

Original Paper

Effect of aerobic training with Garlic consumption on matrix metalloproteinase-3, 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in obese postmenopausal women with high blood pressure: A clinical trial study

Seyede Leyla Khatami Saravi, Ph.D Candidate in Sport Physiology, Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran. [ORCID 0000-0002-1906-7585](#)

*Ahmad Abdi (Ph.D), Corresponding Author, Associate Professor, Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran. E-mail: a.abdi58@gmail.com [ORCID 0000-0002-7734-7518](#)

Alireza Barari (Ph.D), Associate Professor, Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.

[ORCID 0000-0001-5199-463X](#)

Abstract

Background and Objective: Hypertension is associated with changes in the structure and function of the vessels. This study was done to evaluate the effect of aerobic training with Garlic consumption on matrix metalloproteinase-3, 9 (MMP-3, MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in obese postmenopausal women with hypertension.

Methods: This double-blind clinical trial study was done on 36 obese postmenopausal women with hypertension. Participants were randomly divided into 4 groups including control group, Garlic consumption, aerobic training and training with Garlic consumption. Subjects in training groups participated in a progressive aerobic training for eight weeks, three sessions a week (55% to 65% of the reserved heart rate and for 30 to 55 min). Garlic and training with Garlic groups consumed 1000 mg of garlic supplement for eight weeks (after breakfast and dinner). Two days before and after the protocol, blood samples were taken in fasting state.

Results: The level of MMP-3 and MMP-9 were significantly decreased in Garlic, aerobic training and training with Garlic groups in compared to the control group ($P<0.05$). Also, the level of MMP-3 in the training with Garlic was significantly reduced in compared to the training and the Garlic groups ($P<0.05$). MMP-9 in the training with Garlic was significantly reduced in compared to the Garlic group ($P<0.05$). However, TIMP-1 level were significantly increased in the Garlic, training and training with Garlic in comparison with control group ($P<0.05$).

Conclusion: Aerobic training alone and in combination with Garlic affect on extracellular matrix thorough reduction of MMP-3, MMP-9 and increasing TIMP-1, improves systolic blood pressure in obese postmenopausal women with hypertension.

Keywords: Exercise, Garlic, Hypertension, Extracellular Matrix

Received 25 Dec 2019

Revised 29 Jul 2020

Accepted 2 Sep 2020

Cite this article as: Khatami Saravi SL, Abdi A, Barari A. [Effect of aerobic training with Garlic consumption on matrix metalloproteinase-3, 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in obese postmenopausal women with high blood pressure: A clinical trial study]. J Gorgan Univ Med Sci. 2021 Winter; 22(4): 14-22. [Article in Persian]

اثر تمرین هوازی همراه با مصرف سیر بر ماتریکس متالوپروتئینازهای ۳، ۹ و مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-۱ در زنان یائسه چاق مبتلا به پرفشاری خون: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

ORCID 0000-0002-1906-7585

سیده لیلا خاتمی ساروی، دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، امل، ایران.

ORCID 0000-0002-7734-7518

* دکتر احمد عبیدی، دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، امل، ایران.

ORCID 0000-0001-5199-463X

دکتر علیرضا برای، دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، امل، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: فشارخون بالا با تغییر در ساختار و عملکرد عروق همراه است. این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرین هوازی همراه با مصرف سیر بر ماتریکس متالوپروتئینازهای ۳، ۹ (*MMP-3*، *MMP-9*) و مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-۱ (*TIMP-1*) در زنان یائسه چاق مبتلا به پرفشاری خون انجام شد.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی دوسوکور روی ۳۶ زن یائسه چاق مبتلا به پرفشاری خون در شهر ساری انجام شد. آزمودنی‌ها به‌طور تصادفی ساده در ۴ گروه ۹ نفری شامل گروه‌های کنترل، مصرف سیر، تمرین هوازی و تمرین هوازی توام با مصرف سیر قرار گرفتند. گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته، هر هفته سه جلسه (با شدت ۵۵ تا ۶۵ درصد ضربان قلب ذخیره و مدت ۳۰ تا ۵۵ دقیقه) در برنامه تمرینی هوازی فزاینده شرکت کردند. گروه‌های مصرف کننده سیر و تمرین هوازی توام با مصرف سیر ۱۰۰۰ میلی‌گرم مکمل سیر را به مدت هشت هفته (پس از صبحانه و شام) مصرف نمودند. دو روز قبل و بعد از اجرای پروتکل، در حالت ناشتا خونگیری انجام شد.

یافته‌ها: میزان *MMP-3* و *MMP-9* در گروه مصرف کننده سیر، گروه تمرین هوازی و گروه تمرین هوازی توام با مصرف سیر نسبت به گروه کنترل کاهش آماری معنی داری داشت ($P < 0/05$). همچنین میزان *MMP-3* در گروه تمرین + سیر نسبت به گروه تمرین و گروه سیر؛ و میزان *MMP-9* در گروه تمرین + سیر نسبت به گروه سیر کاهش آماری معنی داری نشان داد ($P < 0/05$). با این وجود میزان *TIMP-1* در گروه سیر، تمرین و تمرین + سیر نسبت به گروه کنترل افزایش آماری معنی داری یافت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تمرینات ورزشی هوازی به‌طور جداگانه و در ترکیب با سیر با کاهش *MMP-3*، *MMP-9* و افزایش *TIMP-1* بر ماتریکس خارج سلولی اثر گذاشته و باعث بهبود فشارخون سیستمی در زنان یائسه چاق دارای پرفشاری خون می‌شود.

کلید واژه‌ها: ورزش، سیر، پرفشاری خون، ماتریکس خارج سلولی

* نویسنده مسؤل: دکتر احمد عبیدی، پست الکترونیکی a.abdi58@gmail.com

نشانی: امل، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله املی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن و شماره ۰۱۱-۴۲۲۱۷۰۰۹

وصول مقاله: ۱۳۹۸/۱۰/۴، اصلاح نهایی: ۱۳۹۹/۵/۸، پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۶/۱۲

مقدمه

اندوتلیوم و عضله صاف عروق وجود داشته و در مراحل اولیه بازسازی عروق (Vessel Remodeling) به منظور حفظ جریان خون طبیعی به بافت‌ها مهم است. در شرایط فیزیولوژیک طبیعی، فعالیت MMPها در سطح رونویسی، فعال‌سازی زیموژن‌های پیشرو (Precursor Zymogens) و تعامل با اجزای ECM تنظیم می‌شود. همچنین TIMPها یک مکانیسم تعدیل کننده برای جلوگیری از تخریب بیش از حد ECM فراهم می‌کنند. عدم تعادل بین MMPها و TIMPها می‌تواند باعث افزایش MMPها شده و ممکن است منجر به اختلال پاتولوژیک در دیواره عروق و در نهایت بیماری قلبی عروقی شود (۳). همچنین نشان داده شده تغییر در MMPها و فعالیت TIMP ممکن است منجر به تغییر ساختار عروقی در بیماران مبتلا به پرفشاری خون، با تغییر شکل ECM و تعامل با گیرنده‌های مولکول‌های چسبان شود (۲). در واقع MMPها ممکن

فشارخون بالا یک اختلال شایع قابل تشخیص و درمان است. درحالی که عدم درمان، عوارض گسترده‌ای نظیر بیماری‌های قلبی - عروقی را به همراه دارد (۱). معمولاً فشارخون بالا با توسعه فیبروز عروقی همراه است. این فرایند پاتولوژیک با تغییرات ساختاری در دیواره شریانی ناشی از افزایش اجزای ماتریکس خارج سلولی (Extracellular Matrix: ECM)، به ویژه کلاژن و همچنین تغییرات در ساختار ECM یا دیگر اجزای ECM مشخص می‌شود (۲). متالوپروتئینازها (Matrix Metalloproteinase: MMPs) خانواده مولکول‌هایی هستند که با تجزیه اجزای ECM همراهند. هر دو MMP و مهارکننده‌های بافت آنها (TIMP) (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases) در تنظیم متابولیسم ECM نقش دارند. شواهد نشان می‌دهد که MMPها در دیواره

است در رهایش (Rupture) پلاک آترواسکلروز دخیل باشند (۴). Zervoudaki و همکاران نشان دادند غلظت پلاسمایی فعالیت MMP-2 و MMP-9 در بیماران مبتلا به پرفشاری خون تغییر یافته که نشان‌دهنده متابولیسم غیرطبیعی ECM است (۵). در مطالعه دیگری نیز افزایش قابل توجهی در غلظت MMP-9 و TIMP-1 در بیماران مبتلا به پرفشاری خون مشاهده شد (۶). MMP-2 و MMP-9 در تخریب کلاژن IV، بازسازی عروق، رگ زایی، التهاب و پلاک آترواسکلروتیک (Atherosclerotic Plaque) نقش دارند (۷). همچنین نشان داده شده MMP-3 و MMP-10 نقش مهمی در تخریب پروتئین‌های خارج سلولی با فعال کردن آبشار MMPها دارند (۸). در پژوهش دیگری نیز افزایش MMP-3 در بیماران دارای پرفشاری خون ریوی مشاهده شد (۹).

شواهد تجربی نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی یک روش غیردارویی در بهبود سیستم رنین-آنژیوتانسین (Renin-Angiotensin System)، کاهش استرس و التهاب بوده و از این طریق به کاهش فشارخون کمک می‌کند (۱۰). اگرچه فعالیت‌های بدنی منظم برای کاهش فشارخون بالا توصیه می‌شود؛ اما مکانیسم دقیق اثر تمرینات ورزشی بر عملکرد قلبی - عروقی به خوبی شناخته نشده است. در این راستا نشان داده شده هشت هفته تمرین پیلاتس در زنان دارای اضافه وزن باعث کاهش معنی‌داری در MMP-2 و MMP-9 شده است (۱۱). همچنین کاهش میزان MMPها متعاقب هشت هفته فعالیت ورزشی گزارش شد (۱۲). در MMP-9 و افزایش TIMP-1 در زنان دیابتی گردید (۱۳). با این وجود Urso و همکاران نشان دادند تمرین استقامتی تأثیری بر غلظت پایه MMP-9 ندارد (۱۴). مطالعات نشان داده پاسخ MMPها به نوع و مدت زمان فعالیت بدنی بستگی دارد. برخی پژوهش‌ها نشان داده که فعالیت‌های ورزشی باعث افزایش سطح پلاسمایی MMP-9 می‌شود؛ در حالی که تمرینات طولانی مدت منجر به کاهش آن می‌شود. برخی پژوهش‌ها نیز بیان کردند که فعالیت‌های ورزشی تأثیری بر MMPها ندارد (۱۵ و ۱۶). از طرف دیگر، مطالعات نشان داده برخی گیاهان در کنترل فشارخون از طریق تعدیل در برخی سایتوکاین‌های التهابی نقش دارند. سیر متعلق به خانواده Alliaceae است و نشان داده شده مصرف روزانه سیر به میزان ۱۲۰۰ میلی‌گرم، به شکل معنی‌داری باعث کاهش فشار سیستولیک و دیاستولیک، کاهش مقاومت دیواره شریانی، پایین آمدن سطح کلسترول تام می‌شود. همچنین مصرف سیر از افزایش شاخص‌های التهابی فاکتور نکروز دهنده تومور-آلفا (Tumor Necrosis Factor Alpha: TNF- α)، پروتئین واکنشی C (C Reactive Protein: CRP) و اینترلوکین-۱ بتا

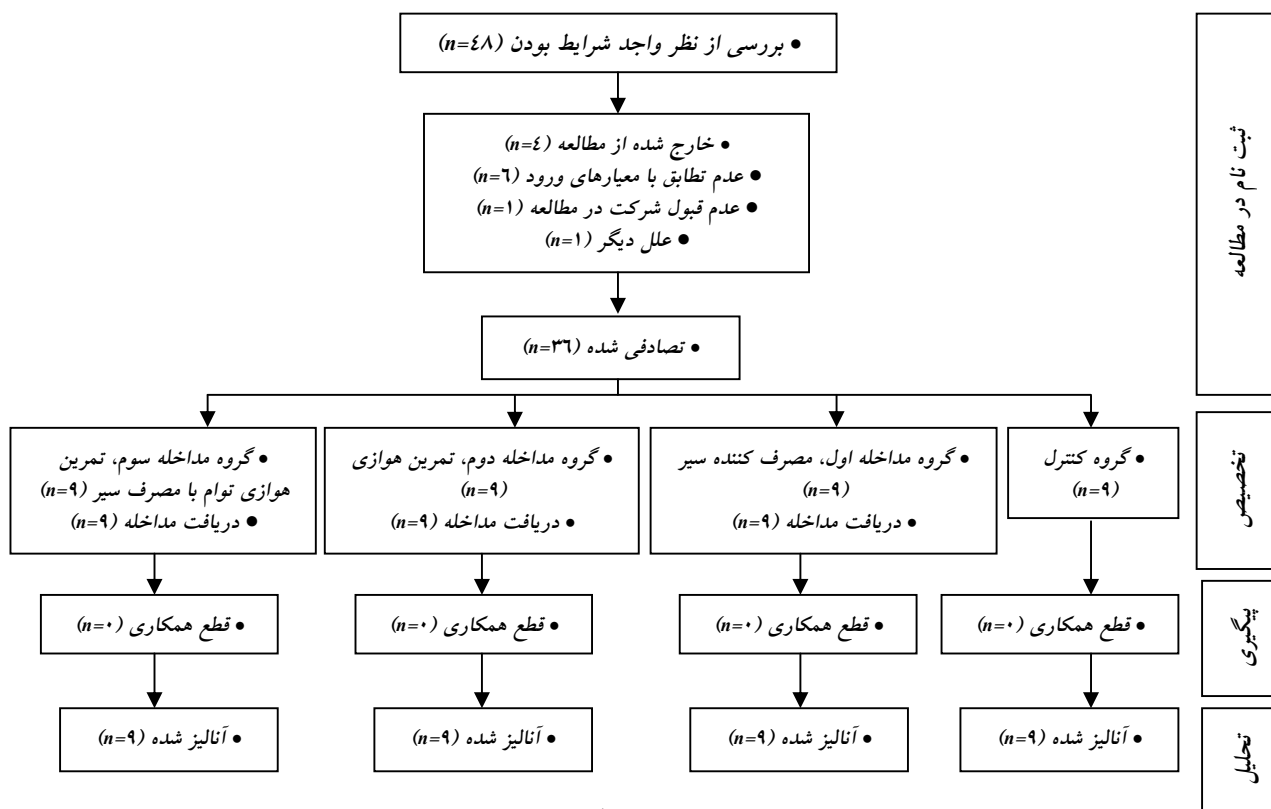
با معرفی این روند، با اقدامات ضدالتهابی و بهبود عملکرد اندوتلیال می‌توان فشارخون را در بیماران مبتلا به پرفشاری خون پایین آورد و ممکن است که یکی از سازوکارهای کاهش بیماری‌های قلبی - عروقی اجرای فعالیت ورزشی استقامتی و استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی باشد. از طرف دیگر، اگرچه تأثیر فعالیت‌های هوازی بر MMPها و TIMP مورد بررسی قرار گرفته و نتایج نیز متناقض بوده؛ اما محقق نتوانسته مطالعه‌ای را که به طور همزمان، اثر مصرف سیر و تمرینات هوازی را بر MMPها و TIMP در افراد دارای پرفشاری خون بررسی می‌کند؛ پیدا نماید. فقط در پژوهشی نشان داده شد ترکیب تمرین هوازی همراه با کرفس بازده بهتری بر MMP-2، MMP-9، TIMP-1 در زنان دارای اضافه وزن داشت (۱۱). با این وجود اثر فعالیت ورزشی بر MMP-3 محدود است. بنابراین، با توجه به نقش فعالیت‌های ورزشی در کاهش و تعدیل فشارخون از طریق تأثیر بر ECM و همچنین نقش ECM در فشارخون، و از طرف دیگر اثر سیر در مهار شاخص‌های التهابی و MMPها، فرض محقق آن است که تمرین هوازی همراه با سیر نسبت به هر کدام به تنهایی، تأثیر بیشتری بر MMPها داشته باشد. این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرین هوازی همراه با مصرف سیر بر MMP-3، MMP-9، TIMP-1 در زنان یائسه چاق مبتلا به پرفشاری خون انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور روی ۳۶ زن غیرفعال یائسه چاق (شاخص توده بدنی مساوی یا بیشتر از ۳۰) مبتلا به پرفشاری خون (فشارخون بالاتر از ۱۴۰/۹۰ mmHg) در شهر ساری طی تابستان سال ۱۳۹۸ انجام شد. آزمودنی‌ها در دامنه سنی بین ۵۰ تا ۶۵ سال بودند و با بررسی پرونده‌های افراد توسط پزشک از طریق فراخوان، وارد مطالعه شدند.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی (IR.SSRC.REC.1398.039) و مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT20140415017288N6) قرار گرفت. کلیه آزمودنی‌های واجد شرایط شرکت در آزمون، یک هفته قبل از شروع تحقیق فرم رضایت‌نامه کتبی و پرسشنامه مربوطه را تحویل داده و آمادگی خود را برای شرکت در مطالعه اعلام نمودند.

حجم نمونه مطالعه حاضر بر اساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معنی‌داری ۵ درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۹۵ درصد (خطای نوع دوم) و با استفاده از نرم‌افزار Medcalc 18.2.1



شکل ۱: نمودار کارآزمایی بالینی

تلفنی از طرف پژوهشگر برای پیگیری بودند. بعد از تکمیل تعداد آزمودنی‌ها برای پژوهش، با برقراری تماس تلفنی و کسب رضایت آنها، ۳۶ نفر واجد شرایط به صورت تصادفی ساده در چهار گروه شامل کنترل، سیر (گروه مداخله اول)، تمرین هوازی (گروه مداخله دوم) و تمرین هوازی توام با مصرف سیر (گروه مداخله سوم) قرار گرفتند (شکل یک). محقق و آزمودنی‌ها تا پایان اندازه‌گیری‌ها از محتوی کپسول‌های حاوی مکمل سیر و دارونما (کپسول حاوی نشاسته) آگاهی نداشتند. در این پژوهش آزمودنی‌ها در یک برنامه آشنایی با تمرین نیز شرکت نمودند. از آزمودنی‌ها خواسته شد که در طول دوره تحقیق رژیم غذایی خود را تغییر ندهند و در کل دوره تمرینی کارت هویت به همراه داشته باشند.

پروتکل تمرینی: گروه تمرین هوازی به مدت ۸ هفته (۲۴ جلسه، ۳ جلسه در هفته) به تمرین پرداختند. برنامه‌ریزی شدت و حجم تمرین بر اساس مطالعات پیشین (۲۰) بود. برنامه تمرینی در هر جلسه شامل سه بخش گرم کردن، مرحله اصلی تمرین و سرد کردن بود. در گرم کردن از حرکات کششی، دویدن آرام و نرمش به مدت ۱۰ دقیقه استفاده شد. سرد کردن نیز به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. مدت زمان فعالیت ۳۰ تا ۵۵ دقیقه بوده و شدت فعالیت نیز ۵۵ تا ۶۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره در نظر گرفته شد (جدول یک). گروه کنترل و گروه مداخله اول بدون هیچ فعالیتی در

(۹ نفر در هر گروه) تعیین شد (۱۹). با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه، مقدار توان به دست آمده برای این حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار Medcalc، ۸۰ درصد بود.

نمونه‌گیری از میان افراد دارای پرفشاری خون به صورت داوطلبانه، هدفمند و در دسترس انجام شد. شیوه انتخاب بدین ترتیب بود که ابتدا با هماهنگی پزشک متخصص قلب و عروق، برای افراد مراجعه کننده قبل از ورود به اتاق پزشک، طرح مورد نظر توضیح داده شد. سپس افراد علاقمند، فرم شرکت در پژوهش که حاوی اطلاعات شخصی، نوع و سابقه بیماری و داروهای مصرفی بود را تکمیل کردند و بعد از تایید پزشک انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل تایید بیماری پرفشاری خون توسط پزشک، مجاز بودن شرکت در برنامه ورزشی با نظر پزشک و رضایت به شرکت در مطالعه بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل وجود بیماری‌های زمینه‌ای دیگر (بیماری‌های ساختاری و ناهنجاری عضلانی اسکلتی، داشتن شکستگی و در رفتگی در بافت‌های مختلف بدن، سابقه هرگونه شکستگی و عمل جراحی طی یک سال اخیر، بیماری‌های قلبی و کبدی) و حضور در برنامه منظم ورزشی در شش ماه گذشته بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم مصرف مکمل و انجام ندادن تمرین، تشخیص بیماری‌های زمینه‌ای دیگر در حین اجرای پروتکل، تغییر در الگوی مصرف دارو، احساس خطر اجرای تمرین یا مصرف مکمل و نداشتن تماس

شد. همه اندازه گیری‌ها توسط یک نفر (متخصص فیزیولوژی ورزش) انجام شد.

نمونه‌گیری خونی و آنالیز آزمایشگاهی: دو روز قبل و بعد از دوره تمرینی در وضعیت ناشتایی (۱۲ ساعت) نمونه‌گیری خونی از ورید بازویی در حالت نشسته اخذ شد. میزان سرمی MMP-3، MMP-9 و TIMP-1 به روش الایزا با استفاده از کیت شرکت Bioteche ساخت آمریکا به ترتیب با حساسیت ۰/۰۴۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ۰/۱۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ۰/۰۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری: پس از تایید نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، برای تجزیه و تحلیل آماری قبل و پس از آزمون از آزمون t زوجی و برای مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار ارایه شدند. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها در جدول ۲ آمده است. در شروع پژوهش تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها در ویژگی‌های سن و قد وجود نداشت (جدول ۲). نتایج مقایسه درون‌گروهی کاهش آماری معنی‌داری را در میانگین فشارخون سیستولی بعد از اجرای پروتکل در گروه مداخله اول ($P < 0/002$)، گروه مداخله دوم ($P < 0/000$) و گروه مداخله سوم ($P < 0/001$) نشان داد. با این وجود، کاهش فشارخون دیاستولی فقط در گروه مداخله سوم ($P < 0/003$) از نظر آماری معنی‌دار بود (جدول ۲). علاوه بر این کاهش آماری معنی‌داری در میانگین سطح سرمی MMP-3 بعد از اجرای پروتکل در گروه مداخله اول ($P < 0/003$)، گروه مداخله دوم ($P < 0/003$) و گروه مداخله سوم ($P < 0/001$) مشاهده شد (جدول ۲). همچنین، نتایج مقایسه درون‌گروهی میانگین سطح MMP-9 نشان‌دهنده کاهش آماری معنی‌دار بعد از پروتکل در گروه مداخله اول ($P < 0/001$)، گروه مداخله دوم ($P < 0/001$) و گروه مداخله سوم ($P < 0/001$) بود (جدول ۲). علاوه بر این نتایج مقایسه درون‌گروهی میانگین سطح TIMP-1 نشان‌دهنده افزایش آماری معنی‌دار بعد از پروتکل در گروه مصرف کننده ($P < 0/001$)، گروه تمرین هوازی ($P < 0/002$) و گروه تمرین هوازی توام با مصرف سیر ($P < 0/002$) بود (جدول ۲).

تفاوت آماری معنی‌داری در میزان تغییرات فشارخون سیستولی ($P < 0/001$) و فشارخون دیاستولی ($P < 0/032$) بین گروه‌های مختلف وجود داشت (جدول ۲). بین گروه‌های کنترل با گروه مداخله اول ($P < 0/002$)، گروه مداخله دوم ($P < 0/002$) و گروه

پژوهش حضور یافتند و گروه‌های مداخله دوم و سوم هم‌زمان به اجرای فعالیت پرداختند. لازم به ذکر است که برنامه تمرینی در سالن‌های ورزشی استاندارد شده (مجموعه ورزشی طیب شهر ساری) و با رعایت نکات ایمنی اجرا شد. برای کنترل شدت تمرین از ضربان سنج پلار (Polar Heart Rate Monitor) استفاده شد. در حین اجرای برنامه تمرینی متخصص فیزیولوژی ورزش حضور داشت.

جدول ۱: پروتکل تمرینی هوازی زنان یائسه چاق مبتلا به پرفشاری خون

هفته	مدت (دقیقه)	شدت ($HR_{reserve}$)
اول	۳۰	۵۵
دوم	۳۵	۵۵
سوم	۴۰	۶۰
چهارم	۴۵	۶۰
پنجم	۵۰	۶۰
ششم	۵۰	۶۵
هفتم	۵۵	۶۵
هشتم	۵۵	۶۵

روش تهیه و مصرف مکمل: مکمل سیر با نام تجاری

(Natural Made) ساخت آمریکا خریداری شد. مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم مکمل داخل کپسول‌های ژلاتینی قرار داده شد (۱۵). این کار در آزمایشگاه با ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۱ گرم انجام شد. از آزمودنی‌ها خواسته شد پس از صرف صبحانه و شام یک عدد کپسول مصرف کنند. افراد گروه کنترل و گروه مداخله دوم نیز به همان مقدار و حجم، از دارونما (کپسول نشاسته) دوبرار در روز همانند گروه مکمل سیر استفاده نمودند. محقق و آزمودنی‌ها تا پایان اندازه‌گیری‌ها از محتوی جدول آگاهی نداشتند. کپسول‌های حاوی مکمل سیر و دارونما (کپسول حاوی نشاسته) به روش دوسوکور به آزمودنی‌ها داده شد. قبلاً دوز مصرفی (۹۶۰ میلی‌گرم) در بیماران دارای فشارخون سیستولی (Systolic Blood Pressure: SBP) بالاتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و فشارخون دیاستولی (Diastolic Blood Pressure: DBP) بالاتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه استفاده شده است (۲۱). به منظور کنترل رژیم غذایی افراد در طول تحقیق، از پرسشنامه یادآمد خوراکی ۲۴ ساعته استفاده شد. از این پرسشنامه صرفاً به منظور اطمینان از این که میزان و نوع غذای مصرفی آزمودنی‌ها تغییری نداشته است؛ استفاده شد.

روش اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتری: وزن و قد افراد با

استفاده از ترازو و قدسنج پزشکی Seca (هر دو با حساسیت ۰/۰۱) ساخت آلمان اندازه‌گیری شد. اندازه دور کمر در سطح ناف و اندازه دور باسن در محل بیشترین قطر باسن با استفاده از متر نواری اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی (Body Mass Index: BMI) با استفاده از فرمول وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (متر) محاسبه

جدول ۲: نتایج آزمون درون گروهی و بین گروهی مربوط به متغیرهای پژوهش در گروه‌های آزمودنی

متغیرها	گروه کنترل	گروه مداخله اول (مصرف کننده سیر)	گروه مداخله دوم (تمرین هوازی)	گروه مداخله سوم (تمرین هوازی توام با مصرف سیر)	p-value بین گروهی
سن (سال)	۵۹/۸۹±۴/۴۵	۶۱/۸۹±۴/۷۰	۶۱/۸۹±۴/۸۵	۶۲/۵۶±۴/۶۶	۰/۶۵۲
قد (متر)	۱/۵۶±۰/۰۴۹	۱/۵۵±۰/۰۳۲	۱/۵۵±۰/۰۳۷	۱/۵۶±۰/۰۴۰	۰/۸۴۰
وزن (کیلوگرم)	۷۲/۷۸±۸/۲۴	۶۹/۶۷±۷/۶۴	۷۴/۰۰±۶/۲۲	۷۲/۳۳±۶/۴۲	۰/۰۰۹ #
BMI (Kg/m2)	۲۹/۷۰±۳/۹۹	۲۸/۹۶±۳/۱۴	۲۸/۷۶±۲/۵۵	۲۷/۳۳±۲/۰۵	۰/۰۰۶ *
WHR	۰/۹۲۲±۰/۰۵۸	۰/۸۹۱±۰/۱۰۷	۰/۸۵۳±۰/۰۶۷	۰/۸۹۳±۰/۰۹۳	۰/۰۰۱ #
SBP (mmHg)	۱۴۰/۶۷±۱۰/۰۵	۱۴۷/۱۱±۸/۵۵	۱۳۵/۷۸±۸/۸۴ **	۱۳۰/۲۲±۱۵/۶۳ **	۰/۰۰۱ #
DBP (mmHg)	۸۵/۱۱±۵/۱۳	۸۲/۶۷±۵/۱۴	۸۱/۳۳±۲	۸۰/۴۴±۱۴/۲ **	۰/۰۰۳ #
MMP-3 (ng/ml)	۸/۱۸۳±۱/۲۶۵	۸/۲۷۷±۱/۱۰۴	۶/۹۰±۰/۹۱ ρ **	۵/۲۴۴±۰/۹۶۵ **	۰/۰۰۱ #
MMP-9 (ng/ml)	۷۷/۴۰±۲۱/۶۷	۵۹/۵۶±۱۹/۵۹ **	۵۴/۶۷±۱۵/۷۶ **	۴۹/۰۰±۱۷/۲۷ f **	۰/۰۰۱ #
TIMP-1 (ng/ml)	۳۹۵/۸۹±۷۱/۶۷	۴۹۲/۲۲±۶۵/۱۴ **	۴۹۶/۱۱±۸/۰۴ **	۵۰۶/۵۶±۸۷/۰۴ **	۰/۰۰۲ #

مقادیر پیش آزمون و پس آزمون به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شده است.

* معنی داری اختلاف درون گروهی، ** معنی داری اختلاف با گروه کنترل، f: معنی داری اختلاف با گروه سیر، ρ: معنی داری اختلاف با گروه تمرین + سیر، #: معنی داری اختلاف بین گروه‌ها (P<۰/۰۰۵)

تمرین هوازی (P<۰/۰۰۱) و گروه تمرین هوازی توام با مصرف سیر (P<۰/۰۰۱)؛ و نیز بین گروه مداخله اول با گروه مداخله سوم (P<۰/۰۴۳) تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات MMP-9 وجود داشت (جدول ۲). تفاوت آماری معنی دار در میزان تغییرات TIMP-1 سرمی بین گروه‌های مختلف مشاهده شد (P<۰/۰۰۲) (جدول ۲). بین گروه‌های کنترل با گروه مداخله اول (P<۰/۰۴۷)، گروه مداخله دوم (P<۰/۰۱۵) و گروه مداخله سوم (P<۰/۰۰۱) تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات TIMP-1 وجود داشت (جدول ۲).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، میزان MMP-3 و MMP-9 در گروه‌های تمرین هوازی، مصرف کننده سیر و تمرین هوازی توام با مصرف سیر نسبت به گروه کنترل و پیش آزمون کاهش آماری معنی داری داشت. همچنین میزان TIMP-1 در گروه‌های تمرین هوازی، سیر و تمرین هوازی توام با مصرف سیر نسبت به گروه

مداخله سوم (P<۰/۰۰۱) تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات فشارخون سیستولی وجود داشت (جدول ۲). همچنین تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات فشارخون دیاستولی بین گروه کنترل با گروه تمرین هوازی توام با مصرف سیر (P<۰/۰۲۳) مشاهده شد (جدول ۲).

تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات سرمی MMP-3 بین گروه‌های مختلف وجود داشت (P<۰/۰۰۱) (جدول ۲). بین گروه‌های کنترل با گروه مصرف کننده سیر (P<۰/۰۰۷)، گروه تمرین هوازی (P<۰/۰۳۹) و گروه تمرین هوازی توام با مصرف سیر (P<۰/۰۰۱) و نیز بین گروه مداخله سوم با گروه مداخله اول (P<۰/۰۱۶) و گروه مداخله دوم (P<۰/۰۰۳) تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات MMP-3 وجود داشت (جدول ۲). همچنین تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات سرمی MMP-9 بین گروه‌های مختلف وجود داشت (P<۰/۰۰۱) (جدول ۲). بین گروه‌های کنترل با گروه مصرف کننده سیر (P<۰/۰۰۱)، گروه

نظر می‌رسد فعالیت MMPها توسط عوامل التهابی و سایتوکاین‌های التهابی تنظیم شده و توسط TIMP-1 محدود می‌شود (۲۷). برخی مطالعات کاهش MMP-9 را در نتیجه فعالیت ورزشی ناشی از کاهش فعالیت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی بیان کردند. تغییر در سطح سرمی MMPها ناشی از ورزش نشان‌دهنده تغییر در میزان شاخص‌های التهابی بوده و فرض بر این است که تمرینات ورزشی با کاهش رادیکال‌های آزاد و افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی بر وضعیت التهاب تاثیر داشته و متعاقب آن بر MMP سرمی موثر است. همچنین بیان شده که تغییر در سطح سرمی MMP-9 وابسته به شدت و نوع فعالیت است (۲۵).

از دیگر نتایج مطالعه ما، کاهش در فعالیت MMP-9 و MMP-3 با افزایش در TIMP-1 (مهم‌ترین مهارکننده MMP) بود. پیشنهاد می‌شود که تمرین و سیر از این مسیر باعث کاهش MMP-9 و MMP-3 در گروه‌های تجربی شده است. در بیماران مبتلا به پرفشاری خون نشان داده شده که فعالیت MMP-9 (۲۸) و MMP-3 (۷) افزایش یافته و غلظت TIMP-1 کاهش (۲۸) می‌یابد. مطالعات نشان داده که افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species: ROS) علت اصلی تغییرات عروقی در فشارخون بالا است. افزایش در میزان ROS در بیماران مبتلا به فشارخون نقش مهمی در فعالیت MMP-9 و TIMP-1 دارد (۲۹). بیان شده که تغییر در وضعیت و عملکرد عروقی ناشی از MMPها می‌تواند در نتیجه افزایش استرس اکسیداتیو باشد (۳۰). TIMP-1 توسط سلول‌های مختلفی از قبیل فیبروبلاست‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های صاف عروقی و کاردیومیوسیت‌ها ساخته می‌شوند. استرس اکسیداتیو، فاکتورهای رشدی و سایتوکاین‌های غیرالتهابی (IL-6, IL-1, and IL-1 β) بیان TIMP-1 را از مسیر (ERK1/2) Extracellular Signal-Regulated kinase و (1/2) p38 Mitogen-Activated Protein Kinase p38MAPK تعدیل می‌کند (۳۱). به نظر می‌رسد اثرات محافظتی فعالیت‌های ورزشی هوایی بر استرس اکسیداتیو و کاهش در شاخص‌های استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف مکمل سیر می‌تواند باعث کاهش فعالیت MMP-9، MMP-3 و افزایش میزان TIMP-1 شود. فعالیت‌های بدنی و ورزشی با بهبود وضعیت اکسیدانی، کاهش رهایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ایجاد محیطی ضدالتهابی، در کنترل التهاب نقش دارند. مطالعات نشان دادند که ارتباط مثبتی بین سطوح در گردش عوامل التهابی و شاخص‌های فشارخون (SBP، DBP و متوسط BP) وجود دارد. همچنین مطالعات نشان داده که عصاره سیر در سلول‌های اندوتلیال با افزایش آنتی‌اکسیدان‌هایی مثل سیستئین و گلو‌تاتیون از استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کند (۳۲). علاوه بر این، اثر ضدالتهابی سیر منجر به مهار استرس اکسیداتیو از

کنترل و پیش‌آزمون افزایش آماری معنی‌داری داشت. علاوه بر این، نتایج نشان داد که این تغییرات با کاهش فشارخون سیستولی نیز همراه بود. هم راستا با مطالعه حاضر، صیدانلو و فرزاتنگی نشان دادند که میزان MMP-2 و MMP-9 در نتیجه تمرین و مصرف کرفس در زنان دارای اضافه وزن کاهش یافته و میزان TIMP-1 افزایش معنی‌داری داشته است (۱۱). بردبار آذری و همکاران نیز در پژوهش خود نشان دادند فعالیت استقامتی همراه با مکمل ال-آرژنین باعث کاهش MMP-9 در زنان یائسه دارای پرفشاری خون می‌شود (۲۲). MMP-3 و MMP-9 به دلیل نقش گسترده آنها در بیماری‌های عروقی و نقش حیاتی آنها در تغییر وضعیت عروقی بسیار مورد توجه هستند. MMPها به عنوان آنزیم‌های تخریب‌کننده ماتریکس خارج سلولی در پاسخ به محرک‌های التهابی توسط ماکروفاژها، سلول‌های عضلات صاف عروق و سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شوند (۲۳). به نظر می‌رسد کاهش MMP-9 ناشی از اثرات ضدالتهابی فعالیت‌های ورزشی باشد. Presti و همکاران در یک یک مطالعه مروری نشان دادند که فعالیت‌های ورزشی با اثرات ضدالتهابی خود می‌تواند بر MMP-9 تاثیر داشته باشد (۱۶).

MMP-3 یک آنزیم پروتئولیتیک (Proteolytic Enzyme) است و به دلیل نقش MMP-3 در فعال‌سازی دیگر MMPها، این آنزیم از اهمیت ویژه‌ای در تغییر عملکرد عروق برخوردار است (۲۳). آبشار MMPها باعث تخریب کلاژن و دیگر فیبرها شده و منجر به آسیب دیواره عروق، تشکیل و بی‌ثباتی پلاک آترواسکلروتیک می‌شود. Gruszka و همکاران در بیماران مبتلا به پرفشاری خون نشان دادند که سطح سرمی MMP-3 بیشتر بوده و با آسیب بافت‌های دارای فشارخون بالا به خصوص IMT (Intima-Media Thickness) کاروتید همراه است (۷). همچنین Sugiura و همکاران نشان دادند که MMP-3 در بیماران آرتریدی باعث تغییر در ساختار عروق ریوی ناشی از التهاب سیستمیک می‌شود (۲۴). اطلاعات موجود درباره ارتباط بین فعالیت MMP-3 و بیماری پرفشاری خون محدود است. در پژوهشی da Cunha Nascimento و همکاران بیان شد که تمرینات ورزشی با اثرات ضدالتهابی خود باعث کاهش میزان MMP-3 می‌شود (۲۵). فعالیت‌های ورزشی هوایی می‌تواند باعث کاهش سطح MMP-2 و MMP-9 در شرایط پاتولوژیک شود که تحت تاثیر نوع تمرین قرار می‌گیرد (۱۴). Filipović و همکاران نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار در MMP-9 و افزایش TIMP-1 در زنان یائسه می‌شود (۲۶). Donley و همکاران کاهش میزان MMPها را به دنبال هشت هفته فعالیت ورزشی گزارش کردند (۱۲). ابراهیمی عطری و همکاران نیز نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی سه جلسه در هفته موجب کاهش MMP-9 و افزایش TIMP-1 در زنان دیابتی می‌شود (۱۳). به

اشاره نمود. توصیه می شود در مطالعات بعدی از گروه کنترل برای مقایسه گروه های مورد مطالعه و همچنین از روش صحیح جایگزینی برای رعایت کردن تعداد مساوی آزمودنی ها در هر گروه استفاده شود. از دیگر محدودیت های این مطالعه، عدم اندازه گیری شاخص های استرس اکسیداتیو و عوامل کنترل کننده عضلات صاف عروق برای بررسی دقیق تر مکانیسم اثر فعالیت ورزشی هوازی و سیر بر MMP های سری در افراد دارای فشارخون بالا بود. همچنین ارزیابی وضعیت عملکرد اندوتلیوم عروقی نظیر شاخص های FMD (Flow Mediated Dilatation) و PFG (PTD-FMD Gradient) می تواند درک بهتری از اثرات تمرین هوازی و مکمل سیر بر فشارخون ارایه دهد.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که انجام تمرین هوازی و همچنین مصرف مکمل سیر با بهبود وزن و BMI باعث سازگاری مطلوبی در MMP-3، MMP-9 و TIMP-1 در زنان دارای پرفشاری خون می گردد. با این وجود ترکیب تمرین با سیر اثر مطلوب تری بجا گذاشت. به نظر این تغییرات ناشی از اثر هم افزایی تمرین هوازی و سیر بر متغیرهای مورد بررسی باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه (کد سامانه پژوهشیار ۲۳۹۲۱۴۲۳۹۸۱۰۰۲) خانم سیده لیلا خاتمی ساروی برای اخذ درجه دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی از دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی بود. بدین وسیله از همه شرکت کنندگان در مطالعه، به خاطر همکاری صمیمانه تشکر می نمایم.

References

1. Kumar N, Calhoun DA, Dudenbostel T. Management of patients with resistant hypertension: current treatment options. *Integr Blood Press Control.* 2013 Oct; 6: 139-51. DOI: 10.2147/IBPC.S33984
2. Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension.* 2000 Sep; 36(3): 312-18. DOI: 10.1161/01.hyp.36.3.312
3. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2008 Jan; 75(2): 346-59. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.07.004
4. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994 Dec; 94(6): 2493-503. DOI: 10.1172/JCI117619
5. Zervoudaki A, Economou E, Pitsavos C, Vasiliadou K, Aggeli C, Tsioufis K, et al. The effect of Ca²⁺ channel antagonists on plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 and-9 in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2004 Mar; 17(3): 273-76. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2003.11.007
6. Tayebjee MH, Nadar SK, MacFadyen RJ, Lip GYH. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9 levels in patients with hypertension: relationship to tissue Doppler

طریق NF- κ B (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) شده و در بیان آنزیم های ضدالتهاب مانند اکسید نیتریک سنتتاز (Nitric Oxide Synthase: NOS) و سیکلواکسیژناز-۲ (Cyclooxygenase-2) نقش دارد. مطالعات نشان می دهد که کاهش eNOS (Endothelial NOS) از عوامل اصلی اختلال در عملکرد عروق و فشارخون بالا است (۳۳).

در مطالعه حاضر کاهش MMP-9 و MMP-3 با کاهش وزن، BMI و SBP و افزایش TIMP-1 در همه گروه های مداخله همراستا بود. ارتباط مثبتی بین میزان MMP ها و درصد چربی و BMI وجود دارد (۳۴). بنابراین تغییرات ناشی از فعالیت های ورزشی و مصرف سیر بر ترکیب بدنی می تواند کاهش MMP-9 و MMP-3 را توجیه کند. گزارش های قبلی نیز نشان دادند ارتباط مثبتی بین MMP-9 و TIMP-1 با BMI وجود دارد که نشان می دهد افزایش توده چربی ممکن است باعث تغییر در سطوح این آنزیم ها در افراد چاق شود (۳۵). Florys و همکاران غلظت بالای MMP-9 را در بچه های چاق نشان دادند (۳۶). به طور کلی، یکی از راهکارها و استراتژی های مهم برای کاهش MMP ها و پیامدهای احتمالی آنها، انجام فعالیت های بدنی منظم و مصرف مکمل های آنتی اکسیدانی است (۱۱). احتمالاً تمرینات منظم بدنی با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکاین های ضدالتهابی، میزان رهایش میانجی های التهابی را از بافت چربی مهار کرده (۳۷) و از طریق تغییر در فعالیت MMP ها باعث تعدیل در اجزای ECM در افراد دارای پرفشاری خون می شود.

از محدودیت های این مطالعه می توان به نحوه انتخاب آزمودنی ها و روش تخصیص آزمودنی ها به گروه های مورد مطالعه

- indices of diastolic relaxation. *Am J Hypertens.* 2004 Sep; 17(9): 770-74. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.06.023
7. Gruszka K, Rajzer M, Drożdż T, Wojciechowska W, Pizoń T, Migacz-Gruszka K, et al. Selected matrix metalloproteinases activity and hypertension-mediated organ damage in relation to uric acid serum level. *Cardiol J.* 2019 Apr. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0033 Online ahead of print
8. Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2017 Dec; 816: 93-106. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.09.007
9. Matsui K, Takano Y, Yu ZX, Hi JES, Stetler-Stevenson WG, Travis WD, et al. Immunohistochemical study of endothelin-1 and matrix metalloproteinases in plexogenic pulmonary arteriopathy. *Pathology - Research and Practice.* 2002; 198(6): 403-12. DOI: 10.1078/0344-0338-00273
10. Silva Jr SD, Zampieri TT, Ruggeri A, Ceroni A, Aragão DS, Fernandes FB, et al. Downregulation of the Vascular Renin-Angiotensin System by Aerobic Training-Focus on the Balance Between Vasoconstrictor and Vasodilator Axes. *Circ J.* 2015; 79(6): 1372-80. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-1179
11. Seidanloo F, Farzanegi P. [Changes in Matrix Metalloproteinases 2, 9 and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase 1 to Synchronized Exercise Training and Celery, as an Herbal

- Supplement, in Overweight Women]. *Pathobiol Res.* 2015; 18(1): 107-118. [Article in Persian]
12. Donley DA, Fournier SB, Reger BL, DeVallance E, Bonner DE, Olfert IM, et al. Aerobic exercise training reduces arterial stiffness in metabolic syndrome. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Jun; 116(11): 1396-404. DOI: 10.1152/japplphysiol.00151.2014
13. Ebrahimi-Arti A, Seyedolhosseini M, Alizadeh A, Rashidlamir A, Dastani M. [Effects of 8 weeks of aerobic exercise on matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor levels in type II diabetic women]. *Zahedan J Res Med Sci.* 2014; 16(6): 12-15. [Article in Persian]
14. Urso ML, Pierce JR, Alemany JA, Harman EA, Nindl BC. Effects of exercise training on the matrix metalloprotease response to acute exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2009 Jul; 106(5): 655-63. DOI: 10.1007/s00421-009-1063-0
15. Jaoude J, Koh Y. Matrix metalloproteinases in exercise and obesity. *Vasc Health Risk Manag.* 2016 Jul; 12: 287-95. DOI: 10.2147/VHRM.S103877
16. Presti RL, Hopps E, Caimi G. Gelatinases and physical exercise: A systematic review of evidence from human studies. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep; 96(37): e8072. DOI: 10.1097/MD.00000000000008072
17. Ried K, Travica N, Sali A. The effect of aged garlic extract on blood pressure and other cardiovascular risk factors in uncontrolled hypertensives: the AGE at Heart trial. *Integr Blood Press Control.* 2016 Jan; 9: 9-21. DOI: 10.2147/IBPC.S93335
18. Ginter E, Simko V. Garlic (*Allium sativum* L.) and cardiovascular diseases. *Bratisl Lek Listy.* 2010; 111(8): 452-56.
19. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA.* 1994 Jul; 272(2): 122-4.
20. Braz NF, Carneiro MV, Oliveira-Ferreira F, Arrieiro AN, Amorim FT, Lima MM, et al. Influence of aerobic training on cardiovascular and metabolic parameters in elderly hypertensive women. *Int J Prev Med.* 2012 Sep; 3(9): 652-59.
21. Ried K, Frank OR, Stocks NP. Aged garlic extract reduces blood pressure in hypertensives: a dose-response trial. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jan; 67(1): 64-70. DOI: 10.1038/ejcn.2012.178
22. Bordbarazari B, Gholami M, Ebrahim K, Abed Natanzi H, Ghazalian F. The effect of endurance training along with L-arginine supplementation on the levels of MMP-2 and MMP-9 in postmenopausal hypertensive women. *J Basic Res Med Sci.* 2019; 6(4): 20-28.
23. Newby AC. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates. *Cardiovasc Res.* 2006 Feb; 69(3): 614-24. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.08.002
24. Sugiura T, Kamioka M, Yamanaka S, Hisahara T, Hirakawa Y, Matsumura Y. Relationship between matrix metalloproteinase-3 serum level and pulmonary artery systolic pressure in patients with rheumatoid arthritis. *Heart Vessels.* 2018 Feb; 33(2): 191-97. DOI: 10.1007/s00380-017-1045-9
25. da Cunha Nascimento D, Durigan RdCM, Tibana RA, Durigan JLQ, Navalta JW, Prestes J. The response of matrix metalloproteinase-9 and-2 to exercise. *Sports Med.* 2015 Feb; 45(2): 269-78. DOI: 10.1007/s40279-014-0265-8
26. Filipović T, Gopčević K, Dimitrijević S, Hrković M, Backović A, Lazović M. Effects of 12-Week Exercise Program on Enzyme Activity of Serum Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Female Patients with Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Control Study. *Biomed Res Int.* 2020 Jan; 2020: 9758289. DOI: 10.1155/2020/9758289
27. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Jan; 1803(1): 55-71. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2010.01.003
28. Martinez MLL, Lopes LF, Coelho EB, Nobre F, Rocha JBT, Gerlach RF, et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006 Jan; 47(1): 117-22. DOI: 10.1097/01.fjc.0000196241.96759.71
29. Grote K, Flach I, Luchtfeld M, Akin E, Holland SM, Drexler H, et al. Mechanical stretch enhances mRNA expression and proenzyme release of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) via NAD (P) H oxidase-derived reactive oxygen species. *Circ Res.* 2003 Jun; 92(11): e80-6. DOI: 10.1161/01.RES.0000077044.60138.7C
30. Castier Y, Brandes RP, Leseche G, Tedgui A, Lehoux S. p47phox-dependent NADPH oxidase regulates flow-induced vascular remodeling. *Circ Res.* 2005 Sep; 97(6): 533-40. DOI: 10.1161/01.RES.0000181759.63239.21
31. Lambert E, Dassé E, Haye B, Petitfrère E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004 Mar; 49(3): 187-98. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2003.09.008
32. Weiss N, Papatheodorou L, Morihara N, Hilge R, Ide N. Aged garlic extract restores nitric oxide bioavailability in cultured human endothelial cells even under conditions of homocysteine elevation. *J Ethnopharmacol.* 2013 Jan 9; 145(1): 162-67. DOI: 10.1016/j.jep.2012.10.045
33. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species and endothelial function—role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012 Jan; 110(1): 87-94. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00785.x
34. Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A, Tinelli C, Salvadeo SAT, Ciccarelli L, et al. Matrix metalloproteinase-2 and-9 levels in obese patients. *Endothelium.* 2008 Jul-Aug; 15(4): 219-24. DOI: 10.1080/10623320802228815
35. Głowińska-Olszewska B, Urban M. Elevated matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase I in obese children and adolescents. *Metabolism.* 2007 Jun; 56(6): 799-805. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.01.011
36. Florys B, Głowińska B, Urban M, Peczyńska J. [Metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 levels in children and adolescents with type I diabetes]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2006; 12(3): 184-89. [Article in Polish]
37. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Apr; 98(4): 1154-62. DOI: 10.1152/japplphysiol.00164.2004