

## مقاله پژوهشی

## تأثیر شش هفته تمرین مقاومتی بر عامل رشد اندوتلیال عروقی و عامل نوروتروفیک مشتق از عصب بافت قلبی در رت‌های نر چاق

ندا قاسمی<sup>۱</sup>، مانیا روزبایانی<sup>۱\*</sup>، حسین شیروانی<sup>۲</sup>

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

\*مسئول مکاتبات: ma.roozbayani@iau.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۲۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۲۳

DOI: 10.22034/ascij.2023.1979919.1468

## چکیده

پدیده رگ‌زایی در شرایط پاتوفیزیولوژیکی مانند چاقی و شرایط فیزیولوژیکی مانند فعالیت ورزشی، اثرات متفاوتی را بر بدن دارد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر شش هفته تمرین مقاومتی بر عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و عامل نوروتروفیک مشتق از عصب (NDNF) در رت‌های نر چاق بود. در یک مطالعه تجربی، تعداد ۲۰ سر رت نر نژاد ویستار با سن پنج هفته و وزن تقریبی ۱۲۰ تا ۱۶۰ گرم، بر اساس همگن‌سازی وزنی به دو گروه مساوی کنترل و تجربی تقسیم شدند. گروه تجربی پروتکل تمرینی به مدت شش هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه شامل یک نوبت ۱۰ تکراری با تناوب استراحتی ۹۰ ثانیه‌ای، بالارفتن از نردبان تمرینات مقاومتی به ارتفاع یک متر و شیب ۸۵ درجه همراه با وزنه متصل به قاعده دم (با توجه به حداکثر ظرفیت حمل وزنه هر رت) را انجام دادند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها کشته شده و خونگیری از قلب انجام گردید. مقادیر VEGF و NDNF در بافت قلب با استفاده از روش الایزا ارزیابی گردید. به منظور بررسی تغییرات بین گروهی از آزمون t مستقل و در سطح معناداری  $p < 0/05$  استفاده شد. نتایج نشان داد شش هفته مداخله تمرین مقاومتی منجر به افزایش معنادار در مقادیر VEGF و کاهش معنادار NDNF در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل گردید. بر اساس یافته‌های این مطالعه، به نظر می‌رسد تمرین مقاومتی می‌تواند با افزایش برخی عوامل محافظتی و کاهش عوامل بازدارنده آنژیوژنز، اثرات مثبتی بر پیشگیری از خطر بروز بیماری‌های قلبی عروقی ناشی از چاقی، به دنبال داشته باشد.

کلمات کلیدی: رگ‌زایی، عامل رشد اندوتلیال عروقی، عامل نوروتروفیک مشتق از عصب، چاقی، تمرین مقاومتی.

## مقدمه

می‌باشد (۹). داشتن رژیم غذایی پرچرب و به دنبال آن چاقی، می‌تواند باعث بروز پرفشاری خون در این افراد گردد. رحمانی و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه‌ای مروری،

بیماری‌های قلبی عروقی می‌توانند در پاسخ به عوامل متعددی، روند افزایشی داشته باشند، با این حال، شیوع این نوع بیماری‌ها در رابطه با چاقی در حال افزایش

به بررسی مطالعات انجام شده در خصوص تأثیر نمایه توده بدنی بر بیماری‌های قلبی پرداختند؛ نتایج این مطالعه نشان داد که به ازای هر ۵ واحد افزایش در شاخص توده بدنی، احتمال بروز بیماری‌های قلبی، ۲۹ درصد افزایش می‌یابد (۱۸). در حال حاضر، فعالیت‌های ورزشی به عنوان بخشی از درمان‌های غیردارویی در رابطه با بسیاری از بیماری‌های متابولیکی از جمله چاقی مطرح می‌باشد (۲)، با این وجود، سازوکارهای مولکولی که فعالیت ورزشی بواسطه آن‌ها، اثرات مثبت خود را اعمال می‌کند، هنوز به درستی مشخص نیستند (۲). بنابراین یکی از چالش‌های پیش رو، شناسایی سازوکارهایی است که اثرات شبه دارویی تمرین و فعالیت ورزشی را مشخص می‌کند. یکی از ابزارهای مهم در جهت جبران کمبود حرکتی، فعالیت‌های ورزشی است که می‌تواند کمبود حرکتی را جبران کند و سلامت جسمی و روانی را تامین نماید. تقویت قلب، بهبود بخشیدن جریان خون و جلوگیری از سگته‌های قلبی از اثرات مهم انجام فعالیت‌های ورزشی است. شناسایی ساختار قلب و عروق و نحوه عملکرد آنها می‌تواند در رسیدن به درک درستی از اثرات فعالیت‌های ورزشی بر بهبود عملکرد قلبی عروقی اثرگذار باشد. عروق خونی در انسان، معمولاً در شرایط ایستا و با ثباتی قرار دارند. به جز در شرایط دوره‌های رشدی، ترمیم جراحات و طی دوره قاعدگی، تقریباً هیچ نوع رگ‌زایی اتفاق نمی‌افتد (۷). بنابراین، بسیاری از مطالعات اخیر نشان داده‌اند که شرایط مختلفی از جمله انجام فعالیت‌های ورزشی و یا انواع سرطان‌ها می‌تواند منجر به ایجاد شرایط آنژیوژنز در بدن گردد. این در حالی است که روند افزایش سن، موجب کاهش آنژیوژنز می‌گردد (۲۰، ۲۴).

رگ‌زایی فرآیندی است که باعث می‌شود عملکرد اندوتلیوم در جهت تولید عروق خونی جدید یا ایجاد شاخه‌های جدید در عروق خونی قبلی قرار گیرد (۱). رگ‌زایی، به نوعی ایجاد سازگاری نسبت به تحریکات فیزیولوژیکی مانند تمرینات ورزشی است که افزایش نیازهای متابولیکی بافت را جبران می‌نماید (۲۶). در فرآیند رگ‌زایی، اندوتلیوم در پاسخ به محرک‌های استرسی مختلف و به واسطه عوامل آنژیوژنیک (عوامل رگ‌زا) و عوامل آنژیوستاتیکی (عوامل بازدارنده) عملکرد متفاوتی را بروز می‌دهد (۱۷). در شرایط طبیعی، بین عوامل آنژیوژنیک و عوامل آنژیوستاتیکی تعادل برقرار می‌باشد. شرایط پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی مانند فعالیت‌های ورزشی می‌تواند باعث برهم خوردن این تعادل شود و به عنوان یک عامل محرک، منجر به شروع فرآیند آنژیوژنز گردد (۱۲). یکی از آثار فعالیت‌های ورزشی در سطح مولکولی، ترشح سکرِتوم‌ها (پروتئین‌ها) از سلول‌های عضلانی است. این پروتئین‌های ترشحی، در ایجاد رابطه بین سلولی و بین بافتی و مسیرهای پیام‌دهی در شرایط رشد و توسعه بافت و همچنین پاسخ به استرس‌های مختلف از جمله فعالیت ورزشی، دارای نقش‌های مهمی می‌باشند (۱۹). پروتئین‌های ترشحی که در قلب ایجاد می‌گردند، به عنوان کاردیوکاین‌ها شناخته می‌شوند. سلول‌های قلبی از جمله میوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های پیش ساز عروقی، در پاسخ به تغییرات فیزیولوژیک و شرایط پاتولوژیک محیط قلبی، کاردیوکاین‌ها را ترشح می‌کنند. عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، به همراه نیتریک اکساید (NO) از جمله مهمترین تحریک‌کننده‌های فرآیند رگ‌زایی هستند. VEGF، تمایز و تکثیر سلول‌های

مثبت آنها بررسی شده‌اند. این درحالی است که نقش این عوامل در شرایط استرس ناشی از فعالیت ورزشی مقاومتی و در آزمودنی‌های چاق بررسی نشده است. بنابراین هدف از این تحقیق، مطالعه تأثیر شش هفته تمرین مقاومتی بر VEGF و NDNF در رت‌های نر چاق می‌باشد.

#### مواد و روش‌ها

در یک مطالعه تجربی، تعداد ۲۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار با سن پنج هفته و وزن تقریبی ۱۲۰ تا ۱۶۰ گرم، از انیستیتو سرم‌سازی رازی ایران خریداری شد و پس از اندازه‌گیری وزن موش‌ها در هفته پنجم، به مدت یک هفته رژیم استاندارد (برای سازگاری با شرایط آزمایشگاه) را دریافت نمودند. در پایان هفته ششم، به منظور القای چاقی، رژیم غذایی پرکالری اعمال گردید. این رژیم غذایی شامل ۶۰ درصد انرژی دریافتی از چربی (مشتق از روغن سویا)، ۱۶ درصد انرژی دریافتی از پروتئین و ۲۴ درصد انرژی دریافتی از کربوهیدرات بود که توسط متخصصان دام و طیور به صورت پلت فشرده شده تهیه گردید. غذای آماده شده در یخچال نگهداری می‌شد. محل نگهداری حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات و در شرایط کنترل شده در محیطی با میانگین دمای حدود ۲۳ درجه سانتیگراد، رطوبت حدود ۵۰ درصد و نور با چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص جوندگان آزمایشگاهی بود. در پایان هفته چهاردهم مجدداً وزن موش‌ها اندازه‌گیری شد و بر اساس شاخص لی (به عنوان معیار چاقی) (۶)، موش‌های چاق وارد مطالعه شدند. در ادامه موش‌های نر چاق به دو گروه مساوی کنترل ( $n = 10$ ) و تجربی ( $n = 10$ ) تقسیم شدند.

اندوتلیال را تحریک می‌کند. نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهد. از فرآیند آپوپتوزیس (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) سلول‌های اندوتلیال جلوگیری نموده و اتساع رگ‌های خونی را تنظیم می‌کند (۲۲).

عامل نوروتروفیک مشتق از عصب (NDNF)، یک پروتئین ترشحی گلیکوزیله شده با دومین فیبرونکتین نوع سه می‌باشد که نخست مشخص گردید در مغز و نخاع موش‌های مایس بیان می‌شود و در مهاجرت و رشد نرونی هیپوکمپ مایس‌ها نقش کمکی دارد (۱۰). همچنین، این پروتئین در بازسازی سلول‌های عصبی و ترمیم نورون‌ها پس از بیماری‌های دژنراتیو عصبی تأثیرگذار می‌باشد (۱۰). در رابطه با بیان این پروتئین از بافت‌هایی مانند عضله اسکلتی و عضله قلبی، مطالعات محدودی وجود دارد.

اوهاشی و همکاران (۲۰۱۴) در مقاله مروری خود گزارش کردند که پروتئین FSTL-1 و NDNF به عنوان مایوکاین می‌توانند در عضله اسکلتی بیان شوند و با اثرات دژنراتیو بیماری قلب و عروق مقابله کنند. عملکرد NDNF در سیستم قلب و عروق با مطالعات پاتولوژیک قلبی مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات نشان داده‌اند که در مدل‌های هایپوکسی و ایسکمی میزان بیان این پروتئین در محیط قلبی و سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌یابد (۱۶). NDNF به عنوان یک تعدیل‌کننده درون‌زا، موجب بهبود عملکرد سلول‌های اندوتلیال می‌شود و باعث ایجاد رگ‌زایی مجدد از طریق سازوکارهای وابسته به نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیال (eNOS) می‌گردد که آن هم ناشی از شرایط ایسکمیک است (۱۶).

در شرایط پاتولوژیک نقش حفاظت قلبی مقادیر NDNF بر تحریک مسیرهای رگ‌زایی (VEGF) و نیز همبستگی

مقادیر VEGF از کیت E0659Ra (با حساسیت g/L ۵/۰۱) و مقادیر NDNF از کیت R1641Ra (با حساسیت ۹/۸۶ ng/L) استفاده شد. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون  $t$  مستقل و در سطح معناداری  $p < ۰/۰۵$  استفاده شد. محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد.

### نتایج

در جدول ۱ مقادیر VEGF گروه‌های کنترل و تجربی پس از شش هفته مداخله تمرین مقاومتی مورد مقایسه قرار گرفته است. همانطور که در جدول ۱ ملاحظه می‌گردد، بین مقادیر VEGF گروه‌های کنترل و تجربی پس از شش هفته مداخله تمرین مقاومتی تفاوت معناداری مشاهده می‌شود. بطوری که شش هفته تمرین مقاومتی منجر به افزایش مقادیر VEGF در گروه تجربی به میزان ۷/۶ درصد نسبت به گروه کنترل شد که این میزان افزایش معنادار می‌باشد ( $p = ۰/۰۰۰۱$ ). در جدول ۲ مقادیر NDNF گروه‌های کنترل و تجربی پس از شش هفته مداخله تمرین مقاومتی مورد مقایسه قرار گرفته است. همانطور که در جدول ۲ ملاحظه می‌گردد، بین مقادیر NDNF گروه‌های کنترل و تجربی پس از شش هفته مداخله تمرین مقاومتی تفاوت معناداری مشاهده می‌شود. بطوری که شش هفته تمرین مقاومتی منجر به کاهش مقادیر NDNF در گروه تجربی به میزان ۷۷/۲ درصد نسبت به گروه کنترل شد که این میزان کاهش معنادار می‌باشد ( $p = ۰/۰۰۰۱$ ).

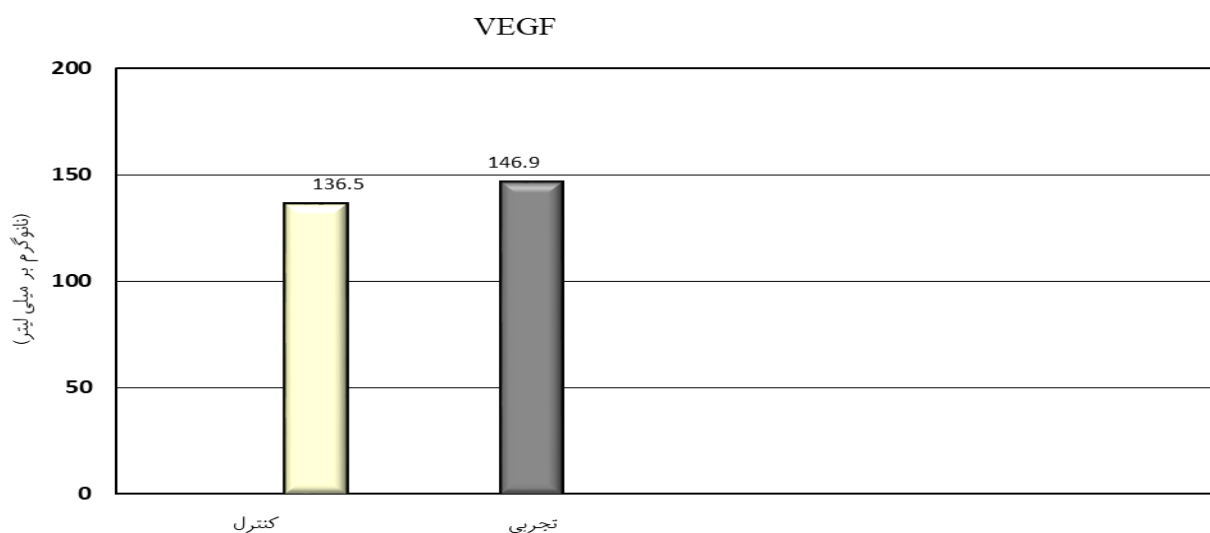
گروه تجربی به مدت شش هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه شامل یک نوبت ۱۰ تکراری با تناوب استراحتی ۹۰ ثانیه‌ای، بالارفتن از نردبان تمرینات مقاومتی به ارتفاع یک متر و شیب ۸۵ درجه همراه با وزنه متصل به قاعده دم (با توجه به حداکثر ظرفیت حمل وزنه هر رت) در برنامه تمرینات مقاومتی شرکت می‌کردند. در انتهای هر هفته تمرین (جلسه سوم)، با وزنه تعیین شده قبلی انجام می‌گردید و در ۴-۳ تکرار بعدی با اضافه کردن وزنه‌های ۳۰ گرمی حداکثر ظرفیت حمل وزنه موش‌ها اندازه‌گیری شده و اصل اضافه بار اعمال می‌گردید (۱۳). در طی این دوره گروه کنترل با رعایت شرایط نگهداری ذکر شده، تا زمان ارزیابی متغیرهای پژوهش به روند عادی زندگی خود ادامه می‌دادند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها کشته شده و نمونه برداری از بافت قلب انجام گردید. در کلیه مراحل تحقیق اصول بیانیه هلسینکی و نظرات کمیته اخلاق رعایت می‌شد. بیهوشی موش‌ها با تزریق سه واحد محلول کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) انجام شد و سپس بافت قلب خارج گردید. مقادیر VEGF و NDNF در بافت قلب با استفاده از روش الایزا ارزیابی گردید. بدین منظور ابتدا عضله قلبی در محلول بافر، هموژنیزه شده و سپس به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت  $a = ۳۰۰۰$  سانتریفیوژ شد. محلول به دست آمده برای سنجش متغیرهای تحقیق با استفاده از روش الایزا مورد استفاده قرار می‌گرفت. برای سنجش

جدول ۱. مقایسه مقادیر VEGF گروه های کنترل و تجربی پس از شش هفته تمرین مقاومتی

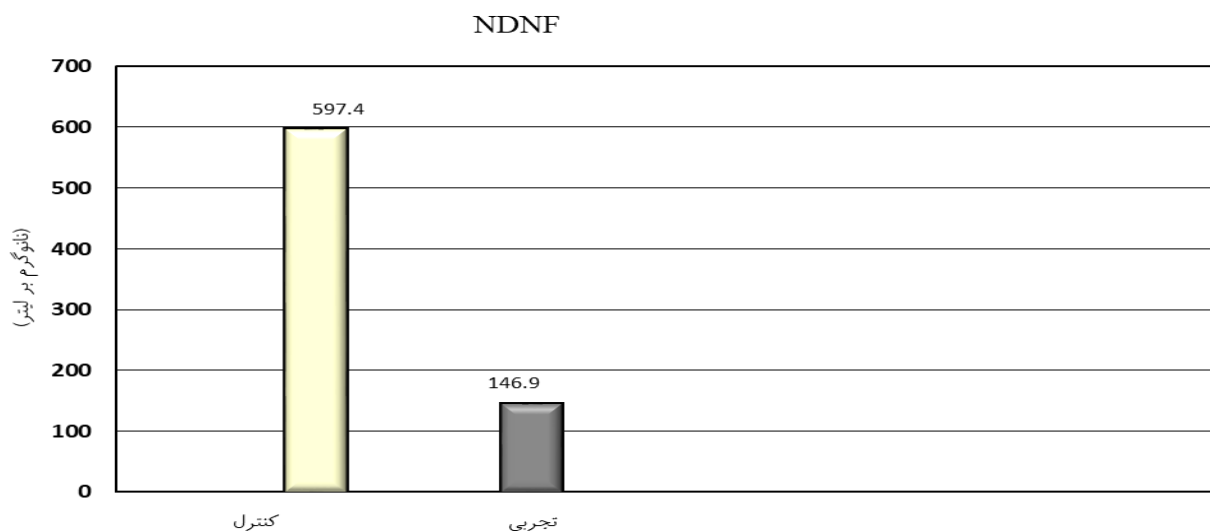
منغیر	گروه	میانگین و انحراف معیار	اختلاف میانگین ها	df	t	P
VEGF (ng/ml)	کنترل	$136.5 \pm 4.6$	-۱۰/۳۹	۱۸	-۶/۱۱	۰/۰۰۰۱
	تجربی	$146.9 \pm 2.8$				

جدول ۲. مقایسه مقادیر NDNF گروه های کنترل و تجربی پس از شش هفته تمرین مقاومتی

منغیر	گروه	میانگین و انحراف معیار	اختلاف میانگین ها	df	t	P
NDNF (ng/l)	کنترل	$597.4 \pm 40.4$	۴۶۱/۶	۱۸	۳۱/۷۸۵	۰/۰۰۰۱
	تجربی	$146.9 \pm 21.7$				



نمودار ۱- مقایسه میانگین مقادیر VEGF در گروه های کنترل و تجربی



نمودار ۲- مقایسه میانگین مقادیر NDNF در گروه های کنترل و تجربی

## بحث

(۳، ۲۱) که به دنبال آن فعال شدن HIF-1 $\alpha$  مهار می‌شود و یک حلقه‌ی بازخوردی منفی در آبشار VEGF- HIF-1 $\alpha$  ایجاد می‌گردد. این وضعیت بیان‌کننده آن است که کاهش عوامل آنژیوژنیک مرتبط با تحریک استرس اکسیداتیو بزرگ تر به واسطه چاقی، به کاهش NO در دسترس یا تحریک بیان نیتریک اکساید سنتتاز منجر می‌شود (۱۴).

نشان داده شده که VEGF در قلب طبیعی و سالم بیان می‌شود و آنژیوژنز را در هر دو شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی میانجی‌گری می‌نماید (۴). فقدان VEGF و ایزوفرم‌های آن در شرایط چاقی، منجر به اختلال آنژیوژنز، کاهش پرفیوژن عضله قلبی و ایسکمی می‌شود (۲۷). از آنجا که سلول‌های اندوتلیال پیوسته در معرض فشار مکانیکی ناشی از انقباض عضلانی هستند و تنش وارد شده بر اندوتلیال یکی از عوامل آزادسازی VEGF می‌باشد، احتمالاً انقباض‌های عضلانی ناشی از تمرین مقاومتی سبب بهبود و افزایش معنی‌دار مقادیر VEGF در بافت قلب می‌شوند. همچنین تمرین ورزشی نقش مفیدی در کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی در افراد چاق دارد (۱۱).

یافته دیگر این مطالعه، کاهش معنادار NDNF به دنبال شش هفته تمرین مقاومتی در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل بود. همراستا با یافته‌های این پژوهش، طلوعی آذر و همکاران (۲۰۱۷) کاهش مقادیر NDNF در رت‌های نر سالم را به دنبال تمرینات استقامتی گزارش کردند (۲۳).

نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهد که NDNF به عنوان یک تعدیل‌کننده درون‌زا عمل می‌کند که عملکرد سلول‌های اندوتلیال را بهبود می‌بخشد و موجب ایجاد

یافته‌های این مطالعه نشان داد به دنبال شش هفته تمرین مقاومتی، مقادیر VEGF در رت‌های نر چاق افزایش معناداری داشت. در همین راستا تانگ و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند فعالیت‌های ورزشی بر عوامل رشدی تأثیر دارند، بطوری که در هر دو مدل انسانی و حیوانی، افزایش VEGF به دنبال تمرینات ورزشی استقامتی مشاهده شده است. با این حال، شدت، مدت و نوع فعالیت ورزشی می‌تواند در میزان این تغییرات مؤثر باشد. بنابراین می‌توان گفت چاقی یکی از عواملی است که منجر به کاهش مقادیر VEGF می‌گردد و فعالیت ورزشی مقاومتی می‌تواند در بهبود این شرایط اثرگذار باشد. با در نظر گرفتن نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه می‌توان نتیجه گرفت؛ VEGF به عنوان یک عامل کلیدی در ایجاد سازگاری‌های آنژیوژنزی به دنبال فعالیت‌های ورزشی مطرح می‌باشد (۲۲).

عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، به همراه نیتریک اکساید (NO) از جمله مهمترین تحریک‌کننده‌های فرآیند رگ‌زایی هستند. VEGF به همراه NO سبب گشاد شدن رگ‌ها و ممانعت از انباشت پلاکت هالکوسیت‌ها در دیواره اندوتلیالی می‌شوند (۲۵). VEGF، تمایز و تکثیر سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند. نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهد. از فرآیند آپوپتوزیس (مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول) سلول‌های اندوتلیال جلوگیری نموده و اتساع رگ‌های خونی را تنظیم می‌کند (۴). عملکرد متقابلی بین VEGF و NO وجود دارد. چاقی با مهار eNOS و افزایش استرس اکسیداتیو به نوعی منجر به اختلال در تولید NO در سلول‌های اندوتلیال و باعث تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS) به ویژه سوپراکسید آنیون می‌گردد

### نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر به نظر می‌رسد شش هفته تمرین مقاومتی با شدت متوسط می‌تواند با افزایش قابل توجه در مقادیر عوامل محافظتی مانند VEGF و تغییرات مثبت در سایر عوامل اثرگذار در پدیده آنژیوژنز آثار سودمندی در پیشگیری از بروز بیماری‌های قلبی ناشی از چاقی، به دنبال داشته باشد. با این حال، به منظور درک بهتری از این پدیده و نقش فعالیت‌های ورزشی مختلف با ویژگی‌های شدت، مدت و طول دوره‌های مختلف بر عوامل مرتبط با این پدیده، نیاز به مطالعات بیشتر و گسترده‌تر می‌باشد.

### منابع

- 1- Bobik A. 2005. The structural Basis of hypertwension vascular remodelling, rare faction and angiogenesis /arteriogenesis. *Journal of Hypertension*, 23:1473-1475.
- 2- Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C. 2012. A PGC1-[agr]-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382):463-468.
- 3- Ceriello A., Quagliari L., D'Amico M., Di Filippo C., Marfella R., Nappo F. 2002. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes*; 51(4):1076-1082.
- 4- Erekat N.S., Al-Jarrah M.D., Al Khatib A.J. 2014. Treadmill exercise training improves vascular endothelial growth Factor expression in the cardiac muscle of type I diabetic rats. *Cardiology Research*, 5(1):23.
- 5- Felmeden D., Blann A., Lip G. 2003. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease. *European Heart Journal*, 24(7):586-603.
- 6- Habibi Maleki A., Tofighi A., Ghaderi Pakdel F., Tolouei Azar J. 2020. The Effect

رگ‌زایی مجدد از طریق مکانیسم های وابسته به eNOS می‌گردد که آن هم ناشی از شرایط ایسکمیک است (۱۶). NDNF در سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به ایسکمی دچار تنظیم افزایشی می‌گردد. در مطالعات پاتولوژیکی، تغییرات NDNF و اثرات مثبت آن بر فرآیندهای رگ‌زایی مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه حاضر، تغییرات قابل ملاحظه‌ای در مقایر NDNF در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. NDNF در احیای عملکرد سلول‌های عصبی مؤثر است (۱۰).

در سایر مطالعات نیز بیان شده است که القای محیط ایسکمیک در بافت عضلانی باعث بهبود عملکرد سلول‌های اندوتلیال می‌گردد (۱۰).

مطالعه جوکی و همکاران (۲۰۱۵) نیز نشان داد پروتئین NDNF در شرایط ایسکمی دچار تنظیم افزایشی می‌گردد. این محققان بیان کردند که درمان سلول‌های قلبی با پروتئین NDNF منجر به کاهش فرآیند آپوپتوز در سلول‌های قلبی شدند که در شرایط ایسکمی قرار داشتند (۸).

ماتوس و همکاران (۲۰۰۹) نیز افزایش آزادسازی پروتئین NDNF از عضله اسکلتی در پاسخ به فعالیت ورزشی را گزارش کردند (۱۵).

NDNF به عنوان یک عامل پیش‌رگ‌زایی ناشی از هایپوکسی عمل می‌کند که شکل‌گیری شبکه سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند. این موضوع بواسطه فعال-سازی مسیر پیام‌رسانی Akt/eNOS انجام می‌گردد (۱۷). علاوه بر این، افزایش در میزان آزادسازی NDNF از عضلات فعال در پاسخ به فعالیت ورزشی می‌تواند سبب افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب از طریق AMPK شود (۱۵).

- factors of angiogenesis, induced by progressive resistance training in diabetic rats. *Iranian journal of Diabetes and Metabolism*, 14(1):1-8.
- 14- Marfella R., Esposito K., Nappo F., Siniscalchi M., Sasso F.C., Portoghese M. 2004. Expression of angiogenic factors during acute coronary syndromes in human type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(9):2383-2391.
- 15- Matthews V.B., Astrom M.B., Chan M.H.S., Bruce C.R., Krabbe K.S., Prelovsek O. 2009. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 52:1409-1418
- 16- Ohashi K., Enomoto T., Joki Y., Shibata R., Ogura Y., Kataoka Y. 2014. Neuron-derived neurotrophic factor functions as a novel modulator that enhances endothelial cell function and revascularization processes. *Journal of Biological Chemistry*, 289(20):14132-14144.
- 17- Ouchi N., Ohashi K., Shibata R., Murohara T. 2016. Protective roles of adipocytokines and myokines in cardiovascular disease. *Circulation Journal*, 80:2073-2080.
- 18- Rahmani J., Kord-Varkaneh H., Hekmatdoost A. 2019. Body mass index and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *Obesity Reviews*, 20(9):1312-1320
- 19- Shirvani H., Arabzadeh E. 2018. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1 $\alpha$ . *Eating and Weight Disorders*, 25(1):17-24.
- 20- Silva J.A., Santana E.T., Manchini M.T., Antonio E.L., Bocalini D.S., Krieger J.E., of 12 Weeks of High Intensity Interval Training and High Intensity Continuous Training on VEGF, PEDF and PAI-1 Levels of Visceral and Subcutaneous Adipose Tissues in Rats fed with High Fat Diet. *Sport Physiology and Management Investigations*, 12(1):101-120.
- 7- Hanahan D., Weinberg R.A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144:646-674
- 8- Joki Y., Ohashi K., Yuasa D., Shibata R., Kataoka Y., Kambara T., Ouchi N. 2015. Neuron-derived neurotrophic factor ameliorates adverse cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. *Circulation: Heart Failure*, 8(2): 342-351.
- 9- Kivimaki M., Kuosma E., Ferrie J.E., Luukkonen R., Nyberg S.T., Alfredsson L. 2017. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health*, 2:e277-85.
- 10- Kuang X.L., Zhao X.M., Xu H.F., Shi Y.Y., Deng J.B., Sun G.T. 2010. Spatio-temporal expression of a novel neuron-derived neurotrophic factor (NDNF) in mouse brains during development. *BMC Neuroscience*, 11(1):137-142.
- 11- Li S., Culver B., Ren J. 2003. Benefit and risk of exercise on myocardial function in diabetes. *Pharmacological Research*; 48(2):127-132
- 12- Lucas Cecin de D.S., Mateus B.S., Otávio Cortes A., Veloso V.B., Reis Abdalla D. 2020. Influence of Exercise or Physical Activity in the Angiogenesis Process: Integrative Review. *Online Journal of Cardiology Research and Reports*, 3(5):1-9
- 13- Mahrou M., Gaeni A.A., Javidi M., Chobbineh S. 2014. Change in stimulating



the ageing vasculature. *Nature Reviews Cardiology*, 15:555-565

25- Way K.L., Hackett D.A., Baker M.K., Johnson N.A. 2016. The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes and Metabolism Journal*, 40(4):253-271.

26- Wood R.E., Sanderson B.E., Askew C.D., Walker P.J., Green S., Stewart I.B. 2006. Effect of training on the response of plasma vascularendothelial growth factor to exercise in patients with peripheralarterial disease. *Clinical Sciences* (London), 111:401-409.

27- Yoon Y.S., Uchida S., Masuo O., Cejna M., Park J.S., Gwon H.C. 2005. Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy: restoration of microvascular homeostasis and recovery of cardiac function in diabetic cardiomyopathy after replenishment of local vascular endothelial growth factor. *Circulation*, 111(16):2073-2085

Tucci P.J., Serra A.J. 2014. Exercise training can prevent cardiac hypertrophy induced by sympathetic hyperactivity with modulation of kallikrein-kinin pathway and angiogenesis. *PLoS One*, 9:e91017.

21- Tahergorabi Z., Khazaei M. 2012. Imbalance of angiogenesis in diabetic complications: the mechanisms. *International Journal of Preventive Medicine*; 3(12):827.

22- Tang K., Xia F.C., Wagner P.D., Breen E.C. 2010. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. *Respiratory Physiology and Neurobiology*; 170(1):16-22.

23- Tolouei Azar J., Ravasi A., Soori R., Akbarnejad A., Hemati Nafar M. 2017. The effect of 8 weeks aerobic training on angiogenesis (VEGF) and angiostatic (ES) factors in sedentary women. *Stud Med Sci*; 27(12):1032-1040.

24- Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T., Wren J.D., Giles C.B., Griffin C.T., Murfee W.L., Pacher P., Csiszar A. 2018. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in

## **Effect of Six Weeks of Resistance Training on Vascular Endothelial Growth Factor and Neuron Derived Neurotrophic Factor of Heart Tissue in Obese Male Rats**

**Neda Ghasemi<sup>1</sup>, Mania Roozbayani<sup>1\*</sup>, Hossein Shirvani<sup>2</sup>**

1- Department of Physical Education and Sports Sciences, Borujard Branch, Islamic Azad University, Borujard, Iran

2-Exercise Physiology Research Center, LifeStyle Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### **Abstract**

The phenomenon of angiogenesis in pathophysiological conditions such as obesity and physiological conditions such as exercise have different effects on the body. The aim of this investigation was to study the effect of six weeks of resistance training on Vascular endothelial growth factor and Neuron Derived Neurotrophic Factor in obese male rats. In an experimental study, 20 male wistar rats aged five weeks and weight approximately 120 to 160 grams, were divided into two equal groups, control and experimental, based on weight homogenization. The experimental group performed a training protocol for six weeks, three sessions per week, and each session includes one set of 10 repetitions with a 90-second rest interval, including of climbing a resistance training ladder at a height of one meter and an incline of 85 degrees with a weight attached to the base of the tail (with Paying attention to the maximum weight carrying capacity of each rat. 48 hours after the last training session, the rats were sacrificed and blood was taken from the heart. The values of VEGF and NDNF in the heart tissue were evaluated with ELISA method. In order to examine the changes of between groups, the independent t-test was used at a significance level of  $p < 0.05$ . The results indicated that six weeks of resistance training led to a significant increase in VEGF values ( $p=0.0001$ ) and a significant decrease in NDNF values ( $p=0.0001$ ) in experimental group in comparison to the control group. Base on the findings of this study, it seems that resistance training can have positive effects on preventing the risk of cardiovascular diseases caused by obesity, by increasing some protective factors and reducing angiogenesis inhibitory factors.

**Keywords:** Angiogenesis, Vascular endothelial growth factor, Neuron derived neurotrophic factor, Obesity, Resistance training.