتی معنی‌دار بین سطوح MMP-۲ و MMP-۹ سرمی بین دو گروه فعال و غیرفعال در هیچ یک از وهله‌های زمانی وجود ندارد. غشای پایهٔ مویرگی از پروتئین‌هایی مانند کلاژن IV، فیبرونکتین و لامینن تشکیل شده است که ثبات ساختاری اساسی را برای مویرگ‌ها فراهم می‌سازند (۱۰، ۶). تشکیل عروق جدید نیازمند

تجزیهٔ این پروتئین‌های ساختاری و نهایتاً تخریب غشای پایهٔ مویرگی است (۹، ۵، ۲). متالوپروتئینازهای ماتریکس نقشی عمده در این فرآیند بازی می‌کنند. مشخص شد است که فعالیت جسمانی (تمرین استقامتی) منظم موجب کاهش ضخامت غشای پایهٔ مویرگی در افراد سالم می‌شود (۲۵). بنابراین یک دلیل برای بالا بودن جزئی میانگین‌های MMP-۹ و MMP-۲ در گروه غیرفعال نسبت به گروه فعال ممکن است ضخیم‌تر بودن غشای پایهٔ مویرگی آن‌ها باشد هرچند که ضخامت غشای پایهٔ مویرگی به‌طور مستقیم اندازه‌گیری نشد. از سویی مشخص شده است که میزان چگالی مویرگی عضلات اسکلتی افراد فعال از افراد غیرفعال بیشتر است به همین دلیل میزان درک هایپوکسی (کمبود اکسیژن در سطح بافتی) افراد فعال در طی یک وهله فعالیت ورزشی زیربیشینه کمتر از افراد غیرفعال است. از این رو این احتمال داده می‌شود که میزان پاسخ فاکتورهای آنژیوژنیکی در افراد فعال کمتر باشد (۳). همچنین شبکهٔ عروقی گسترده در این افراد موجب می‌شود که سلول‌های آندوتلیال در مقابل شیراسترس (اصطکاک جریان خون با دیوارهٔ عروقی) ناشی از فعالیت ورزشی کمتر تحریک شوند و متالوپروتئیناز سرمی کمتری را به جریان خون رها سازند (۹). در همین راستا نشان داده شده است که سطوح بازدارنده‌های آنژیوژنیکی (فاکتورهای آنژیوستاتیکی) با تمرین ورزشی افزایش می‌یابد (۱۷، ۶، ۵، ۲). این احتمال وجود دارد که افراد فعال به‌واسطهٔ سابقهٔ تمرینی، سطوح بازدارنده-های آنژیوژنیکی بالایی داشته باشند که از آزاد شدن و بیان بیش از اندازه متالوپروتئینازهای ماتریکس در این افراد جلوگیری کند. فرض دیگر می‌تواند این باشد که تمرین ورزشی طولانی مدت موجب کاهش فاکتورهای التهابی IL-۱β، TNF-α و CRP می‌شود (۱۸). بنابراین بخشی از بالا بودن جزئی متالوپروتئینازهای ماتریکس در افراد غیرفعال ممکن است به‌دلیل بالا بودن سطوح فاکتورهای التهابی در آن‌ها متعاقب یک وهله فعالیت ورزشی باشد (۲۴، ۵). با وجود این، در این تحقیق سطوح فاکتورهای التهابی در افراد فعال و غیرفعال اندازه‌گیری نشد.

در کل، این مطالعه نشان داد شد که میزان MMP-۲ سرمی در پاسخ به فعالیت زیربیشینه در افراد فعال و غیرفعال به‌طور معنی‌داری تغییر نکرد، اما میزان MMP-۹ در هر دو گروه به‌طور معنی‌دار افزایش یافت. در همین راستا با توجه به اطلاعات موجود در این مطالعه برای اولین بار نشان داده شد که بین میزان MMP-۲ و MMP-۹ سرمی افراد فعال و غیرفعال در حالت استراحت و در پاسخ به فعالیت زیربیشینه تفاوتی معنی‌دار وجود ندارد.

منابع:

1. Urso, M.L., Pierce, J.R., Alemany, J.A., Harman, E.A., Nindl, B.C. (2009). Effects of exercise training on the matrix metalloprotease response to acute exercise. Eur J Appl Physiol 106: 655-663.
2. Suhr, F., Brixius, K., de Mare´es, M., Bo¨lck, B., Kleino¨der, H., Achtzehn, S., Bloch, W., Mester, J. (2007). Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. J Appl Physiol 103: 474-483.
3. Kraus, R.M., Howard, W.S., Yeager, R.C., and Gavin, T.P. (2004). Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. J Appl Physiol 96: 1445-1450.
4. Nguyen, M., Arkell, J., Jackson, C.J. (2001). Human endothelial gelatinases and angiogenesis. Int J Biochem Cell Biol 33: 960-970.
5. Rullman, E., Rundqvist, H., Wagsater, D., Fischer, H., Eriksson, P., Sundberg, C.J., Jansson, E., Gustafsson, T. (2007). A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle. J Appl Physiol 102: 2346-2351
6. Bonnema, D.D., Webb, C.S., Pennington, W.R., Stroud, R.E., Leonardi, A.E., Clark, L.L., McClure, C.D., Finklea, L., Spinale, F.G., and Zile, M.R. (2007). Effects of age on plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs). J Card Fail 13: 530–540.
7. Van Hinsbergh, V.W.M., Koolwijk. P. (2008). Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead. Cardiovasc Res 78: 203-212.
8. Haas, T.L., Milkiewicz, M., Davis, S.J., Zhou, A.L., Egginton, S., Brown, M.D., Madri, J.A., and Hudlicka, O. (2000). Matrix metalloproteinase activity is required for activity induced angiogenesis in rat skeletal muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 279: 1540-1547
9. Rivilis, I., Milkiewicz, M., Boyd, P., Goldstein, J., Brown, M.D., Egginton, S., Hansen, F.M., Hudlicka, O., and Haas., T.L. (2002). Differential involvement of MMP-2 and VEGF during muscle stretch- versus shear stress-induced angiogenesis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 283: 1430-1438
10. Heinemeier, K.M., Olesen, J.L., Haddad, F., Langberg, H., Kjaer, M., Baldwin, K.M., Schjerling, P. (2007). Expression of collagen and related growth factors in rat tendon and skeletal muscle in response to specific contraction types. J Physiol 582:1303-1316.
11. Suhr, F., Rosenwick, C., Vassiliadis, A., Bloch, W., Brixius, K. (2010). Regulation of extracellular matrix compounds involved in angiogenic processes in short- and long-track elite runners. Scand J Med Sci Sports 20: 441- 448.

12. Rullman, E., Norrbom, J., Stromberg, A., Wagsater, D., Rundqvist, H., Haas, T., Gustafsson, T. (2009). Endurance exercise activates matrix metalloproteinases in human skeletal muscle. J Appl Physiol 106: 804-812.

13. Mackey, A.L., Donnelly, A.E., Hujanen, T.T., and Roper, H.P. (2004). Skeletal muscle collagen content in humans after high-force eccentric contractions. J Appl Physiol 97: 197-203.

14. Koskinen, S.O.A., Heinemeier K.M., Olesen, J.L., Langberg, H., and Kjaer, M. (2004). Physical exercise can influence local levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in tendon-related connective tissue. J Appl Physiol 96: 861-864.

15. Koskinen, S.O., Hoyhtya, M., Turpeenniemi-Hujanen, T., Martikkala, V., Makinen, T.T., Oksa, J., Rintamaki, H., Lofberg, M., Somer, H., Takala, T.E. (2001). Serum concentrations of collagen degrading enzymes and their inhibitors after downhill running. Scand J Med Sci Sports 11:9-15.

16. Carmeli, E., Moas, M., Lennon, S., Powers, S.K. (2005). High intensity exercise increases expression of matrix metalloproteinases in fast skeletal muscle fibers. Exp Physiol 90:613-619.

17. Rosety, I., Miguel A.R., Manuel, R., Francisco J.O., Ramon, A., Gabriel, F.G., Manuel, R.R. (2009). A Short-term Exercise Intervention Reduced Total Matrix Metalloproteinase-9 In Patients With Metabolic Syndrome. Med. Sci. Sports Exerc. 41: 328-328.

18. Roberts, C.K., Won, D., Pruthi, S., Kurtovic, S., Sindhu, R.K., Vaziri, N.D., and Barnard, R.J. (2006). 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 100: 1657-1665.

19. Tayebjee, M.H., Lip, G.Y., Blann, A.D., Macfadyen, R.J. (2005). Effects of age, gender, ethnicity, diurnal variation and exercise on circulating levels of matrix metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and their inhibitors, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and -2. Thromb Res 115: 205-210.

20. Milkiewicz, M., and Haas, T.L. (2005), Effect of mechanical stretch on HIF-1α and MMP-2 expression in capillaries isolated from overloaded skeletal muscles: laser capture microdissection study. Am J Physiol Heart Circ Physiol 289: 1315–1320.

21. Milkiewicz, M., Mohammadzadeh, F., Ispanovic, E., Gee, E., Haas, T.L. (2007). Static strain stimulates expression of matrix metalloproteinase-2 and VEGF in microvascular endothelium via JNK- and ERK-dependent pathways. J Cell Biochem 100:750-61.

22. Ispanovic, E., and Haas, T.L. (2006). JNK and PI3K differentially regulate MMP-2 and MT1-MMP mRNA and protein in response to actin cytoskeleton reorganization in endothelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 291: 579-588.

23. Carmeli, E., Haimovitz, T., Nemcovsky, E.C. (2007). Cathepsin D and MMP-9 activity increase following a high intensity exercise in hind limb muscles of young rats. J Basic Clin Physiol Pharmacol 18:79-86

24. Malm, C., Sjodin, T.L., Sjoberg, B., Lenkei, R., Renstrom, P., Lundberg, I.E., Ekblom, B. (2004). Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. J Physiol 556: 983-1000.

25. Williamson, J.R., Hoffmann, P.L., Kohrt, W.M., Spina, R.J., Coggan, A.R., and Holloszy, O. (1996). Endurance exercise training decreases capillary basement membrane width in older nondiabetic and diabetic adults. J Appl Physiol 80: 747-753.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی