

علوم زیستی ورزشی - بهار ۱۳۹۳
دوره ۶، شماره ۱ - ص: ۹۵-۱۱۳
تاریخ دریافت: ۹۲/۰۲/۲۴
تاریخ پذیرش: ۹۲/۰۹/۰۳

اثر تمرینات منظم استقامتی و مکمل گالبانوم بر عملکرد عروقی طی پرفشار خونی مزمن موش های نر نژاد ویستار

۱. زهره جلالی^۱ - ۲. ولی اله دبیدی روشن

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران، ۲. دانشیار فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران

چکیده

التهاب مزمن به عنوان بخش جدایی ناپذیر بیماری های قلبی - عروقی و پرفشارخونی با بد عمل کردن اندوتلیال همراه است. هدف از این پژوهش، بررسی اثر تمرینات استقامتی و مکمل گالبانوم بر شاخص های مرتبط با عملکرد عروقی شامل سلکتین اندوتلیال (E-Selectin) و مهارکننده آنزیم میدل آنژیوتانسین (ACE-I) به عنوان عوامل التهابی و انقباضی عروق و نیتریک اکساید (NO) به عنوان عامل اتساع عروقی در پرفشارخونی مزمن ناشی از القای نیترو ال - آرژنین متیل استر (L-NAME) در موش های نر نژاد ویستار بود. ۴۸ سر موش نر نژاد ویستار به طور تصادفی به شش گروه پایه، شم، L-NAME، تمرین استقامتی، گالبانوم و تمرین + گالبانوم تقسیم شدند. گروه های ۳ تا ۶ پنج جلسه در هفته و به مدت هشت هفته، ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم محلول L-NAME را به صورت زیر صفاقی دریافت کردند. همچنین به گروه ۲، با شرایط مشابه سالین تزریق شد. گروه های ۴ و ۶ پروتکل تمرین دویدن استقامتی را روی نوارگردان با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه و به مدت ۲۵ تا ۶۴ دقیقه ۵ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته اجرا کردند. گروه های ۵ و ۶، ۹۰ میلی گرم/کیلوگرم محلول گالبانوم را ۵ جلسه در هفته به صورت گاوژ به مدت ۸ هفته دریافت کردند. تزریق L-NAME به پرفشارخونی منجر شد که از طریق کاهش معنادار ACE-I ($P < 0/00$) مشخص شد. به علاوه، پرفشارخونی با افزایش E-Selectin و کاهش NO همراه بود. اجرای پروتکل های تمرین موجب کاهش معنادار E-Selectin ($P < 0/00$) و افزایش معنادار NO ($P < 0/04$) در گروه ۴ و مصرف گیاه گالبانوم نیز موجب کاهش معنادار E-Selectin ($P < 0/00$) در گروه ۵ و ترکیب تمرین و گالبانوم سبب کاهش معنادار E-Selectin ($P < 0/00$) و افزایش معنادار NO ($P < 0/03$) در گروه ۶ نسبت به گروه L-NAME در سطح معناداری $P \leq 0/05$ شد. پرفشارخونی مزمن با بدعمل کردن اندوتلیال همراه است و به کارگیری راهبردهای غیردارویی مانند تمرین استقامتی و مکمل آنتی اکسیدانی گالبانوم احتمالاً با بهبود عملکرد اندوتلیال عروقی موجب کنترل پرفشارخونی می شود.

واژه های کلیدی

آنتی اکسیدان، پرفشارخونی، تمرین استقامتی، عملکرد عروقی، نیتریک اکساید.

مقدمه

پرفشارخونی مهم‌ترین عامل سکنه‌های مغزی و قلبی در سراسر دنیا به‌شمار می‌رود و بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی هر ساله منجر به بیش از ۱۲/۷ میلیون سکنه‌های مغزی و قلبی می‌شود (۷). گزارش‌های پژوهشی حاکی از آن است که پرفشارخونی به لحاظ پاتولوژیک با اختلال عملکرد اندوتلیال عروق و از بین رفتن تعادل بین عوامل انقباضی و انبساطی عروق همراه است که این رخداد به تغییراتی در رگ‌های خونی و تغییر در رشد سلول‌های عضلانی صاف عروق، مهاجرت سلولی، التهاب و فیبروزیس منجر می‌شود. به‌علاوه، محققان گزارش دادند پرفشارخونی با گسترش التهاب سیستمیک همراه است، به گونه‌ای که رهایش عوامل پیش‌التهابی مانند فاکتور تومور نکروزدهنده آلفا (TNF- α) از طریق تحریک رهایش آنژیوتانسین نوع دوم (Ang II) با ایجاد پرفشارخونی همراه است و عوامل التهابی مانند سلکتین‌ها از طریق کاهش سنتز یا افزایش تجزیه نیتریک‌اکساید (NO) یا افزایش گونه‌های اکسیژنی فعال (ROS) موجب بدعمل کردن اندوتلیال، کاهش اتساع عروقی و افزایش انقباض عروقی و از این‌رو افزایش پرفشارخونی می‌شود (۱۱). NO مولکول رادیکال آزادی است که به‌وسیله آنزیم نیتریک‌اکساید سنتتاز از ال- آرژنین ساخته می‌شود و از آندوتلیوم عروق در پاسخ به تحریک فیزیولوژیکی و مکانیکی رها می‌شوند (۳۶). NO پس از تولید و انتشار بر ماهیچه‌های صاف جدار رگ‌ها تأثیر می‌گذارد و موجب شل شدن آنها می‌شود. NO در سلول‌های ماهیچه صاف جدار رگ‌ها در حضور اکسیژن به نیتريت و نیترات تبدیل می‌شود و به جریان خون می‌ریزد (۲۷) و به‌عنوان یک ماده واسطه‌ای مهم در انواع اعمال فیزیولوژیک مانند تنظیم فشار خون و گشادکننده رگ‌ها مورد توجه فراوان قرار گرفته است (۲۸). همچنین شواهد زیادی از رابطه بین افزایش عوامل التهابی عروق و فشار خون بالا حمایت می‌کند. این عوامل التهابی از سلول‌های آسیب‌دیده دیواره عروق یا از مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها انتشار می‌یابند (۱۱). بیومی و همکاران در پژوهشی رابطه معناداری بین افزایش فشار خون و افزایش سطح مولکول‌های چسبان پلازما گزارش کردند (۱۴). همچنین افزایش تعداد سلول‌های التهابی در موش‌های مبتلا به پرفشارخونی مشاهده شده است (۱۱). سطح سرمی E-SELECTIN در بیماران مبتلا به پرفشارخونی نسبت به افراد سالم بیشتر است و بیان آن به‌عنوان یک عامل آسیب اندوتلیال در بیماران مبتلا به پرفشارخونی شناخته شده است (۴۳). E-SELECTIN توسط گلبول‌های سفید در دیواره اندوتلیال عروق پدید می‌آید و نقش مهمی در سرعت بخشیدن به روند بیماری‌های قلبی - عروقی دارد (۱۱). E-SELECTIN از خانواده گلیکوپروتئین‌های غشایی است که دومن خارج‌سلولی

شبه‌لکتینی موجود در آنها به برخی از گروه‌های کربوهیدراتی اتصال می‌یابد. E-SELECTIN در حین پاسخ‌های التهابی عرضه می‌شود. عرضه آن مستلزم ساخت پروتئین‌های جدید است که پس از تحریک سلول‌های اندوتلیال توسط سایتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله فاکتور نکروتومور آلفا (TNF- α) (۸) و همچنین پروتئین واکنش‌دهنده C، CRP روی می‌دهد (۴۱). E-SELECTIN نقش محوری در مراحل اولیه چسبندگی نوتروفیل به سلول‌های اندوتلیال دارد (۸).

با معرفی این روند، با اقدامات ضد التهابی و بهبود عملکرد اندوتلیال می‌توان فشار خون را در بیماران مبتلا به پرفشارخونی پایین آورد (۴۸) و ممکن است که یکی از سازوکارهای کاهش بیماری‌های قلبی - عروقی، افزایش NO و کاهش شاخص التهابی E-SELECTIN با اجرای فعالیت ورزشی استقامتی و استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی است. اطلاعات زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد فعالیت بدنی منظم از گسترش پرفشارخونی و التهاب جلوگیری می‌کند (۵، ۶). مطالعات قبلی، افزایش پاسخ انبساطی عروق ناشی از افزایش انتشار NO از اندوتلیال عروقی در حیوانات تمرین‌کرده را اثبات کرده‌اند (۴۸، ۲۱). گراهام و همکاران (۲۰۰۴) نیز اثر شش هفته تمرین هوازی را بر روی اثر گشادکنندگی NO بر دیواره آئورت در موش‌های مبتلا به پرفشارخونی بررسی کردند و افزایش معنادار NO را گزارش دادند (۲۱). از طرفی رستی رد رینگزو همکاران (۲۰۱۲) متعاقب یک برنامه فعالیت هوازی شامل ۱۲ هفته، ۳ روز در هفته کاهش معناداری را در غلظت پلاسمایی E-SELECTIN در زنان مبتلا به سندروم متابولیک مشاهده کرده‌اند (۴۴). ایتو و همکاران (۲۰۰۲) اثر کاهش وزن و فعالیت بدنی را بر مقادیر سرمی E-SELECTIN در زنان چاق بررسی کردند، آنها سه ماه تحت برنامه‌های رژیم غذایی توأم با فعالیت ورزشی و تعدیل رفتاری قرار گرفتند. نتایج نشان داد مقادیر سرمی E-SELECTIN رابطه مستقیمی با چاقی به‌ویژه چاقی مرکزی دارد (۲۴). با این حال حقیقی و حامدی‌نیا (۱۳۸۸) اثر ۳ ساعت ورزش در هفته را بر شاخص E-SELECTIN در زنان یائسه در زنان فعال و غیرفعال را ارزیابی کرد و تغییر معناداری در مقدار E-SELECTIN مشاهده نکرد (۴). بریتی و همکاران (۲۰۰۱) تفاوت معناداری در غلظت پلاسمایی E-SELECTIN بعد از ۳۰ دقیقه ورزش شدید در آزمودنی‌های سالم مشاهده نکرد (۱۲). همچنین میزیا استک و همکاران (۲۰۰۲) تغییر معناداری در غلظت پلاسمایی E-SELECTIN افراد سالم بعد از تست دو تردمیل شدید مشاهده نکردند، ولی در بیماران قلبی غلظت پلاسمایی E-SELECTIN افزایش یافت (۳۸). در تحقیقاتی نیز افزایش مولکول‌های چسبان پس از تمرین مشاهده شده

است. برای مثال، هائمی جی و یانگسو جین (۲۰۱۲) مقادیر E-SELECTIN را در ۲۴ مرد میانسال طی ۳۰۸ کیلومتر دو فوق‌ماراتن، پس از طی ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۸ کیلومتر ارزیابی و افزایش مداوم آن را گزارش کردند (۲۶). آنک تونجس و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که ۴ هفته تمرین بدنی شدید به افزایش محتوای پلاسمایی E-SELECTIN منجر می‌شود (۴۷).

علاوه بر فعالیت بدنی، استفاده از برخی مواد ضداکسایشی نیز برای مقابله با تأثیرات اکسایشی و التهابی پرفشارخونی معرفی شده است. به‌دلیل عوارض جانبی داروها در کنترل استرس و التهاب، امروزه بازگشت به استفاده از طب گیاهی مورد توجه محققان قرار گرفته است. مکمل گیاه گالبانوم^۱ با نام علمی فرولا گوموزا بوئیز^۲ به‌عنوان یک ماده ضداکسایشی و ضدالتهابی شناسایی شده است (۱۹). به‌علاوه، ماندگاری و همکاران (۲۰۰۴) اثربخشی عصاره اندام‌های هوایی (ساقه، گل و برگ) گیاه گالبانوم در موش‌های صحرایی را بررسی کردند و اثر ضددردی و ضدالتهابی آن را گزارش دادند (۳۷). نبوی و همکاران (۲۰۱۰) نیز با بررسی اندام هوایی و ریشه گیاه گالبانوم، اثر ضداکسایشی این گیاه را گزارش دادند (۳۹). با وجود سابقه دیرینه استفاده از این گیاه در درمان ناراحتی‌های معده، تشنج و درمان زخم، اطلاعات اندکی در مورد اثربخشی این نوع آنتی‌اکسیدانت همراه با فعالیت بدنی وجود دارد و تنها مطالعه انجام‌گرفته در این زمینه، تحقیق محمودی و همکاران است که نشان داد دریافت مکمل گالبانوم همراه با فعالیت بدنی موجب افزایش مقادیر آپلین در بافت قلب موش‌های صحرایی در معرض پرفشارخونی شده است (۳۵). بررسی این موضوع دیدگاه جدیدی را در زمینه سازوکار اثر ضدالتهابی مکمل‌های ضداکسایشی بر روندهای التهابی خواهد گشود.

به‌علاوه، بیشتر محققان تغییرات آنزیم مبدل آنژیوتانسین را در روندهای التهابی و پرفشارخونی بررسی کرده‌اند، درحالی‌که مطالعات اخیر مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I)^۳ را به‌عنوان عوامل ضدالتهابی معرفی و گزارش کرده‌اند که این آنزیم موجب کند کردن میزان فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین شده و از این رو تولید آنژیوتانسین نوع II را کاهش می‌دهد و در نتیجه موجب اتساع عروقی و کاهش فشار خون می‌شود (۴۰، ۳۴، ۱۷، ۴۵). در همین راستا، لیندون و همکاران آن را در گروه عوامل جدید ضدالتهابی معرفی کردند و گزارش دادند افزایش آن متعاقب اتخاذ راهبردهای مختلف، تأثیرات سودمندی در شرایط التهابی بر جای

1. Galbanum
2. Ferula gummosa boiss
3. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor

می‌گذارد (۳۳). بر این اساس تحقیق حاضر به دنبال پاسخ به دو پرسش اساسی ذیل است: اول اینکه، اجرای ۸ هفته تمرین هوازی یا مکمل گالبانوم چه تأثیری بر E-SELECTIN و NO در پرفشارخونی ناشی از L-NAME دارد؟ دوم اینکه، آیا اثربخشی راهبرد ترکیبی (تمرین هوازی+ مکمل گالبانوم) بیشتر از تأثیرات مجزای هریک از این رویکردهاست؟

روش تحقیق

در پژوهش حاضر، ۴۸ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار شرکت داشتند که پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان به‌طور تصادفی به شش گروه پایه، شش (سالین)، نیتروال- آرژنین متیل استر^۱ (L-NAME)، تمرین استقامتی، گالبانوم و تمرین+ گالبانوم تقسیم شدند. طی دوره پژوهش، آزمودنی‌ها در قالب گروه‌های ۴ سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. موش‌های صحرایی روزانه به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به ۱۰ گرم پلت نیاز دارند. حیوانات طی دوره پژوهش از غذای ساخت شرکت به‌پرور به‌صورت پلت به مقدار ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن و با توجه به وزن کشتی هفتگی مصرف کردند. همچنین در این پژوهش آب مورد نیاز به‌صورت آزاد و از طریق بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آنها قرار گرفت (۳).

قبل از اجرای پروتکل تمرینی، آزمودنی‌ها به‌مدت چند روز با نحوه اجرای فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد به‌مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بود. این تمرین در حدی نبود که تغییر بارزی در ظرفیت هوازی به‌وجود آورد. برای تحریک دویدن، یک شوک الکتریکی ملایم در عقب دستگاه تعبیه شده است. برای جلوگیری از آثار احتمالی شوک الکتریکی بر نتایج پژوهش، در مرحله آشناسازی حیوانات با فعالیت روی نوارگردان، از طریق شرطی‌سازی با صدا به حیوانات آموزش داده شد تا از نزدیک شدن و استراحت در بخش انتهایی دستگاه خودداری کنند. برنامه تمرینی برای گروه تمرین هوازی و گروه ترکیبی تمرین هوازی+ مکمل گالبانوم، شامل دویدن روی نوارگردان ویژه جوندگان

1. N ω -Nitro- L - arginine methyl ester

ساخت پژوهشکده تربیت بدنی بود که در آن تمرین با رعایت اصل اضافه بار به صورت پیشرونده بین ۶۴-۲۵ دقیقه و با سرعت بین ۲۲-۱۵ متر در دقیقه اجرا شد. این برنامه به مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ جلسه اجرا شد. سرعت برنامه تمرینی از ۱۵ متر در دقیقه و مدت ۲۵ دقیقه در روز اول آغاز شد و سرعت هر هفته ۱ متر در دقیقه افزایش داشت. مدت تمرین نیز هر جلسه ۱ دقیقه نسبت به جلسه قبل افزایش داشت. برای گرم کردن نیز آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه دویدند و سپس برای رسیدن به سرعت مورد نظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه به سرعت نوارگردان افزوده شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوارگردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد (۳). کل برنامه تمرینی روی نوارگردان بدون شیب انجام گرفت. این برنامه تمرینی با توجه به هزینه اکسیژن طراحی شد که با شدت ۵۰ تا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی به اجرا درآمد (۳۱). بر اساس نتایج تحقیقات قبلی، برنامه تمرینی مورد استفاده در تحقیق حاضر از نوع هوازی بود و اثربخشی آن در گسترش سیستم آنتی‌اکسیدانتی و همچنین اثرهای ضدالتهابی قبلاً به کرات گزارش شده است (۴۵، ۳۵، ۱۶، ۳).

با توجه به نتایج تحقیق برخی محققان که از طریق القای نیترو ال- آرژنین متیل استر (L-NAME) با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موجب ایجاد پرفشارخونی در موش‌ها شده‌اند (۱۸)، در این تحقیق نیز از این محلول با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد که به مدت ۸ هفته و ۶ جلسه در هفته به صورت زیر صفاقی تزریق شد. با وجود موارد مذکور، در تحقیق حاضر از مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I) برای ردیابی تغییرات پرفشارخونی به عنوان شاخص کنترلی استفاده شد (۱۵). در ضمن با توجه به نتایج تحقیق نبوی و همکاران (۲۰۱۰)، در این پژوهش نیز گالبانوم به صورت محلول با دوز ۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوژ به حیوانات خورانده شد (۳۹).

خون‌گیری در شرایط یکسان و به دنبال حداقل ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین روی نوارگردان و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی شبانه انجام گرفت. برای این منظور، به ترتیب گروه پایه، شام، L-NAME، تمرین استقامتی، گالبانوم و تمرین+گالبانوم از طریق تزریق زیر صفاقی کتامین و زایلازین با نسبت ۵ به ۲ بی‌هوش شدند و پس از باز کردن قفسه سینه، خون‌گیری از قلب توسط متخصص و جراح حیوانات انجام گرفت. پس از لخته شدن، خون به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم حاصل از آن در تیوپ‌های ۲ سی‌سی برای اندازه‌گیری شاخص‌های منتخب التهابی و اندازه‌گیری ACE-I (به عنوان شاخص

کنترلی ردیابی فشارخون) به آزمایشگاه منتقل شد. برای اندازه گیری ACE-I از دستگاه کوباس میرا ساخت آلمان و از کیت (Audit Diagnostics) ساخت ایرلند با حساسیت ۱/۹۵ پیکوگرم در میلی لیتر استفاده شد. برای تعیین مقادیر شاخص E-SELECTIN از کیت ساخت کمپانی Biovendor جمهوری چک با حساسیت ۲/۵ نانوگرم در میلی لیتر استفاده شد. برای اندازه گیری NO نیز از کیت NO ساخت آمریکا با حساسیت ۲ میلی گرم در لیتر استفاده شد. تمام شاخص ها نیز با روش الایزا سنجش شدند.

پس از تحلیل آزمایشگاهی نمونه ها، داده ها با استفاده از آمار توصیفی و استنباطی تحلیل شد. با توجه به اینکه آزمودنی های تحقیق حاضر به صورت گروه های جفت شده بودند و از آنجا که نتیجه آزمون کولموگروف-اسمیرنوف دال بر طبیعی بودن توزیع داده ها بود، برای بررسی تغییرات معناداری هریک از شاخص ها بین گروه های مختلف تحقیق حاضر از روش آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در این بررسی مقدار معناداری آماری نیز در سطح $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. همچنین برای انجام محاسبات آماری از برنامه spss ۱۱/۵ استفاده شد.

نتایج و یافته های تحقیق

جدول ۱ تغییرات مقادیر شاخص های مختلف مرتبط با اتساع و انقباض عروقی در گروه های مختلف موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در معرض پرفشارخونی ناشی از نیترو آل آرژنین متیل استر (L-NAME) را نشان می دهد. همان گونه که مشاهده می شود، میانگین NO در گروه های تمرین، تمرین + گالبانوم و گالبانوم نسبت به گروه L-NAME به ترتیب ۱۷۰/۵، ۱۶۴/۷، ۴۷/۵ درصد افزایش نشان می دهد. در ضمن مقادیر NO در گروه L-NAME نسبت به گروه شم ۴۵/۵ درصد کاهش نشان می دهد. نمودار ۱ نیز نتایج آزمون آنالیز واریانس یکطرفه مقادیر NO را در گروه های مختلف تحقیق نشان می دهد. بر اساس اطلاعات نمودار القای L-NAME موجب کاهش مقادیر NO در مقایسه با گروه های پایه و شم شد. با وجود این، اجرای پروتکل های تمرین یا مکمل گالبانوم موجب بهبود مقادیر NO طی پرفشارخونی شد. علی رغم موارد یادشده، فقط تغییرات مقادیر NO در گروه های تمرین و ترکیبی (تمرین + گالبانوم) در مقایسه با گروه L-NAME به لحاظ آماری معنادار بوده است.

جدول ۱ نشان می دهد که مقادیر میانگین E-SELECTIN در گروه تمرین از گروه های شم و L-NAME کمتر است. میانگین E-SELECTIN گروه L-NAME نسبت به گروه های شم، تمرین، تمرین + گالبانوم و

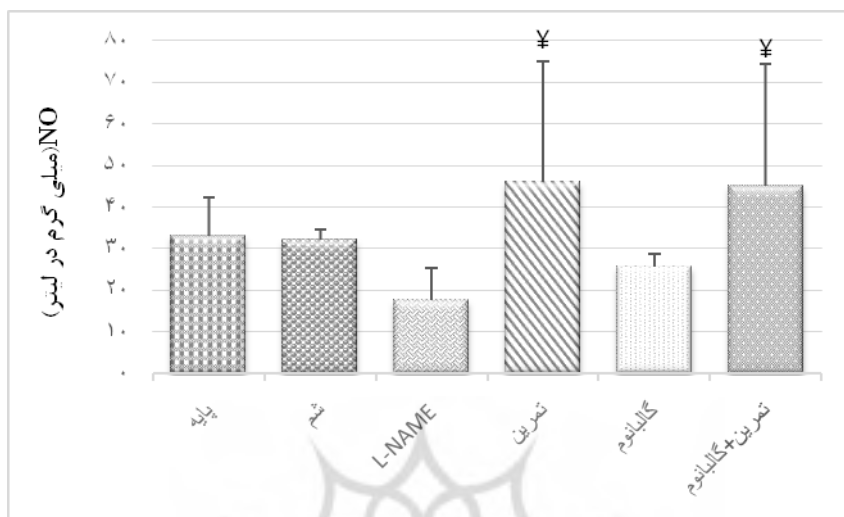
گالبانوم به ترتیب ۱۴/۰۶، ۷۸/۲۷، ۳۸/۸۴ و ۵۳/۹۴ درصد افزایش نشان می‌دهد میانگین E-SELECTIN گروه تمرین، تمرین+ گالبانوم و گروه گالبانوم نسبت به گروه شم به ترتیب ۱۷/۹، ۱۶/۱، ۲۶ درصد کاهش نشان می‌دهد. نمودار ۲ نتایج آزمون آنالیز واریانس یکطرفه مقادیر E-SELECTIN را در گروه‌های مختلف تحقیق نشان می‌دهد. بر اساس اطلاعات نمودار، القای L-NAME موجب افزایش مقادیر E-SELECTIN نسبت به گروه‌های پایه و شم شد. با وجود این، اجرای پروتکل‌های تمرین یا مکمل گالبانوم موجب کاهش مقادیر E-SELECTIN طی پرفشارخونی شد. تغییرات مقادیر E-SELECTIN در گروه‌های تمرین، گالبانوم و ترکیبی (تمرین+ گالبانوم) در مقایسه با گروه L-NAME به لحاظ آماری معنادار بود.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار تغییرات مقادیر شاخص‌های مرتبط با عملکرد عروقی در گروه‌های مختلف در

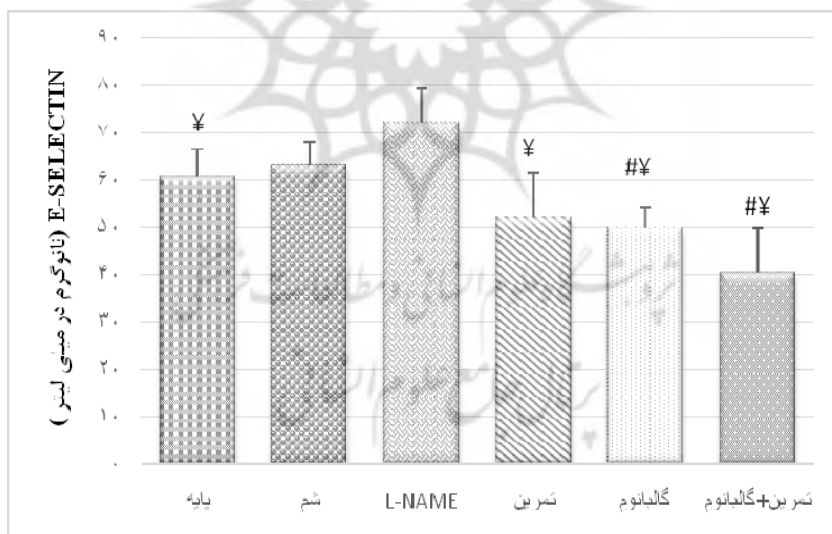
انتهای تحقیق

شاخص‌ها و گروه‌ها	NO (میلی‌گرم در لیتر)	E-SELECTIN (نانوگرم در میلی لیتر)	ACE-I (پیکوگرم در میلی لیتر)
پایه	۳۳±۹/۴۳	۶۰/۶±۵/۹	۱۷۶/۱۴±۱۴/۹۴
شم (سالین)	۳۲/۱±۲/۶	۶۳/۳±۴/۹	۱۷۸/۰۰±۱۹/۲۲
L-NAME	۱۷/۵±۷/۷	۷۲/۲±۷/۳	۱۳۴/۴۲±۲۲/۶۷
تمرین استقامتی	۴۶/۱±۲۸/۸	۵۲±۹/۵	۲۰۴/۸۳±۳۴/۲۷
گالبانوم	۲۵/۷±۳/۱	۴۹/۹±۴/۵	۱۹۷/۲۵±۳۵/۲۵
تمرین+ گالبانوم	۴۵/۱±۲۹/۴	۴۰/۵±۹/۳	۲۴۷/۲۵±۳۶/۱۴

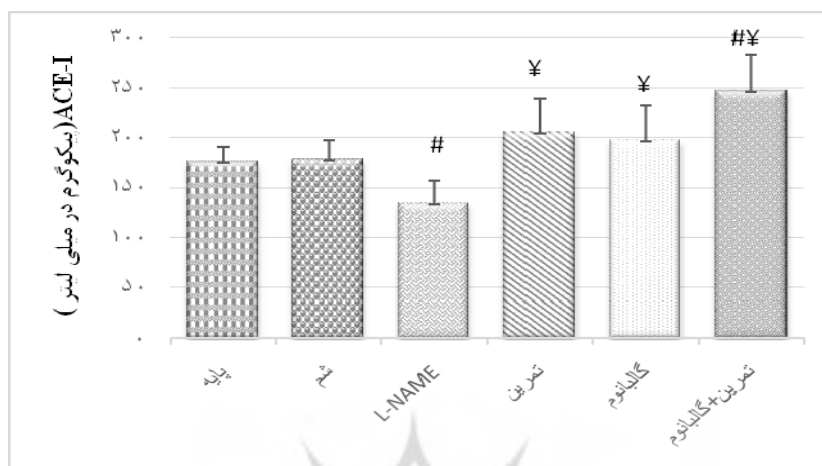
همان‌گونه که جدول ۱ نیز نشان می‌دهد، القای زیر صفاقی محلول نیتروال-آرژنین متیل استر (L-NAME) (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته موجب کاهش چشمگیر سطوح ACE-I سرم خون شده است، به طوری که مقادیر آن از سطح پایه نیز فراتر رفته است. با توجه به داده‌های این جدول، ۵ روز در هفته فعالیت استقامتی به مدت ۸ هفته در گروه تمرین موجب بهبود مقادیر سرمی ACE-I شده است. تغییرات بین گروهی مقادیر ACE-I در گروه‌های مختلف در معرض L-NAME در نمودار ۳ نشان داده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود، اجرای پروتکل‌های تمرین یا مکمل گالبانوم موجب افزایش مقادیر ACE-I طی پرفشارخونی شد. افزایش مقادیر ACE-I در گروه‌های تمرین، گالبانوم و ترکیبی (تمرین+ گالبانوم) در مقایسه با گروه L-NAME به لحاظ آماری معنادار است.



نمودار ۱. تغییرات مقادیر NO در گروه‌های مختلف موش صحرایی در معرض پرفشارخونی مزمن، \neq نشانه اختلاف معنادار نسبت به گروه نیترو ال- آرژنین متیل استر (L-NAME) در سطح $P \leq 0.05$



نمودار ۲. تغییرات مقادیر E-SELECTIN در گروه‌های مختلف موش صحرایی در معرض پرفشارخونی مزمن، \neq نشانه اختلاف معنادار نسبت به گروه شم، $\# \neq$ نشانه اختلاف معنادار نسبت به گروه نیترو ال- آرژنین متیل استر در سطح $P \leq 0.05$



نمودار ۳. تغییرات مقادیر ACE-I در گروه‌های مختلف موش صحرایی در معرض پرفشارخونی مزمن، # نشانه اختلاف معنادار نسبت به گروه شم، ¥ نشانه اختلاف معنادار نسبت به گروه نیترو ال - آرژنین متیل استر در سطح $P \leq 0.05$

بحث و نتیجه‌گیری

تحقیق حاضر نشان داد تزریق ۸ هفته محلول نیترو ال - آرژنین متیل استر (L-NAME) از طریق کاهش ACE-I موجب ایجاد پرفشارخونی مزمن و همچنین کاهش NO و افزایش مقادیر عوامل التهاب سیستمیک مانند مولکول چسبان E-SELECTIN شد. حسین و همکاران در تحقیقی نشان دادند که L-NAME سنتز NO را از ال - آرژنین توسط نیتریک اکساید سنتتاز مهار می‌کند و موجب افزایش بیان سلکتین‌ها از جمله E-SELECTIN می‌شود (۲۵). در مقابل، اجرای پروتکل تمرینات استقامتی و مکمل گالبانوم موجب مهار آثار زیانبار پرفشارخونی بر مقادیر ACE-I، NO و E-SELECTIN در موش‌هایی شد که همزمان در معرض پرفشارخونی مزمن قرار داشتند.

داده‌های اپیدمیولوژیک بالینی و تجربی نشان می‌دهند که تمرین‌های استقامتی روند پیشرفت بیماری‌های قلبی - عروقی و مرگومیر را کاهش می‌دهند. در واقع، دستورالعمل‌های مهم بالینی برای کنترل پرفشارخونی، ورزش و تغییر در شیوه زندگی را جزء اولین راهبردهای مفید قرار می‌دهند. گزارش‌ها حاکی از آن است که ورزش هوازی فشار خون سیستولی را بین ۲ تا ۷ میلی‌متر جیوه در بیماران مبتلا به پرفشارخونی کاهش

می‌دهد. ورزش استقامتی با تغییرات مفید در سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن، کاهش فعالیت سیستم سمپاتیک، کاهش سطح آنژیوتانسین نوع ۲ (Ang II)، افزایش NO، کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی و بهبود عملکرد آندوتلیال موجب کاهش فشار خون می‌شود (۱۳).

محققان سازوکارهای افزایش و کاهش NO و E-SELECTIN در پاسخ به عوامل پیش‌التهابی را به صورت ذیل تشریح کرده‌اند. استرس تنشی سبب افزایش نیتریک‌اکساید سنتتاز (NOS) در سلول آندوتلیال می‌شود که این NOS به همراه کلسیم آزاد شده از سلول و با کمک کمپلکس NADPH موجب تبدیل L-ARGININE به L-CITRULINE و افزایش نیتریک‌اکساید (NO) می‌شود. نیتریک‌اکساید با تأثیر بر عضلات صاف زیرین خود موجب تبدیل گوانیلات سیکلاز غیرفعال به شکل فعال خود می‌شود و آن نیز، تبدیل GTP و GMP و در نهایت شل شدن عضلات صاف و افزایش مولکول‌های چسبان بر روی سطح آندوتلیال را در پی دارد. از طرفی دیگر استیل‌کولین و برادی‌کینین نیز با اتصال به گیرنده خود روی سلول آندوتلیال در اثر استرس تنشی موجب افزایش فاکتور هایپر پلازیه‌کننده آندوتلیال (EDHF) و پروستاگلینین (PGL2) می‌شود و آنها نیز سبب شل شدن عضلات صاف و افزایش مولکول چسبان عروقی می‌شوند (۹).

از سوی دیگر، گزارش شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند اتساع عروق وابسته به NO را بدون افزایش در بیان نیتریک‌اکساید سنتتاز آندوتلیومی (eNOS) بهبود بخشد و آن را از طریق افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی مثل افزایش سوپراکساید دیسموتاز^۲ و افزایش گلووتاتیون پروکسیداز^۳ توجیه می‌کند (۴۸). در این تحقیق، غلظت NO سرم به عنوان عامل گشادکننده عروق و کاهش دهنده فشار خون، در گروه دریافت‌کننده مکمل گالبانوم در مقایسه با گروه L-NAME به طور معنادار افزایش یافت. افزایش غلظت NO سرم در این تحقیق ممکن است به دلیل کاهش استرس اکسایشی و افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی (۲۹) ناشی از ورزش استقامتی و مکمل گالبانوم باشد. نتایج این تحقیق با یافته‌های کرن و همکاران (۱۹۹۲) و جانگرستن (۱۹۹۷) همخوانی دارد (۳۰). (۲۸). تشکیل عروقی NO به طور مستقیم با افزایش فعالیت‌های بدنی که موجب تغییر فشار خون درون رگ‌ها می‌شود، رخ می‌دهد (۱۰). سایتوکین‌ها به ویژه TNF- α موجب متابولیسم ال-آرژنین با ال-سیترولین و در نتیجه، تولید نیتریک‌اکساید می‌شود (۳۲، ۱۴). مطالعات نشان می‌دهند تمرین منظم ورزشی با کاهش تحریک

1. Endothelial nitric oxide synthase

2. Super oxide Dismutase

3. Glutathion Peroxidase

سمپاتیکی و افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی، رهایش میانجی‌های التهابی $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ از بافت چربی را مهار می‌کند و به دنبال آن غلظت E-SELECTIN کاهش می‌یابد (۴۹، ۱۸). افزایش فشار خون جدا از تغییرات پاتولوژیک مختلفی که در عروق ایجاد می‌کند، تولید رادیکال‌های آزاد را از طریق افزایش آنژیوتانسین II افزایش می‌دهد (۴۶). رادیکال‌های آزاد اکسیژن موجب بروز مولکول‌های چسبان می‌شوند (۶). تأثیرات آنتی‌اکسیدانی فعالیت ورزشی استقامتی سازوکاری است که التهاب و اختلالات اندوتلیال را کاهش می‌دهد و با افزایش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن، سبب کاهش استرس اکسایشی می‌شود (۴۲). با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد، بیان ژنی سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور تومور نکروز $TNF-\alpha$ را کاهش می‌دهد (۲۵) و از آنجا که در پاسخ به سایتوکین‌های التهابی به خصوص $TNF-\alpha$ در سلول‌های التهابی اندوتلیال E-SELECTIN بیان می‌شود، با کاهش $TNF-\alpha$ مقدار E-SELECTIN کاهش می‌یابد. علاوه بر این $TNF-\alpha$ در بافت چربی نیز تولید و رها می‌شود (۴۳) و تمرینات استقامتی می‌تواند با کاهش ذخیره چربی، ترشح سایتوکین‌هایی همچون $TNF-\alpha$ را کاهش دهد (۲۴). به علاوه کاهش E-SELECTIN بر اثر تمرینات استقامتی ممکن است به کاهش پروتئین واکنش‌دهنده C، CRP مربوط باشد. در پژوهشی نشان داده شده است که CRP بروز E-SELECTIN را در سلول‌های اندوتلیال انسان افزایش می‌دهد (۴۱). در یکی از مطالعات جانبی ما نیز غلظت پلاسمایی CRP بر اثر تمرین استقامتی کاهش یافت (۲)، از این رو می‌توان کاهش مقدار E-SELECTIN را به کاهش CRP نسبت داد. یافته‌های پژوهش حاضر با گزارش‌های قبلی مبنی بر آنکه فعالیت استقامتی منظم، با مقادیر کمتر E-SELECTIN همراه است، تأیید می‌شود (۴۹، ۴۴، ۲۴، ۱۸). نتایج پژوهش‌های حقیقی و حامدی‌نیا (۱۳۸۸)، بریوتی و همکاران (۲۰۰۱)، هائمی جی و یانگسو جین (۲۰۱۲)، میزیا استک و همکاران (۲۰۰۲) و آنک تونجس و همکاران (۲۰۰۷) با نتایج پژوهش حاضر درباره مقادیر E-SELECTIN ناهمسوست (۴۷، ۳۸، ۲۶، ۱۲، ۴). این افزایش و التهابات اغلب زودگذر است و متعاقب فعالیت شدید حاد یا فعالیت‌های بی‌هوازی و برون‌گرا (۲۶، ۲۰) بوده‌اند که ممکن است ناشی از استرس‌های مکانیکی (۲۲) و افزایش فعالیت پلاکتی (۲۱) باشد.

محققان گزارش دادند آنتی‌اکسیدان‌ها با بهبود عملکرد آندوتلیال و مقاومت عروق محیطی موجب کاهش فشار خون می‌شوند (۲، ۱). آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند رادیکال‌های آزاد، به‌ویژه یون پراکسید را از محیط بردارند و نیتریک‌اکساید را از طریق محافظت از آن در برابر اکسیداسیون و نیز افزایش سنتز آن از طریق فعالیت

(eNOS) افزایش دهند و همچنین با کاهش حساسیت عروقی به نوراپی نفرین و افزایش اتساع عروقی وابسته به اندوتلیوم از طریق افزایش مقدار نیتریک اکساید (۱) سبب کاهش فشار خون شوند. اگرچه با بررسی‌های انجام گرفته، مطالعات بسیار اندکی در زمینهٔ تعامل فعالیت بدنی و مکمل گالبانوم بر التهاب صورت گرفته و این موضوع یکی از محدودیت‌های تحقیق حاضر بوده است، با وجود این، مطالعات محققان در حیطهٔ پزشکی نشان می‌دهد عصاره هیدروالکلی گیاه گالبانوم دارای قابلیت کاهش استرس اکسایشی است و این خاصیت به‌علت دارا بودن فنول است. به‌نظر می‌رسد محتوای پلی فنلی می‌تواند به‌عنوان احیاکنندهٔ الکترون و اتم هیدروژن عمل کند و قادر به تبدیل رادیکال‌های آزاد و ROS به محصولات باثبات‌تر است (۲۸). همچنین این مکمل به‌علت دارا بودن ترپنوئیدهایی مانند آلفا-پینن^۱، بتا-پینن^۲ و ۳-کارن^۳ به‌عنوان نوعی مادهٔ ضدالتهابی شناسایی شده که این خاصیت آن را قبلاً محققان دیگر نیز گزارش کرده‌اند (۲۴). تحقیق حاضر نیز نشان داد القای عصارهٔ گالبانوم به مدت ۸ هفته موجب کاهش معنادار مقادیر شاخص التهابی E-SELECTIN در گروه گالبانوم و گروه تمرین+گالبانوم شد، به‌طوری‌که راهبرد ترکیب تمرین و گالبانوم در کاهش E-SELECTIN نسبت به پروتکل تمرین اثرگذارتر بوده است، همچنین در گروه تمرین+گالبانوم افزایش شاخص انبساط عروقی NO نسبت به پروتکل تمرین در موش‌های صحرائی که به‌صورت همزمان در معرض پرفشارخونی ناشی از تزریق L-NAME قرار داشتند، بیشتر و معنادار بود. اگرچه این نخستین مطالعه‌ای است که در آن تأثیرات آنتی‌اکسیدانت گیاه گالبانوم با و بدون تمرینات هوازی بر E-SELECTIN ناشی از L-NAME بررسی شده است، بی‌شک تحقیقات بیشتری برای تأیید این یافته‌ها مورد نیاز است.

منابع و مآخذ

۱. امانی، محمد. نوروززاده، علی. (۱۳۸۷). "اثر دریافت اسکوربیک اسید بر میزان متابولیت‌های نیتریک اکساید و فشارخون سیستولی بدنبال مواجهه با سرب در موش بزرگ آزمایشگاهی". پزشکی کوثر ۱۳(۲)، ص: ۹۵-۱۰۲.

1. Alpha- pinene
2. Beta-pinene
3. 3-Carene

۲. جلالی، زهره. دبیدی روشن، ولی اله، اشرفی، جواد. (۱۳۹۱). "اثر تعاملی تمرینات منظم استقامتی و مکمل آنتی اکسیدانت گیاهی بر التهاب مزمن ناشی از القای مهارکننده سنتتاز اکسید نیتریک". المپیک ۴۰(۴)، ص: ۳۱-۴۴.

۳. چوبینه، سیروس. دبیدی روشن، ولی اله. گائینی، عباسعلی. (۱۳۸۶). "اثر دو روش تمرینی تداومی و تناوبی هوازی بر HS-CRP موشهای نژاد ویستار". علوم حرکتی و ورزش، ۱(۹)، ص: ۱-۱۳.

۴. حقیقی، امیرحسین. حامدی نیا، محمدرضا. (۱۳۸۹). "مقایسه شاخص های التهابی مرتبط با یائسگی در زنان یائسه فعال و غیرفعال". المپیک ۵۲(۴)، ص: ۱۹-۲۸.

5. Adamopoulos, S., Parissis, J., Kroupis, C., Georgiadis, M., Karatzas, D., Karavolias, G., et al. (2001). "Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure". Eur Heart J., Vol.22, No.9, pp:791-797.
6. Adamopoulos, S., Parissis, J. T., & Kremastinos, D. T. (2003). "New aspects for the role of physical training in the management of patients with chronic heart failure". Int J Cardiol., Vol.90, No.1, pp:1-14.
7. Aiyagari Venkatesh, G. P. B. (2011). "Hypertension: the most important preventable risk factor for cerebrovascular disease". The Lancet Neurology. Vol.10, No.7, pp:606 - 607.
8. Anostario, M., Jr., & Huang, K. S. (1995). "Modulation of E-selectin structure/function by metal ions. Studies on limited proteolysis and metal ion regeneration". J Biol Chem., Vol.270, No.14, pp:8138-8144.
9. Bartzeliotou, A. I., Margeli, A. P., Tsironi, M., Skenderi, K., Bacoula, C., Chrousos, G. P., et al. (2007). "Circulating levels of adhesion molecules and markers of endothelial activation in acute inflammation induced by prolonged brisk exercise". Clin Biochem., Vol.40, No.11, pp:765-770.
10. Bode-Boger, S. M., Boger, R. H., Schroder, E. P., & Frolich, J. C. (1994). "Exercise increases systemic nitric oxide production in men". J Cardiovasc Risk., Vol.1, No.2, pp:173-178.

11. Boos, C. J., & Lip, G. Y. (2006). **“Is hypertension an inflammatory process?”** *Curr Pharm Des.*, Vol.12, No.13, pp:1623-1635.
12. Brevetti, G., De Caterina, M., Martone, V. D., Ungaro, B., Corrado, F., Silvestro, A., et al. (2001). **“Exercise increases soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in patients with intermittent claudication”**. *Clin Hemorheol Microcirc.*, Vol.24, No.3, pp:193-199.
13. Briones, A. M., & Touyz, R. M. (2009). **“Moderate exercise decreases inflammation and oxidative stress in hypertension: but what are the mechanisms?”** *Hypertension.*, Vol.54, No.6, pp:1206-1208.
14. Buemi, M., Allegra, A., Aloisi, C., Corica, F., Alonci, A., Ruello, A., et al. (1997). **“Cold pressor test raises serum concentrations of ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin in normotensive and hypertensive patients”**. *Hypertension.*, Vol.30, No.4, pp:845-847.
15. Joyner, M. J., & Dietz, N. M. (1997). **“Nitric oxide and vasodilation in human limbs”**. *J Appl Physiol.*, Vol.83, No.6, pp:1785-1796.
16. Dabidi Roshan V, Ranjbar S, Hosseinzadeh M, Myers J. (2011). **“Left ventricular oxidant and antioxidant markers induced by lifestyle modification in rats exposed to lead acetate”**. *European Journal of Sport Science.*, Vol.12, No.6, pp:485 -490.
17. Di Bari, M., van de Poll-Franse, L. V., Onder, G., Kritchevsky, S. B., Newman, A., Harris, T. B., et al. (2004). **“Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the Health, Aging and Body Composition Study”**. *J Am Geriatr Soc.*, Vol.52, No.6, pp:961-966.
18. Ding, Y. H., Young, C. N., Luan, X., Li, J., Rafols, J. A., Clark, J. C., et al. (2005). **“Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion”**. *Acta Neuropathol.*, Vol.109, No.3, pp:237-246.
19. Ebrahimzadeh, M. A., Nabavi, S. M., Nabavi, S. F., & Dehpour, A. A. **“Antioxidant activity of hydroalcoholic extract of Ferula gummosa Boiss roots”**. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, Vol.15, No.6, pp:658-664.
20. Friedwald, WT, Levy. RI, Fredrichson. DS (1972). **“Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge”**. *Clin. Chem .*, Vol.18, pp:499 – 502.

21. Graham, D. A., & Rush, J. W. (2004). **“Exercise training improves aortic endothelium-dependent vasorelaxation and determinants of nitric oxide bioavailability in spontaneously hypertensive rats”**. J Appl Physiol., Vol.96, No.6, pp:2088-2096.
22. Hiller WDB, Dierenfield LM, Douglas PS, Otool ML, Fortess EE, Yamada DS, Haseler LJ, Shikuma NJ, Wong DL. (2003). **“C-reactive protein levels before and after endurance exercise”**. Med Sci Spo Exer., Vol.35, No.5, pp:121.
23. Hossain, M., & Liu, S. M. Q. a. L. **“Inhibition of nitric oxide synthesis enhances leukocyte rolling and adhesion in human microvasculature”**. Inflammation. Vol.28, No.9, p:28.
24. Ito, H., Ohshima, A., Inoue, M., Ohto, N., Nakasuga, K., Kaji, Y., et al. (2002). **“Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women”**. Clin Exp Pharmacol Physiol., Vol.29, No.5, pp:399-404.
25. Jang, Y., Lincoff, A. M., Plow, E. F., & Topol, E. J. (1994). **“Cell adhesion molecules in coronary artery disease”**. J Am Coll Cardiol., Vol.24, No.7, pp:1591-1601.
26. Jee, H., & Jin, Y. (2012). **“Effects of prolonged endurance exercise on vascular endothelial and inflammation markers”**. Sports Science and Medicine, No.11, pp:719-726.
27. Joyner, M. J., & Dietz, N. M. (1997). **“Nitric oxide and vasodilation in human limbs”**. J Appl Physiol., Vol.83, No.6, pp:1785-1796.
28. Jungersten, L., Ambring, A., Wall, B., & Wennmalm, A. (1997). **“Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans”**. J Appl Physiol., Vol.82, No.3, pp:760-764.
29. Kanwar YS, Wada J, Sun L, Xie P, Wallner EI, Chen S, Chugh S, Danesh FR. (2008). **“Diabetic nephropathy :mechanisms of renal disease progression”**. Exp Bio Me ., Vol.233, No.1, pp: 4-11.
30. Kern, P. A., Saghizadeh, M., Ong, J. M., Bosch, R. J., Deem, R., & Simsolo, R. B. (1995). **“The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase”**. J Clin Invest., Vol.95, No.5, pp:2111-2119.

31. Lawier, J. M., Powers, S. K., Hammere, J., Martin, A. D. (1993). **“Oxygen cost of treadmill running in 24-month-old fisher-344 rats: Meds sports exer”**. Vol.25, No.11, pp:1259-1264.
32. Lazaraki, G., Kountouras, J., Metallidis, S., Vrettou, E., Tzioufa, V., Germanidis, G., et al. (2008). **“Helicobacter pylori infection upregulates endothelial nitric oxide synthase expression and induces angiogenesis in gastric mucosa of dyspeptic patients”**. Eur J Gastroenterol Hepatol., Vol.20, No.5, pp:441-449.
33. Lindon M.H. Wing, C. M. R., Philip Ryan, Lawrence J. Beilin, Mark A. Brown, Garry L.R. and Jennings, Colin I. Johnston (2003). **“A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly”**. The new England Journal of medicine., Vol.348, No.7, pp:583-592.
34. Liu, J., Yeo, H. C., Overvik-Douki, E., Hagen, T., Doniger, S. J., Chyu, D. W., et al. (2000). **“Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants”**. J Appl Physiol., Vol.89, No.1, pp:21-28.
35. Mahmoodi Seyed, A., Gharakhanlou, R., Dabidi Roshan, V., Hedayyati, M. (2013). **“Individual and Concomitant Effects of Cardioprotective Programs on Cardiac Apelinergic System and Oxidative State in L-NAME-Induced Hypertension”**. Clinical and Experimental Hypertension. Early Online., Vol.35, No.1, pp:20-27.
36. Maxwell, A. J., Schauble, E., Bernstein, D., & Cooke, J. P. (1998). **“Limb blood flow during exercise is dependent on nitric oxide.”** Circulation., Vol.98, No.4, pp: 369-374.
37. Mandegary a, s. m., heidary m. (2004). **“Antinociceptive and anti-inflammatory activity of the seed and root extracts of ferula gummosa boiss in mice and rats”**. daru., Vol.12, No.2, PP:58-61.
38. Mizia-Stec, K., Zahorska-Markiewicz, B., Manddecki, T., Janowska, J., Szulc, A., & Jastrzebska-Maj, E. (2002). **“Serum levels of selected adhesion molecules in patients with coronary artery disease”**. Int J Cardiol., Vol.83, No.2, PP:143-150.

39. Nabavi, S. F., Ebrahimzadeh, M. A., E., Nabavi, S. M., Eslami, b. (2010). **“Antioxidant activity of flowers, stems and leaves extract of Ferula gummosa Boiss”**. *Grasas y Aceites*, Vol.61, No.3, PP:244-250.
40. Pahor, M., Psaty, B. M., Alderman, M. H., Applegate, W. B., Williamson, J. D., & Furberg, C. D. (2000). **“Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes”**. *Diabetes Care*, Vol. 23, No.7, PP:888-892.
41. Pasceri, V., Willerson, J. T., & Yeh, E. T. (2000). **“Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells”**. *Circulation*, Vol.102, No.18, PP: 2165-2168.
42. Powers, S. K., Ji, L. L., & Leeuwenburgh, C. (1999). **“Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review”**. *Med Sci Sports Exerc*, Vol.31, No.7, PP:987-997.
43. Emanzade, R., Soori, R., Sohaily, S., Shakeri, N. (2012). **“The effect of aerobic intermittent training on resting level of serum vascular cell adhesion molecules in sedentary young woman”**. *Experimental Biology*, Vol.31, No.7, PP:1039-1043.
44. Rosety-Rodriguez M, R. I., Fornieles-Gonzalez G, Meletis J, Gomez F, Ordoñez J F. (2012). **“Plasmatic E-selectin levels were decreased in young women with metabolic syndrome after exercise training”**. *Exercise Science*, Vol.1, No.1, PP:22.
45. Rouyer, O., Zoll, J., Daussin, F., Dange, C., Helms, P., Talha, S., et al. (2007). **“Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on skeletal muscle oxidative function and exercise capacity in streptozotocin-induced diabetic rats”**. *Exp Physiol*, Vol.92, No.6, PP:1047-1056.
46. Shalia, K. K., Mashru, M. R., Vasvani, J. B., Mokal, R. A., Mithbawkar, S. M., & Thakur, P. K. (2009). **“Circulating levels of cell adhesion molecules in hypertension”**. *Indian J Clin Biochem*, Vol.24, No.4, PP:388-397.
47. Tonjes, A. T., Scholz, M., Fasshauer, M., Kratzsch, J. U., Rassoul, F., Stumvoll, M., et al. (2007). **“Beneficial Effects of a 4-Week Exercise**

- Program on Plasma Concentrations of Adhesion Molecules**". American Diabetes Association, .,Vol.30,No.3 PP:1.
48. Yamamoto, K., Kondo, T., Kimata, A., Ueyama, J., Shirotori, A., Okada, Y., et al. (2007). "**Lack of effect of aerobic physical exercise on endothelium-derived nitric oxide concentrations in healthy young subjects**". Nagoya J Med Sci.,Vol. 69,No.3,PP:167-172.
49. Ziccardi, P., Nappo, F., Giugliano, G., Esposito, K., Marfella, R., Cioffi, M., et al. (2002). "**Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year**". Circulation.,Vol.105,No.7,PP:804-809.
50. Zoppini, G., Targher, G., Zamboni, C., Venturi, C., Cacciatori, V., Moghetti, P., et al. (2006). "**Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes**". Nutr Metab Cardiovasc Dis.,Vol.16,No.8,PP:543-549.