

**Original Article**

## Effects of two selected training methods on angiogenic and angiostatic regulating factors in elderly men's blood circulation

Amir Delshad<sup>1</sup>, Fereshteh Salimi<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Sports Physiology and Immunology, Faculty of Literature and Human Sciences, University of Qom, Qom, Iran

<sup>2</sup>Department of Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Qom, Qom, Iran

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received: 23 Oct 2023

Accepted: 23 Dec 2023

ePublished: 3 Dec 2024

#### Keywords:

- Elderly men
- LRG-1
- TSP-1
- Combined exercise
- Aerobic exercise

### Abstract

**Background.** This study focused on the effect of two selected training methods on angiogenic and angiostatic regulating factors in the blood circulation of elderly men.

**Methods.** The present research is of a practical nature and was conducted with two experimental groups and one control group in the form of a pre-test and post-test. Overall, 30 people in the age range of 60–65 years in the aerobic, combined, and control groups were selected as the research sample. An aerobic exercise protocol with an intensity of 60–75% of the maximum reserve heart rate and combined exercise, including aerobic and strength training, with an intensity of 60–75% of 1RM were implemented over 8 weeks. Blood sampling was performed 24 hours before the first session. Forty-eight hours after the last training session, leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 (LRG-1) and thrombospondin-1 (TSP-1) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the data were analyzed by the analysis of covariance test, post hoc least significant difference, and intra-group changes using a paired t-test at a significance level of  $P \leq 0.05$ .

**Results.** After the protocol, there was a significant difference between the research groups in terms of LRG-1 ( $P \leq 0.005$ ) and TSP-1 ( $P \leq 0.001$ ) compared to the control group. LRG-1 increased after combined training, while TSP-1 showed the greatest decrease after aerobic training. The results of the paired t-test indicated a significant increase in LRG-1 and a decrease in TSP-1 after the test compared to the pre-test in the group of aerobic and combined exercises.

**Conclusion.** Combined and aerobic exercises are effective on the angiogenic and angiostatic factors of the elderly, but due to the greater effect of combined exercises on the angiogenic factors, it is recommended that the elderly, in addition to aerobic exercises, use strength exercises in their sports programs as well.

**Practical Implications.** Compared to combined exercises, aerobic exercises have the greatest effects on increasing the angiogenic factor and reducing angiostatic factors in this age group, which may lead to an improvement in the quality of life.

**How to cite this article:** Delshad A, Salimi F. Effects of two selected training methods on angiogenic and angiostatic regulating factors in elderly men's blood circulation. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2025; doi: 10.34172/mj.025.33399. Persian.

### Extended Abstract

#### Background

Life expectancy and technological progress, improving health and preventing death from disease

are directly related to aging, and today's humans are experiencing a longer life span compared to the last hundred years. Therefore, we are witnessing the

\*Corresponding author; Email: [Fereshteh.salimi13@gmail.com](mailto:Fereshteh.salimi13@gmail.com)

© 2025 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

upward trend of elderly people who have the government and society to plan for the quality of life of the elderly. Factors affecting the analysis of muscle mass related to aging include a decrease in mitochondrial function, increased oxidative stress, dysfunction of satellite cells, and inflammation, which also decrease muscle strength with aging and muscle atrophy, especially from the age of 50–60 years. This happens at a rate of 2–4%, especially in the lower limbs. Researchers have reported a novel modifier of pathological angiogenesis, leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 (LRG-1), a highly conserved member of the luciferin protein repeat family. Reports indicate that LRG-1 modulates pathological angiogenesis by directly binding to the transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) receptor endoglin. On the other hand, thrombospondin-1 (TSP-1) is a potent inhibitor of angiogenesis that acts as a modulator of the angiogenic response. Studies have shown that this protein prevents the proliferation of endothelial cells through fibroblast growth factor (FGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF). The reason for the significant synthesis of TSP-1 in aging conditions is unclear. Today, physical exercises are given a special look with a therapeutic approach, and researchers introduce them as a simple and low-cost method to prevent and improve chronic inflammatory diseases and as a safe intervention to improve people's quality of life. Particularly, old age is accepted. Physiologically, exercise causes various changes in the body, and the effect of exercise can be different depending on the components of the exercise, such as type, time, period, and intensity. Therefore, this study sought to investigate the effects of two selected training methods on the serum levels of LRG-1 and TSP-1 in elderly men.

## Methods

The current semi-experimental research, with two experimental groups and a control group, was conducted in the form of a pre-test and post-test. The participants were randomly assigned to aerobic training (n=10), combined training (n=10), and control (n=10) groups. The aerobic exercise program included 8-week exercises and 3 sessions per week in increments and approximately 45–60 minutes for

each session, the intensity of which was calculated based on the target heart rate and by the Caronen method. The combined training protocol included aerobic training (half the volume and time of aerobic training) and strength training. In this type of training, after warming up the body, resistance training and aerobic training were performed, respectively. The amount of exercise weight was obtained based on the record of one maximum repetition with the 1RM formula. Training started at 60% 1RM and increased by 5% every two weeks, ending with 75% intensity in the final week. To investigate the effect of aerobic and combined exercise on the changes in LRG-1 and TSP-1, blood was taken from the subjects in 2 stages. For the quantitative detection of LRG-1 and TSP-1 by enzyme-linked immunosorbent assay, the EASTBIOPHARM kit was used with sensitivity levels of 1.36 ng/mL and 2.39 ng/mL in LRG-1 and TSP-1 variants, respectively. The least significant difference (LSD) post hoc test was utilized from the Shapiro-Wilk and Levin tests to check the normal distribution and equality of variances and to compare the changes outside the group from the analysis of covariance test, as well as to compare the changes within the group from a paired t-test and find out if there is a significant difference. *P*-values less than 0.05 were considered statistically significant.

## Results

The results of covariance analysis revealed that eight weeks of aerobic and combined training had a significant effect on the results of LRG-1 ( $P=0.005$ ), and accordingly, the results of the LSD post hoc test showed that there was a significant difference. A significant difference was found between the aerobic training group ( $P=0.029$ ) and the combined group ( $P=0.001$ ) compared to the control group, but this difference was not observed between the aerobic and combined groups ( $P=0.36$ ). In addition, the results of the covariance analysis obtained from the TSP-1 variable demonstrated that eight weeks of aerobic and combined training had a significant effect on the results of TSP-1 ( $P=0.001$ ) and the LSD follow-up test. Therefore, there was a significant difference between the two training ( $P=0.001$ ) and combined

( $P=0.001$ ) groups compared to the control group, and this difference was observed between the aerobic and combined groups ( $P = 0.012$ ).

### Conclusion

This study evaluated the effect of two selected training methods on the serum levels of LRG-1 and TSP-1 in elderly men. In the LRG-1 variable, the combined training group showed an increase of 16.4% compared to the control group and an 8.6% increase in the aerobic group compared to the control group. According to the difference in the averages, it seems that the combined training was better than the aerobic training and was more effective, although there was no statistically significant difference between the two exercises. According to reports, LRG-1 is secreted from endothelial cells, epithelial cells, fibroblasts, and other types of myeloid cells in organs such as the lung, kidney, heart, skin, brain, and testis. In addition, LRG-1 promotes wound repair or tissue repair by stimulating the regeneration of damaged epithelial cells, tissue vasculature, and peripheral nerve regeneration. Human blood vessels are in a static state, except in the early stages of growth, scarring, and during menstruation, and almost no angiogenesis occurs, and aging has led to a decrease in angiogenesis. On the other hand, the important effect of sports training is the formation of

new blood vessels in the trained skeletal muscles (angiogenesis process), providing more capacity for blood flow in the active muscle. From this point of view, physical exercise is one of the strongest stimuli for the reconstruction of the vascular structure. Other research results obtained in relation to the TSP-1 variable demonstrated a significant difference among the three research groups. In addition, there was a difference between the aerobic and combined groups, which showed a decrease of 1.7% in the combined exercise group compared to the control group and 8.3% in the aerobic group in comparison to the control group. Angiogenesis, as a natural and vital physiological process, is the formation of blood vessels from the existing vessels, which is based on maintaining the balance between angiogenic (angiopoietins, FGF2, TGF- $\beta$ , and VEGF) and angiostatic (endostatin, TSP-1, and angiostatin) factors. It has been shown that TSP-1 has a complex role in human cancer and has stimulatory and inhibitory effects on different types of tumors. Moreover, it induces apoptosis and suppresses the cell cycle. In the present study, it was revealed that physical activity and exercise, especially strength training with aerobics, are among the factors that regulate angiogenesis in this era, which can lead to successful aging.

## تأثیر دو شیوه تمرینی منتخب بر عوامل تنظیم‌کننده آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک در گردش خون مردان سالمند

# In Press

امیر دلشاد<sup>۱</sup> ID، فرشته سلیمی<sup>۲\*</sup> ID

<sup>۱</sup>گروه فیزیولوژی و ایمنولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران  
<sup>۲</sup>گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران

### اطلاعات مقاله

#### سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۸/۱  
پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲  
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۹/۱۳

#### کلیدواژه‌ها:

- مردان سالمند
- LRG-1
- TSP-1
- تمرین ترکیبی
- تمرین هوازی

### چکیده

**زمینه.** هدف از این پژوهش بررسی تأثیر دو شیوه تمرینی منتخب بر عوامل تنظیم‌کننده آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک در گردش خون مردان سالمند می‌باشد.

**روش کار.** پژوهش حاضر از نوع کاربردی و با دو گروه آزمایش و یک گروه کنترل به شکل پیش‌آزمون و پس‌آزمون اجرا شد. ۳۰ نفر در محدوده سنی ۶۰ تا ۶۵ به‌عنوان نمونه تحقیق در گروه‌های هوازی، ترکیبی و کنترل قرار گرفتند. پروتکل تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره و تمرین ترکیبی شامل تمرین هوازی و قدرتی با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد (One-repetition maximum, 1RM) طی ۸ هفته اجرا شد. ۲۴ ساعت قبل از اولین جلسه و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، خون‌گیری صورت گرفت. متغیرهای LRG-1 و TSP-1 با روش الایزا اندازه‌گیری و داده‌ها توسط آزمون تحلیل کوواریانس (Ancova) و آزمون تعقیبی LSD و تغییرات درون‌گروهی توسط T زوجی در سطح معنی‌داری  $P \leq 0/05$  بررسی گردید.

**یافته‌ها.** در متغیر LRG-1 ( $P \leq 0/005$ ) و TSP-1 ( $P \leq 0/001$ ) بعد از پروتکل، بین گروه‌های تحقیقی تفاوت معنی‌داری به نسبت گروه کنترل وجود داشت. متغیر LRG-1 بعد از تمرین ترکیبی افزایش و TSP-1 بعد از تمرین هوازی بیشترین کاهش معنادار را نشان داد و نتایج آزمون T زوجی حاکی از افزایش معنادار LRG-1 و کاهش TSP-1 پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون در گروه تمرینات هوازی و ترکیبی می‌شود.

**نتیجه‌گیری.** تمرینات ترکیبی و هوازی بر عوامل آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک سالمندان اثرگذار است اما به دلیل تأثیر بیشتر تمرینات ترکیبی بر عوامل آنژیوژنیک، توصیه می‌شود سالمندان در برنامه‌های تمرینی علاوه بر تمرین هوازی از تمرینات قدرتی هم استفاده کنند.

**پیامدهای عملی.** تمرینات هوازی به نسبت تمرینات ترکیبی بیشترین تأثیرات را بر افزایش فاکتور آنژیوژنیک و کاهش آنژیواستاتیک در این گروه سنی داشته که ممکن است این امر منجر به بهبود کیفیت زندگی گردد.

### مقدمه

امید به زندگی با پیشرفت تکنولوژی، بهبود بهداشت و پیشگیری از مرگ‌ومیر ناشی از بیماری، ارتباط مستقیمی با افزایش سن دارد و بشر امروزی به نسبت صد سال گذشته طول عمر بیشتر را تجربه می‌کند. بنابراین شاهد روند صعودی افراد مسن هستیم که دولت و جامعه را بر آن داشته، برنامه‌ای برای کیفیت زندگانی قشر سالمند داشته باشند.<sup>۱</sup> آمارها نشان می‌دهد تا سال ۲۰۵۰ نرخ جمعیت ۶۵ سال به بالا در سطح جهان به ۱/۶ میلیارد نفر برسد و در نتیجه افزایش هزینه‌های رفاه اجتماعی و انتظارات

برای این قشر آسیب‌پذیر منجر به مسئله‌ی اجتماعی-اقتصادی شود که به‌عنوان سالمندی موفقیت‌آمیز در سراسر جهان مطرح شده است.<sup>۲</sup>

بدین سبب، افزایش زمینه‌ی سارکوپنی در جمعیت مسن با کاهش قدرت و توده عضلانی و همچنین افزایش توده چربی همراه و منتج به عملکرد فیزیکی پایین در این جمعیت می‌شود.<sup>۳</sup> شایان ذکر است عوامل تأثیرگذار بر تحلیل توده عضلات مرتبط با افزایش سن، کاهش عملکرد میتوکندری، ازدیاد استرس-

\*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: Fereshte.salimi13@gmail.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کربیتو کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

فیزیولوژیک باعث تغییرات گوناگون در بدن می‌شود و تأثیر تمرینات ورزشی بسته به مؤلفه‌های تمرین از جمله نوع، زمان، دوره و شدت می‌تواند متفاوت باشد. از این رو برای نشان دادن تأثیر تمرینات منظم ورزشی باید جنبه‌های مختلف آن مورد بررسی قرار بگیرد.<sup>۱۱</sup>

بنابراین، هدف این پژوهش بررسی نحوه تأثیر دو شیوه تمرینی منتخب بر سطوح سرمی LRG-1 و TSP-1 در مردان سالمند است. البته در رابطه با اثر تمرین هوازی و ترکیبی (هوازی و قدرتی) بر آنژیوژنز سالمندان مطالعات کمی صورت گرفته و اکثر مطالعات انجام شده بر تأثیرات فاکتورهای آنژیوژنز، بر رشد تومورها و بافت‌های پیوندی تأکید دارد. با عنایت به این موارد، می‌توان گفت که تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز هست. از این رو ضرورت اجرای این پژوهش، بررسی اثرات ورزش بر فاکتورهای آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک در سالمندان به دلیل افزایش جامعه سالمندی و نیاز ارتقا سلامت این گروه و بهبود کیفیت زندگی آن‌ها است.

### روش کار

پژوهش حاضر از نوع کاربردی بوده و با دو گروه آزمایش و یک گروه کنترل به شکل پیش‌آزمون و پس‌آزمون انجام شد. ۳۰ نفر مطابق با تحقیقات مشابه داخلی و خارجی به‌عنوان نمونه تحقیق در گروه‌های تمرین هوازی ( $n=10$ )، تمرین ترکیبی ( $n=10$ ) و کنترل ( $n=10$ ) قرار گرفتند. معیارهای ورود به این مطالعه شامل: سلامت بدنی بر اساس فرم پیشینه پزشکی که هیچ‌گونه ابتلا به انواع بیماری‌های قلبی-عروقی و اختلالات سیستمیک مزمن، مانند دیابت و هیپرتیروئیدی، ناهنجاری‌های هورمونی یا سیستم ایمنی، عدم داشتن سابقه هیپرتانسیون شدید (بیشتر از ۱۶۰ بر روی ۹۰ میلی‌متر جیوه) که مانع از انجام فعالیت ورزشی شود، عدم انجام هرگونه درمان اختصاصی بیماری خاص در طی دوره تمرینی، عدم استعمال دخانیات، داشتن هوشیاری و توانایی انجام فعالیت ورزشی بدون وابستگی به دیگران و در محدوده سنی ۶۰ تا ۶۵ سال را تشکیل دادند. معیار خروج داشتن سابقه تمرینات ورزشی مداوم قبل از شروع برنامه تمرینی و در صورتی که هریک از داوطلبان به دنبال جلسات تمرینی، دچار مشکلات قلبی تنفسی مثل افزایش فشارخون بیشتر از ۳۰ میلی‌متر جیوه یا تنگی نفس شدید، حالت تهوع و سرگیجه، خستگی بیش از حد که مانع از ادامه تمرینات می‌شد و غیبت بیش از ۳ جلسه را شامل می‌شد. بر اساس پرسشنامه‌های ارزیابی فعالیت بدنی، BMI) Body mass index) و نتایج آزمون  $VO_{2max}$ ، شرکت‌کنندگان به‌طور تصادفی انتخاب و پس از تکمیل و امضای فرم‌های رضایت‌نامه، پرسشنامه تندرستی

اکسیداتیو، اختلال در عملکرد سلول‌های ماهواره‌ای و التهاب است که با افزایش سن هم‌زمان با آتروفی عضلات، قدرت عضله نیز کاهش می‌یابد، به‌ویژه پس از ۵۰ تا ۶۰ سالگی به میزان ۲ تا ۴ درصد و به‌ویژه در اندام‌های تحتانی این امر اتفاق می‌افتد.<sup>۴</sup> مطالعات نشان می‌دهد موبیرگ‌زایی عضله اسکلتی بر دستگاه قلبی-تنفسی و آنابولیسم عضلانی تأثیرگذار و همچنین تبادل گاز و متابولیت بین خون و بافت عضله را به ارمغان می‌آورد و حداکثر جذب اکسیژن ( $VO_{2peak}$ ) و ظرفیت اکسیداتیو مردان سالمند را بهبود می‌بخشد. بدین‌سان، پیشنهاد شده است افزایش جریان خون به عضلات برای حمایت از هیپرتروفی در فیبرهای عضلانی و فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای در مردان مسن از طریق تسهیل انتقال مواد مغذی، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد لازم باشد.<sup>۵</sup>

محققین از اصلاح‌کننده جدید رگ‌زایی پاتولوژیک LRG-1 خبر داده‌اند که عضو بسیار حفاظت‌شده از خانواده تکرار پروتئین لوسیرنی است و این پروتئین در چسبندگی سلولی، فعل و انفعالات پروتئین با پروتئین و سیگنالینگ سلولی نقش دارند. گزارشات حاکی از آن است که LRG-1 رگ‌زایی پاتولوژیک را با اتصال مستقیم به اندوگلین گیرنده جانی  $TGF-\beta$  تعدیل می‌کند<sup>۶</sup> و همچنین تنظیم‌کننده آنژیوژنز و پروتئین جدید مرتبط با آنکوژن شناخته شده است؛ ایضاً LRG-1 هدف درمانی برای بیماری‌های مرتبط با آنژیوژنزی مانند بیماری‌های سرطان و آترواسکلروز است. از سویی دیگر TSP-1 یک مهارکننده قوی رگ‌زایی است که به‌عنوان تعدیل‌کننده پاسخ رگ‌زایی عمل می‌کند. مطالعات نشان داده است که این پروتئین از تکثیر سلول‌های اندوتلیال با واسطه فاکتور رشد فیبروبلاست و همچنین VEGF مانع می‌کند.<sup>۷</sup> علت سنتز چشمگیر TSP-1 در شرایط پیری مبهم است. با این حال، هویداست که استرس اکسیداتیو در سنین بالا افزایش می‌یابد. چن و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند سطوح TSP-1 در آستروسیت‌ها در پاسخ به استرس اکسیداتیو افزایش یافت.<sup>۸</sup> از این رو جهت کاهش ضعف و غلبه بر ناتوانی جسمی، فعالیت بدنی منظم توصیه و ارتقای فعالیت بدنی در میان سالمندان نقش کلیدی در سالمندی سالم (موفقیت‌آمیز) دارد و از سویی دیگر تمرینات ورزشی تأثیری فراتر از عملکرد داشته و بر سلامت روان و کیفیت زندگی مؤثر بوده است.<sup>۹</sup>

امروزه در کشورهای درحال توسعه به تمرینات بدنی، با رویکرد درمانی نگاه ویژه‌ای شده و محققان آن را به‌عنوان روشی ساده و کم‌هزینه برای پیشگیری و بهبود بیماری‌های التهابی مزمن معرفی می‌کنند و به‌عنوان یک مداخله بی‌خطر در بهبود کیفیت زندگی افراد و بالأخص سالمندی، پذیرفته شده است.<sup>۱۰</sup> ورزش به لحاظ

لوله‌های آغشته به سیترات ریخته شد و نمونه‌ها با استفاده از شیکر کاملاً به سیترات آغشته شدند. سپس نمونه‌ها با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه با دستگاه Universal 320R سانتریفیوژ شد و سرم آن جداسازی و در یخچال با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری و جهت تشخیص کمی LRG-1 و TSP-1 به روش الیزا از کیت شرکت EASTBIOPHARM با درجه حساسیت ng/ml ۱/۳۶ در متغیر LRG-1 و ۲/۳۹ ng/ml در متغیر TSP-1 استفاده گردید. تمام مراحل آزمایشگاهی در لابراتوار خصوصی به صورت ۲ تکرار مورد سنجش قرار گرفت.

جهت تحلیل داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک و لوین جهت بررسی توزیع نرمال و برابری واریانس‌ها و برای مقایسه تغییرات برون‌گروهی از آزمون آنالیز کوواریانس (Ancova) و برای مقایسه تغییرات درون‌گروهی از آزمون تی زوجی و در صورت وجود تفاوت معنی‌دار از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

مشخصات توصیفی آزمودنی‌ها در جدول ۱ ارائه شده است. در تجزیه تحلیل داده‌های مربوط به ویژگی‌های آزمودنی‌های سه گروه هوازی، ترکیبی و کنترل در پیش‌آزمون تفاوت معنی‌داری از نظر سن، وزن، قد و شاخص‌های حداکثر اکسیژن مصرفی و توده بدنی مشاهده نشد. نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان می‌دهد هشت هفته تمرین هوازی و ترکیبی بر نتایج LRG-1 ( $F=14/40$ ;  $P=0/005$ ) با اندازه اثر ( $0/871$ ) در گروه‌های آزمایشی در سطح خطای ( $P<0/05$ ) تأثیر معناداری دارد و بر همین اساس نتایج آزمون تعقیبی LSD مربوط به اثر متقابل نشان داد بین گروه تمرین هوازی ( $P=0/029$ ) و ترکیبی ( $P=0/001$ ) نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد اما بین گروه‌های هوازی و ترکیبی این تفاوت دیده نشد ( $P=0/36$ ).

همچنین نتایج آزمون تحلیل کوواریانس به‌دست‌آمده در جدول ۲ مربوط به متغیر TSP-1 نشان می‌دهد هشت هفته تمرین هوازی و ترکیبی بر نتایج TSP-1 ( $F=22/82$ ;  $P=0/001$ ) با اندازه اثر ( $0/697$ ) در گروه‌های آزمایشی سطح خطای ( $P<0/05$ ) تأثیر معناداری دارد. نتایج بررسی آزمون تعقیبی LSD مربوط به اثر متقابل نشان می‌دهد بین گروه تمرین ( $P=0/001$ ) و ترکیبی ( $P=0/001$ ) نسبت به کنترل تفاوت معنی‌داری دیده می‌شود. همچنین بین گروه‌های هوازی و ترکیبی این تفاوت دیده می‌شود ( $P=0/012$ ).

Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR Q) و اطلاعات مربوط به سابقه پزشکی، مورد بررسی قرار گرفتند.

شاخص‌های آنتروپومتریک شرکت‌کنندگان شامل قد، وزن و درصد توده بدنی توسط دستگاه Body Composition و میزان  $VO_2$  max توسط آزمون دویدن شاتل ران اندازه‌گیری شد. حداکثر ضربان با استفاده از فرمول  $[(سن \times 0/7) - 208]$  تعیین و شدت تمرین هوازی بر اساس آن به‌دست‌آمد.

برنامه تمرین هوازی: تمرینات ۸ هفته و هفته‌ای ۳ جلسه که به‌صورت فزاینده با زمان تقریبی ۴۵ تا ۶۰ دقیقه برای هر جلسه که شدت آن‌ها برحسب ضربان قلب هدف و به روش کارونن محاسبه شد.

$$\text{Target Heart rate} = [(\text{max HR resting} - \text{HR}) \times \% \text{ intensity}] + \text{resting HR}$$

تمرینات با نظارت متخصص اجرا گردید و از تمرین با شدت متوسط تا نیمه سنگین استفاده شد که شامل گرم کردن عمومی به مدت ۱۰ دقیقه (راه رفتن، دویدن نرم، حرکات کششی) و اجرای تمرینات با شدت ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره بود، که هر هفته ۲ درصد به آن افزوده و هفته آخر به ۷۵ درصد رسید. زمان انجام این تمرین از ۱۲ دقیقه شروع و در هفته پایانی با ۲۱ دقیقه دویدن پایان یافت در هر جلسه تعداد وهله‌های دویدن مشخص شده بود که آزمودنی‌ها پس از هر وهله ۳ دقیقه‌ای دویدن، ۶۰ ثانیه استراحت انجام دادند و در انتهای هر جلسه، عمل سرد کردن با اجرای دوی نرم، حرکات کششی و نرمشی به مدت ۱۰ دقیقه انجام گرفت. پروتکل تمرین ترکیبی: شامل تمرین هوازی (نصف حجم و زمان تمرین هوازی) و قدرتی بود. در این نوع تمرینات پس از گرم کردن، در ابتدا تمرین مقاومتی و سپس تمرین هوازی انجام شد. مقدار وزنه تمرینی بر اساس رکورد یک تکرار بیشینه با فرمول ۱ RM (one-repetition maximum) به‌دست‌آمد.

$$1RM = \frac{\text{مقدار کیلوگرمی که حداکثر 2 تا 10 بار جابه‌جا شود}}{1.0278 - (\text{تعداد تکرار تا خستگی})}$$

تمرینات با ۶۰ درصد ۱ RM آغاز و هر دو هفته ۵ درصد به آن افزوده شد و هفته آخر با شدت ۷۵ درصد به پایان رسید. تمرینات قدرتی شامل پرس سینه، فلکشن ساق پا، اکستنشن ساق پا، سیم‌کش از جلو و دراز و نشست کرانچ بود. ۱۳ گروه کنترل هیچ فعالیتی در طول دوره تحقیق نداشتند.

به‌منظور بررسی تأثیر فعالیت ورزشی هوازی و ترکیبی بر تغییرات LRG-1، TSP-1 خون‌گیری از آزمودنی‌ها در ۲ مرحله (۲۴ ساعت قبل و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین) متعاقب ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه انجام و در هر مرحله ۱۰ میلی‌لیتر خون از ورید پیش بازویی بیماران گرفته شد. زمان نمونه‌گیری، خون‌ها در

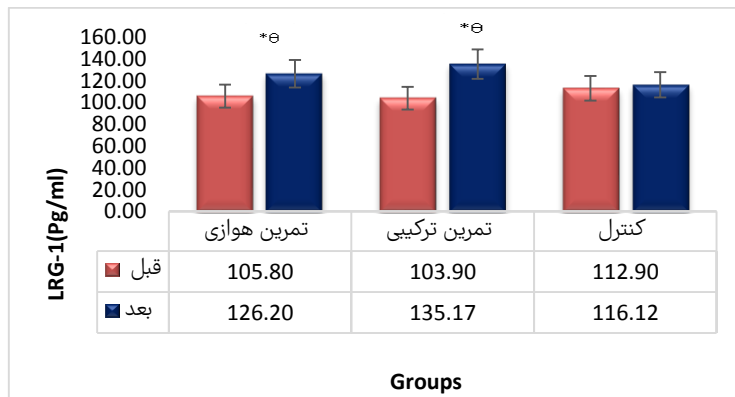
جدول ۱. ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها

متغیرها	گروه هوازی	گروه ترکیبی	گروه کنترل	مقادیر F	سطح معنی داری
سن (سال)	62/01 ± 3/61	61/20 ± 4/13	62/36 ± 1/28		0/931
وزن (کیلوگرم)	86/91 ± 4/62	82/80 ± 3/27	80/20 ± 4/12		0/552
قد (سانتی‌متر)	173/02 ± 17/69	178/23 ± 13/29	179/12 ± 14/39		0/690
BMI (kg/ m2)	27/10 ± 0/53	26/90 ± 0/78	27/24 ± 0/3/45		0/288
VO2max (ml/min/kg)	36/29 ± 0/68	37/89 ± 3/24	30/39 ± 2/27		0/742

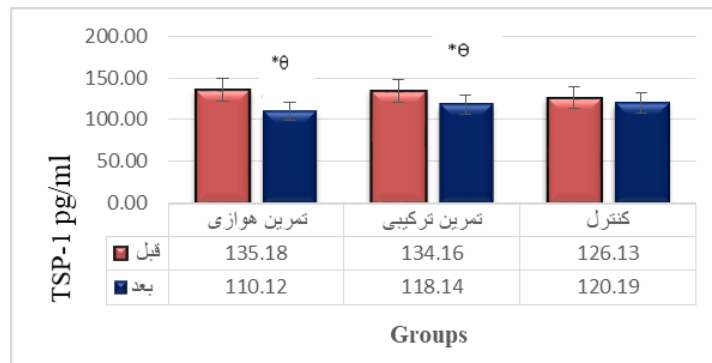
جدول ۲. مقایسه نتایج درون و برون گروهی متغیرهای تحقیق

متغیرها	گروه	پیش آزمون	پس آزمون	مقادیر T	مقادیر P (درون گروهی)	درصد تغییرات	مقادیر F	مقادیر P (بین گروهی)	ضریب اتا
LRG-1 (pg/ml)	هوازی	105/8 ± 60/26	126/20 ± 12/16	10/37	0/003*	21	14/40	0/005#	0/871
	ترکیبی	103/9 ± 6/09	135/17 ± 12/31	9/23	0/001*	31/06			
	کنترل	112/9 ± 6/19	116/12 ± 12/31	-3/18	0/871	2/9			
TSP-1 (pg/ml)	هوازی	135/18 ± 56/36	110/12 ± 36/72	11/18	0/01*	-18/51	23/82	0/001#	0/697
	ترکیبی	134/16 ± 12/01	118/14 ± 13/59	9/23	0/033*	-11/94			
	کنترل	126/13 ± 12/01	120/19 ± 13/23	-6/18	0/913	-4/76			

\*: تفاوت معنی‌دار درون گروهی #: تفاوت معنی‌دار برون گروهی



نمودار ۱. تغییرات LRG-1 در گروه‌های تحقیق  
\*: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل، θ: تفاوت معنی‌دار با پیش آزمون



نمودار ۲. تغییرات TSP-1 در گروه‌های تحقیق  
\*: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل، θ: تفاوت معنی‌دار با پیش آزمون

## بحث

محیطی باعث بهبود زخم یا ترمیم بافت شده است.<sup>۱۷</sup> از طرفی اثرات مهم تمرینات ورزشی، تشکیل عروق خونی جدید در عضلات اسکلتی تمرین شده (فرآیند رگ‌زایی) است که ظرفیت بیشتری را برای جریان خون در عضله فعال فراهم می‌کند. از این سو ورزش بدنی یکی از محرک‌های قوی برای بازسازی ساختار عروق است.<sup>۱۸</sup> شایان‌ذکر است از طریق جریان خون در بدن، اکسیژن، مواد مغذی و حیاتی منتقل و مواد زائد متابولیک حذف می‌گردد و ارتباط بین بافت‌ها و اندام‌ها از این طریق تسهیل می‌شود و توسعه، نگهداری و بازسازی سیستم گردش خون در سلامت و بیماری نیازمند مکانیسم‌های تنظیمی فراوانی هست.<sup>۱۹</sup> به‌طور کلی فعالیت بدنی به‌ویژه ورزش‌های مقاومتی از کم شدن پیش‌رونده حجم توده عضله اسکلتی و افت عملکرد آن ناشی از افزایش سن، جلوگیری می‌کند و بر پروتئین‌های عضله تأثیرات مثبتی برجا می‌گذارد.<sup>۲۰</sup> از طرفی مطالعه بان و همکاران نشان داد افزایش بیان LRG-1، بقای ضعیف بیمار و اواخر مرحله تومور را پیش‌بینی می‌کند و حذف LRG-1 به‌طور قابل‌توجهی رشد سلول‌های سرطانی تیروئید را کاهش می‌دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که LRG-1 نقش مضر در پیشرفت کارسینوم تیروئید دارد.<sup>۲۱</sup> و علت اختلاف را می‌توان به نوع عارضه اطلاق نمود. همچنین اباذری و همکاران تأثیر تمرین تناوبی با شدت متوسط به همراه عصاره زنجبیل در کبد موش صحرائی مسن نر را بررسی کردند که نتایج نشان داد، تمرین به همراه عصاره زنجبیل سطوح سرمی LRG-1 را نسبت به گروه‌های دیگر پس از ۸ هفته مداخله به میزان قابل‌توجهی کاهش می‌دهد.<sup>۲۲</sup> ممکن است تفاوت در آزمودنی منجر به اختلاف در نتایج شده باشد که با نتایج حال ناهمسو است. از دیگر نتایج تحقیق به‌دست‌آمده در خصوص متغیر TSP-1 بین سه گروه تحقیقی تفاوت معنی‌داری وجود دارد و بین گروه هوازی و ترکیبی تفاوت دیده می‌شود که در گروه تمرین ترکیبی به نسبت گروه کنترل ۱/۷ درصد کاهش و همچنین در گروه هوازی به نسبت گروه کنترل ۸/۳ درصد کاهش نشان داد. با توجه به تفاضل میانگین‌ها به نظر می‌رسد تمرین هوازی نسبت به تمرین ترکیبی اثر کاهشی بیشتری دارد. آنژیوژنز به‌عنوان یک فرآیند فیزیولوژیکی طبیعی و حیاتی است که سبب تشکیل رگ خونی از عروق فعلی می‌شود و بر حفظ تعادل بین عوامل رگ‌زایی (آنژیوپروتئین‌ها، FGF2، TGF- $\beta$  و VEGF) و عوامل آنژیواستاتیک (اندوستاتین، TSP-1 و آنژیواستاتین) استوار است.<sup>۲۳</sup> اولین بازدارنده طبیعی رگ‌زایی که در سال ۱۹۷۱ شناسایی شد، TSP-1 نام داشت که دارای یک گلیکوپروتئین حجیم و هموتریمریک ۴۵۰ کیلو دالتون و در گرانول‌های  $\alpha$  پلاکت‌ها ذخیره و پس از فعال

در مطالعه حاضر اثر دو شیوه تمرینی منتخب بر سطوح سرمی LRG-1 و TSP-1 در مردان سالمند بررسی شد و نتایج تحلیل آماری نشان داد در متغیر LRG-1 بین سه گروه تحقیقی تفاوت معنی‌داری وجود دارد که در گروه تمرین ترکیبی به نسبت گروه کنترل ۱۶/۴ درصد افزایش و همچنین در گروه هوازی به نسبت گروه کنترل ۸/۶ درصد افزایش را نشان می‌دهد و با توجه به تفاضل میانگین‌ها به نظر می‌رسد تمرین ترکیبی نسبت به تمرین هوازی اثر بیشتری را دارد، اگرچه از نظر آماری بین دو تمرین تفاوت معناداری دیده نمی‌شود. بررسی نتایج تحقیقات منگ و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد LRG-1 رگ‌زایی را از طریق تنظیم مثبت مسیر سیگنالینگ TGF- $\beta$ 1 در مغز موش ایسکمیک به دنبال انسداد شریان مغزی میانی (MCAO) گسترش می‌دهد<sup>۲۴</sup> و همچنین بین و همکاران در مطالعه بر موش‌های دیابتی اظهار داشتند تجویز LRG-1 در بافت آلت تناسلی، بیان LPHN2 را به‌طور قابل‌توجهی افزایش و با برطرف نمودن ناهنجاری‌های عروقی و عصبی، عملکرد نعوظ را به‌طور کامل بازیابی می‌کند<sup>۲۵</sup> که با دستاوردهای این مطالعه هم‌راستا هست. در انسان رگ‌های خونی به‌جز در اوایل دوره رشد، جای زخم و در طول چرخه قاعدگی در حالت ساکن قرار دارد و تقریباً هیچ رگ‌زایی رخ نمی‌دهد و در بسیاری از مطالعات اخیر آمده است؛ شرایط مختلف در رگ‌زایی عروق خونی همچون فعالیت ورزش و سرطان تأثیرگذارند و بالعکس پیری منجر به کاهش رگ‌زایی شده است<sup>۲۶</sup> و این امر به‌عنوان یک فرآیند پویا و پیچیده توسط عوامل مختلف رشد تنظیم می‌گردد و می‌تواند تحت تأثیر فعالیت بدنی تغییر کند در نتیجه تغییرات می‌تواند هم در جهت مثبت و هم در جهت توسعه فرآیند پاتولوژیک رخ دهد. تغییر در فعالیت سنتز مولکول‌های رگ‌زایی به افزایش تولید یک یا چند فعال‌کننده رگ‌زایی مانند فاکتور رشد عروق اندوتلیال (VEGF)، فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF)، فاکتور رشد پلاکتی (PDGF) و فاکتور رشد اپیدرمی بستگی دارد و همچنین بیان مهارکننده‌های آنژیوژنز درون‌زا مانند ترومبوسپوندين-۱ (TSP-1) یا اینترفرون بتا را می‌توانند سرکوب کنند.<sup>۲۶</sup> LRG-1 یک گلیکوپروتئین ترشح شده است که به‌وفور در سرم (۵۰-۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) وجود دارد<sup>۲۴</sup> و بر اساس گزارش‌ها، LRG-1 از سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپیتلیال، فیبروبلاست‌ها و دیگر انواع سلول‌های میلوئیدی در ارگان‌های همچون ریه، کلیه، قلب، پوست، مغز و بیضه ترشح می‌شود. علاوه بر این LRG-1 با تحریک بازسازی سلول‌های اپیتلیال آسیب‌دیده، عروق بافتی و بازسازی اعصاب



### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش صورت گرفته مشخص شده است، فعالیت بدنی عاملی مؤثر بر تنظیم آنژیوژنز در افراد سالمند است. سالمندی یکی از چالش‌های مهم عصر حاضر شناخته شده است. در این مطالعه LRG-1 و TSP-1 از این جهت مورد بررسی قرار گرفت که این فاکتورها با افزایش سن و رسیدن به سن پیری، تغییرات بسیاری در سلول‌های بدن به وجود می‌آورد که این تغییرات مخرب، منجر به کاهش توده عضله اسکلتی و افت عملکرد عضلانی می‌شود. انجام فعالیت‌های بدنی یکی از راه‌های پیشگیری از عوارض کهولت سن است. در پژوهش حاضر این نتیجه به دست آمد که فعالیت جسمانی و ورزش مخصوصاً تمرینات قدرتی در کنار هوای از عوامل تنظیم‌کننده آنژیوژنز در این دوران است که می‌توان سالمندی موفقیت‌آمیز را به ارمغان آورد که در متغیر LRG-1 بعد از تمرین ترکیبی شاهد افزایش و همچنین در متغیر TSP-1 بعد از تمرین هوایی بیشترین کاهش معنادار را داشتیم؛ حاکی از این موضوع است که فعالیت بدنی چه به صورت ترکیبی و یا به صورت هوایی منجر به تعادل در میزان متغیرهای اثرگذار تحریکی (LRG-1) و مهاري (TSP-1) در این پژوهش شده و از سختی رگ‌های خونی و کاهش آنژیوژنز جلوگیری می‌نماید.

### قدردانی

بدین وسیله از همکاری مسئولین اداره کل تربیت‌بدنی استان قم و همچنین دانشگاه قم تشکر و قدردانی می‌شود.

### مشارکت پدیدآوران

امیر دلشاد ایده‌پردازی، طراحی اثر، تحلیل و تفسیر داده‌ها و فرشته سلیمی جمع‌آوری اطلاعات، پیش‌نویس، نقد و بررسی را بر عهده داشتند.

### منابع مالی

منابع مالی در این پژوهش از دانشگاه قم اتخاذ شده است.

### دسترس‌پذیری داده‌ها

داده‌های ایجاد شده در مطالعه فعلی در صورت درخواست معقول از پدیدآور رابط ارائه می‌گردد.

شدن پلاکت آزاد می‌شود.<sup>۲۴</sup> این فاکتور تعداد سلول‌های زنده را کاهش و مرگ سلولی را در سلول‌های اندوتلیالی لوتئینی ایجاد می‌نماید که نشان‌دهنده ازهم‌پاشیدگی هسته است.<sup>۲۵</sup> این فرآیند در طی تمرینات ورزشی، بهبود مویرگ عضلات اسکلتی و افزایش بیان VEGF در انسان و حیوانات سالم اتفاق می‌افتد. همچنین، مطالعات اخیر نشان داده است که فعالیت بدنی اثرات مفیدی بر بیان عوامل پیش‌رگ‌زایی در قلب و مویرگ‌های دیابتی دارد. در گروه‌های تحت درمان با ورزش، پروتئین VEGF و MVD افزایش و پروتئین‌های TSP-1 و NF- $\kappa$ B نسبت به موش‌های کم‌تحرك کاهش می‌یابد. در حقیقت، القای دیابت باعث کاهش فاکتورهای رگ‌زایی و افزایش فاکتورهای ضد رگ‌زایی می‌شود. با این حال، تمرین ورزشی این اثر را معکوس می‌کند.<sup>۲۶</sup> نشان داده شده است که TSP-1 نقش پیچیده‌ای را در سرطان انسان و اثرات تحریکی و مهاري در انواع مختلف تومورها دارد و به عنوان یک مهارکننده تکثیر در سلول‌های اندوتلیال شناخته می‌شود و آپوپتوز را القاء و چرخه سلولی را سرکوب می‌نماید.<sup>۲۷</sup> از طرفی ورزش به عنوان درمان غیردارویی با بهبود بیان VEGF-A، TSP-1 و NF-Kb در بافت قلب موش‌های مسن، اثرات نامطلوب پیری را کاهش می‌دهد و آسیب هیستوپاتولوژیک را در میوکارد موش‌های مسن کاهش می‌دهد.<sup>۲۸</sup> بزازی و همکاران در مطالعه‌ای به‌طور تجربی نشان دادند TSP-1 مانع از ارسال سیگنالینگ فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) می‌شود و یک مهارکننده قوی آنژیوژنز است.<sup>۲۸</sup> اسچادر و همکاران گزارش دادند، فعالیت‌های ورزشی هوایی متوسط با شیمی‌درمانی باعث کاهش قابل‌توجهی در رشد تومور به‌وسیله مهار آنژیوژنز توسط TSP-1 می‌شود<sup>۲۹</sup> که هم‌راستا با تحقیق حاضر می‌باشد. از طرفی مطالعات هویر و همکاران عوامل پروتئینی و ضد آنژیوژنیک را در عضلات اسکلتی ۱۴ مرد جوان در اثر تمرین حاد و ۴ هفته تمرین هوایی که شامل ۶۰ دقیقه دوچرخه‌سواری (۶۰ درصد VO<sub>2</sub>max) را بررسی کردند و نشان داده شد، سطح TSP-1 با تمرین حاد افزایش می‌یابد.<sup>۳۰</sup> کای و همکاران به بررسی TSP-1 و بیان رشد بتا در قلب ۲۰ موش سالمند پرداختند و نتایج نشان داد، TSP-1 و TGF- $\beta$  فیروز قلبی مرتبط با افزایش سن را بهبود می‌بخشند.<sup>۳۱</sup> احتمالاً این اختلاف ناشی از نمونه‌ها و مداخلات ورزشی (مدت، شدت، نوع) می‌باشد. یافته‌های این پژوهش حاکی از آن است که پس از هشت هفته تمرین، این پروتئین شروع به کاهش می‌کند. نقطه قوت این مطالعه انجام تمرینات توسط تیم فیزیولوژیست ورزشی بود که ارزیابی دقیق و کیفیت داده‌ها را تضمین می‌کند. یکی از محدودیت‌های این مطالعه قابل تعمیم نبودن به سایر جمعیت‌ها به‌ویژه زنان سالمند است.

## ملاحظات اخلاقی

رضایت‌نامه آگاهانه از شرکت‌کنندگان کسب شد و با رعایت کامل اصول اخلاق در پژوهش با مجوز کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه قم با شماره IR.QOM.REC.1398.003 ثبت شده است.

## تعارض منافع

بنا بر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

## References

- Anisimov V. Aging delay: of mice and men. *Acta Biomed.* 2021;92(1):e2021073. doi: 10.23750/abm.v92i1.11273
- Seong MH, Shin E, Sok S. Successful aging perception in middle-aged Korean men: aq methodology approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021;18(6):3095. doi: 10.3390/ijerph18063095
- Liao CD, Tsao JY, Wu YT, Cheng CP, Chen HC, Huang YC, et al. Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition.* 2017;106(4):1078-91. doi: 10.3945/ajcn.116.143594
- Putra C, Konow N, Gage M, York CG, Mangano KM. Protein source and muscle health in older adults: A literature review. *Nutrients.* 2021;13(3):743. doi: 10.3390/nu13030743
- Leuchtmann AB, Mueller SM, Aguayo D, Petersen JA, Ligon-Auer M, Flück M, et al. Resistance training preserves high-intensity interval training induced improvements in skeletal muscle capillarization of healthy old men: a randomized controlled trial. *Scientific reports.* 2020;10(1):6578. doi: 10.1038/s41598-020-63490-x
- Gao Y, Zhou J, Xie Z, Wang J, Ho CK, Zhang Y, et al. Mechanical strain promotes skin fibrosis through LRG-1 induction mediated by ELK1 and ERK signalling. *Communications biology.* 2019;2(1):359. doi: 10.1038/s42003-019-0600-6
- Pourheydar B, Biabanghard A, Azari R, Khalaji N, Chodari L. Exercise improves aging-related decreased angiogenesis through modulating VEGF-A, TSP-1 and p-NF-Kb protein levels in myocytes. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research.* 2020;12(2):129. doi: 10.34172/jcvtr.2020.21
- Chen JK, Zhan YJ, Yang CS, Tzeng SF. Oxidative stress-induced attenuation of thrombospondin-1 expression in primary rat astrocytes. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2011;112(1):59-70. doi: 10.1002/jcb.22732
- Castell-Alcalá MV, Prieto-Aldana M, Gutiérrez-Misis A, Julian Viñals R, Schwarz C, Gálvez-Fernández M, et al. Calidad de vida y actividad física en individuos prefrágiles mayores de 70 años en atención primaria [Quality of life and physical activity in prefrail individuals over 70 years in primary care.]. *Rev Esp Salud Publica.* 2021;95:e202110160. doi: 10.18002/10612/15721
- Shadravan M, Amani-Shalamzari S, Sarikhani A. Effects of 6 weeks of aerobic training on the level of serum and tumour tissues ghrelin in mice with breast cancer. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport.* 2020;8(15):22-33. doi: 10.22077/jpsbs.2019.1062.1325
- Fathi R, Feli F, Motamedi P, Rajabi H, Mahmoudi A. Effect of Aerobic Training with Two Different Intensities on Some Angiogenesis Factors in Renal Tissue of Diabetic Rats. *Journal of Applied Exercise Physiology.* 2019;15(29):57-72. doi: 10.22080/JAEP.2019.14244.1757
- Delshad A, Dashti M, Astarabadi A. The effect of eight weeks of combined training (resistance-aerobic) on serum immunoglobulin G concentration and liver injury indices in elderly men. *Yafteh.* 2021;22(4):120-31.
- Meng H, Song Y, Zhu J, Liu Q, Lu P, Ye N, et al. LRG1 promotes angiogenesis through upregulating the TGF-β1 pathway in ischemic rat brain. *Molecular Medicine Reports.* 2016;14(6):5535-43. doi: 10.3892/mmr.2016.5925
- Yin GN, Kim DK, Kang JI, Im Y, Lee DS, Han AR, et al. Latrophilin-2 is a novel receptor of LRG1 that rescues vascular and neurological abnormalities and restores diabetic erectile function. *Experimental & Molecular Medicine.* 2022;54(5):626-38. doi: 10.1038/s12276-022-00773-5
- Kwak SE, Lee JH, Zhang D, Song W. Angiogenesis: focusing on the effects of exercise in aging and cancer. *Journal of exercise nutrition & biochemistry.* 2018;22(3):21. doi: 10.20463/jenb.2018.0020
- Balberova OV, Bykov EV, Shnayder NA, Petrova MM, Gavrilyuk OA, Kaskaeva DS, et al. The

- “angiogenic switch” and functional resources in cyclic sports athletes. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(12):6496. doi: 10.3390/ijms22126496
17. Yang J, Yin GN, Kim DK, Han AR, Lee DS, Min KW, et al. Crystal structure of LRG1 and the functional significance of LRG1 glycan for LPHN2 activation. *Experimental & Molecular Medicine*. 2023;55:1013-22. doi: 10.1038/s12276-023-00992-4
18. Krenc Z, Mazurowski W, Wosik-Erenbek M. Changes in VEGF and bFGF serum concentration after long-term sports training in young athletes—The significance of adaptive angiogenesis in arterial blood pressure adjustment. *Pediatrics Polska*. 2016;91(6):552-8. doi: 10.1016/j.pepo.2016.09.009
19. Rieger J, Kaessmeyer S, Al Masri S, Hünigen H, Plendl J. Endothelial cells and angiogenesis in the horse in health and disease—A review. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2020;49(5):656-78. doi: 10.1111/ahc.12588
20. Tahramuzi M, Seifi-Skishahr F, Afroundeh R, Katebi L. The effect of long-term strength training on serum levels of betatrophin and irisin in elderly men with type 2 diabetes. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2023;45(4):325-36. doi: 10.34172/mj.2023.036
21. Ban Z, He J, Tang Z, Zhang L, Xu Z. LRG-1 enhances the migration of thyroid carcinoma cells through promotion of the epithelial-mesenchymal transition by activating MAPK/p38 signaling. *Oncology reports*. 2019;41(6):3270-80. doi: 10.3892/or.2019.7123
22. Abazari O, Shakibaei A, Shahriary A, Arabzadeh E, Hofmeister M. Hepatoprotective effects of moderate-intensity interval training along with ginger juice in an old male rat model. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2023;475(4):437-52. doi: 10.1007/s00424-023-02787-y
23. Tahergorabi Z, Khazaei M. Imbalance of angiogenesis in diabetic complications: the mechanisms. *International journal of preventive medicine*. 2012;3(12):827. doi: 10.4103/2008-7802.104853
24. Buda V, Andor M, Cristescu C, Tomescu MC, Muntean DM, Bâibăță DE, et al. Thrombospondin-1 serum levels in hypertensive patients with endothelial dysfunction after one year of treatment with perindopril. *Drug design, development and therapy*. 2019;13:3515-26. doi: 10.2147/dddt.s218428
25. Paul A, Bharati J, Punetha M, Kumar S, Vidyalakshmi GM, Chouhan VS, et al. Transcriptional regulation of thrombospondins and its functional validation through CRISPR/Cas9 mediated gene editing in corpus luteum of water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Cell Physiol Biochem*. 2019;52(3):532-52. doi: 10.33594/000000038
26. Niknam Z, Samadi M, Ghalibafabbaghi A. IGF-I combined with exercise improve diabetes-induced vascular dysfunction in heart of male Wistar rats. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2022;14(1):34. doi: 10.34172/jcvtr.2021.54
27. Ren J, Gu C, Yang Y, Xue J, Sun Y, Jian F, et al. TSP-1 is downregulated and inversely correlates with miR-449c expression in Cushing's disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(6):4097-110. doi: 10.1111/jcmm.14297
28. Bazzazi H, Zhang Y, Jafarnejad M, Isenberg JS, Annex BH, Popel AS. Computer simulation of tsp1 inhibition of vegf-akt-enos: An angiogenesis triple threat. *Frontiers in physiology*. 2018;9:644. doi: 10.3389/fphys.2018.00644
29. Schadler KL, Thomas NJ, Galie PA, Bhang DH, Roby KC, Addai P, et al. Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy. *Oncotarget*. 2016;7(40):65429. doi: 10.18632/oncotarget.11748
30. 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. *The Journal of physiology*. 2012;590(3):595-606. doi: 10.1113/jphysiol.2011.216135
31. Cai H, Yuan Z, Fei Q, Zhao J. Investigation of thrombospondin-1 and transforming growth factor- $\beta$  expression in the heart of aging mice. *Experimental and therapeutic medicine*. 2012;3(3):433-6. doi: 10.3892/etm.2011.426