



## نقش فعالیت بدنی بر بهبود تنظیم‌کننده‌های درون‌زاد آترواسکلروز در کودکان چاق و بی‌تحرک: مروری جامع بر برخی شاخص‌های پیش تا ضد آترواسکلروزی

دکتر علیرضا پاآهوا<sup>۱\*</sup>، دکتر وحید تأدیبی<sup>۲</sup>، دکتر ناصر بهپور<sup>۲</sup>

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۲/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۳/۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۹/۲۰

### چکیده

آترواسکلروز یک بیماری مزمن است که نخستین مرحله‌های آن می‌تواند از دوره کودکی آغاز شوند. چاقی از عوامل عمده خطر بیماری آترواسکلروز است که در حال تبدیل شدن به اپیدمی است. افزایش شیوع چاقی موجب تمرکز بیشتر بر رابطه چاقی با آترواسکلروز شده است و اگرچه ارتباط چاقی با بیماری آترواسکلروز به‌طور گسترده‌ای گزارش شده است، اما سازوکارهای بالقوه آن هنوز نیاز به توضیح بیشتری دارند. سالوسین‌ها دسته جدیدی از پپتیدهای زیست فعال هستند که نقش مهمی به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های درون‌زاد فرایند آترواسکلروز بازی می‌کنند. چاقی با یک پاسخ التهابی مزمن همراه است که به‌واسطه تولید غیرطبیعی آدیپوکین و فعال شدن بعضی از مسیرهای سیگنالینگ پیش‌التهابی مشخص می‌شود. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که فرایند التهابی با چاقی و بیماری‌های قلبی-عروقی، از جمله آترواسکلروز رابطه علت و معلول دارند. همچنین، اختلال اندوتلیال شریانی یک اختلال اولیه در فرایند آترواسکلروز است و وجود این اختلال در کودکان چاق به‌طور گسترده گزارش شده است. مهم‌ترین عامل بالقوه‌ای که چاقی، وضعیت‌های التهابی و اختلال اندوتلیالی را به دنبال خواهد داشت، بی‌تحرکی است. از سوی دیگر، فعالیت بدنی سودمندی‌های سلامت گسترده‌ای دارد و به‌عنوان عامل مهمی در پیشگیری اولیه و ثانویه از بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته می‌شود. بنابراین، پژوهش حاضر به‌دنبال بررسی نقش فعالیت بدنی در بهبود تنظیم‌کننده‌های درون‌زاد آترواسکلروزی در کودکان چاق و بی‌تحرک است.

**واژگان کلیدی:** سالوسین آلفا، سالوسین بتا، پروتئین واکنشی-C، اینترلوکین-۶، نیتریک اکساید.

۱. کارگروه پژوهشی، اداره کل آموزش و پرورش، انجمن علمی معلمان تربیت‌بدنی، کرمانشاه، ایران. ۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.  
\* نشانی الکترونیک نویسنده مسئول: [alirezapaaho@yahoo.com](mailto:alirezapaaho@yahoo.com)

## مقدمه

آترواسکلروز<sup>۱</sup> یک بیماری چندعاملی پیچیده‌ای است که شیوع و پیامدهای آن به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است (۱) و نخستین مرحله‌های آن می‌تواند از دوره کودکی آغاز شوند (۲). همچنین، داده‌ها نشان می‌دهند که چاقی در افراد جوان به‌طور مستقل با آترواسکلروز شریان کرونری در ارتباط است (۳). از این رو، رشد ابتدایی بیماری قلبی-عروقی ممکن است در طول دوره کودکی رخ دهد (۲) و چاقی می‌تواند این فرآیند را سرعت بخشد (۳). کودکان چاق در سال‌های آتی زندگی نسبت به همسالان خود در معرض خطر بیماری قلبی-عروقی بیشتری قرار دارند (۲).

سالوسین‌ها<sup>۲</sup> به‌عنوان نشانگرهای بالقوه اختلالات لیپیدی و آترواسکلروز (۴) زمینه‌های پژوهشی جدیدی را فراهم کرده‌اند. سالوسین‌ها به دسته جدیدی از پپتیدهای درون‌زاد تعلق دارند که به وسیله تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک طول زنجیره بلند DNA مکمل (cDNA)<sup>۳</sup> کشف شده‌اند (۴). سالوسین‌ها به دو دسته آلفا و بتا تقسیم می‌شوند که دسته آلفا با زنجیره ۲۸ اسیدآمینو-ای در فرآیند ضدآترواسکلروزی دخیل است، در حالی که دسته بتا با زنجیره ۲۰ اسیدآمینو ای به‌عنوان یک عامل پیش آترواسکلروزی عمل می‌نماید (۴). سازوکارهای دقیقی که

به‌واسطه آن‌ها سالوسین‌ها متابولیسم چربی و آترواسکلروز را تحت تاثیر قرار می‌دهند، نامشخص هستند و پژوهش‌های بیشتری برای حل این مسئله لازم است (۴).

چاقی با پاسخ التهابی مزمن در ارتباط است (۵). در حال حاضر مشخص شده است که بافت چربی یک مخزن چربی ساده نیست، بلکه عضو اندوکرینی فعالی است که نقش‌های چندگانه مهمی در تولید و افزایش فرایندهای التهابی در آرمودنی‌های چاق بازی می‌کند (۶). این پاسخ التهابی به‌واسطه تولید ناهنجار آدیپوکین‌ها و فعالیت برخی مسیرهای پیش التهابی مشخص می‌شود که موجب تحریک نشانگرهای بیولوژیکی التهابی متعددی می‌شوند (۵). پژوهش‌ها نشان می‌دهند که فرایند التهابی با چاقی و بیماری‌های قلبی-عروقی از جمله آترواسکلروز رابطه علت و معلول دارند (۶). همچنین، نشان داده شده است که کودکان چاق در مقایسه با همسالان سالم اختلال اندوتلیالی و سفتی شریانی بیشتری از خود نشان می‌دهند (۲). این یافته‌ها به این دلیل مهم هستند که نشان می‌دهند اختلال اندوتلیالی یکی از نخستین مرحله‌های بیماری قلبی-عروقی است و به‌عنوان یکی از نشانه‌های ابتدایی آترواسکلروز در نظر گرفته می‌شود (۷) که به احتمال زیاد ناشی از کاهش دسترسی به نیتریک اکساید<sup>۴</sup> (NO) می‌باشد (۸).

<sup>3</sup> complementary DNA (cDNA)

<sup>4</sup> Nitric oxide

<sup>1</sup> Atherosclerosis

<sup>2</sup> Salusins

### آترواسکلروز

آترواسکلروز (یا همان تصلب شرایین) از دو واژه یونانی "آترو" به معنی الصاق و "اسکلروز" به معنی سخت شدن تشکیل شده است. آترواسکلروز را می‌توان به‌عنوان یک بیماری شریانی توصیف نمود که با تشکیل پلاک‌های آتروماتیک (متشکل از کلسترول و ماکروفاژها) و تنگ شدن شریانی (تنگی) در شریان‌های الاستیک و عضلانی متوسط و بزرگ همراه است (۱۰). آترواسکلروز با رسوب فزاینده مواد چرب، کلسترول و غیره در لایه داخلی عروق مشخص می‌شود و به بسیاری از بیماری‌های قلبی عروقی نسبت داده می‌شود. پلاک‌های آترواسکلروزی ممکن است پاره شوند و یک لخته خون را ایجاد کنند که پیامدهای کشنده‌ای همچون حمله قلبی یا سکته را در برداشته باشد.

### آترواسکلروز و کودکان

اگرچه آترواسکلروز در سال‌های میانی و اواخر بزرگسالی به‌صورت بالینی ظاهر می‌شود، اما به‌خوبی نشان داده شده است که یک‌فاز توسعه طولانی‌مدت بدون علامت دارد که در اوایل زندگی، اغلب در دوران کودکی، آغاز می‌شود. رگ‌های چربی<sup>۱</sup> و پیش‌سازهای پلاک‌های آترواسکلروتیک در ۳ سالگی در ناحیه غشاء داخلی آئورت و در شریان‌های کرونری در طول نوجوانی ظاهر می‌شوند

مهم‌ترین عامل بالقوه‌ای که چاقی، وضعیت-های التهابی و اختلال اندوتلیالی را به دنبال خواهد داشت، بی‌حرکی است (۵). از سوی دیگر، فعالیت بدنی سودمندی‌های سلامت گسترده‌ای دارد و به‌عنوان عامل مهمی در پیشگیری اولیه و ثانویه از بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته می‌شود. سبک زندگی ماشینی و مدرن امروزی، به همراه توسعه روزافزون تکنولوژی‌ها که بدون شک با افزایش سبک زندگی غیرفعال به‌ویژه در بین کودکان و نوجوانان در ارتباط است، موجب کاهش فعالیت بدنی در این سنین و افزایش شمار کودکان چاق و پیامدهای منفی چاقی شده است. بنابراین، پیشگیری اولیه باید بر دوره کودکی و نوجوانی مورد تأکید قرار گیرد تا از پیوند چاقی با مرحله‌های بعدی زندگی جلوگیری شود (۹). توجه داشته باشید که تدوین برنامه‌های فعالیت بدنی مؤثر برای کودکان چاق، راهکاری برای کاهش چاقی است و درنهایت انتظار می‌رود به محدود کردن آثار درازمدت سلامت مرتبط با چاقی کمک کند. بنابراین، پژوهش حاضر به دنبال بررسی نقش فعالیت بدنی در بهبود تنظیم‌کننده‌های درون‌زاد آترواسکلروزی کودکان چاق و بی‌حرک است.

<sup>1</sup> Fatty Streaks

انسان توالی‌های مربوط به یک فرآورده به هم تأیید شده جایگزین ژن مربوط به دیستونی پپتیدی (TOR2A)<sup>۱</sup> را فراهم می‌کند که می‌تواند به یک پیش ماده زیست فعال پپتیدی درون‌زاد بالقوه به نام پیش پروسالوسین تبدیل شود (۱۶). پیش پروسالوسین ۲۴۲ دنباله اسیدآمینه‌ای دارد و پس از حذف ۲۶ اسیدآمینه پپتید سیگنالی‌نگ در پایانه N، پروسالوسین ۲۱۶ اسیدآمینه‌ای را تولید می‌کند (۱۶). پردازش پروتئولیتیک<sup>۲</sup> پروسالوسین در پایانه C باعث بیوسنتز دو پپتید ۲۸ و ۲۰ اسیدآمینه‌ای به نام‌های سالوسین آلفا و بتا می‌شود (۱۶). سالوسین بتا حاوی دنباله‌های اسیدآمینه‌ای آب‌گریز بیشتری نسبت به سالوسین آلفا است (۱۶).

سالوسین‌ها در تمام بخش‌های بدن انسان، از جمله بافت عروق، سیستم عصبی مرکزی و کلیه بیان و سنتز می‌شوند (۱۶). سالوسین‌ها در پلاسما و ادرار انسان حضور دارند (۱۷) که نشان‌دهنده نقش احتمالی آن‌ها به‌عنوان هورمون‌های پپتیدی در انسان است. پیش پروسالوسین در سطوح بالایی در سلول‌های عضلانی صاف عروقی (VSMCs)<sup>۳</sup> انسانی و سلول‌های اندوتلیال بیان شده است (۱۶). مونوسیت‌های انسانی، همچون THP-1 و U937 سالوسین بتا ترشح می‌کنند (۱۸).

(۱۱)، به‌گونه‌ای که در طول دهه سوم تا چهارم زندگی به‌طور قابل‌توجهی پیشرفت می‌کنند (۱۲). مطالعات کالبدشکافی در کودکان و نوجوانانی که به دلایلی غیر از بیماری‌های قلبی عروقی جان خود را از دست داده‌اند، به‌طور قطعی پیشرفت اولیه آترواسکلروز را نشان داده‌اند (۱۳).

### سالوسین‌ها

سالوسین‌ها دسته جدیدی از پپتیدهای زیست فعال هستند که به‌واسطه تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک طول زنجیره بلند cDNA کشف شده‌اند (۱۴). سالوسین‌ها به دو دسته آلفا و بتا تقسیم می‌شوند (۴). سالوسین‌ها نقش مهمی به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های درون‌زاد فرایند آتروژنز بازی می‌کنند (۱۵). سالوسین بتا با زنجیره ۲۰ اسیدآمینه‌ای فعالیت پیش آتروژنیک دارد، در حالی که سالوسین آلفا با زنجیره ۲۸ اسیدآمینه‌ای یک اثر ضد آتروژنیک بر عهده دارد (۱۵). این دو پپتید درون‌زاد نقش متفاوتی بر تشکیل سلول‌های فوم ماکروفاژ دارند (۴). سالوسین آلفا تشکیل سلول‌های فوم ماکروفاژ را سرکوب می‌کند، در حالی که سالوسین بتا آن را تحریک می‌نماید (۴).

### بیوسنتز سالوسین‌ها

تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک طول زنجیره بلند cDNA سلول‌های بنیادی مشتق از

<sup>3</sup> Vascular Smooth Muscle Cells (VSMCs)

<sup>1</sup> Torsion dystonia-related gene (TRO2A)

<sup>2</sup> Proteolytic processing

**ساختار پیام‌رسان RNA یا ژن**

سالوسین‌ها از یک فرآورده تلقیح شده TOR2A، ژن خانواده دیستونی پیچشی مشتق می‌شوند. TOR2A دارای ۵ اگزون است که در 9q34.11 قرار دارد و یک پروتئین ۳۲۱ اسیدآمینه‌ای را کدگذاری می‌کند (۱۹). نوع پلاسمایی آن، پیش پروسالوسین (PSEC0218, HEMBA 1005096, AK075520) حاوی یک تغییر شکل حاصل از حذف اگزون ۴ است که موجب به وجود آمدن یک پروتئین ۲۴۲ اسیدآمینه‌ای با یک ترمینال C جایگزین می‌شود (۱۹).

**پردازش پیش ماده**

پیش پروسالوسین، پیش ماده سالوسین‌ها، یک پپتید سیگنالی‌نگ ۲۶ اسیدآمینه‌ای در ترمینال N دارد و برابند پیش پروتئین ۲۱۶ اسیدآمینه‌ای پروسالوسین نامیده می‌شود (۱۶). انتهای ترمینال C پروسالوسین حاوی سالوسین آلفا و بتا است که باید به وسیله پیش هورمون‌های رونویسی تقسیم شوند. کربوکسی پپتیداز احتمالاً برابند اسیدهای آمینه دو بازی ترمینال C بین سالوسین بتا و آلفا را برای ایجاد ۲۰ اسیدآمینه سالوسین بتا برداشت می‌کند (۱۶). پپتیدیل گلیسین امید آلفا منواکسیژناز بقایای گلیسین را در انتهای

ترمینال C به NH<sub>2</sub> تبدیل می‌کند تا ۲۸ اسیدآمینه سالوسین آلفا را با آمیدسازی ترمینال C تولید کند (۱۶).

**گیرنده‌ها و آبشارهای سیگنالی‌نگ**

گیرنده‌های منتخب برای سالوسین‌ها هنوز مشخص نشده‌اند، اگرچه سالوسین بتا یک لیگاند جایگزین گیرنده MrgA1<sup>۱</sup> است (۲۰). سالوسین‌ها به واسطه گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G می‌توانند باعث تحریک سیگنال‌دهی درون سلولی و واکنش‌های سلولی بعدی شوند. بنابراین، ممکن است که یک گیرنده جفت شده به پروتئین G که هنوز مشخص نشده است، به طور مستقیم یا غیرمستقیم آبشارهای سیگنالی‌نگ فراخوانده سالوسین‌ها را تنظیم کند. برای مثال، آثار متضاد سالوسین آلفا و سالوسین بتا در تنظیم سلول‌های فوم ماکروفاژی بدن انسان از طریق پروتئین-G، تیروزین کیناز c-Src، پروتئین کیناز C و پروتئین کینازهای فعال شده با میتوز تنظیم می‌شود (۴).

**اثر سالوسین‌ها بر تشکیل سلول فوم****ماکروفاژی**

قوی‌ترین اثر پیش آترواسکلروزی سالوسین بتا توانایی آن برای تشکیل سلول فوم ماکروفاژی<sup>۲</sup> است. تشکیل سلول فوم ماکروفاژی به واسطه LDL تغییر یافته،

<sup>2</sup> Macrophage foam cell<sup>1</sup> Mas-related G-protein coupled receptor member A1

## آثار سالوسین‌ها بر سلول‌های عضلانی

### صاف عروقی و تکثیر فیبروبلاست

همسان با دیگر پپتیدهای میتوژنیک همچون آندوتلین-۱ و آدرنومدولین (۲۲)، سالوسین بتا به واسطه فعال‌سازی ژن‌های واکنش سریع (*c-myc* و *fos*) باعث تحریک تکثیر سلول‌های عضلانی صاف عروقی (VSMCs)<sup>۴</sup> و فیبروبلاست‌های در انسان و رت می‌شود (۱۶). سالوسین بتا ویژگی آپاتوزی میوسیت‌های قلبی را از بین می‌برد (۲۳) که مشابه ویژگی‌های دیگر پپتیدهای میتوژنیک می‌باشد. سالوسین بتا تولید cAMP درون‌سلولی در VSMC موش و انسان را تحریک می‌کند. در مقایسه با سالوسین بتا، سالوسین آلفا آثار میتوژنیک کمی بر این سلول‌ها دارد (۱۶). بنابراین، سالوسین بتایی که به‌طور موضعی در دستگاه قلبی-عروقی تولید می‌شود، می‌تواند در سلول‌های مجاور برای افزایش شمار سلول‌های VSMC و فیبروبلاست و هیپرتروفی میوسیت قلبی عمل کند.

### آثار سالوسین‌ها بر توسعه آسیب‌های

#### آترواسکلروز

آثار تنظیم‌کننده معکوس سالوسین آلفا و بتا بر تشکیل آسیب آترواسکلروزی در مدل‌های حیوانی مبتلا شده به آترواسکلروز، همچون

همچون LDL اکسید شده (oxLDL) و LDL آستیل‌دار شده، و انباشت پس‌آیند کلسترول استر در ماکروفاژها مشخص می‌شود. سطوح کلسترول آزاد درون‌سلولی به واسطه جذب اندوسیتیک<sup>۱</sup> oxLDL و LDL آستیل‌دار شده به ترتیب از طریق CD36 و گیرنده رفتگر دسته A (SR-A) افزایش می‌یابد و به واسطه جریان کلسترول آزاد تنظیم شده به وسیله ATP-پیوندی ناقل کاست A1 (ABCA1)<sup>۲</sup> کاهش می‌یابد (۲۱). از آنجایی که انباشت بیش‌ازاندازه کلسترول آزاد برای سلول‌ها سمی است، کلسترول آزاد باید یا از طریق جریان به گیرنده‌های خارج سلولی همچون آپولیپوپروتئین A-I و HDL برداشته شود، یا به وسیله آنزیم کلسترول آسیل ترانسفراز-۱ (ACAT1)<sup>۳</sup> به کلسترول استر استریفه شود (۲۱). پژوهش‌ها نشان می‌دهند که سالوسین‌های آلفا و بتا آثار معکوسی بر تشکیل سلول فوم ماکروفاژی دارند (۴). سالوسین آلفا تشکیل سلول فوم ماکروفاژی را سرکوب می‌کند، درحالی‌که سالوسین بتا باعث تشکیل سلول فوم ماکروفاژی و بیان ACAT1 در مونسیت‌های مشتق از ماکروفاژهای انسانی می‌شود (۴).

<sup>4</sup> Vascular Smooth Muscle Cells (VSMCs)

<sup>1</sup> Endocytic

<sup>2</sup> ATP-binding cassette transporter A1

<sup>3</sup> Acetyl-CoA Acetyltransferase-1 (ACAT-1)

داده‌اند (۴). سالوسین بتا در سطوح بالایی در سلول‌های فوم ماکروفاژی، VSMCs و فیبروبلاست‌های درون آسیب‌های آترواسکلروزی عروق کرونری بیان شده است، درحالی‌که بیان سالوسین آلفا در سطوح ناچیزی بوده است (۴). بیان برجسته‌تر درون‌زاد سالوسین بتا از نقش آن به‌عنوان یک مؤلفه شتاب‌دهنده در شکل‌گیری آسیب‌های آترواسکلروزی انسان حمایت می‌کند.

### فعالیت بدنی و بهبود سالوسین‌ها

فعالیت بدنی سودمندی‌های سلامت گسترده‌ای دارد و به‌عنوان عامل مهمی در پیشگیری اولیه و ثانویه از بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته می‌شود (۲۶). یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهند که رژیم‌های تمرینی هوازی و تناوبی شدید (HIIT)<sup>۱</sup> توانایی بهبود معنی‌دار سطوح سالوسین آلفا، به‌عنوان یک عامل ضدآترواسکلروزی، و سالوسین بتا، به‌عنوان یک عامل پیش آترواسکلروزی، را پس از یک دوره مزمن تمرین HIIT و هوازی (۳) وهله در هفته در طول یک دوره ۱۲ هفته-ای) در کودکان چاق و اضافه‌وزن دارند (۲۷، ۲۸)؛ اما، به‌طور جالب توجهی نشان داده شده است که بهبود ناشی از HIIT نسبت به هوازی معنی‌دارتر است، به‌گونه‌ای که

موش‌های با نقص آپوپروتئین E یا نقص گیرنده LDL نشان داده شده است. بیان سالوسین بتا در آسیب‌های آترواسکلروزی در موش‌های با نقص LDL افزایش یافته است (۲۴). تزریق زیرپوستی سالوسین بتا در موش‌های با نقص LDL باعث تشدید آسیب-های آترواسکلروزی شده است و این اثر با افزایش معنی‌دار سطوح کلسترول LDL سرمی در ارتباط بوده است (۲۴). تزریق مزمن سالوسین بتا به موش‌های با نقص آپوپروتئین E به‌طور معنی‌داری آسیب‌های آترواسکلروزی را در آئورت افزایش داد (۲۵). برعکس، تزریق مزمن سالوسین آلفا به‌طور معنی‌داری آسیب‌های آترواسکلروزی آئورت و نفوذ ماکروفاژها را کاهش داد (۲۵). بنابراین، داده‌ها حاکی از آن است که سالوسین‌ها نقش‌های مهمی به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های درون‌زاد آتروژنیک بازی می‌کنند.

### حضور سالوسین‌ها در آسیب‌های آترواسکلروزی شریان‌های کرونری انسان

تجزیه‌وتحلیل‌های ایمنی-شیمیایی شریان‌های کرونری انسانی از بیماران مبتلا به نشانگان حاد کرونری حضور آنتی‌ژن‌های مربوط به سالوسین‌های آلفا و بتا در رشته-های چربی و پلاک‌های آتروماتیک را نشان

<sup>1</sup> High Intensity Interval Training (HIIT)

کودکان و نوجوانان چاق و اضافه‌وزن ممکن است فعالیت‌های هوازی طولانی‌مدت را فاقد تنوع ببینند و از اینرو تمایلی به ادامه ورزش به‌صورت روزمره نداشته باشند (۳۳). از اینرو، این احتمال وجود دارد که گروه HIIT اشتیاق و جدیت بیشتری نسبت به تمرین نشان داده باشند.

کاهش سطوح سالوسین بتا و افزایش سالوسین آلفا یافته بسیار مهمی است، زیرا نشان می‌دهد که فعالیت بدنی می‌تواند در کاهش و افزایش یک عامل کلیدی پیش‌تا ضد آترواسکلروزی موفق باشند (۲۷، ۲۸). فعالیت بدنی به‌طور مثبتی با بهبود عملکرد عروقی (۳۴)، به‌عنوان عاملی محافظتی در برابر آترواسکلروز (۳۵) و پیش‌نیازی برای تغییر ساختاری آسیب‌های عروقی (۳۶) در ارتباط است. در مجموع، فعالیت ورزشی به‌خودی‌خود ویژگی‌های مرتبط با سلامتی گسترده‌ای دارد (۲۶) و با توجه به یافته‌های پژوهشی مبنی بر افزایش سطوح سالوسین آلفا و کاهش سطوح سالوسین بتا می‌توان از فعالیت ورزشی به‌عنوان مؤلفه‌ای مؤثر در افزایش سلامت نام برد که در این رابطه نقش HIIT برجسته‌تر است.

### شاخص‌های التهابی

در طول چند سال گذشته درک اهمیت التهاب در تمام مراحل آترواسکلروز، از زمان شروع آن تا پیشرفت و پیامدهای نهایی آن یعنی ترومبوز، بسیار افزایش یافته است. التهاب یک فرایند بیولوژیکی است که در

پژوهش‌های مقطعی و طولی نیز نشان داده‌اند که انجام فعالیت‌های بدنی شدید در کودکان و نوجوانان با کاهش عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در ارتباط می‌باشند. همچنین، بررسی‌های سیستماتیک جدید (۲۹، ۳۰) نشان می‌دهند که HIIT می‌تواند بهبود بیشتری در پارامترهای مربوط به سلامت (برای مثال، سلامت قلبی-متابولیکی و ترکیب بدن) در کودکان و نوجوانان، در مقایسه با برنامه‌های سنتی (۳۱) فراهم کند. سازوکارهای دقیقی که به‌واسطه آن‌ها سطوح سالوسین‌های آلفا و بتا تحت تاثیر قرار می‌گیرند، نامشخص هستند و پژوهش‌های بیشتری برای حل این مسئله لازم است. باین‌حال، بهبود معنی‌دار سالوسین‌های آلفا و بتا پس از تمرین تناوبی شدید و هوازی نشان از سودمندی فعالیت ورزشی، به‌ویژه تمرین تناوبی شدید در این بهبود دارد. هرچند، دلایل موفق‌تر بودن HIIT نسبت به تمرین هوازی به‌طور کامل مشخص نیست، اما ممکن است مربوط به‌شدت بالاتر این مدل تمرین باشد. از سوی دیگر، کارایی زمانی این الگوی تمرینی از مزیت‌های دیگری است که می‌توان به آن اشاره داشت؛ زیرا هرچند گروه‌های مداخله در جلسه‌های تمرین زمان مشابهی داشته‌اند، اما گروه HIIT نتایجی بهتری نسبت به گروه هوازی به دست آورده است. همچنین، حالت ناپیوسته و همراه با استراحت HIIT می‌تواند به لذت‌بخشی و عدم یکنواختی جلسه تمرین کمک کند (۳۲)، زیرا



مونوسیت‌ها به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند. سیتوپلاسم به واسطه ذرات چربی متراکم می‌شود و ماکروفاژها به صورت پودر میکروسکوپی موجود در سلول‌های فوم آسیب‌های آترواسکلروزی ظاهر می‌شوند (۳۸).

سیتوکین‌ها گروه متنوعی از پروتئین‌های با وزن مولکولی پایین هستند که تا به حال بیش از ۱۰۰ مورد آن‌ها شناسایی شده است. سیتوکین‌ها به چند دسته از قبیل اینترلوکین‌ها (IL)<sup>۱</sup>، شیموکین‌ها<sup>۲</sup>، عوامل تحریک کننده کلنی (CSF)<sup>۳</sup>، عوامل نکروز تومور (TNF)<sup>۴</sup>، اینترفرون‌ها (INF)<sup>۵</sup> و عوامل رشد تغییر دهنده (TGF)<sup>۶</sup> تقسیم می‌شوند (۳۹). بسیاری از سیتوکین‌ها در پلاک‌های آترواسکلروزی بیان می‌شوند و تمام سلول‌های درگیر در این بیماری قادر به تولید سیتوکین‌ها هستند و به آن‌ها پاسخ می‌دهند (۳۹). به‌طور کلی، این سیتوکین‌ها به‌عنوان پیش یا ضد آتروژنی شناخته می‌شوند، هرچند نقش برخی از آن‌ها واضح نیست و وابسته به بافت است (۳۹).

### چاقی و اختلال تنظیم آدیپوکین‌ها

چاقی در حال تبدیل شدن به اپیدمی است (۴۰). چاقی و اضافه‌وزن از عوامل عمده خطر بیماری آترواسکلروز هستند و افزایش شیوع

پاسخ به محرک‌های ناشی از مواد (پاتوژن‌ها، سلول‌های آسیب دیده، سموم، تحریک‌کننده‌ها) رخ می‌دهد و تهدیدی برای بقای سلول‌ها و کل بدن است. التهاب سیستم ایمنی بدن (که گلبول‌های سفید برای از بین بردن محرک‌های مضر تولید می‌کند) و سیستم عروقی (که به انتقال لکوسیت به سلول‌ها کمک می‌کند) را در برمی‌گیرد. آترواسکلروز به دلیل عواملی چون نقص سیستم ایمنی بدن، رادیکال‌های آزاد، عوامل عفونی و یا دیگر عوامل مضر شناسایی شده از سوی سیستم به وجود می‌آید (۳۷). این مسئله ناشی از عدم توانایی لکوسیت‌ها (مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T) برای از بین بردن یا حذف این مولکول‌های خارجی است که واکنش ایمنی بیشتر و التهاب شریانی را به دنبال دارد (۳۷).

مونوسیت‌های خون بیشترین سلول‌های التهابی هستند که پلاک‌ها را تشکیل می‌دهند. مونوسیت‌های خون به سطوح اندوتلیال مختل می‌چسبند. هنگامی که مونوسیت‌ها به اندوتلیوم فعال می‌چسبند، پروتئین‌های پیش التهابی شناخته شده به‌عنوان سیتوکین‌ها یک تحریک شیموتاکسیک فراهم می‌کنند که باعث ورود آن‌ها به درون اینتیمای (درونی‌ترین غشاء پوششی رگ) می‌شود. درون اینتیمای،

<sup>4</sup> Tumor Necrosis Factors (TNF)

<sup>5</sup> Interferons (IFN)

<sup>6</sup> Transforming Growth Factors (TGF)

<sup>1</sup> Interleukins (IL)

<sup>2</sup> Chemokines

<sup>3</sup> Colony Stimulating Factors (CSF)



آتروژن دیواره رگ‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. علاوه بر این، التهاب سیستمیک به آدیپوکین‌های پیش التهابی تولیدی بافت چربی نسبت داده می‌شود که به‌عنوان عامل مهمی در زمینه آثار منفی چربی بر بافت عروقی در نظر گرفته می‌شود (۴۵). علاوه بر آثار سیستمیک، بافت چربی یک فنوتیپ پیش التهابی ایجاد می‌کند که ممکن است آثار پاراکرینی داشته باشد و نفوذ سلول‌های التهابی به دیواره عروق را افزایش دهد (۴۶). بنابراین، آدیپوکین‌ها می‌توانند یک ارتباط بین انباشت چربی و تشکیل پلاک آترواسکلروزی و نیز اثر متقابل بین بافت چربی و عروق خونی در تنظیم بیماری آترواسکلروز فراهم کنند.

### درون‌ریز شناسی بافت چربی

امروزه، مفهوم بافت چربی از یک عضو غیرفعال ذخیره انرژی به یک شرکت‌کننده فعال در تنظیم هورمونی سیستم‌های هومئوستاتیک تغییر یافته است. در سال ۱۹۹۴ که بافت چربی به‌عنوان منبع ترشح هورمون لپتین شناخته شد، پنجره جدیدی به روی پژوهشگران برای تمرکز بر درون‌ریز شناسی بافت چربی باز شد (۴۷). مولکول‌های مشتق از بافت چربی که بر روی هومئوستاز گلوکز، زیست‌شناسی عروقی، رشد تومور، متابولیسم لیپوپروتئین و التهاب نقش دارند، به‌خوبی نشان داده شده‌اند (۴۸). از سوی دیگر، پژوهش‌ها با استفاده از تجزیه و تحلیل ژنتیک در مقیاس بزرگ برای توصیف

چاقی موجب تمرکز بیشتر بر رابطه چاقی با آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی شده است (۳). اگر چه ارتباط چاقی با بیماری آترواسکلروز به‌طور گسترده‌ای گزارش شده است (۴۱)، اما سازوکارهایی که توصیف کنند چگونه چربی بیش‌ازاندازه می‌تواند باعث اختلال در عملکرد عروق و تشکیل آترواسکلروز شود، هنوز به‌طور کامل روشن نشده‌اند. پیشرفت‌های جدید در زمینه چاقی به قدرت نشان می‌دهند که بافت چربی یک عضو اندوکراین فعال است که چندین عامل زیست فعال شناخته شده به‌عنوان آدیپوکین-ها را ترشح می‌کند (۴۲). آدیپوکین‌ها در بردارنده شماری از سیتوکین‌ها (مانند TNF- $\alpha$  و IL-6)، شیموکین‌ها (اینترلوکین-۸ و پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت) و هورمون‌ها (لپتین، رزیستین و آدیپونکتین) هستند (۴۳).

چاقی با یک پاسخ التهابی مزمن همراه است که به‌واسطه تولید غیرطبیعی آدیپوکین و فعال شدن بعضی از مسیرهای سیگنالینگ پیش التهابی مشخص می‌شود که منجر به القای چند نشانگر زیست‌شناختی التهابی می‌شود (۴۴). آدیپوکین‌های آزاد شده از بافت چربی ممکن است بر اندام‌هایی همچون کبد، عضله اسکلتی و هیپوتالاموس تاثیر بگذارند. این آدیپوکین‌ها با ایجاد تغییرات متابولیکی همچون هیپرلیپیدمی، هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین، محیط

باعث افزایش خطر بیماری عروقی می‌شود (۵۳). موش‌های آترواسکلروتیک افزایش التهاب در بافت چربی را نشان داده‌اند (۵۴). ذخایر چربی پیوند شده افزایش مزمن نفوذ ماکروفاژ در حیوانات چاق را نشان داده‌اند. موش‌های پیوند شده با چربی احشایی در مقایسه با دیگر حیوانات به‌طور معنی‌دار آترواسکلروتیک بودند. یافته‌های بالا از این ایده حمایت می‌کنند که التهاب بافت چربی باعث تشکیل آترواسکلروز می‌شود (۵۵).

### نشانگرهای زیست‌شناختی التهاب

نشانگرهای زیستی همچون پروتئین واکنشی-C (CRP)<sup>۱</sup>، اینترلوکین-۶ (IL-6)، گیرنده فعال پروتئاز و CD40 مولکول‌هایی هستند که به‌عنوان شاخص‌های حالت زیستی (مثل فرایندهای بیولوژیکی و پاتوژنیک) در سیستم‌های زنده به کار می‌روند. بیشتر نشانگرهای زیستی مربوط به آترواسکلروز شاخص‌هایی از پاسخ التهابی هستند. پروتئین واکنشی-C یک نشانگر گردش خون است که نشان دهنده وجود التهاب است. پژوهش‌های متعدد نشان داده‌اند که CRP یک عامل خطر برای بیماری قلبی عروقی (CVD)<sup>۲</sup> محسوب می‌شود (۵۶). IL-6 به‌واسطه سازوکارهای مختلف به ایجاد و بی‌ثباتی پلاک آترواسکلروز کمک می‌کند (۵۷) که شامل رهائش دیگر سیتوکین‌های پیش التهابی و میانجی‌های

الگوهای بیان ژن در بافت چربی موش‌های چاق و لاغر نقش آدیپوسیت به‌عنوان یک سلول ترشح‌کننده هورمون و سیتوکین را مشخص کرده‌اند (۴۹). جالب‌توجه این‌که در این پژوهش‌ها، افزایش چربی در موش‌ها بابتان وسیع ژن‌هایی که به‌طور مشخص به وسیله ماکروفاژها بیان می‌شوند، همبستگی قوی داشت و اندازه آدیپوسیت و وزن کلی بدن پیش‌بینی‌کننده‌های قوی برای شمار ماکروفاژهای بالغ در بافت چربی بودند و همبستگی حتی برای چربی احشایی نسبت به چربی زیرپوستی قوی‌تر بود.

### ظرفیت پیش التهابی بافت چربی

بافت چربی به‌واسطه ماکروفاژها نفوذ و ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی را نشان می‌دهد (۵۰). نفوذ سلول‌های T در بافت چربی با افزایش چاقی نیز نشان داده شده است (۵۱) که نشان‌دهنده نقش بالقوه ایمنی انطباقی در التهاب مربوط به چاقی است. در ضمن، شیموکین‌های بیان شده در بافت چربی ممکن است به بکارگیری این سلول‌ها کمک کنند (۵۲) که نشان دهنده وجود یک تنظیم بازخوردی در وضعیت‌های التهابی دائمی است. اگرچه هنوز مشخص نیست که کدام نوع سلول‌های التهابی نقش مهمی در تنظیم التهاب چربی دارند، اما به‌طور گسترده‌ای پذیرفته شده است که التهاب بافت چربی

<sup>2</sup> Cardiovascular disease

<sup>1</sup> C-Reactive Protein (CRP)



### فعالیت بدنی و بهبود عوامل التهابی

علاقه‌مندی به استفاده از مداخلات سبک زندگی، از جمله افزایش فعالیت بدنی و اصلاح رژیم غذایی، به‌منظور کاهش التهاب مزمن و خطر ابتلا به بیماری در حال افزایش است. تأثیر تمرین ورزشی بر التهاب مزمن در جمعیت عمومی بزرگسالان و برخی از زیرگروه‌های جمعیتی بررسی شده است. باین‌حال، آثار خاص تمرین ورزشی بر التهاب مزمن در چاقی و سازوکارهای بالقوه هنوز نیاز به توضیح بیشتری دارد. فعالیت ورزشی منظم به‌طور بالقوه می‌تواند برای درمان التهاب مزمن و وضعیت‌های مرتبط با چاقی مهم باشد. حفظ تعادل مناسب بین سیتوکین‌های پیش التهابی و ضدالتهابی می‌تواند یکی از سازوکارهایی باشد که به وسیله آن فعالیت ورزشی می‌تواند آثار ایمنی-محافظت‌کننده و ایمنی-تنظیم‌کننده خود را اعمال کند (۵۹). پژوهش‌های ژنتیکی نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی می‌تواند ژن‌های درگیر در تولید لکوسیت‌ها و کاهنده التهاب را فعال کند. اگرچه این سازوکار کاملاً درک نشده است، اما پژوهش‌های انجام شده نشان می‌دهند که پارامترهای تمرینی از جمله شدت و مدت‌زمان از عوامل مهم در تنظیم مناسب سیتوکین‌ها برای تحریک این پاسخ‌های ضدالتهابی-محافظتی در افراد سالم و با پاتولوژی‌های مختلف است (۶۰). فعالیت

پیش انعقادی، اکسیداسیون لیپوپروتئین‌ها به وسیله فسفولیپازها، تحریک ترشح پروتئین فاز حاد و فعال شدن ماتریکس متالوپروتئیناز<sup>۱</sup> است (۵۷).

شواهد نشان می‌دهند که التهاب ناشی از چاقی با سطوح تغییریافته شماری از عوامل گوناگون گردش خون همچون افزایش سطوح پلاسمایی CRP، TNF- $\alpha$ ، IL-6 و دیگر نشانگرهای زیست‌شناختی التهاب همراه است (۴۴، ۵۸). علاوه بر این، در آزمودنی‌های سالم یک همبستگی بین شاخص توده بدن (BMI)<sup>۲</sup> و سطوح CRP وجود دارد (۵۸). گزارش شده است که IL-6 تولید CRP کبدی را افزایش می‌دهد (۵۸). جالب‌توجه این‌که محتوی IL-6 در بیماران چاق که افزایش سطوح CRP را نشان داده‌اند، بیشتر است.

### نقش آدیپوکین‌ها در اختلال اندوتلیال

اختلال اندوتلیال شریانی یک اختلال اولیه در طول فرایند آتروژنیک است و نشانگر آسیب شریانی می‌باشد که پیش از تشکیل پلاک به وجود می‌آید (۷) و وجود این اختلال عملکرد شریانی در کودکان چاق به‌طورگسترده گزارش شده است (۲). اختلال اندوتلیال شریانی یک مرحله اولیه در فرآیند آترواسکلروز است و عمدتاً ناشی از اختلال زیستی در دسترسی به نیتریک اکساید (NO) می‌باشد (۷).

<sup>2</sup> Body Mass Index (BMI)

<sup>1</sup> Matrix metalloproteinase

مکان‌ها، علاوه بر بافت چربی، همچون عضلات اسکلتی (۶۶) و سلول‌های تک هسته‌ای (۶۲) میانجی‌گری شود. تمرین ورزشی باعث کاهش بیان  $TNF-\alpha$ ،  $IL-1$  و  $\beta$  در عضلات اسکلتی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی شده است (۶۶). همچنین، تمرین ورزشی طولانی‌مدت باعث کاهش تولید سیتوکین‌های آتروژنیک ( $TNF-\alpha$ ،  $IL-1$  و  $\beta$  اینترفرون گاما) شده است، درحالی‌که تولید سیتوکین‌های ضدآتروژنیک ( $IL-4$ ،  $IL-10$ ) و عامل رشد تبدیل‌کننده بتا-۱ را افزایش می‌دهد (۶۲). بنابراین، این آثار چندوجهی تمرین ورزشی تعادل سیتوکین در حالت استراحت را به یک حالت "ضدالتهابی" سوق می‌دهند.

همچنین، فعالیت بدنی می‌تواند به وسیله بهبود عملکرد اندوتلیال باعث کاهش التهاب شود. دو سازوکار ممکن برای اثرگذاری تمرین ورزشی بر سلول‌های اندوتلیال در کاهش التهاب مزمن وجود دارد. نخست، تمرین ورزشی ممکن است شمار سلول‌های پیش‌سازنده اندوتلیال را که در سلول‌های بنیادی مغز استخوان واقع در گردش خون قرار دارند و می‌توانند در سلول‌های اندوتلیال تمایز یابند، افزایش دهد. یافته‌های کنونی توسط چندین گروه از اثر مثبت تمرین ورزشی بر سلول‌های اجدادی اندوتلیال حمایت می‌کنند (۶۷، ۶۸). این ممکن است ظرفیت عروق برای

ورزشی منظم می‌تواند باعث کاهش میزان انتشار  $TNF-\alpha$  و  $IL-6$ ، مهم‌ترین تنظیم‌کننده تولید CRP شود (۶۱). در یک پژوهش، تمرین ورزشی هوازی در بزرگسالان در معرض خطر بالای بیماری قلبی ایسکمیک منجر به کاهش ۵۸ درصد در تولید سلول‌های تک هسته‌ای سیتوکین‌های آتروژنیک شد، درحالی‌که تولید سیتوکین‌های محافظتی ۳۶ درصد افزایش یافت (۶۲). کاهش التهاب سیستمیک سازوکاری است که فعالیت ورزشی به‌واسطه آن می‌تواند از بدن در برابر بیماری‌های مزمن محافظت کند. التهاب درجه پایین مزمن به‌عنوان یک بیماری شناخته می‌شود که با افزایش دو تا سه برابری در سطوح نشانگرهای التهابی همچون  $IL-6$ ، عامل نکروز تومور آلفا ( $TNF-\alpha$ )، پروتئین واکنشی-C ( $CRP$ )، آمیلوئید سرم A ( $SAA$ ) و اینترلوکین یک بتا ( $IL-1\beta$ ) مشخص می‌شود (۶۳). برخی از این نشانگرها با آمادگی هوازی کم و سبک زندگی بی‌تحرك ارتباط دارند (۶۴). به‌خوبی نشان داده شده است که فعالیت بدنی به‌واسطه تغییر التهاب در پیشگیری از بیماری کرونری قلب نقش دارد (۶۵). باین‌حال، عوامل دیگری در اثر ضدالتهابی مربوط به تمرین ورزشی نقش دارند.

بخشی از این اثر ممکن است که به‌واسطه تعدیل و اصلاح تولید سیتوکین از دیگر

حداقل تا حدودی به اثر ضدالتهابی فعالیت ورزشی بستگی داشته باشد، هرچند تأیید نشده است که کاهش CRP و دیگر نشانگرهای التهابی در کاهش خطر ابتلا به CVD مؤثر باشند (۷۴). در مجموع، یافته‌ها از این ایده حمایت می‌کنند که فعالیت ورزشی به‌خودی‌خود ویژگی‌های ضدالتهابی دارد و به‌واسطه سازوکارهای مهاری پیش التهابی و تحریک مسیرهای ضدالتهابی عمل می‌کند.

همچنین، اثر تمرین ورزشی بر آنژیوژنز بافت چربی بررسی شده است. یافته‌ها نشان داده‌اند که در مقایسه با یک گروه غیرتمرینی، ۹ هفته تمرین ورزشی باعث افزایش تراکم سلول‌های اندوتلیال در بافت چربی احشایی و افزایش بیان ژن عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)<sup>۱</sup> و دو گیرنده VEGF در سلول-های عروقی استرومال بافت چربی موش‌های صحرایی نر شده است (۷۵). نکته قابل توجه این است که این پژوهش در یک مدل غیرچاق انجام شد که در آن موش‌ها از نظر ژنتیکی چاق نبودند و چاقی آن‌ها ناشی از رژیم غذایی پرکالری و پرچرب بود. پژوهش دیگری (۷۶) اثر تمرین ورزشی بر بیان ژن و میزان پروتئین VEGF در بافت چربی زیرجلدی موش را گزارش کرد. در مقایسه با گروه غیرتمرینی، ۶ هفته تمرین ورزشی باعث افزایش بیان ژن VEGF شد، اما سطوح

بازسازی سلول اندوتلیال پس از آسیب را بهبود بخشد که به‌طور بالقوه التهاب دیواره عروقی در هنگام چاقی و نشانگان متابولیک را کاهش می‌دهد. دوم، ورزش منظم باعث افزایش جریان خون و تنش برشی می‌شود و باعث کاهش بیان و رهاسازی اندوتلیالی مولکول‌های چسبان می‌شود (۶۹).

نشان داده شده است که بین سطوح CRP و آمادگی هوازی در نوجوانان چاق یک ارتباط معکوس وجود دارد (۷۰). چنین یافته‌ای این سؤال را مطرح می‌کند که آیا پیشرفت در آمادگی هوازی ممکن است یک مداخله مفید در کاهش سطوح CRP برای افراد چاق باشد؟ نشان داده شده است که فعالیت بدنی مزمن (منظم، طولانی‌مدت) ممکن است غلظت پایه نشانگرهای التهابی را کاهش دهد، به‌گونه‌ای که ارتباط معکوس بین نشانگرهای التهاب سیستمیک و فعالیت بدنی و وضعیت آمادگی بدنی نشان داده شده است (۷۱). پژوهش‌های بزرگ‌مقیاس متعددی، از جمله پژوهش منطقه‌ای قلب بریتانیا (۷۱)، سومین پیمایش ملی ارزیابی تغذیه و سلامت (۷۲)، و پژوهش سلامت، سن و ترکیب بدن (۷۳) شواهدی درباره یک رابطه دوز-پاسخ معکوس و مستقل بین غلظت CRP پلاسما و سطوح فعالیت بدنی را گزارش کرده‌اند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که اثر سودمند فعالیت بدنی بر شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از CVD ممکن است

<sup>1</sup> Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

که تمرین ورزشی در افراد چاق به واسطه افزایش رگ‌زایی و بیشتر کردن جریان خون بتواند هیپوکسی و التهاب مزمن ناشی از بافت چربی را کاهش دهد (۷۸).

### نیتریک اکساید

نیتریک اکساید (NO) یک ماده حیاتی مشتق شده از اندوتلیوم است که نقص تولید یا فعالیت آن به‌عنوان سازوکار اصلی اختلال عملکرد اندوتلیال و مشارکت در آترواسکلروز مطرح شده است. نیتریک اکساید در سه ایزوفرم ساخته می‌شود (۷۹): ایزوفرم نیتریک اکساید سنتاز عصبی (eNOS)<sup>۱</sup> که در اصل به‌عنوان یک ترکیب‌کننده در بافت عصبی تعیین شده است و همچنین به‌عنوان نوع یک NOS شناخته می‌شود؛ ایزوفرم نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS)<sup>۲</sup> که به‌واسطه سیتوکین‌ها در ماکروفاژها و هپاتوسیت‌ها تحریک می‌شود و همچنین به‌عنوان نوع دوم NOS شناخته می‌شود و ایزوفرم نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS)<sup>۳</sup> که به‌عنوان یک ترکیب‌کننده در سلول‌های اندوتلیال عروقی تعیین می‌شود و همچنین به‌عنوان نوع سوم NOS شناخته می‌شود. نمونه‌هایی از تنظیم فیزیولوژیکی که این سه ایزوآنزیم به کار گرفته می‌شوند، عبارت‌اند از؛

پروتئین در بافت چربی افزایش نداشت. جالب‌توجه این‌که در عضله اسکلتی موش‌های چاق زوکر کاهش چگالی مویرگی وجود دارد و تمرین ورزشی این ضعف را کاهش می‌دهد (۷۶). تمرین ورزشی باعث کاهش عوامل مرتبط با رگ‌تنگی عروق در دیگر بافت‌ها یا اعضای بدن حیوانات می‌شود. به‌واسطه چاقی، بافت چربی منبع مهمی از عواملی است که باعث افزایش رگ‌تنگی بافتی می‌شوند که به وضعیت هیپوکسی در بافت چربی کمک می‌کند (۷۷). تمرین ورزشی باعث افزایش خون‌رسانی بافت چربی در حیوانات می‌شود. با توجه به چالش‌های اخلاقی پژوهش‌های تمرین ورزشی و جریان خون بافت چربی در انسان به‌طور گسترده انجام نشده است. شواهد موجود تأیید می‌کنند که تمرین ورزشی باعث افزایش جریان خون در بافت چربی موش‌ها می‌شود (۷۸). جالب توجه این‌که ۱۵ هفته تمرین ورزشی باعث افزایش جریان خون در بافت زیرپوستی و احشایی در موش‌های صحرایی ویستار شد (۷۸). این یافته‌ها نشان می‌دهند که تمرین ورزشی می‌تواند اکسیژن‌رسانی به بافت چربی را مستقل از آثار آن بر توده چربی افزایش دهد. بنابراین، این احتمال وجود دارد

<sup>3</sup> endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)

<sup>1</sup> neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS)

<sup>2</sup> Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)



## مکان‌یابی کروموزومی ژن‌های NO سنتاز

محل کروموزومی ژن‌های eNOS، nNOS و iNOS با استفاده از جستجوهای cDNA اختصاصی ایزوآنزیم در سلول‌های هیبریدی انسان و جوندگان تعیین شده است. ژن nNOS یک ژن حاوی اینترون است و به‌طور واضح به یک موقعیت واحد بر روی کروموزوم ۱۲ انسان تعلق دارد (۸۲). ژن eNOS به کروموزوم ۷ تعلق دارد (۸۳). در مقایسه با nNOS و eNOS، جستجوهای cDNA اختصاصی ایزوآنزیم iNOS چندین سیگنال هیبریدی مثبت را نشان می‌دهند که در هر دو طرف کروموزوم ۱۷ قرار می‌گیرند (۸۳). مشخص نیست که آیا این کد برای فرم‌های جایگزین iNOS باشد یا این که آیا برخی از آن‌ها پدیده‌های غیرانتزاعی هستند؟ بنابراین ژن‌های NO سنتاز نماینده یک خانواده ژن پراکنده در سه کروموزوم مختلف هستند.

## کارکردهای نیتریک اکساید

نیتریک اکساید رگ‌گشایی وابسته به اندوتلیوم را به‌واسطه مخالفت با آثار رگ تنگ‌کننده‌های مشتق از اندوتیلیوم عروقی همچون آنژیوتانسین II و اندوتلین تنظیم می‌کند. همچنین، نیتریک اکساید مانع پیوستگی و تجمع پلاکت‌ها، چسبندگی یا نفوذ لکوسیت‌ها و تکثیر سلول‌های عضلانی

eNOS سنتز NO در سلول اندوتلیال عروقی را در پاسخ به استیل کولین تنظیم می‌کند، nNOS سنتز NO در نورون را در پاسخ به گلوتامات تنظیم می‌کند؛ و iNOS که سنتز NO در ماکروفاژ را پس از القای آن توسط یک سیتوکین تنظیم می‌کند.

## تولید نیتریک اکساید

نیتریک اکساید در سلول‌های اندوتلیال از پیش ماده آن به نام ال-آرژنین به‌واسطه فعالیت آنزیمی NO سنتاز اندوتلیال (eNOS) که در کاوئول (غلاف‌های غشاء سلولی) قرار دارد، تشکیل می‌شود. پیوند پروتئین کاوئولین-۱ به کالمدولین باعث مهار فعالیت eNOS می‌شود. از سوی دیگر، پیوند کلسیم به کالمدولین باعث جابجایی پروتئین کاوئولین-۱ می‌شود که این عمل به نوبه خود باعث فعال‌سازی eNOS و تولید NO می‌شود. کوفاکتورهایی همچون تتراهیدروبیوپترین و نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH)<sup>۱</sup> نیز در تولید NO دخیل هستند (۸۰). افزایش نامتقارن دی متیل آرژنین (ADMA)<sup>۲</sup> نیتریک اکساید را مهار می‌کند و سطح بالایی از ADMA با اختلالات اندوتلیال و آترواسکلروز در ارتباط است (۸۱).

<sup>2</sup> Asymmetric dimethylarginine (ADMA)

<sup>1</sup> Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADP)



مولکول‌های چسبان را بر روی سطح سلول-های اندوتلیالی که سلول‌های التهابی را به سلول اندوتلیال منتقل می‌کنند و موجب تسریع ورود آن‌ها به دیواره عروق می‌شوند، را تحریک می‌کند (۹۰). این مولکول‌های چسبان سلول التهابی، هنگامی که بر روی سطح سلول اندوتلیال بیان می‌شوند، ممکن است از سطح سلول پخش شوند. در این راستا، غلظت سرمی ال-سلکتین، مولکول چسبان سلول عروقی و مولکول چسبان بین سلولی در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری نسبت به آزمودنی‌های سالم بیشتر است (۹۱). در این زمان در دیواره عروق، سلول‌های التهابی می‌توانند مولکول‌های رادیکال آزاد مشتق از اکسیژن (همچون آنیون سوپراکسید) آزاد کنند که لیپوپروتئین‌ها را اکسیده کنند. ماکروفاژهای بافتی منتقل شده به مونوسیت‌های گردش خون و سلول‌های عضلانی صاف سپس LDL اکسید شده را جذب و به سلول‌های فوم تبدیل می‌کنند که اولین نشانه هیستولوژیک آترواسکلروز است.

از سوی دیگر، LDL اکسید شده ممکن است باعث فعال‌سازی معیوب انتقال سیگنال نیتریک اکساید سنتاز شود و از اینرو سنتز نیتریک اکساید کاهش می‌یابد (۹۲). علاوه بر

صاف عروقی می‌شود. نیتریک اکساید مانع تغییر اکسیداتیو LDL می‌شود (۸۴). اکسیداسیون LDL به‌عنوان یک سازوکار مهم برای روند آترواسکلروتیک پیشنهاد شده است (۸۵)؛ علاوه بر این، مقدار پلاسمایی و ماکروفاژی LDL اکسید شده در پلاک‌های کرونری با شدت نشانگان کرونری حاد همبسته است (۸۶). در مقابل، تولید یا فعالیت مختل شده NO منجر به رویدادها یا فعالیت‌هایی همچون رگ تنگی، تجمع پلاکت‌ها، تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضلانی صاف، چسبندگی لکوسیت‌ها و استرس اکسیداتیو می‌شود که باعث توسعه آترواسکلروز می‌شوند (۸۷). کلسترول LDL اکسید شده باعث افزایش سنتز کائولین-۱ می‌شود که به‌واسطه غیرفعال‌سازی eNOS مانع تولید NO خواهد شد (۸۸).

### سازوکار و پیامدهای اختلال عملکرد اندوتلیال

تظاهرات حاد و مزمن آترواسکلروز به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان یک فرایند التهابی مزمن محسوب می‌شوند که احتمالاً بخشی از آن به‌واسطه LDL تحریک و تثبیت می‌شود که در درون دیواره عروق گیر و اکسید شده است (۸۹). با فعال شدن عامل رونویسی هسته‌ای (NFκB)<sup>۱</sup>، LDL اکسید شده سنتز و بیان

<sup>1</sup> Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB)

پیشرفت و بیان بالینی آترواسکلروز اهمیت داشته باشد.

### کاهش دسترسی زیستی NO در چاقی

کاهش دسترسی زیستی NO در چاقی به وسیله پژوهش‌های حیوانی و انسانی گزارش شده است (۹۶،۹۷) و یک نشانه پیش‌بینی کننده مستقل آترواسکلروز است (۹۸). کاهش بیان یا فعالیت NOS (کاهش سنتز NO) و فرو نشاندن NO (افزایش اکسیداسیون NO) باعث کاهش دسترسی زیستی به NO می‌شود (۹۷،۹۹). علاوه بر این، کاهش دسترسی و انتقال ال-آرژینین، جدا شدن NOS، افزایش آرژیناز و افزایش نامتقارن دی‌متیل ال-آرژینین باعث کاهش تولید NO می‌شوند.

### کاهش eNOS و افزایش بیان و فعالیت iNOS در چاقی

در بافت چربی، eNOS در آدیپوسیت‌ها یافت می‌شود (۴) و iNOS عمدتاً از ماکروفاژهای پیش التهابی مشتق می‌شود (۹۷). بیان و فعالیت eNOS در بافت چربی و عضله اسکلتی بدن انسان و حیوانات چاق پایین‌تر است (۹۷). چاقی و رژیم‌های غذایی پُرچرب فعالیت eNOS را از راه اختلال فسفوریلاسیون eNOS در سرین ۱۱۷۷ کاهش می‌دهند (۹۹). افزایش اسیدهای چرب آزاد در چاقی باعث فعال‌سازی گیرنده شبه عبوری ۴ (TLR4)<sup>۱</sup> یا گیرنده شبه

این، مهار کننده‌های رقابتی نیتریک اکسید سنتز ممکن است در اندوتلیوم در شرایط خاصی سنتز شوند. در این راستا، افزایش نامتقارن دی‌متیل آرژینین در افراد با کلسترول نشان داده شده است که با ال-آرژینین به‌عنوان سوبسترا برای سنتز نیتریک اکساید رقابت می‌کند و در نتیجه مانع فعالیت آنزیم می‌شود (۹۳). افزایش غلظت لیپوپروتئین (a) نیز با اختلال عملکرد اندوتلیال عروق کرونری (۹۴)، احتمالاً از راه آثار مهار کننده اجزای اکسید شده این لیپوپروتئین بر روی سنتز نیتریک اکساید یا اکسیداسیون و غیرفعال کردن نیتریک اکساید (۹۵) در ارتباط است.

کاهش نیتریک اکساید همچنین می‌تواند سنتز و رهایش اندوتلین را تحریک کند که به‌موجب آن تون رگ تنگی افزایش می‌یابد، رهایش و فعالیت عوامل رشدی افزایش خواهد یافت، هیپرپلازی و مهاجرت عضلات صاف به این‌تیما بیشتر خواهد شد و سنتز و انتشار سیتوکین‌های پیش التهابی افزایش خواهد یافت. علاوه بر این، کاهش نیتریک اکساید می‌تواند پیوستگی پلاکت‌ها و آزادسازی عوامل رشدی در دیواره عروق را افزایش دهد. کلیه این عوارض ناشی از اختلال عملکرد اندوتلیال و کاهش فعالیت زیستی نیتریک اکسید ممکن است در شروع،

<sup>1</sup> Toll-like receptor 4

تولید NO به وسیله eNOS را کاهش می-دهند (۹۷).

علاوه بر کاهش تولید NO مشتق از eNOS، افزایش دفع NO به کاهش دسترسی زیستی به NO کمک می-کند. افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب و هیپوکسی از علت‌های اصلی افزایش دفع NO در چاقی هستند. به‌طور خلاصه، دسترسی زیستی به NO در چاقی به علت کاهش eNOS و افزایش بیان iNOS کاهش می‌یابد.

### فعالیت بدنی و بهبود نیتریک اکساید

تطابق اکسیژن بافت و تأمین مواد در طول تمرین به‌واسطه تحویل خون و ظرفیت سلول‌ها برای استخراج این مواد کنترل می-شود (۱۰۲). به نظر می‌رسد که NO در هر دو فرآیند نقش دارد. نخست، رهاش NO از سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به تنش برشی باعث رگ‌گشایی شریان‌ها در عضلات اسکلتی و قلب برای افزایش جریان خون می‌شود (۱۰۲). دوم، گزارش شده است که NO به‌واسطه افزایش برداشت گلوکز و مهار گلیسرآلدئید-۳-فسفات دهیدروژناز<sup>۴</sup> متابولیسم کربوهیدرات در عضله اسکلتی را تغییر می‌دهد (۱۰۲). علاوه بر آثار آن بر تطابق تأمین خون با نیازهای متابولیکی در طول تمرین ورزشی، NO همچنین برخی

عبوری<sup>۲</sup> (TLR2) و NFkB می‌شود که فسفوریلاسیون eNOS تنظیم شده به‌واسطه PI3K-Akt را در سرین ۱۱۷۷ را کاهش می‌دهد و در نتیجه باعث کاهش فعالیت eNOS می‌شود (۹۷). افزایش گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) که در چاقی دیده می-شود (۹۶)، مانع مسیر PI3K-Akt-eNOS<sup>۲</sup> می‌شوند و فسفوریلاسیون eNOS منجر به کاهش دسترسی زیستی به NO می‌شود (۹۹).

در چاقی، بیان پیام‌رسان RNA (mRNA)<sup>۳</sup> کاوئولین-۱ در هر دو بافت چربی احشایی و زیرپوستی در زنان بالاتر است (۱۰۰) و سازوکار دیگری برای کاهش تولید NO مشتق از eNOS فراهم می‌کند. کاوئولین، غلاف‌های کوچک در غشاء پلازما (۱۰۱)، به‌طور خاص در آدیپوسیت‌ها فراوان هستند (۱۰۰). کاوئولین-۱، یک پروتئین ضروری برای بیوژنز کاوئولین (۱۰۱)، یک بازدارنده قوی فعالیت eNOS است (۷۹)؛ این پروتئین به‌طور مستقیم به eNOS متصل می‌شود (۹۷) و تولید NO را کاهش می‌دهد (۹۸، ۱۰۱). فعال شدن NFkB که باعث کاهش بیان eNOS می‌شود و افزایش عامل نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) منجر به بی‌ثباتی eNOS، mRNA می‌شود و هر دوی این آثار

<sup>3</sup> messenger RNA

<sup>4</sup> Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

<sup>1</sup> Toll-like receptor 2

<sup>2</sup> Phosphoinositide 3-kinase-Akt-eNOS



به‌عنوان نیرویی شناخته می‌شود که توسط جریان خون بر دیواره رگ‌های خونی اعمال می‌شود. این استرس پاسخی را در دیواره عروق ایجاد می‌کند که به‌واسطه آزاد کردن میانجی‌های اندوتلیال مشخص می‌شود و به نوبه خود بازسازی ساختاری را از راه فعال-سازی بیان ژن و سنتز پروتئین تحریک می‌کنند (۱۰۷). از عوامل مهم دیگری که پاسخ عروق به تنش برشی را تنظیم می‌کنند، ویژگی‌های جریان خون (بزرگی و شکل) و آناتومی درخت عروقی است (۱۰۸).

آنژیوژنز ناشی از تنش برشی با دسترسی زیستی به NO همراه است، زیرا افزایش جریان خون ناشی از VEGF و عامل رشد فیبروبلاست (FGF)<sup>۱</sup> به فعالیت NOS بستگی دارد (۱۰۹). سلول‌های اندوتلیال به‌واسطه فعال کردن انواع مولکول‌های سیگنالینگ از جمله پروتو-آنکوژن تیروزین-پروتئین کیناز سارک یا به‌اختصار سی-سارک (c-Src)<sup>۲</sup>، پروتئین کیناز A (PKA)<sup>۳</sup>، پروتئین کیناز B (PKB)<sup>۴</sup>، پروتئین کیناز C (PKC)<sup>۵</sup> و پروتئین کینازهای فعال شده میتوژن به افزایش تنش برشی پاسخ می‌دهند (۱۱۰). پروتئین کیناز تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی ۱/۲ (ERK1/2)<sup>۶</sup> اندکی (در مدت ۵ دقیقه) پس از آغاز تنش برشی

آثار ضدآترواسکلروزی تمرین ورزشی را از طریق توانایی خود در مهار سلول‌های التهابی و توقف الصاق پلاکت‌ها به سطح عروق را اعمال می‌کند (۱۰۳).

نیتریک اکساید شماری ویژگی‌های فیزیولوژیکی دارد که با کاهش عوامل خطر مرتبط با بیماری‌های قلبی-عروقی همراه هستند که آن را به یک مولکول قوی سیگنالینگ محافظت کننده قلبی در تنظیم آسیب‌های ایسکمی میوکارد تبدیل می‌کند (۱۰۴). با توجه به این نیمرخ فیزیولوژیکی متنوع، این احتمال وجود دارد که NO به‌واسطه کاهش خطر بیماری قلبی-عروقی و کاهش آسیب در رویداد ایسکمی میوکارد به آثار محافظت کننده قلبی ناشی از ورزش کمک کند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که اندوتلیوم نقش مهمی در میانجیگری محافظت کننده قلبی مرتبط با ورزش دارد. این پژوهش‌ها نشان داده‌اند که در طول تمرین بیان و فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتز اندوتلیال (eNOS) در پاسخ به تنش برشی افزایش می‌یابد (۱۰۵).

مبانی فیزیولوژیکی مربوط به تمرین بدنی در مورد عملکرد اندوتلیال عبارت‌اند از افزایش جریان خون و تنش برشی که هر دو بر سنتز NO اثر می‌گذارند (۱۰۶). تنش برشی

<sup>5</sup> Protein Kinase C (PKC)

<sup>6</sup> Extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2)

<sup>1</sup> Fibroblast Growth Factor (FGF)

<sup>2</sup> Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src (c-Src)

<sup>3</sup> Protein Kinase A (PKA)

<sup>4</sup> Protein Kinase B (PKB)

فعالیت کانال‌های یونی عروقی سازوکار دیگری است که در پاسخ به تنش برشی نقش دارد. برخی از کانال‌های یونی فعال شده توسط استرس مکانیکی دچار تغییرات ساختاری می‌شوند که از طریق تغییر در هدایت یون‌ها، پتانسیل غشایی سلولی را تغییر می‌دهند (۱۱۵). اندوتلیوم عروقی گونه‌های زیادی از کانال‌های حساس به کلسیم، پتاسیم و کلرید را نشان می‌دهد که پاسخ سریع سلول‌های اندوتلیال به تنش برشی را ایجاد می‌کنند (۱۱۶). در این زمینه، کانال پتاسیمی یک-طرفه داخلی 2.1 ( $K_{ir}2.1$ )<sup>۳</sup> به‌عنوان یک سنسور جریان چندلایه نشان داده شده است و با توجه به شدت تنش برشی به‌منظور القاء فشارخون در غشای سلولی پاسخ می‌دهد (۱۱۷). علاوه بر کانال پتاسیمی  $K_{ir}2.1$ ، چرخه‌های رانکین آلی (ORCs)<sup>۴</sup> به‌طور هم‌زمان در حضور تنش برشی فعال می‌شوند که تحریک آن‌ها باعث دپلاریزاسیون غشای سلول اندوتلیال می‌شود (۱۱۶). در این زمینه، نشان داده شده است که به همان اندازه که غشاء در طول تنش برشی بالا هایپرپولاریزه می‌شود، تنش برشی ناشی از ورزش می‌تواند یک محرک هایپرپولاریزه کننده مهم باشد که باعث ریلکس شدن سلول‌های عروقی عضله صاف می‌شود (۱۱۸).

فسفریله می‌شود و اتصال انواع عوامل رونویسی از جمله پروتئین فعال کننده-۱ (AP-1)<sup>۱</sup> و پروتئین اختصاصی-۱ (SP-1)<sup>۲</sup> را تحریک می‌کند (۱۱۱). این می‌تواند به-طور بالقوه واسطه‌ای در افزایش رونویسی eNOS به وسیله تنش برشی باشد، زیرا جایگاه‌های اتصال بالقوه‌ای برای این‌ها در پیش‌برنده eNOS وجود دارند.

همچنین، انتقال مکانیکی ناشی از تنش برشی به‌طور گسترده‌ای موردبررسی قرار گرفته است و نشان داده شده است که چندین مسیر سیگنالی‌نگ وجود دارند که در پاسخ به استرس در سلول‌های اندوتلیال فعال می‌شوند (۱۱۲). این مسیرها به وسیله محرک‌های مکانیکی که توسط سلول‌های اندوتلیال احساس می‌شوند و از طریق پیام‌رسان‌های ثانویه سیگنال‌های درون‌سلولی که به نوبه خود برحسب محرک منجر به ایجاد یک پاسخ سازگاری کوتاه مدت یا بلندمدت می‌شوند، تحریک خواهند شد (۱۱۳). برای مثال، پاسخ سازگاری سلول‌های اندوتلیال به افزایش حاد تنش برشی با نفوذپذیری بالای سلول اندوتلیال و بیان زیاد پروتئین‌های ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی در ارتباط است (۱۱۴).

<sup>3</sup> inward rectifier  $K^+$  channels<sup>4</sup> Organic Rankine Cycles (ORCs)<sup>1</sup> Activator Protein-1 (AP-1)<sup>2</sup> Specificity Protein-1 (SP-1)

### نتیجه‌گیری

بشر امروزی در حال حاضر به این باور رسیده است که فعالیت بدنی می‌تواند به‌عنوان بخشی از علم پزشکی در نظر گرفته شود. فقدان فعالیت بدنی همراه با رژیم‌های غذایی غیربهداشتی منجر به افزایش چاقی در کودکان می‌شود (۱۲۶) و با عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی، از جمله آترواسکلروز در ارتباط است (۱۲۷). از اینرو، فعالیت بدنی نقش مهمی در پیشگیری از چاقی دارد (۱۲۶) و با سودمندی‌های سلامت گسترده‌ای در ارتباط است (۱۳۰، ۱۲۹، ۱۲۸) و به‌عنوان عامل مهمی در پیشگیری اولیه و ثانویه از بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته می‌شود (۲۶). فعالیت بدنی به‌خودی‌خود ویژگی‌های ضدالتهابی دارد و به‌واسطه سازوکارهای مهارتی پیش‌التهابی و تحریک مسیرهای ضدالتهابی عمل می‌کند و بسیاری از این سودمندی‌ها را می‌توان با پیروی از توصیه سازمان بهداشت جهانی (WHO)<sup>۱</sup> مبنی بر حداقل ۶۰ دقیقه فعالیت بدنی متوسط تا شدید روزانه در طول دوره کودکی و نوجوانی به دست آورد (۱۳۱). باین‌حال، پژوهش‌های محدودی اثر فعالیت بدنی در کودکان و نوجوانان چاق و بی‌تحرک را بررسی کرده‌اند (۳۳) و سازوکارهای بالقوه آن هنوز نیاز به توضیح بیشتری دارند.

یکی از مهم‌ترین محرک‌های فیزیولوژیکی برای تنظیم بیان eNOS تنش برشی است. نشان داده شده است که این امر با یک افزایش زودگذر در رونویسی و یک افزایش طولانی‌مدت در mRNA نیتریک اکساید سنتاز (eNOS) رخ می‌دهد (۱۱۹). افزایش رونویسی eNOS، هر چند زودگذر است، اما خیلی مهم است، زیرا می‌تواند زمینه‌ساز افزایش eNOS ناشی از وهله‌های تمرین ورزشی باشد که به‌واسطه افزایش برونده قلبی بیان eNOS را تقویت می‌کنند (۱۲۰). پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که تمرین ورزشی بیان mRNA نیتریک اکساید سنتاز (۱۲۱) و سطوح پروتئین eNOS (۱۲۲) را در شریان‌های کرونری افزایش می‌دهد. نشان داده شده است که تمرین ورزشی باعث افزایش تولید نیتریک اکساید، eNOS (۱۲۳) و بیان ژن eNOS فسفریله شده در سرین ۱۱۷۹ (Ser<sup>1179</sup>) در مدل‌های حیوانی بیماری (۱۲۴) و همچنین بیان ژن eNOS فسفریله شده در سرین ۱۱۷۷ (Ser<sup>1177</sup>) در بیماران انسان مبتلا به بیماری عروق کرونری (۱۰۵) می‌شود. بنابراین، این یافته‌ها نشان می‌دهند که تمرین بدنی می‌تواند ابزار مفیدی برای بهبود تنش برشی، رگ‌گشایی وابسته به اندوتلیوم، سرعت جریان خون و رگ‌گشایی ناشی از جریان خون و به‌تبع آن افزایش تولید NO و eNOS باشد (۱۲۵).

<sup>1</sup> World Health Organization (WHO)

## منابع

1. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002; 156(9): 871–881.
2. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1400–1404.
3. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712-2718.
4. Watanabe T, Nishio K, Kanome T, Matsuyama TA, Koba S, Sakai T, et al. Impact of salusins-alpha and -beta on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2008; 117(5): 638–648.
5. Strohacker K, K.McFarlin B. “Influence of obesity, physical inactivity, and weight cycling on chronic inflammation,” *Frontiers in Bioscience* 2010; 2: 98–104.
6. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw* 2006; 17: 4-12.
7. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325–333.
8. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995; 91: 1314–1319.
9. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:339-360.
10. Hansson GK, Mechanisms of disease: inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease *N Engl J Med* 2005; 352(16): 1685-1693.
11. Holman RL, McGill Jr HC, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis. *Am J Path* 1958; 34: 209-235.
12. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl E: 3-19.
13. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 1090-1093.
14. Leszek N, Alicja EG. Review Article Salusins and adropin: New peptides potentially involved in lipid 4 metabolism and atherosclerosis. *Adv Med Sci* 2016; 159: 1-6.

15. Sato K, Watanabe R, Itoh F, Shichiri M, Watanabe T. Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerosis cardiovascular disease. *Int J Hypertens* 2013; 965140.
16. Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, Nishikawa T, Isogai T, Hirata Y. "Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities," *Nature Medicine* 2003; 9(9): 1166–1172.
17. Sato K, Sato T, Susumu T, Koyama T, Shichiri M. "Presence of immunoreactive salusin- $\beta$  in human plasma and urine". *Regulatory Peptides* 2009; 158(1–3): 63–67.
18. Sato K, Koyama T, Shichiri M. "Biosynthesis and secretion of salusin- $\alpha$  from human cells". *Peptides* 2008; 29(12): 2203–2207.
19. Ozelius LJ, Page CE, Klein C, Hewett JW, Mineta M, Leung J, et al. The TOR1A (DYT1) gene family and its role in early onset torsion dystonia. *Genomics* 1999; 62: 377–384.
20. Wang ZT, Takahashi Y, Saito, et al. "Salusin  $\beta$  is a surrogate ligand of the mas-like G protein-coupled receptor MrgA1," *European Journal of Pharmacology* 2006; 539(3): 145–150.
21. Xu G, Watanabe T, Iso Y, et al. "Preventive effects of heregulin- $\beta$ 1 on macrophage foam cell formation and atherosclerosis". *Circulation Research* 2009; 105(5): 500–510.
22. Shichiri M, Kato H, Marumo F, Hirata Y. "Endothelin-1 as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for endothelial cells". *Hypertension* 1997; 30(5): 1198–1203.
23. Xiao-Hong Y, Li L, Yan-Xia P, et al. "Salusins protect neonatal rat cardiomyocytes from serum deprivation-induced cell death through upregulation of GRP78," *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2006; 48(2): 41–46.
24. Zhou CH, Liu LL, Wu YQ, Song Z, Xing SH. Enhanced expression of salusin-b contributes to progression of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice. *Can J Physiol Pharmacol* 2012; 90(4): 463–471.
25. Nagashima M, Watanabe T, Shiraishi Y, Morita R, Terasaki M, Arita S, et al. Chronic infusion of salusin-a and -b exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2010; 212(1): 70–77.
26. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1081–1093.
27. Paahoo A, Tadibi V, Behpoor N. Effectiveness of continuous aerobic versus high-intensity interval training on atherosclerotic and inflammatory markers in boys with overweight/obesity. *Pediatric Exercise Science*. 2021 Mar 24;33(3):132-8.



28. Paahoo A, Tadibi V, Behpoor N. Effect of two chronic exercise protocols on pre-atherosclerotic and anti-atherosclerotic biomarkers levels in obese and overweight children. *Iranian journal of pediatrics*. 2020 Apr 30;30(2).
29. Costigan, SA, Eather N, Plotnikoff RC, Taaffe DR, Lubans DR. High-intensity interval training for improving health-related fitness in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015; 49: 1253–1261.
30. Logan GRM, Harris N, Duncan S, Schofield G. A review of adolescent high-intensity interval training. *Sports Med* 2014; 44: 1071–1085.
31. Racil G, Coquart JB, Elmontassar W, Haddad M, Goebel R, Chaouachi A, et al. Greater effects of high- compared with moderate-intensity interval training on cardio-metabolic variables, blood leptin concentration and ratings of perceived exertion in obese adolescent females. *Biol Sport* 2016; 33: 145–152.
32. Bartlett JD, Close GL, MacLaren DPM, Gregson W, Drust B, Morton JP. High intensity-interval running is perceived to be more enjoyable than moderate intensity continuous exercise: implications for exercise adherence. *J Sports Sci* 2011; 29: 547–553.
33. Watts K, Jones TW, Davis EA, Green D. Exercise training in obese children and adolescents: current concepts. *Sports Med* 2005; 35: 375-392.
34. Hopkins ND, Stratton G, Tinken TM, et al. Relationships between measures of fitness, physical activity, body composition and vascular function in children. *Atherosclerosis* 2009; 204(1): 244–249.
35. Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, Maggio AB, Beghetti M. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J* 2008; 29(6): 792–799.
36. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Circulation* 2004; 110(18): 2918–2923.
37. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2): 456-460.
38. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917): 868-874.
39. McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, Ramji DP. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: Implications for cardiovascular disease therapy. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 331–347.
40. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents. 1999-2010. *JAMA* 2012; 307(5): 483-490.
41. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-889.



42. MacDougald OA, Burant CF. The rapidly expanding family of adipokines. *Cell Metab* 2007; 6: 159-161.
43. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.
44. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87.
45. Ikeoka D, Mader JK, Pieber TR. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56: 116-121.
46. Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, Rothenberg FG, Neltner B, Romig-Martin SA, Dickson EW, Rudich S, Weintraub NL. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res* 2009; 104: 541-549.
47. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
48. Rajala MW, Scherer PE: Minireview: The adipocyte—At the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144: 3765-3773.
49. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
50. Li P, Lu M, Nguyen MT, Bae EJ, Chapman J, Feng D, Hawkins M, Pessin JE, Sears DD, Nguyen AK, Amidi A, Watkins SM, Nguyen U, Olefsky JM. Functional heterogeneity of CD11c-positive adipose tissue macrophages in diet-induced obese mice. *J Biol Chem* 2010; 285: 15333-15345.
51. Pacifico L, Di Renzo L, Anania C, Osborn JF, Ippoliti F, Schiavo E, Chiesa C. Increased T-helper interferon-gammasecreting cells in obese children. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 691-697.
52. Wu H, Ghosh S, Perrard XD, Feng L, Garcia GE, Perrard JL, Sweeney JF, Peterson LE, Chan L, Smith CW, Ballantyne CM. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation* 2007; 115: 1029-1038.
53. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
54. Lohmann C, Schäfer N, von Lukowicz T, Sokrates Stein MA, Borén J, Rützi S, Wahli W, Donath MY, Lüscher TF, Matter CM. Atherosclerotic mice exhibit systemic inflammation in periaortic and visceral adipose tissue, liver, and pancreatic islets. *Atherosclerosis* 2009; 207: 360-367.
55. Ohman MK, Shen Y, Obimba CI, Wright AP, Warnock M, Lawrence DA, Eitzman DT. Visceral adipose tissue inflammation accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 798-805.

56. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J. Periodontol* 2008; 79 (Suppl. 8): 1544–1551.
57. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2009; 102: 215-222.
58. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168: 351.
59. Van der Geest KSM, Wang Q, Eijsvogels TMH, Koenen HJP, et al. Changes in peripheral immune cell numbers and functions in octogenarian walkers—An acute exercise study. *Immun Ageing* 2017; 14: 5.
60. Liu D, Wang R, Grant AR, Zhang J, Gordon PM, Wei Y, Chen P. Immune adaptation to chronic intense exercise training: New microarray evidence. *BMC Genom* 2017; 18: 29.
61. Church TS, Barlow CE, Earnest CP, Kampert JB, Priest EL, Blair SN. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1869–1876.
62. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999; 281: 1722–1727.
63. Rogers CJ, Colbert LH, Greiner JW, Perkins SN, Hursting SD. Physical activity and cancer prevention: pathways and targets for intervention. *Sports Med* 2008; 38(4): 271-296.
64. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obes Res* 2003; 11: 1055-1064.
65. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1694 –1740.
66. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 861–868.
67. Schlager O, Giurgea A, Schuhfried O, et al. Exercise training increases endothelial progenitor cells and decreases asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2011; 217(1): 240–248.
68. Sarto P, Balducci E, Balconi G, et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2007; 13(9): 701–708.
69. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, et al. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med.* 2009; 39(10): 797–812.

70. Wong P, Chng D, Koh HC, Tsou I, Wansaicheong G, Chia M, et al. Creactive protein and functional capacity of obese and nonnal-weight male adolescents in Singapore. *Adv Exerc Sports Physiol* 2007; 13: 1-6.
71. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002; 105: 1785–1790.
72. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older U.S. adults. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1286 –1292.
73. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kritchevsky SB, et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1098-1104.
74. Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci* 2007; 112: 543e55.
75. Hatano D, Ogasawara J, Endoh S, et al. Effect of exercise training on the density of endothelial cells in the white adipose tissue of rats. *Scand J Med Sci Sports* 2011; 21(6): e115–121.
76. Frisbee JC, Samora JB, Peterson J, et al. Exercise training blunts microvascular rarefaction in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291(5): H2483–2492.
77. Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, et al. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regy Int Comp Physiol* 2004; 287(4): R943–949.
78. Enevoldsen LH, Stallknecht B, Fluckey JD, et al. Effect of exercise training on in vivo lipolysis in intra-abdominal adipose tissue in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279(3): E585–592.
79. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 2012; 33: 829-837.
80. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90(suppl): 40L–48L.
81. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2032–2037.
82. Kishimoto J, Spurr N, Liao M, Lizhi L, Emson P, Xu W. Localization of brain nitric oxide synthase (NOS) to human chromosome 12. *Genomics* 1992; 14: 802-804.
83. Xu W, Charles IG, Moncada S, Gorman P, Sheer D, Liu L Emson P. Mapping of the Genes Encoding Human Inducible and Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS2 and NOS3) to the Pericentric Region of Chromosome 17 and to Chromosome 7, Respectively. *Genomics* 1994; 21(2): 419-422.
84. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem* 2002; 383: 547–552.

85. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation*. 2002; 105: 2107–2111.
86. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103: 1955–1960.
87. Endres M, Laufs U, Huang Z, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 8880–8885.
88. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 383–389.
89. Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K, Eshima K, Setoguchi S, Egashira K, et al. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin). *Am J Cardiol* 2001; 88: 1291–1294.
90. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 252: 788–791.
91. Nakai K, Itoh C, Kawazoe K, Miura Y, Sotoyanagi H, Hotfa K, et al. Concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) correlated with expression of VCAM-1 mRNA in the human atherosclerotic aorta. *Coronary Art Dis* 1995; 6: 497–502.
92. Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990; 344: 160–162.
93. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction [Abstract]. *Circulation* 1997; 96: I-173.
94. Tsurumi Y, Nagashima H, Ichikawa K-I, Sumiyoshi T, Hosoda S. Influence of plasma lipoprotein(a) levels on coronary vasomotor response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1242–1250.
95. Galle J, Bengen J, Schollmeyer P, Wanner C. Impairment of endothelium-dependent dilation in rabbit renal arteries by oxidized lipoprotein(a). Role of oxygen-derived radicals. *Circulation* 1995; 92: 1582–1589.
96. Murad F. Shattuck Lecture, Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N Engl J Med* 2006; 355: 2003e2011.
97. Sansbury BE, Hill BG. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2014; 73: 383–399.
98. Trane AE, Pavlov D, Sharma A, Saqib U, Lau K, van Petegem F, Minshall RD, Roman LJ, Bernatchez PN. Deciphering the binding of caveolin-1 to client protein endothelial nitric-oxide synthase (eNOS): scaffolding subdomain identification, interaction modeling, and biological significance. *J Biol Chem* 2014; 289: 13273–13283.

99. Kobayashi J. Nitric oxide and insulin resistance, *Immunoendocrinology* 2015; 2: e657.
100. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Silva C, Rotellar F, Gil MJ, Cienfuegos JA, Salvador J, Fruhbeck G. Expression of caveolin-1 in human adipose tissue is upregulated in obesity and obesity-associated type 2 diabetes mellitus and related to inflammation. *Clin Endocrinol Oxf* 2008; 68: 213e219.
101. Michel JB, Feron O, Sacks D, Michel T. Reciprocal regulation of endothelial nitric-oxide synthase by Ca<sup>2+</sup>-calmodulin and caveolin. *J Biol Chem* 1997; 272: 15583e15586.
102. Kingwell BA. Nitric oxide as a metabolic regulator during exercise: effects of training in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 239–250.
103. Ma XL, Weyrich AS, Lefer DJ, Lefer AM. Diminished basal nitric oxide release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary endothelium. *Circ Res* 1993; 72: 403–412.
104. Lefer AM. Attenuation of myocardial ischemia-reperfusion injury with nitric oxide replacement therapy. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 847–851.
105. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107: 3152–3158.
106. Naylor, LH, Carter H, FitzSimons MG, Cable T, Thijssen DH, Green DJ. Repeated increases in blood flow, independent of exercise, enhance conduit artery vasodilator function in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: H664–H669.
107. Hudlicka O, Brown M. Adaptation of skeletal muscle microvasculature to increased or decreased blood flow role of shear stress, nitric oxide and vascular endothelial growth factor. *J Vasc Res* 2009; 46: 504–512.
108. Friedman M, Barger C, Deters O, Hutchins G, Mark F. Correlation between wall shear and intimal thickness at a coronary artery branch. *Atherosclerosis* 1987; 68: 27–33.
109. Suzuki J. L-Arginine supplementation causes additional effects on exercise-induced angiogenesis and VEGF expression in the heart and hind-leg muscles of middle-aged rats. *J Physiol Sci* 2006; 56, 39–44.
110. Ishida T, Takahashi M, Corson MA, Berk BC. Fluid Shear Stress-Mediated Signal Transduction: How Do Endothelial Cells Transduce Mechanical Force into Biological Responses? *Ann N Y Acad Sci* 1997; 811: 12–24.
111. Lan Q, Mercurius KO, Davies PF. Stimulation of transcription factors NFκB and AP1 in endothelial cells subjected to shear stress. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201: 950–956.
112. Herranz B, Marquez S, Guijarro B, Aracil E, Aicart-Ramos C, Rodriguez-Crespo I, et al. Integrin-linked kinase regulates vasomotor function by preventing endothelial nitric oxide synthase uncoupling. Role in atherosclerosis. *Circ Res* 2012; 110: 439–449.

113. Johnson B, Mather K, Wallace J. Mechanotransduction of shear stress in the endothelium: basic studies and clinical implications. *Vasc Med* 2011; 16: 365–377.
114. Zhang J, Friedman M. Adaptive response of vascular endothelial cells to an acute increase in shear stress magnitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H983–H991.
115. Sukharev S, Sachs F. Molecular force transduction by ion channels: diversity and unifying principles. *J Cell Sci* 2012; 125: 3075–3083.
116. Nilius B, Broogmans G. Ion channels and their functional role in vascular endothelium. *Physiol Rev* 2001; 81: 1415–1459.
117. Hoger JH, Ilyn VI, Forsyth S, Hoger A. Shear stress regulates the endothelial Kir2.1 ion channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7780–7785.
118. Gurovic A, Braith R. Analysis of both pulsatile and streamline blood flow patterns during aerobic and resistance exercise. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112: 3755–3764.
119. Davis ME, Cai H, Drummond GR, Harrison DG. Shear Stress Regulates Endothelial Nitric Oxide Synthase expression through c-Src by divergent signaling pathways. *Circ Res* 2001; 89: 1073–1080.
120. Davis ME, Cai H, McCann L, Fukai T, Harrison DG. Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training. *Am J Physiol* 2003; 284: H1449–H1453.
121. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349–353.
122. Laughlin MH, Pollock JS, Amann JF, Hollis ML, Woodman CR, Price EM. Training induces nonuniform increases in eNOS content along the coronary arterial tree. *J Appl Physiol* 2001; 90: 501–510.
123. Grijalva J, Hicks S, Zhao X, Medikayala S, Kaminski PM, Wolin MS, Edwards JG. Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7: 34.
124. Zhou M, Widmer RJ, Xie W, Widmer AJ, Miller MW, Schroeder F, Parker JL, Heaps CL. Effects of exercise training on cellular mechanisms of endothelial nitric oxide synthase regulation in coronary arteries after chronic occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H1857–H1869.
125. Tinken TM, Thijssen DH, Black MA, Cable T, Green DJ. Time course of change in vasodilator function and capacity in response to exercise training in humans. *J Physiol* 2008; 586: 5003–5012.
126. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz J, Klein S, Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: Implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(4): 989–994.



127. Durstine JL, Gordon B, Wang Z, Luo X. Chronic disease and the link to physical activity. *Journal of Sport and Health Science* 2013; 2(1): 3-11.
128. Paahoo A, Tadibi V, Behpoor N. The effect of 12 weeks High Intensity Interval Training (HIIT) on Testosterone, Cortisol and lipid profile Levels in Obese and Overweight boys. *Metabolism and exercise* 2016; 5(1): 45-58. Persian.
129. Paahoo A, Tadibi V, Behpoor N. Acute Effect of High Intensity Interval Training (HIIT) on Testosterone Levels, Cortisol and Testosterone on Cortisol Ratio in Obese and Overweight Children Untrained and Trained. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2016; 17 (6): 457-468. Persian.
130. Paahoo, A., Bahraminia, A. The Role of Exercise and Physical Activity in Protecting Against the Inflammatory Responses Triggered by COVID-19: An Integrative Review of the Current Literature. *Journal of Exercise and Health Science*, 2021; 1(4): 1-18. doi: 10.22089/jehs.2022.11437.1035
131. WHO. Global recommendations on physical activity for health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.





**Metabolism and Exercise**  
**A bioannual journal**

**Vol 12, Number 1, 2022**



**University Of**  
**Guilan**

**The role of physical activity on the improvement of endogenous regulators of atherosclerosis in obese and sedentary children: a comprehensive review of some pre- to anti-atherosclerosis indicators**

Paahoo A<sup>1\*</sup>, Tadibi V<sup>2</sup>, Behpoor N<sup>2</sup>

Received: 11/12/2021

Accepted: 22/5/2022

Published: 21/04/2023

**Abstract**

Atherosclerosis is a chronic disease whose first stages can begin in childhood. Obesity is one of the major risk factors for atherosclerosis, which is becoming an epidemic. The increase in prevalence of obesity has focused more attention on the relationship between obesity and atherosclerosis, and although the relationship between obesity and atherosclerosis has been widely reported, its potential mechanisms still need to be further elucidated. Salusins are a new class of bioactive peptides that play an important role as endogenous regulators of atherosclerosis process. Obesity is associated with a chronic inflammatory response characterized by abnormal adipokine production and activation of some pro-inflammatory signaling pathways. Past studies have shown that inflammatory process has a cause-and-effect relationship with obesity and cardiovascular diseases, including atherosclerosis. Also, arterial endothelial disorder is an early disorder in process of atherosclerosis, and presence of this disorder in obese children has been widely reported. The most important potential factor that will lead to obesity, inflammatory conditions and endothelial dysfunction is immobility. On the other hand, physical activity has wide health benefits and is considered as an important factor in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Therefore, the current research seeks to investigate the role of physical activity in improving endogenous regulators of atherosclerosis in obese and sedentary children.

**Keywords:** Salusin alpha, Salusin beta, C-reactive protein, Interleukin-6, Nitric oxide.

1. Research Working Group, General Directorate of Education, Scientific Association of Physical Education Teachers, Kermanshah, Iran. 2. Associate Professor of Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran.

\*Email: alirezapaaho@yahoo.com

