Journal of Birjand University of Medical Sciences

Birjand University of Medical Sciences

Original Article

The serum changes of vascular endothelial growth factor and tissue inhibitor metalloproteinase factors after a period of combined and aerobic physical activity in elderly men

Amir Delshad[1]*, **Fateme Talashan**[2]

ABSTRACT

Background and Aims: Aging causes changes in health status, including endothelial dysfunction, angiogenesis disorder, and an increase in the prevalence of diseases. Due to the growing trend of aging in the world, it is important to prevent the occurrence of related problems in this period. Sports activity can be a positive factor in stimulating the angiogenesis process in physiological conditions and even in pathological conditions. This study aimed to investigate the effect of two types of aerobic and combined training (aerobic-strength) on the vascular endothelial growth factor (VEGF) and tissue inhibitor metalloproteinase (TIMP-1) factors in elderly men.

Materials and Methods: In this quasi-experimental study, 30 elderly men with an average age of 62.36 ± 1.28 years were selected. These individuals were randomly and equally divided into three groups: aerobic, combined, and control based on body mass index and maximum oxygen consumption. The exercises were done for 8 weeks. Aerobic exercises were performed with 60-70% of heart rate reserve. The combined exercises were done with the same heart rate reserve as the aerobic exercise but with half the duration, and resistance exercise with 60-75% one-repetition maximum. Combined exercises consisted of both aerobic and strength exercises in one day, starting with strength training followed by aerobic exercise. Blood samples were collected to measure the serum levels of VEGF and TIMP-1 before the first and after the last session in a fasting state. The measurements were taken using the ELISA method. To compare the means within and between groups, analysis of covariance and paired t-tests were used with a significance level of $P \leq 0.05$.

Results: Aerobic exercises led to a significant increase in VEGF (P=0.001) and a significant decrease in TIMP-1 (P=0.001) compared to the control group. Combined exercises also caused a significant increase in VEGF (P=0.001) and a significant decrease in TIMP-1 (P=0.001) compared to the control group. According to post-test results, VEGF significantly increased, and TIMP-1 significantly decreased in both aerobic and combined groups compared to pre-test results.

Conclusion: Aerobic and combined exercise caused an increase in VEGF, a decrease in TIMP-1, and an improvement in the angiogenesis process in the elderly men.

Keywords: Aerobic training, Combined training, Elderly men, TIMP-1, VEGF

Citation: Delshad A, Talashan F. [The serum changes of vascular endothelial growth factor and tissue inhibitor metalloproteinase factors after a period of combined and aerobic physical activity in elderly men]. J Birjand Univ Med Sci. 2024; 31(2): 161-171. [Persian]

DOI 10.61186/JBUMS.31.2.161

Received: November 14, 2023 **Accepted:** Friday, June 7, 2024

[1] Department of Sports Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, University of Qom, Qom, Iran
[2] Department of Sports Sciences, School of Physical Education and Sports Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

***Corresponding author:** Department of Sports Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, University of Qom, Qom, Iran
Tel: +989122523568 E-mail: ah_delshad@yahoo.com

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.2.161]

مقاله اصیل پژوهشی

بررسی تغییرات فاکتورهای VEGF و TIMP-1 پس از یک دوره فعالیت ترکیبی و هوازی در مردان سالمند

امیر دلشاد*[1]، فاطمه تلاشان[2]

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به شیوع سالمندی لازم است برنامه‌ریزی در جهت کاهش بیماری‌های سالمندی صورت گیرد.. فعالیت ورزشی می‌تواند به عنوان یک عامل مثبت در تحریک فرآیند آنژیوژنز در شرایط فیزیولوژیکی و حتی در شرایط پاتولوژیکی باشد. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات فاکتورهای آنژیوژنزی VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) و TIMP-1 (مهارکننده بافتی متالوپروتئینازها) پس از یک دوره فعالیت بدنی ترکیبی (هوازی و مقاومتی) و هوازی در مردان سالمند بود.

روش تحقیق: در مطالعه نیمه‌تجربی حاضر۳۰ مرد سالمند با میانگین سنی ۱/۲۸ ±۶۲ /۳۶ سال انتخاب شدند. این افراد به‌صورت تصادفی به ۳ گروه هوازی، ترکیبی و کنترل تقسیم شدند. تمرینات در ۸ هفته انجام گرفت. تمرینات هوازی با شدت ۷۰-۶۰٪ حداکثرضربان قلب ذخیره بود. تمرینات ترکیبی شامل تمرین هوازی به همان صورت تمرینات گروه هوازی فقط با نصف زمان و تمرینات مقاومتی با شدت۶۰- ۷۵٪ 1RM (یک تکرار بیشینه) انجام گرفت. تمرینات ترکیبی شامل تمرینات هوازی و قدرتی در یک روز و در ابتدا تمرینات قدرتی و سپس هوازی انجام گرفت. نمونه‌های خونی برای اندازه‌گیری سطوح سرمی VEGF و TIMP-1قبل از شروع تمرینات و بعد و از آخرین جلسه تمرین در حالت ناشتایی جمع‌آوری و به روش الایزا اندازه‌گیری شد. برای مقایسه میانگین‌های درون و بین گروهی، از آزمون تحلیل واریانس آنکوا و t همبسته در سطح معناداری P≤۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها: تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌داری درVEGF (P=۰/۰۰۱) و کاهش معناداری در TIMP-1 (P=۰/۰۰۱) نسبت به کروه کنترل شد. تمرین ترکیبی نیز باعث افزایش معنی‌داری درVEGF (P=۰/۰۰۱) و کاهش معناداری در TIMP-1 (P=۰/۰۰۱) نسبت به کروه کنترل شد. بر اساس نتایج مقادیر پس آزمون VEGF در گروه ترکیبی و گروه هوازی افزایش و فاکتور TIMP-1 در گروه ترکیبی و هوازی کاهش معنی‌داری نسبت به پیش آزمون ایجاد گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که فعالیت ورزشی ترکیبی و هوازی می‌تواند با افزایش میزان VEGF و کاهش میزان TIMP-1 در سالمندان مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، تمرین ترکیبی، مردان سالمند، TIMP-1، VEGF

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۴۰۳؛ ۳۱ (۲): ۱۷۱-۱۶۱.

دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۲۳ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۱۸

[1] گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران

[2] دانشجوی دکتری، گروه علوم ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

***نویسنده مسئول:** گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران

آدرس: قم- دانشگاه قم- دانشکده ادبیات و علوم انسانی- گروه علوم ورزشی

تلفن: ۰۹۱۲۲۵۲۳۵۶۸ پست الکترونیکی: ah_delshad@yahoo.com

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.2.161]

مقدمه

جمعیت سالمندان جهان به‌سرعت در حال افزایش است و هزینه‌های بالای مراقبت از سلامتی به همراه بالارفتن سن، با نگرانی‌های کلی برای افراد سالمند همراه است (۱). برآورد می‌شود که سهم جمعیت سالمندان ۶۰ سال و بالاتر در سال ۲۰۵۰ میلادی به حدود ۲۲ درصد برسد (۲). در ایران طبق سرشماری نفوس سال ۱۳۹۵، حدود ۹/۲۸ درصد کل جمعیت کشور را سالمندان بالای ۶۰ سال تشکیل می‌دهند (۳).

با افزایش سن تغییرات وضعیت سلامت همچون اختلال در عملکرد اندوتلیال، کاهش مقاومت عروقی، اختلال رگ‌زایی و افزایش شیوع بیماری‌های مزمن مانند دیابت و بیماری‌های عروقی همچون آترواسکلروز ایجاد خواهد شد (۲, ۱). پیری نتیجه تجمع تدریجی تغییرات زیادی در بدن است که با کاهش کارایی عملکردهای فیزیولوژیکی طبیعی و ظرفیت هومئوستاز همراه است. با افزایش سن، شیوع بیماری‌های قلبی عروقی افزایش یافته و باعث افزایش نرخ مرگ و میر در جمعیت سالمند می‌شود.

نئوواسکولاریزاسیون، از جمله رگ‌زایی و واسکولوژنز، تأثیر حیاتی بر تحویل اکسیژن، مواد مغذی و سایر واسطه‌ها در محل آسیب و ایسکمی دارد که با افزایش سن کاهش می‌یابد. عامل مهم رگ‌زایی که تحت تأثیر سن قرار می‌گیرد با تعادل بین فعالیت چند عامل پرو و ضد آنژیوژنزی کنترل می‌شود (۴). محققان نشان دادند رشد و بازسازی شبکه ریز عروقی یا آنژیوژنز مخرج مشترک اکثر آسیب‌شناسی‌های مرتبط با سن است. آنژیوژنز اغلب به معنی جوانه‌زدن رگ‌های جدید از رگ‌های خونی موجود گفته می‌شود که یک فرآیند ضروری است که با تکثیر سلول‌های اندوتلیال، مهاجرت و جذب مشخص می‌گردد. گزارش شده است که هر یک از این فرایندها با افزایش سن مختل می‌شوند. اختلال رگ‌زایی مرتبط با سن با پیری اندوتلیال مرتبط است (۵). با افزایش سن، بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)[1] و فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)[2] کاهش می‌یابد و پاسخ به فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF)[3] نیز به‌دلیل کاهش فسفوریلاسیون گیرنده کاهش می‌یابد (۶). در مورد ماتریکس خارج سلولی، متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs)[4] که مسئول تجزیه ماتریکس خارج سلولی هستند کاهش یافته، درحالی که مهارکننده‌های MMP (TIMP)[5] افزایش می‌یابد (۷).

VEGF یک پروتئین هومودایمر باند شونده به هپارین با وزن مولکولی ۴۵ کیلو دالتون است که یکی از مهم‌ترین فاکتورهای تحریک کننده آنژیوژنز می‌باشد و به‌عنوان پروآنژیوژنیک نامیده می‌شود. این فاکتور در مهاجرت، تکثیر، تجزیه ماتریکس سلول‌های اندوتلیال و تشکیل شبکه عروقی نقش برجسته‌ای دارد (۸). فاکتور مهار کننده متالوپروتئینازهای ماتریکس (TIMP) به عنوان فاکتور ضد آنژیوژنزی سبب مهار هر دو شکل فعال و غیرفعال ماتریکس متالو پروتئینازها (MMP) می‌شود که برای مهاجرت سلول‌های اندوتلیال تکثیر یافته، ضروری است تا ماتریکس خارج سلولی و غشاء پایه هضم، اتصالات بین سلولی نیز از هم گسیخته شوند. این کار توسط خانواده ماتریکس متالو پروتئینازها انجام می‌شود و مهار کردن ترشح یا فعالیت آن‌ها توسط TIMPs می‌تواند به کنترل در رگ‌زایی منجر شود و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را به خوبی در بستر ژلاتین مهار می‌کنند (۹). Kwak و همکاران در مقاله‌ای مروری به این نتیجه رسیدند که افزایش سن باعث تنظیم کاهشی MMP و تنظیم افزایشی TIMP-1 می‌شود و تعادل سیگنالینگ این فاکتورها را بر هم می‌زند و باعث بروز مشکلات در سالمندان می‌گردد (۱۰). در نتیجه برای اجتناب و پیشگیری از این آسیب‌های افزایش سن باید سیاست سالمند سالم را در پیش بگیریم.

یکی از روش‌های مفید و غیرتهاجمی در این زمینه ورزش و سبک زندگی فعال است که علاوه بر بهبود توان حرکتی افراد، در پیشگیری از بیماری‌های مزمن در سالمندان نیز مؤثر است (۳). فعالیت ورزشی می‌تواند به عنوان یک عامل مثبت در تحریک فرآیند آنژیوژنز در شرایط فیزیولوژیکی حتی درشرایط پاتولوژیکی باشد و بدین صورت با بهبود شرایط عروق و خون‌رسانی بهتر از بروز

[1] Vascular endothelial growth factor
[2] Platelet-derived growth factor
[3] Basic fibroblast growth factor
[4] Matrix metalloproteinases
[5] Tissue inhibitors of metalloproteinase

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.2.161]

بیماری‌های مختلف جلوگیری کرد (۱۱). از مهم‌ترین محرک‌ها برای توسعه رگ‌ها، VEGF است که قوی‌ترین میتوژن مخصوص سلول‌های اندوتلیال محسوب می‌شود. عوامل مختلفی بر میزان تولید VEGF تأثیرگذارند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان هیپوکسی، فشارهای برشی، انقباض و کشش عضله، انواع سیتوکین‌ها و HIF-1[1] را نام برد که می‌توانند از طریق فعالیت ورزشی که مهم‌ترین محرک آنژیوژنز است، القا شوند (۱۲). بهجتی و همکاران نشان دادند ۸ هفته تمرین مقاومتی تأثیر معنی‌داری بر کاهش غلظت VEGF زنان سالمند داشت (۱). در تحقیق دیگری نشان دادند ۸ هفته تمرینات عملکردی با شدت زیاد باعث افزایش غلظت سرمی VEGF در زنان و مردان سالمند شد (۱۳). همچنین Brixus و همکاران نشان دادند که میزان VEGF سرم در مردان چاق ۵۰ تا ۶۰ ساله به‌دنبال ۶ ماه تمرینات هوازی تغییری نکرد (۱). نتایج تحقیقات گذشته نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی در شدت و حجم‌های متفاوت در جنسیت‌های مختلف اثرات متفاوتی نشان داده است؛ بنابراین فعالیت بدنی و نوع آزمودنی‌ها می‌تواند بر نتایج تحقیقات اثرگذار باشد که خود می‌تواند از ضرورت اجرای این پژوهش باشد.

در شرایط نرمال بین فاکتورهای آنژیوژنیکی و آنژیوستاتیکی تعادل برقرار است؛ ولی در حین تمرینات ورزشی این تعادل به سمت فاکتورهای آنژیوستاتیکی تغییر می‌یابد. محققین نشان دادند که بعد از یک جلسه فعالیت حاد میزان TIMPs mRNA بلافاصله بعد از ورزش ۱/۵ برابر و ۲ ساعت بعد ریکاوری، ۲/۶ برابر افزایش یافت (۱۴). یافته‌های برخی از تحقیقات نشان داد که افزایش سن باعث تنظیم افزایشی MMP و تنظیم کاهشیTIMP می‌شود و تعادل سیگنالینگ این فاکتورها را بر هم می‌زند و در نهایت باعث بروز مشکلات در سالمندان می‌گردد؛ اما فعالیت ورزشی منظم می‌تواند به عنوان تنظیم‌کننده اختلالات حائز اهمیت باشد (۱۰). با توجه به تحقیقات محدود و متناقض در زمینه تأثیر تمرین ترکیبی و هوازی بر VEGFو TIMP-1 در مردان سالمند و به‌طور کلی محدود بودن بررسی فاکتورهای آنژیوژنزی در سالمندان، هدف از این تحقیق مقایسه تأثیر دو شیوه تمرین هوازی و ترکیبی بر روی فاکتور آنژیوژنزی VEGF و آنژیوستاتیکیTIMP-1 می‌باشد.

روش تحقیق

این پژوهش نیمه‌تجربی و با دو گروه آزمایش و یک گروه کنترل به شکل پیش‌آزمون و پس‌آزمون اجرا شده است. ۳۰ مرد سالمند با میانگین سنی حدود ۱/۲۸ ±۶۲/۳۶ سال با شاخص توده بدنی ۲۷-۲۵ کیلوگرم بر متر مربع به‌عنوان نمونه انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل جنسیت مرد، عدم استعمال دخانیات، سلامت بدنی بر اساس فرم پیشینه پزشکی که عدم ابتلا به انواع بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌ها و اختلالات سیستمیک مزمن، مانند دیابت و هیپرتیروئیدی، ناهنجاری‌های هورمونی یا سیستم ایمنی، ممانعت کننده از انجام فعالیت ورزشی، بود. آزمودنی‌ها پس از معاینه قلب و عروق، اندازه گیری فشار خون توسط پزشک متخصص مجوز ورود به طرح را کسب کردند. پس از آگاهی کامل، با تکمیل و امضای فرم‌های رضایت‌نامه، به‌صورت تصادفی و به‌طور مساوی (n=۱۰) در گروه‌های تمرین هوازی، گروه تمرین ترکیبی و گروه کنترلقرار گرفتند.

پروتکل تمرینی هوازی

پروتکل تمرین در هر دو نوع تمرین هوازی و ترکیبی از لحاظ زمانی همسان‌سازی شد. این تمرینات در ۸ هفته انجام گرفت. تمرین هوازی شامل گرم‌کردن عمومی به مدت ۱۰ دقیقه (راه رفتن، دویدن نرم، حرکات کششی) بود. تمرینات هوازی با شدت ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب شروع شد که هر هفته ۲درصد به آن افزوده می‌شد که در هفته آخر به ۷۵ درصد رسید. تمرین بر طبق جدول ۱ شامل ست‌های ۳ دقیقه‌ای دویدن با یک دقیقه استراحت بین هر مرحله بود و زمان انجام این تمرین از ۱۲ دقیقه در هفته اول به ۲۱ دقیقه در هفته‌های پایانی هفتم و هشتم رسید و در انتهای هر جلسه، عمل سرد کردن با اجرای دوی نرم، حرکات کششی و نرمشی به مدت۱۰ دقیقه انجام گرفت (۱۵).

[1] Hypoxia-Inducible Factor

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.2.161]

جدول۱- پروتکل تمرین هوازی

هفته تمرینی	۱	۲	۳	٤	٥	٦	۷	۸
مدت (دقیقه)	۱۲ (۴×۳)	۱۲(۴×۳)	۱۵(۵×۳)	۱۵ (۵×۳)	۱۸ (۶×۳)	۱۸ (۶×۳)	۲۱ (۷×۳)	۲۱(۷×۳)

پروتکل تمرین ترکیبی (هوازی-مقاومتی)

پروتکل تمرین ترکیبی شامل گرم کردن عمومی به مدت ۱۰ دقیقه (راه رفتن، دویدن نرم، حرکات کششی) بود. در این نوع تمرین در ابتدا تمرین مقاومتی و سپس تمرین هوازی در یک روز انجام گرفت. مقدار وزنه تمرینی براساس رکورد یک تکرار بیشینه با فرمول 1RM[1](۱۶) محاسبه شد.

[(۰/۰۲×تعداد تکرار)-۱/ مقدارکیلوگرمی که حداکثر۲تا ۲۰ بار جابه جا شود= 1RM]

به صورت تدریجی با ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه آغازشد و هر دو هفته ۵ درصد به آن افزوده می‌شد و هفته آخر به شدت ۷۵ درصد رسید. تمرینات بر طبق جدول ۲ شامل ۵ ایستگاه : پرس سینه، سیم کش از جلو، فلکشن ساق پا، اکستنشن ساق پا، دراز و نشست کرانچ انجام گرفت. تمرینات هوازی‌گروه ترکیبی به همان صورت تمرینات گروه هوازی فقط با نصف زمان (به دلیل رعایت همسان‌سازی حجم دو نوع تمرین) انجام گرفت.گروه‌کنترل هیچ فعالیتی در طول دوره تحقیق نداشتند و زندگی معمول خود را انجام دادند (۱۵, ۱۷).

اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتریک و خونی

برای اندازه‌گیری قد و وزن از ترازوی Seca (ساخت آلمان) و BMI هر فرد با استفاده از فرمول تقسیم وزن بر مجذور قد به متر اندازه‌گیری شد. نمونه‌های خون به میزان ۶ میلی‌لیتر بعد از ۱۲ساعت ناشتایی از سیاهرگ بازویی دست چپ در وضعیت نشسته و در ۲ نوبت، ۲۴ ساعت پیش از اولین جلسه تمرین و ۴۸ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی جهت بررسی تغییرات سطوح فاکتورهای VEGFوTIMP-1 جمع‌آوری و به آزمایشگاه انتقال داده شد. سپس به مدت ۱۵ دقیقه با ۳۰۰۰ دور سانتریفیوژ شده سرم آن جدا سازی، و تا زمان انجام آزمایش‌های مربوط و اندازه‌گیری فاکتورهای مورد نظردر دمای۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. اندازه مقادیر سرمی VEGF و TIMP-1 با کیت EASTBIOPHARM ساخت کشورچین (تحت لیسانس آمریکا) یا حساسیت ۱۱/ ۵ نانوگرم بر لیتر، به روش الایزا اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

به منظور تجزیه و تحلیل آماری ابتدا از آزمون شاپیرو ویلک برای اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. به دلیل توزیع طبیعی داده‌ها، از آزمون تحلیل کوواریانس جهت تحلیل تغییرات بین گروهی و آنالیز درون گروهی از t وابسته در سطح معناداری (P≤۰/۰۵) و از نرم‌افزار SPSS 19 استفاده گردید و نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شده است.

[1] One-repetition maximum

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.2.161]

جدول ۲- پروتکل تمرین مقاومتی

هفته تمرینی	تعداد ایستگاه	تعدادتکرار هر ست	تکرار هر ایستگاه	استراحت پایان هر ایستگاه	تعداد دور	استراحت پایان هر دور
(سه جلسه)	۵	۸-۱۰	۳	۶۰ثانیه	۲	۱۲۰ثانیه

یافته‌ها

بر طبق جدول ۳ ویژگی‌های عمومی آزمودنی‌ها بر طبق میانگین و انحراف استاندارد نشان داده شده است.

نتایج تحلیل آماری نشان داد، بین سه گروه هوازی، ترکیبی (هوازی- مقاومتی) و کنترل در غلظت سرمی VEGF تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P=۰/۰۰۱) و با توجه به یافته‌های آزمون تعقیبی بونفرونی هر دو گروه هوازی (P=۰/۰۰۱) و ترکیبی (P=۰/۰۰۱) غلظت سرمی VEGF افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل داشت. درحالی که بین دو گروه هوازی و ترکیبی در این شاخص تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۹۱۲). نتایج آزمون t زوجی افزایش معنی‌دار غلظت سرمی پس آزمون نسبت به پیش آزمون VEGF را در هر دو گروه هوازی (P=۰/۰۰۱) و ترکیبی (P=۰/۰۰۱) پس از تمرینات نشان داد (جدول ۴).

همچنین توزیع داده‌ها در متغیر TIMP-1 نرمال و واریانس داده‌ها برابرمی‌باشد (جدول ۴). نتایج تحلیل آماری نشان داد، بین سه گروه هوازی و ترکیبی (هوازی- مقاومتی) و کنترل در غلظت سرمی TIMP-1 تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P=۰/۰۰۱) و با توجه یافته‌های آزمون تعقیبی بونفرونی هر دو گروه هوازی (P=۰/۰۰۱) و ترکیبی (P=۰/۰۰۱) غلظت سرمی TIMP-1 کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت. درحالی که بین دو گروه هوازی و ترکیبی در این شاخص تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (۰/۳۷۳ =P).نتایج آزمون t زوجی کاهش معنی‌دار غلظت سرمی پس آزمون نسبت به پیش آزمون TIMP-1 را در هر دو گروه هوازی (P=۰/۰۰۱) و ترکیبی (P=۰/۰۰۱) پس از تمرینات نشان داد (جدول ۴).

جدول۳- اطلاعات توصیفی ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها در گروه‌ها

متغیّرها	گروه هوازی	گروه ترکیبی	گروه کنترل	مقادیرF	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۶۲ /۵۱± ۳/۶۱	۶۱ /۲۵± ۴/۱۳	۶۲ /۳۶± ۱/۲۸	۰/۰۶	۰/۹۳
وزن (کیلوگرم)	۸۶/۹۱ ± ۴/۶۲	۸۲/۸۰ ± ۳ /۲۷	۸۰/۲۵± ۴/۱۲	۰/۶۱	۰/۵۵
قد(سانتی‌متر)	۱۷۳/۵۲ ± ۱۷/۶۹	۱۷۸/۲۳ ± ۱۳ /۲۹	۱۷۹/۱۲± ۱۴/۳۹	۱/۳۹	۰/۶۹
BMI (kg/ m2)	۲۷/۱۵±۰/۵۳	۲۶/۹۵±۰/۷۸	۲۷/۲۴±۰۳/۴۵	۱/۳۳	۰/۲۸
$VO2_{max}$ (ml/min/kg)	۳۶/۲۹±۵/۶۸	۳۷/۸۹±۳/۲۴	۳۵/۳۹±۲/۲۷	۰/۲۹	۰/۷۴

جدول٤- مقایسه میانگین و انحراف معیار غلظت سرمی متغیّرها در سه گروه پژوهش

متغیر	گروه	پیش آزمون	پس آزمون	مقادیرt	درصد تغییرات	مقادیر p (درون گروهی)	مقادیر F	مقادیر p (بین گروهی)
VEGF Pg/ml)(	هوازی	۱۲۸/۰۹ ± ۶/۱۹	۱۹۴/۷۰ ± ۲۰/۰۱	۱۱/۵۰	٪ ۵۰	۰/۰۰۱#	۳۷/۲۳	۰/۰۰۱*
	ترکیبی	۱۳۰/۱۲ ± ۴/۳۴	۱۹۸/ ۵۰ ± ۲۶/۴۷	۷/۵۶	٪ ۵۲.۵	۰/۰۰۱#		
	کنترل	۱۲۹/۱۶ ± ۷/۷۹	۱۲۸/ ۴۰ ± ۸/۸۰	۰/۶۶	- /۰.۵	۰/۹۴		
TIMP-1 ng/ml)(	هوازی	۵۳۵/۸۲ ± ۸۲/۴۰	۳۹۳/۹۶ ± ۹۶/۳۱	۷/۹۶	- ٪ ۲۶	۰/۰۰۱#	۱۱/۸۲	۰/۰۰۱*
	ترکیبی	۵۰۶/۱۳±۸۰/۶۱	۳۴۲/۱۲ ± ۷۲/۲۱	۷/۲۳	-٪ ۳۲.۵	۰/۰۰۱#		
	کنترل	۵۴۱/۹۷±۹۷/۰۹	۵۶۲/۹۶ ± ۹۰/۳۱	-۱/۱۸	٪ ۸	۰/۲۷		

* تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل # تفاوت معنی‌دار نسبت به پیش آزمون

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.2.161]

بحث

هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر دو شیوه تمرینی هوازی و ترکیبی بر سطوح سرمی VEGF و TIMP-1 مردان سالمند بود. یافته‌ها نشان داد که تمرین هوازی و ترکیبی سبب افزایش معنی‌دار VEGFنسبت به گروه کنترل می‌شود؛ ولی بین دو روش تمرینی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در این راستا کوهگردزاده و همکاران با بررسی هشت هفته تمرین عملکردی با شدت زیاد در مردان و زنان سالمند نشان داد که سطوح سرمی VEGF پس از تمرینات شدید افزایش می‌یابد. افزایش بیانVEGF ناشی از اجرای فعالیت ورزشی، ممکن است از طریق چند سازوکار صورت گیرد. شرایط هیپوکسی و ایسکمی ناشی از فعالیت ورزشی، عامل القاء شده به وسیله هیپوکسی (HIF) را افزایش می‌دهد. این عامل با اثرگذاری بر روی بخشی از ژن VEGF موجب افزایش بیان آن می‌شود (۱۳). تنظیم بیان VEGF در پاسخ به هیپوکسی تا حد زیادی توسط فاکتور رونویسی HIF-1α تنظیم می‌شود. ژن VEGF حاوی یک توالی تنظیمی بالادستی است که بیانmRNA VEGF را در صورت اتصال به HIF-1α افزایش می‌دهد. در طول شرایط نرموکسی، HIF-1α توسط یوبیکوئیتین پروتئولیز و متعاقباً در کمتر از ۵ دقیقه تجزیه می‌شود. با این حال، تحت شرایط هیپوکسی، HIF-1α تثبیت می‌شود و به محرک مهمی برای بیان VEGF تبدیل می‌شود (۱۸).

Yeo و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند سطوح VEGF پس از هشت هفته تمرینات هوازی، قدرتی و ترکیبی در موش‌های نر پیر افزایش می‌یابد. آن‌ها نتیجه گرفتند در اثر تمرینات هوازی و ترکیبی سطح پروتئین‌های eNOS[1]، HIF-1α و PGC-1α[2] افزایش می‌یابد (۱۹). پروتئین eNOS بیشتر تحت تأثیر نیروی هیدرودینامیکی–اصطکاکی باعث تحریک آنژیوژنز می‌شود. پروتئین HIF-1α و PGC-1α بیشتر تحت تأثیر تغییرات اکسیژن اما از مسیرهای متفاوتی باعث ایجاد آنژیوژنز می‌شوند. در مجموع، نتایج نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی منظم، صرف نظر از نوع ورزش، ممکن است عملکرد قلبی عروقی را با القای پاسخ‌های رگ‌زایی در میوکارد موش‌های مسن بهبود بخشد. با این حال، فعالیت هوازی ممکن است مؤثرترین باشد (۲۰).

نتایج برخی تحقیقات حاکی از این است که پس از یک جلسه تمرینات هوازی پیشرونده و یک جلسه فعالیت تناوبی شدید سطح سرمی VEGF-A بلافاصله بعد از اجرای فعالیت تناوبی شدید کاهش یافته ولی بلافاصله و دو ساعت پس از تمرین هوازی پیشرونده سطح سرمی VEGF-A افزایش یافت. دلیل این اختلاف را طولانی‌تر بودن مدت زمان تمرین هوازی پیشرونده دانستند. به‌طور کلی افزایش VEGF-A در اثر این تمرین را می‌توان به افزایش جریان خون عضلات اسکلتی و القای نیروهای برشی (shear stress) به جداره عروق عضلانی که باعث بیان اتساع کننده‌های عروق به‌ویژه نیتریک اکساید، پروستاسایکلین و پروستانوئیدها می‌شود دانست (۲۱). برخی از تحقیقات نتایج متفاوتی داشتند. از جمله نورشاهی و همکاران (۲۰۲۱) نتیجه گرفتند فقط فعالیت با محدودیت جریان خون باعث افزایش سرمی VEGF شد و تمرینات آیزوکنتیک درونگرا بدون محدودیت باعث تغییر معنی‌دار نمی‌شود. علت عدم تغییر VEGF در تمرینات بدون محدودیت را کافی نبودن فشار و مدت زمان تمرین دانستند که نتوانسته موجب شرایط هیپوکسی و افزایش VEGF سرم شود (۱۲). همچنین بهجتی و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند یک دوره تمرین مقاومتی۴۰ تا ۶۵ ٪ یک تکرار بیشینه بر کاهش غلظت فاکتور رشد اندوتلیال عروقی پلاسمای زنان سالمند تأثیر معنی‌داری دارد (۱) که دلیل تفاوت آن با نتایج تحقیق حاضر را می‌توان شدت و نوع تمرین در نظر گرفت.

از دیگر یافته‌های این تحقیق کاهش معنی‌دار TIMP-1 در گروه هوازی و ترکیبی نسبت به گروه کنترل بود. همچنین TIMP-1 گروه ترکیبی نسبت به گروه هوازی کاهش بهتری از خود نشان داد؛ اما تغییرات معنی‌دار نبود. شهیدی و همکاران (۲۰۱۹) به این نتیجه رسیدند تمرینات تداومی متوسط و تناوبی شدید باعث کاهش در TIMP-2 و افزایش در VEGF قلب موش‌های دیابتی می‌شود که به وقوع آنژیوژنز در قلب آزمودنی‌ها اشاره دارد. این نتایج بیانگر

[1] Endothelial NOS
[2] Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.2.161]

تأثیر محافظتی تمرینات ورزشی در کاهش فیبروز شدن قلب است (۲۲). Kwak و همکاران (۲۰۱۱) بیان داشتند پس از ۱۲ هفته تمرین موش‌های مسن نسبت به افراد جوان‌تر داری TIMP-1 بالاتری می باشند و با بالا رفتن سن افزایش بیشتری نشان می دهد که تعادل بین MMP و TIMP-1 را بر هم می زند. TIMP-1 و MMP از فاکتورهای آنژیوژنزی هستند و TIMP-1 به دلیل میل ترکیبی بالایی که به متالوپروتئینازها دارد به آن‌ها متصل و موجب مهار فعالیت آن‌ها می‌شود و به همین دلیل تعادل بین این دو فاکتور حائز اهمیت است. حال با افزایش سن TIMP-1 افزایش می‌یابد و تعادل این دو فاکتور بهم می‌خورد و در نتیجه از MMP که وظیفه تجزیه و بازسازی ECM (ماتریکس خارج سلولی) را دارد جلوگیری می‌شود، در نهایت موجب اختلال در آنژیوژنز می‌شود. اما با انجام فعالیت و تمرین ورزشی اختلاف این فاکتور بین موش‌های جوان و سالمند کم شد و TIMP-1 جمعیت سالمند کاهش یافت (۲۳). در تحقیق دیگری که توسط همین محقق در سال ۲۰۱۳ انجام شد نتایج نشان داد افزایش سن، شیوع بیماری قلبی عروقی و گرفتگی‌های قلبی را افزایش داده و تعادل فاکتورهای MMP و مهارکننده آن TIMP-1 را که در تخریب و بازسازی ماتریکس خارج سلولی نقش داشته را از بین می‌برد. ولی انجام فعالیت ورزشی تعادل بینMMP وTIMP را برقرار کرده و به عنوان محافظی، از برخی مشکلات پاتولوژیکی جلوگیری می‌کند (۱۰). Welsh و همکاران (۲۰۱۴) کاهش TIMP-1 را در گروه با سابقه ورزشی نشان دادند. در این تحقیق گروه با سابقه ورزشی بعد از دویدن در سراشیبی MMP آن‌ها افزایش و TIMP-1 آن‌ها کاهش داشت اما این کاهش معنی‌دار نبود (۲۴). اما Schild و همکاران (۲۰۱۶) با بررسی افراد با میانگین سنی ۲۵ سال به این نتیجه رسیدند، فعالیت ورزشی با ۸۰ درصد VO2max در دو گروه با سابقه تمرین و بدون سابقه موجب افزایش TIMP-1 بلافاصله بعد از تمرین می‌شود؛ اما با گذشت ۳ ساعت سطح TIMP-1 کاهش و به مقادیر پایه نزدیک می‌گردد. بنابراین سازگاری به ورزش در گروه با سابقه تمرینی نتوانست باعث تفاوت در بین گروه‌ها شود. تفاوت این تحقیق با مطالعه حاضر خونگیری بلافاصله از افراد و بررسی پاسخ تمرین به این فاکتور بوده (۶)؛ اما در تحقیق حاضر بررسی سازگاری به تمرین و تغییر این فاکتور حائز اهمیت بود، زیرا در پژوهش ما خونگیری نهایی ۴۸ ساعت پس از اتمام تمرینات انجام گرفت. همچنین در پژوهش حاضر آزمودنی‌ها افراد سالمند بودند و در این تحقیق افراد جوان شرکت داشتند. Hoier و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند غلظت TIMP بعد از ۴ هفته تمرینات دوچرخه سواری در افراد جوان افزایش می‌یابد؛ ولی این افزایش معنی‌دار نبود که دلیل آن می‌تواند عوامل آنژیوژنیک به‌عنوان عواملی زودگذر برای تعدیل فرایند رگ‌زایی و جلوگیری از رشد بیش از حد مویرگ‌ها باشد (۲۵). صیدانلو و فرزانگی (۱۳۹۳) با بررسی افراد دارای اضافه وزن به این نتیجه رسیدند که تمرینات پیلاتس با مصرف کرفس باعث کاهشMMP و افزایشTIMP-1 شد. آن‌ها نتیجه گرفتند بیماری‌هایی مانند چاقی و التهاب باعث افزایش MMP و تجزیه کلاژن و بهم‌خوردن ساختار میکروآناتومی بافت‌های بدن می‌شود و انجام فعالیت بدنی منجر به افزایش مهار کننده TIMP-1 شد تا فاکتور MMP تعدیل شود (۲۶). در حین فعالیت ورزشی چندین محرک در کنار هم قرار می‌گیرند تا زمینه عروقی شدن را فراهم کنند. در پژوهش ما تفاوتی در اثرگذاری تمرینات هوازی و ترکیبی بر روی فاکتورها وجود نداشت؛ بنابراین هر دو پروتکل تمرینی ما احتمالاً با افزایش سرعت جریان خون باعث افزایش تنش برشی عروق شده که یکی از مهم‌ترین فاکتورهای تحریکی آنژیوژنز می‌باشد که VEGF را افزایش داده و TIMP-1 را به صورت کاهشی تنظیم کرده و در نهایت باعث تشکیل عروق جدید گردیده است.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه فاکتورهای آنژیوژنیکی VEGF و آنژیوستاتیکی TIMP-1 از این جهت مورد بررسی قرار گرفت که در سنین سالمندی در ساختار شبکه عروقی بافت‌ها اختلال ایجاد می‌گردد. با توجه به نتایج می‌توان گفت فعالیت ورزشی ترکیبی (هوازی و مقاومتی) و هوازی باعث افزایش میزان عوامل آنژیوژنیکی و کاهش عوامل آنژیوستاتیکی در سالمندان می‌شود و با ایجاد تعادل در عوامل

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.2.161]

تحریکی و مهاری رگ‌زایی باعث موازنه بین عوامل تحریکی و مهاری رگ‌زایی می‌شود؛ از این رو فعالیت بدنی مناسب در سالمندان سالم می‌تواند عامل بازدارنده بسیاری از مشکلات پاتولوژیکی این دوره باشد. با توجه به محدودیت های پژوهش حاضر که عدم بررسی فاکتورهای VEGF و TIMP-1 در گروه جوان و مقایسه دقیق گروه سالمند و جوان می‌باشد که می‌تواند به درک چگونگی تأثیر روند افزایش سن و فعالیت ورزشی بر عوامل آنژیوژنیک و آنژیوستاتیک کمک کند، لذا به منظور دستیابی دقیق‌تر به مکانیزم‌های تأثیر حمایتی فعالیت ورزشی در مقابل پیری، پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آتی مقایسه تأثیر فعالیت ورزشی بین گروه سالمند و جوان مورد بررسی قرار گیرد.

تقدیر و تشکّر

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند که از تمام عزیزانی که در امر این پژوهش همکاری نمودند قدردانی و تشکر به عمل آورند.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۸ با کد IR.QOM.REC.1398.003 می‌باشد.

حمایت مالی

این مقاله هیچ کمک مالی از سازمان تأمین کننده مالی در بخش‌های دولتی، دانشگاه یا مرکز تحقیقات دریافت نکرده است.

دسترس پذیری داده ها

داده‌های مطالعه حاضر در صورت درخواست پدیدآور مرتبط با حوزه پژوهش ارایه خواهد شد.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

1- Behjati A, Mazreno AB, Faramarzi M. The Effect of Resistance Training on Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Older Women. Salmand Iran J Ageing. 2015; 10(3): 156-65. [Persian] URL: http://salmandj.uswr.ac.ir/article-1-853-en.html

2- Alizadeh M, Fakhrzadeh H, Sharifi F, Zanjari N, Ghassemi S. Comparative Study of Physical and Mental Health status of old people in aged groups of 60-64 and 65-69 years old in Tehran metropolitan area. Iran Journal of Diabetes and Metabolism. 2014; 13(1): 50-61. URL: http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-5092-en.html

3- Ebrahimi Z, Esmaeilzadeh Ghandehari MR, Veisi K. The effect of physical activity based on intergenerational programs on the quality of life of older adults. Salmand Iran J Ageing. 2020; 14(4): 406-21. [Persian] URL: http://salmandj.uswr.ac.ir/article-1-1499-en.html

4- 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 myocardiocytes.J Cardiovasc Thorac Res. 2020; 12(2): 129-35. DOI: 10.34172/jcvtr.2020.21

5- Erusalimsky JD. Vascular endothelial senescence: from mechanisms to pathophysiology. J Appl Physiol (1985). 2009;106(1): 326-32. DOI: 10.1152/japplphysiol.91353.2008

6- Schild M, Eichner G, Beiter T, Zügel M, Krumholz-Wagner I, Hudemann J, et al. Effects of acute endurance exercise on plasma protein profiles of endurance-trained and untrained individuals over time. Mediators Inflamm. 2016; 2016: 4851935. DOI: 10.1155/2016/4851935

7- Moriya J, Minamino T. Angiogenesis, cancer, and vascular aging. Front Cardiovasc Med. 2017; 4: 65. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00065

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.2.161]

8- Salehi E, Amjadi FS, Khazaei M. Angiogenesis in Health and Disease: Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). J Isfahan Med Sch. 2011; 29(132): 312-26. URL: https://jims.mui.ac.ir/article_13400.html?lang=en

9- Mansouri K, Seifi P, Mostafaie A, Mohammadi-Motlagh HR. Study of the mechanisms and causes related to angiogenesis. Sci J Kurdistan Univ Med Sci. 2012; 17(2): 96-107. [Persian] URL: http://sjku.muk.ac.ir/article-1-804-en.html

10- Kwak H-B. Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart. J Exerc Rehabil. 2013; 9(3): 33-47. DOI: 10.12965/jer.130049

11- Blori G, Abednatanzi H, Nikbakht HA. The Effect of Eight Weeks of Continuous Aerobic Exercise on Some Markers of Angiogenesis in Elderly Male Rats. J Bas Res Med Sci. 2022; 9(2): 35-42. https://jbrms.medilam.ac.ir/files/site1/user_files_44b4b4/eng/golbano-A-10-533-1-0fb31fe.pdf

12- Nourshahi M, Ahmadizad S, Imani F, Dehghan P. The effect of concentric-concentric isokinetic activity with restricted blood flow on serum VEGF levels in active elderly men. J Sport Exerc Physiol. 2021; 14(1): 49-58. DOI: 10.52547/JOEPPA.14.1.49

13- Kouhgardzadeh S, Valipour DehnouV, Molanouri Shamsi M. Investigation of the effectiveness of eight weeks of high-intensity functional training in serum levels of factors affecting brain health in elderly men and women. Yafteh. 2021; 23(4): 1-14. DOI: 10.32592/Yafteh.2021.23.4.1

14- Ranjbar K, Nourshahi M, Hedayati M, Taheri H. A Study on the Serum Levels of Angiogenic Factors in Response to Acute Long-term Submaximal Exercise in Sedentary Men. Physiol Pharmacol. 2010; 15(1): 124-32. URL: http://ppj.phypha.ir/article-1-672-en.html

15- Delshad A, Haghighi AH, Hosseini Kakhak SA. A comparison of the effectiveness of two methods of operational-skills and combined exercises training on some of the indexes of immunity systems in male firefighters. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2018; 25(4): 461-72. URL: https://jsums.medsab.ac.ir/article_1092.html?lang=en

16- Nouri Y, Rahmani nia F, Mirzaie B, Arazi H. The Effect of Resistance and Endurance Training on Resting Metabolic Rate and Body Composition in Sedentary Males. J Adv Med Biomed Res. 2013; 21(89): 51-63. URL: http://journal.zums.ac.ir/article-1-2403-en.html

17- Moghaddam V, Peeri M, Azarbayjani MA, Matin Homaee H. Comparison of the protective effect of two types of aerobic and intermittent training on breast cancer by TGFβ protein and Smad-3 gene and MMP2 in female mice. Hormozgan Medical Journal. 2017; 21(1): 53-64. DOI: 10.18869/acadpub.hmj.21.1.53

18- Larkin KA, MacNeil RG, Dirain M, Sandesara B, Manini TM, Buford TW. Blood flow restriction enhances post–resistance exercise angiogenic gene expression. Med Sci Sports Exerc. 2012; 44(11): 2077-83. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182625928

19- Yeo H-S, Lim J-Y. Effects of different types of exercise training on angiogenic responses in the left ventricular muscle of aged rats. Exp Gerontol. 2022; 158: 111650. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111650

20- Arany Z, Foo S-Y, Ma Y, Ruas JL, Bommi-Reddy A, Girnun G, et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1α. Nature. 2008; 451(7181): 1008-1012. DOI: 10.1038/nature06613

21- Ravasi A, Yadegari M, Choobineh S. The effect of two types of physical activity on serum vegf-a response in non-athletic men. Sport biosciences (harakat)[Internet]. 2014;6(1): 41-56. Available from: https://sid.ir/paper/159631/en

22- Shahidi F, Yazdani F, Gaieni A, Karimi P. Comparison Of The Effect Of Eight Weeks Of Moderate Continuous And Sever Interval Training On Cardiac Angiogenesis In Wistar Male Diabetic Rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2019; 18(5): 236-45. URL: http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-5850-en.html

23- Kwak H-B, Kim J-h, Joshi K, Yeh A ,Martinez DA, Lawler JM. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. FASEB J. 2011; 25(3): 1106-17. DOI: 10.1096/fj.10-172924

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.2.161]

24- Welsh M, Allen D, Byrnes W. Plasma matrix metalloproteinase-9 response to downhill running in humans. Int J Sports Med. 2013: 363-70. DOI: 10.1055/s-0033-1353212

25- Hoier B, Nordsborg N, Andersen S, Jensen L, Nybo L, Bangsbo J, et al. Pro-and anti-angiogenic factors in human skeletal muscle in response to acute exercise and training. J Physiol. 2012; 590(3): 595-606. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.216135

26- Seidanloo F, Farzanegi P. Changes in matrix metallo-proteinases 2, 9 and Tissue Inhibitor of matrix metalloproteinase 1 to synchronized exercise training and celery, as an herbal supplement, in overweight women. Pathobiology Research. 2015; 18(1): 107-18 [Persian] URL: http://mjms.modares.ac.ir/article-30-4671-en.html

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.2.161]