مقایسه تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی به همراه مصرف مکمل کوئرستین بر سطح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) بافت قلب در رت‌های نر نژاد ویستار

مجید کاشف[a]، فاطمه بهادری[b*]، فرشته شهیدی[c]

[a] استاد دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران
[b] دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی تغذیه، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران
[c] دانشیار دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۱۲/۰۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۷/۱۰

چکیده

مقدمه: فعالیت ورزشی از طریق کاهش عوامل خطرزای سلامتی، نقش مؤثری در سلامت جسمی و روانی دارد. هدف از پژوهش حاضر، مقایسه تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی به همراه مکمل کوئرستین بر VEGF بافت قلب در رت‌ها بود.

مواد و روش‌ها: ۳۵ سر رت ۱۰ – ۸ هفته‌ای به صورت تصادفی به ۷ گروه هوازی، مقاومتی، هوازی + مکمل، مقاومتی + مکمل، مکمل، شم و کنترل تقسیم شدند. پس از دو هفته آشناسازی با محیط و یادگیری تمرین گروه‌های تمرینی برای ۸ هفته طبق پروتکل به تمرین پرداختند. گروه‌هایی که باید مکمل دریافت می‌کردند، مکمل کوئرستین را به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته بصورت تزریق صفاقی دریافت کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله تمرین، با استفاده از گاز CO_2 بیهوش و کشته شدند. سپس نمونه‌گیری از قلب آنها انجام شد. برای اندازه‌گیری غلظت VEGF از روش الایزا استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح $P \leq ۰/۰۵$ با استفاده از SPSS 22 استفاده شد.

یافته‌ها: یافته‌های تحقیق نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی و هوازی به همراه مکمل کوئرستین، باعث افزایش معنی‌دار غلظت VEGF قلب رت‌ها، نسبت به گروه کنترل می‌شود ($P \leq ۰/۰۵$)، ولی در گروه مکمل سطح VEGF در بافت قلب نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت ($P= ۰/۱۴۸$).

نتیجه‌گیری: به طور کلی، مصرف کوئرستین سبب مهار آنژیوژنز می‌شود ولی در گروه مکمل + هوازی این اتفاق رخ نداد ($P= ۰/۰۱۱$) یعنی فعالیت هوازی بر اثرات مهاری کوئرستین بر آنژیوژنز غلبه کرده است.

واژه‌های کلیدی: *تمرین ورزشی، رت، عامل رشدی اندوتلیالی عروق (VEGF)، قلب، کوئرستین*

* نویسنده مسئول مکاتبات email: fbahadori27@gmail.com

مقدمه

بیماری‌های قلبی- عروقی یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در اکثر دنیا به خصوص کشورهای توسعه یافته به شمار می‌آید (Azizi *et al*., 2001). از آنجایی‌که فعالیت ورزشی از طریق کاهش یا تعدیل عوامل خطرزای سلامتی، نقش مؤثری در سلامت جسمی و روانی دارد همواره مدنظر متخصصان است (Taheri *et al*., 2010). به دنبال تمرینات ورزشی، تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی عمده‌ای در جهت برطرف کردن شرایط استرسی ناشی از فعالیت ورزشی و بهبود در عملکرد قلبی و عروقی رخ می‌دهد، یکی از مهم‌ترین سازگاری‌های حاصله در سطح عضله اسکلتی و قلبی، افزایش چگالی مویرگی یا آنژیوژنز است (Gavin *et al*., 2007). رگ‌زایی فرآیندی است که عملکرد اندوتلیوم را به سوی تولید عروق خونی جدید یا شاخه زدن به عروق خونی قلبی سوق می‌دهد (Bobik, 2005). یکی از مهم‌ترین تنظیم کننده فرآیند رگ‌زایی، VEGF (فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی) است که تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند و نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد، از آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) سلول‌های اندوتلیال جلوگیری کرده و اتساع رگ‌های خونی را تنظیم می‌کند. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که محرک‌های مختلفی مانند کم خونی موضعی، گونه‌های فعال اکسیژن [Ros[1]] شدت و مدت فعالیت بدنی موجب افزایش مویرگ‌زایی می‌شوند (Tang *et al*., 2010; Paczek *et al*., 2006) VEGF یک میتوژن مخصوص برای سلول‌های اندوتلیال است که بین ۳۵ تا ۴۵ کیلو دالتون وزن دارد و موجب پاسخ رگزایی از طریق گیرنده‌های تیروزین کینازی می‌شود (Roskoski, 2008). بررسی‌های انسانی نشانگر این بود که تزریق داخل عضلانی میوکارد یا تزریق شریانی VEGF به طور بارزی عروق جانبی را در بیماران با سندروم ایسکمی افزایش می‌دهد (Werner *et al*., 2001). لذا امروزه VEGF درمانی به عنوان یک درمان جدید در بیماران با انسداد عروق کرونر یا عروق محیطی پیشنهاد و استفاده می‌شود. فعالیت‌های استقامتی و مقاومتی از طریق افزایش بیان فاکتوهای رگ‌زایی مانند VEGF و NO محرک فرآیند رگ‌زایی هستند و نوع تمرینات ورزشی از نظر شدت و مدت تمرین و مدت دوره بازیافت پس از ورزش، از عوامل اثر گذار بر این ارتباط است (Nourshahi *et al*., 2017). همچنین مطالعات مختلف نیز نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی شدید باعث افزایش تولید ROS می‌شود. گرچه ROS در مقادیر بالا سبب آسیب‌های ساختاری و مرگ سلولی می‌شود، ولی نشان داده شده است که در مقادیر کم تا متوسط برای تندرستی و داشتن نقش‌های مختلف نظارتی در سلول ضروری هستند که به عنوان عامل مهم در بهبود فرآیند آنژیوژنز شناخته شده‌اند. مطالعات زیادی در تأیید این فرضیه که ROS مشتق از NADPH اکسیداز نقش مهمی در بیان VEGF و آنژیوزنز در داخل بدن و شرایط آزمایشگاهی دارد، انجام شده است، نشان داده شده است که ROS منجر به تکثیر و مهاجرت سلول‌های آندوتلیال می‌شود (Ushio-Fukai & Yoshimasa, 2008) . همچنین وجود عدم تعادل بین مولکول‌های اکسیدان و آنتی اکسیدان بدن و وجود استرس‌های اکسیداتیو، می‌تواند منجر به اثرات مضر در ارگانیسم، بروز بیماری‌هایی مانند قلبی- عروقی، چاقی، سرطان و آسیب‌های حاد ریه شود. بنابراین مصرف مواد حاوی آنتی اکسیدان‌ها امری ضروری است زیرا اثراتROS توسط مجموعه‌ای از مولکول‌های آنتی اکسیدان خنثی می‌شود (Gordaliza, 2007).

کوئرستین (Quercetin) یک محصول پلی فنلی و یکی از مشتقات گیاهی با فرمول شیمیایی C15H10O7 و نام آیوپاک یکی از مهم‌ترین ترکیبات خانواده فلاونوئیدها به شمار می‌رود، زیرا بیشترین خاصیت آنتی اکسیدانی را در میان سایر فلاونوئیدها دارد و حتی در مقایسه با ویتامین ث نیز حدود شش برابر قوی‌تر است (Arts *et al*., 2004). کوئرستین به عنوان مهمترین فلاونوئید در مواد غذایی (مخصوصاً پیاز، چای، زغال اخته و کلم بروکلی) به فراوانی یافت می‌شود (Goktepe & Gunay, 2014) و مهمترین خاصیت آن خاصیت آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی آن است که منجر به خواص مفید مانند خاصیت آنتی ویروسی، ضد باکتریایی و ضد سرطانی آن می‌شود. همچنین کوئرستین دارای اثرات سودمندی در سرکوب تکثیر سلول، حفاظت از اکسیداسیون لیپیدها و جلوگیری از تجمع پلاکتی می‌باشد.

[1] Reactive Oxygen Species

اثر مهم دیگر کوئرستین سرعت بخشیدن به سوخت و ساز بدن است (Urso & Clarkson, 2003). کوئرستین با اثرات آنتی اکسیدانی خود به سلامت عروق کمک می‌کند و از این طریق باعث افزایش انتقال خون اکسیژن و مواد مغذی به ماهیچه‌ها مفاصل و بافت‌های درگیر حین ورزش می‌شود. تشکیل مویرگ جدید و در نهایت افزایش چگالی مویرگی یکی از مهمترین تغییراتی است که در طی فعالیت ورزشی روی می‌دهد و این امر در نهایت منجر به انتقال بهتر و بیشتر اکسیژن به تار عضلانی می‌گردد (Nourshahi *et al*., 2017).

مطالعه مرادی و همکاران نشان داد که کوئرستین باعث کاهش پروتئین‌های pSTAT3،pERK1/2 و pAKT مسیرهای سیگنالی داخلی می‌شود، همچنین آنها نتیجه گرفتند که کوئرستین می‌تواند از طریق کاهش رگ‌زایی به عنوان یک ماده‌ی درمانی سودمند در درمان سرطان مورد توجه قرار گیرد (Moradi *et al*., 2015).

همچنین در پژوهشی که توسط (Ryshypal *et al*., 2012) انجام شد، نشان داد که آنتی اکسیدان‌ها باعث مهار آنژیوژنز در مسیرهای مربوط به پروتئین کیناز C و گیرنده‌های VEGF می‌شود، بنابراین تعادل در مصرف مکمل آنتی اکسیدان بسیار ضروری است پس می‌توان عنوان کرد با انجام فعالیت ورزشی به دلیل تولید ROS نیاز به مصرف مواد آنتی اکسیدان افزایش می‌یابد. اما از طرفی مصرف این مواد فرآیند آنژیوژنز را مهار می‌کند. پژوهش حاضر به دنبال پاسخگویی به این سؤالات است که آیا مصرف کوئرستین به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی به تنهایی در فرآیند رگ‌زایی چنین نقش مخربی دارد؟ و در صورتی که همراه با فعالیت ورزشی باشد آیا باز هم فرآیند آنژیوژنز را مهار می‌کند؟ دیگر اینکه بین تمرین هوازی و مقاومتی کدامیک تأثیر بیشتری بر آنژیوژنز دارد؟

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر در یک طرح ۷ گروهی با پس آزمون انجام شد. در این تحقیق سعی شد تا تمامی متغیرهای تحقیق کنترل شود. این متغیرها شامل آب و غذای یکسان (پلت)، دما و رطوبت نگهداری یکسان ۴± ۲۲درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴± ۵۵ ٪ چرخه تاریکی و روشنایی یکسان (۱۲:۱۲، ۸ صبح تا ۸ شب)، جنسیت و وضعیت سلامتی یکسان (همگی نر و سالم)، زمان تمرین یکسان (بعد از ظهر ساعت ۱۸–۱۵) و نیز محل نگهداری یکسان (قفس‌های پلی کربناتی در حیوان خانه دانشکده علوم ورزشی دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی) بودند. بدین منظور تعداد ۳۵ سر رت نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰± ۲۱۹/۶۶ و میانگین سنی ۱۰ هفته از دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران خریداری شد. بعد از خریداری و انتقال به حیوان خانه دانشکده به مدت یک هفته در آزمایشگاه برای سازگاری با محیط قرار گرفتند و سپس به طور تصادفی در ۷ گروه به صورت ۴ گروه تجربی (تمرین هوازی، تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل، تمرین مقاومتی و تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل) و ۳ گروه مکمل، شم، و کنترل ۵ سری تقسیم شدند، پروتکل‌های تمرین شامل دو مرحله بود که مرحله اول سازگاری با محیط تمرین یا آشناسازی با تمرین که به مدت دو هفته صورت گرفت و مرحله دوم تمرین اصلی که به مدت ۸ هفته انجام شد. رت‌های گروه هوازی روی تردمیل برای آشنا شدن با تردمیل بعد از یک هفته سازگاری با محیط نگهداری، در هفته دوم به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۸ تا۱۰ متر در دقیقه و برای ۳ روز تمرین کردند. برای تعیین میزان حداکثر سرعت بیشینه هنگام اکسیژن مصرفی بیشینه، از آزمون فزاینده استاندارد بیدفورد و همکاران (Bedford, 1979). که به وسیله‌ی کارول گویز لیندرو و همکاران (Leandro, 2007) برای رت‌های نژاد ویستار استانداردسازی شده است، استفاده شد. آزمون فزاینده به این صورت بود که رت‌ها هر یک به طور جداگانه بر روی تردمیل با سرعت ۵ متر در دقیقه شروع به دویدن می‌کردند و هر ۳ دقیقه سرعت تردمیل ۵ متر در دقیقه افزایش می‌یافت. آزمون تا لحظه رسیدن رت‌ها به واماندگی ادامه می‌یافت. سرعت نهایی هر رت به عنوان سرعت بیشینه در زمان رسیدن به اکسیژن مصرفی بیشینه جهت محاسبه شدت‌های تمرینی هر رت استفاده شد. از رت‌ها هر دو هفته یکبار آزمون فزاینده وامانده ساز گرفته می‌شد و شدت تمرین با توجه به مقادیر جدید حداکثر سرعت در اکسیژن مصرفی بیشینه تعیین می‌شد. پروتکل تمرین اصلی برای رت‌های گروه هوازی روی تردمیل به این صورت بود که در شروع هفته سوم رت‌ها برای مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ روز و هر روز ۶۰ دقیقه به تمرین

می‌پرداختند. در ابتدا رت‌ها به مدت ۵ دقیقه با ۴۰ تا۵۰ درصد سرعت بیشینه به گرم کردن می‌پرداختند. سپس با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه درهفته اول، ۶۵ درصد سرعت بیشینه در هفته دوم و ۷۰ درصد سرعت بیشینه در هفته سوم تا هشتم به تمرین تداومی خود ادامه می‌دادند. در پایان نیز رت‌ها سرد کردن را در شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه به مدت ۵ دقیقه انجام می‌دادند (Bedford, 1979).

رت‌های گروه تمرین مقاومتی نیز برای آشنا شدن با محیط تمرین و نردبان بعد از یک هفته سازگاری با محیط نگهداری ، در هفته دوم برای ۴ روز و به مدت ۴۵ دقیقه بدون وزنه بالا رفتن از نردبان را انجام دادند. از هفته سوم به بعد پروتکل اصلی تمرین مقاومتی که شامل بالا رفتن از نردبانی به طول ۱ متر و شیب ۸۵ درصد به مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ روز با ۸ تکرار و فاصله استراحتی ۲ دقیقه بین تکرارها بود، انجام شد. برای اجرای پروتکل تمرینی، وزنه در داخل یک کیسه پارچه‌ای که با چسب به دو سوم انتهای پروگزیمال دم رت بسته شده بود، قرار می‌گرفت و در صورت نیاز از لمس آن برای تحریک رت استفاده می‌شد. در روز اول، در اولین تکرار هر رت وزنه‌ای معادل ۵۰ درصد وزن خود را حمل می‌کرد، در تکرار دوم ۷۵ درصد وزن خود، در تکرار سوم ۹۰ درصد وزن خود، در تکرار چهارم ۱۰۰ درصد وزن خود و از تکرار پنجم تا هشتم در صورت موفقیت در مراحل قبل، در هر تکرار ۳۵ گرم به وزنه قبلی اضافه می‌شد. اگر یکی از رت‌ها قبل از تکرار هشتم به واماندگی می‌رسید ، ۷۰ درصد آخرین وزنه را تا تکرار هشتم ادامه می‌داد.

آخرین وزنه حمل شده در روز قبل به عنوان حداکثر وزنه روز قبل، شروع به تمرین می‌کرد و در تکرارهای دوم، سوم، و چهارم به ترتیب با ۷۰،۹۰،۱۰۰ درصد حداکثر وزنه روز قبل تمرین را ادامه می‌داد و در صورت موفقیت برای تکرارهای پنجم تا هشتم در تکرار ۳۵ گرم به وزنه اضافه می‌کرد (Lee *et al*., 2004). رت‌های گروه شم به دو گروه شامل، شم مقاومتی و شم تردمیل تقسیم شدند. شم‌های مقاومتی به مدت ۵ دقیقه، بدون هیچ وزنه‌ای در پایین نردبان قرار می‌گرفتند و آزاد بودند. شم‌های نوارگردان به مدت ۵ دقیقه در تردمیل خاموش برای درک استرس دستگاه در آن قرار می‌گرفتند. در ابتدا و انتهای ۸ هفته تمامی رت‌ها وزن کشی شدند. برای اثبات کفایت تمرین و تأثیر آن، متغیرهای تثبیت کننده شامل: حداکثر وزنه بالا برده شده توسط رت و سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی در ابتدا و انتهای ۸ هفته به ترتیب برای گروه‌های تمرین مقاومتی و هوازی اندازه گیری شد. رت‌های گروه مکمل به مقدار ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مکمل کوئرستین به صورت تزریق صفاقی برای ۳ بار در هفته و به مدت ۸ هفته تزریق صورت گرفت. همچنین گروه‌های تجربی مقاومتی همراه با مکمل و هوازی همراه با مکمل نیز مقدار ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین به صورت تزریق صفاقی برای ۳ بار در هفته بعد از تمرین به مدت ۸ هفته انجام گرفت. گروه کنترل بدون هیچ تمرین و تزریق مکمل ۸ هفته را پشت سر گذاشتند. ۳۶ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین رت‌ها برای تشریح به آزمایشگاه هیستوژنوتک پاسارگاد منتقل شدند تا برای ۱۲ ساعت در آنجا قرار بگیرند تا استرس ناشی از جابجایی بر عوامل مد نظر اثر نگذارد. همچنین به مدت ۱۲ ساعت قبل از تشریح همگی رت‌ها در ناشتایی کامل قرار گرفتند و فقط آب برای آنها گذاشته شد. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، برای از بین رفتن پاسخ آخرین جلسه تمرین رت‌ها نمونه گیری شدند. به این صورت که ابتدا هر حیوان با استفاده از گاز CO_2 در محفظه مخصوص بیهوشی، بیهوش و پس از خون‌گیری از قلب، قفسه‌ی سینه‌ی آنها شکافته و قلب خارج گردید. قلب‌های جدا شده بلافاصله وارد کرایوتیوب می‌شدند و سریعاً داخل تانک ازت قرار می‌گرفتند. در این تحقیق سعی شد که تمامی رت‌ها با حداقل درد و آزار بیهوش و کشته شوند. بافت‌های منجمد شده برای اندازه‌گیری عوامل موردنظر به فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شدند. برای اندازه‌گیری غلظت VEGF بافت قلب از روش سنجش ایمنی آنزیم‌دار (ELISA) با تکنیک الایزای ساندویچی استفاده شد.

در ابتدا سنجش نمونه‌ها با استفاده از بافر مخصوص و پروتئاز اینهیبیتور کوبیده و لیز شدند. قبل از اندازه‌گیری کیت‌های الایزا به مدت ۳۰ دقیقه در دمای طبیعی اتاق قرار گرفتند. پس از آن، اندازه‌گیری برای عامل VEGF به طور همزمان با آماده سازی استانداردهای الایزا و نمونه‌ها در داخل میکروپلیت‌ها آغاز شد. آماده سازی استانداردها به این صورت بود که ابتدا ۱۰۰ میکرولیتر از استاندارد

(Standard) با ۱۰۰ میکرولیتر از محلول رقیق کننده (Standard diluent)، رقیق می‌شد. این رقیق سازی در مجموع ۵ بار انجام می‌شد و سپس استاندارد نهایی به اندازه ۵۰ میکرولیتر در میکروپلیت قرار می‌گرفت. نمونه‌های اصلی به میزان ۴۰ میکرولیتر به همراه ۱۰ میکرولیتر (VEGF-Ab) آنتی‌بادی VEGF (مجموعاً ۵۰ میکرولیتر) برای میکروپلیت VEGF سپس ۵۰ میکرولیتر از Streptavidin-HRP به همه میکروپلیت‌ها اضافه می‌شد و برای انجام واکنش به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار می‌گرفت. برای جلوگیری از تبخیر محلول از برچسب مخصوص میکروپلیت استفاده شد. پس از گذشت ۶۰ دقیقه برچسب‌ها کنده شد و میکروپلیت‌ها با استفاده از Wash buffer solution، ۵ مرتبه شسته شدند. پس از شست و شوی، میکروپلیت‌ها کاملاً خشک شدند. پس از اطمینان کامل از خشک بودن میکروپلیت‌ها، ۵۰ میکرولیتر Chromogen solution A و ۵۰ میکرو لیتر Chromogen solution B در میکروپلیت‌ها ریخته شد و برای مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای توسعه رنگی در انکوباتور قرار گرفت؛ در این مرحله نیز از برچسب مخصوص میکروپلیت استفاده شد. این مرحله برای جلوگیری از تأثیر نور بر میکروپلیت‌ها، در تاریکی انجام شد. پس از گذشت ۱۰ دقیقه به میزان ۵۰ میکرو لیتر از Stop solution برای توقف واکنش‌ها به میکروپلیت‌ها اضافه شد؛ سپس برای مشخص شدن مقدار جذب نور (OD) میکروپلیت‌ها در دستگاه الایزا ریدر قرار گرفتند و مقدار آنها مشخص شد. نهایتاً برای محاسبه غلظت عوامل از نمودار استاندارد هریک از عوامل استفاده شد. برای سنجش VEGF از Rat VEGF ELISA Kit, Zellbio GmbH (Germany), cat.No:ZB-10656 S- R9648 استفاده شد.

- **تجزیه و تحلیل آماری**

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها و برای تعیین اختلاف معنادار سطح VEGF از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه استفاده گردید. برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی در سطح $P\leq$ ۰/۰۵ استفاده شد و برای سهولت در انجام عملیات آماری از نرم افزار Spss نسخه ۲۲ استفاده شد.

یافته‌ها

برای مشخص شدن توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون کلموگروف اسمیرنوف استفاده شد و داده‌های شاخص لی دارای توزیع طبیعی بود ($P \geq$ ۰/۰۵). نتایج آزمون تی استیودنت زوجی که برای مشخص شدن تفاوت درون گروهی متغیرهای تثبیت کننده برای گروه‌های تمرین پس از هشت هفته تمرین به دست آمده است، نشان دهنده‌ی تأثیر هر دو نوع تمرین بر متغیرهای تثبیت کننده و کفایت تمرین است؛ به طوری که تمرین در دو گروه مقاومتی و هوازی باعث بهبود معنی‌دار شاخص لی، یک تکرار بیشینه و سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی رت‌ها شده است (۰/۰۵ $\geq$ P). شاخص لی بعنوان شاخصی از ترکیب بدنی، یک تکرار بیشینه بعنوان شاخصی از توان بی‌هوازی و سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی بعنوان شاخصی از توان هوازی رت‌ها بکار می‌روند. در پیش آزمون میانگین شاخص لی ۳۴۶/۵۳ گرم بر میلی‌متر بوده و پس از هشت هفته تمرین در پس آزمون به ۳۱۱/۵۴۷ گرم بر میلی‌متر کاهش یافته است. در پیش آزمون میانگین یک تکرار بیشینه برای گروه تمرین مقاومتی ۲۲۵/۹۳۸ گرم بوده است و پس از هشت هفته تمرین در پس آزمون به ۴۰۵ گرم افزایش یافته است. در پیش آزمون میانگین سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی برای گروه هوازی ۱۶/۸۷۵ متر در دقیقه بوده است و پس از هشت هفته تمرین در پس آزمون به ۲۸/۴۳۸ متر در دقیقه افزایش یافته است. نتایج در جدول ۱ نمایش داده شده است.

نمودار ۱ تفاوت معنی دار غلظت VEGF قلب در گروه‌های تحقیق را پس از هشت هفته تمرین نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود میانگین VEGF گروه هوازی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار یافته است (P= ۰/۰۰۰) ، که نشان می‌دهد تمرین هوازی تأثیر زیادی داشته است، همچنین میانگین VEGF گروه هوازی + مکمل نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشته (P= ۰/۰۱۱) و میانگین VEGF گروه مقاومتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشته (P= ۰/۰۱۵). علت افزایش میزان VEGF در گروه مکمل ممکن است به دلیل التهاب ناشی از تزریق مکمل باشد.

نتایج نشان داد که بین گروه هوازی و کنترل، تفاوت معنی‌دار وجود دارد (P= ۰/۰۰۰) یعنی تمرین هوازی سبب

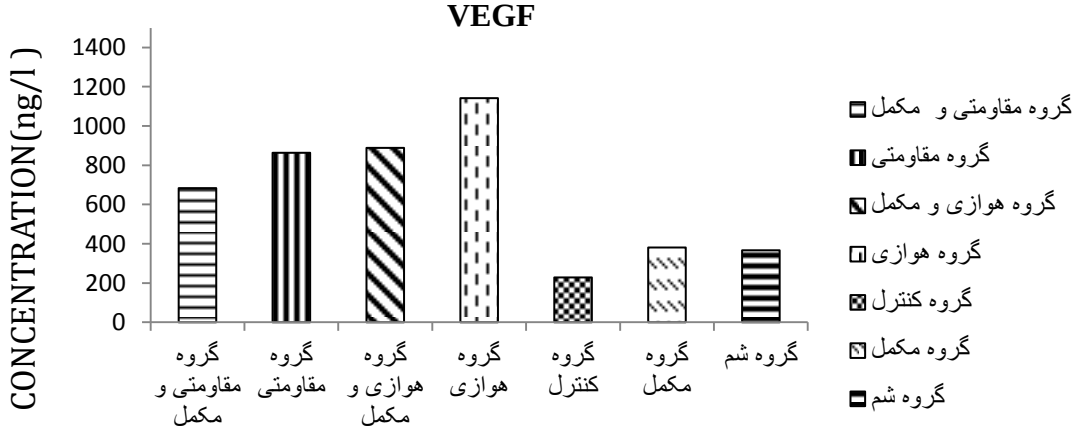
افزایش معنی‌دار VEGF می‌شود. بین گروه مکمل و کنترل ، تفاوت معنی‌دار نیست، یعنی کوئرستین احتمالاً باعث مهار آنژیوژنز می‌شود. بین گروه هوازی + مکمل و کنترل، تفاوت معنی‌دار وجود دارد (P= ۰/۹۷۲). یعنی تمرین هوازی به همراه مکمل باعث افزایش آنژیوژنز می‌شود، پس تمرین هوازی بر اثر مهاری آنتی‌اکسیدان غلبه دارد. بین گروه مقاومتی و کنترل، تفاوت معنی‌دار وجود دارد، یعنی تمرین مقاومتی سبب افزایش VEGF می‌شود.

بین گروه مقاومتی+ مکمل و کنترل، تفاوت معنی‌دار نیست (P= ۰/۱۵۴). یعنی مکمل کوئرستین سبب مهار VEGF شده و تمرین مقاومتی نتوانسته اثر مهاری آنتی‌اکسیدان را از بین ببرد. همچنین بین گروه شَم و کنترل، تفاوت معنی‌دار نیست، یعنی ایجاد استرس تمرین تأثیری بر میزان VEGF ندارد. و در نهایت بین گروه هوازی و مکمل، تفاوت معنی‌دار است (P= ۰/۰۰۲). به این معنی که تمرین هوازی سبب افزایش آنژیوژنز و در مقابل مصرف آنتی اکسیدان به تنهایی احتمالاً سبب مهار آنژیوژنز می‌شود، نتایج در جدول شماره ۲ ذکر شده است.

جدول ۱ - میانگین و انحراف معیار متغیرهای تثبیت کننده در ابتدا و انتهای هشت هفته

متغیر تثبیت کننده	پیش آزمون M± SD	پس آزمون M± SD
یک تکرار بیشینه برای گروه مقاومتی (gr) *	۲۲۵/۹۳ ± ۲۰/۱۳	۴۰۵/۶۲ ± ۲۱/۶۹
یک تکرار بیشینه برای گروه مقاومتی+ مکمل (gr) *	۲۲۳ ± ۳۴/۰۹	۳۹۷/۳۷ ± ۲۸/۸۸
سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی برای گروه هوازی (m/min) *	۱۶/۸۷ ± ۱/۷۶	۲۸/۴۳ ± ۲/۵۸
سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی برای گروه هوازی+ مکمل (m/min) *	۱۸/۱۲۵ ± ۲/۵۸	۳۰ ± ۰/۰۰۰
شاخص لی برای گروه مقاومتی+ مکمل (g/mm) *	۳۴۳/۴۳ ± ۶/۹۸	۳۱۳/۵۲ ± ۳/۷۶
شاخص لی برای گروه مقاومتی (g/mm) *	۳۴۹/۲۰ ± ۷/۳۴	۳۱۱/۶۲ ± ۳/۶۲
شاخص لی برای گروه هوازی+ مکمل (g/mm) *	۳۵۲/۵۷ ± ۷/۶۱	۳۰۳/۱۶ ± ۱/۵۶
شاخص لی برای گروه هوازی (g/mm) *	۳۴۳/۹۳ ± ۴/۱۸	۳۰۳/۹۱ ± ۳/۵۷
شاخص لی برای گروه کنترل (g/mm)	۳۴۴/۸۰ ± ۵/۵۷	۳۳۵/۹۰ ± ۱/۶۵
شاخص لی برای گروه مکمل (g/mm)	۳۴۳/۲۲ ± ۵/۹۷	۳۳۰/۲۹ ± ۳/۹۶
شاخص لی برای گروه شم (g/mm)	۳۴۶/۶۰ ± ۱۰/۰۶	۳۳۰/۷۰ ± ۰/۳۷
شاخص لی کلی (g/mm)	۳۴۶/۵۳ ± ۶/۹۵	۳۱۱/۵۴ ± ۶/۶۷

* با توجه به نتایج یک تکرار بیشینه، سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی افزایش و شاخص لی رت‌ها در پس آزمون کاهش معنی‌داری یافته است.



نمودار ۱ - میانگین VEGF

جدول ۲- آزمون تعقیبی توکی برای تعیین تفاوت در گروه‌ها برای متغیر VEGF بافت قلب (ng / l)

	هوازی	هوازی+ مکمل	مقاومتی	مقاومتی+ مکمل	مکمل	شم	کنترل
هوازی		۲۵۳/۳۵۰۵۶	۲۷۸/۳۵۲۲۶	۴۵۸/۳۶۴۵۰	۷۶۰/۸۸۵۰۷*	۷۷۵/۰۵۲۷۰**	۹۱۳/۳۹۵۴۴***
هوازی+مکمل	۰/۷۶۱		۲۵/۰۰۱۷۰	۲۰۵/۰۱۳۹۴	۵۰۷/۵۳۴۵۱	۵۲۱/۷۰۲۴	۶۶۰/۰۴۴۸۸*
مقاومتی	۰/۶۷۶	۱/۰۰۰		۱۸۰/۰۱۲۲۴	۴۸۲/۵۳۲۸۱	۴۹۶/۷۰۰۴۴	۶۳۵/۰۴۳۱۸*
مقاومتی+مکمل	۰/۱۴۸	۰/۸۹۳	۰/۹۳۹		۳۰۲/۵۲۰۵۷	۳۱۶/۶۸۸۲۰	۴۵۵/۰۳۰۹۴
مکمل	۰/۰۰۲	۰/۰۸۳	۰/۱۱۲	۰/۵۸۹		۱۴/۱۶۷۶۳	۱۵۲/۵۱۰۳۷
شم	۰/۰۰۲	۰/۰۷۰	۰/۰۹۵	۰/۵۳۸	۱/۰۰۰		۱۳۸/۳۴۲۷۴
کنترل	۰/۰۰۰	۰/۰۱۱	۰/۰۱۵	۰/۱۵۴	۰/۹۷۲	۰/۹۸۳	

* در سطح P ≤۰/۰۵ دارای اختلاف معنی‌دار است.

** در سطح P ≤۰/۰۱ دارای اختلاف معنی‌دار است.

*** در سطح P ≤۰/۰۰۱ دارای اختلاف معنی‌دار است.

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که هر دو تمرین هوازی و مقاومتی و تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل کوئرستین باعث افزایش معنی‌دار VEGF بافت قلب در رت‌های نر می‌شوند. که این یافته با نتایج مطالعات انجام شده توسط Soori و همکاران (2018)، که نشان دادند تمرین استقامتی منجر به افزایش معنی‌دار VEGF در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل شد و تمرینات استقامتی موجب افزایش VEGF بافت قلبی شد، همسو می‌باشد. همچنین با نتایج مطالعه Erekat و همکاران (۲۰۱۷) که به بررسی تأثیر تمرینات مقاومتی بر بیان سطح VEGF عضلات قلبی رت‌های صحرایی پرداختند و دریافتند که تمرینات ورزشی به طور معنی‌داری باعث افزایش سطح VEGF در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل می‌گردد، همسو است. و نیز با نتایج تحقیق Tiago و همکاران (۲۰۱۵) که تأثیر تمرین هوازی بر افزایش آنژیونژ را روی بافت قلب بررسی کردند همسو می‌باشد.

همچنین تحقیق حاضر با تحقیق Uysal و همکاران (2014) که تأثیرات فعالیت ورزشی را بر سطحVEGF در رت‌های نوجوان بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که سطح VEGF در هر دو گروه نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار می‌یابد همسو بود. نتایج تحقیق حاضر با تحقیق Nourshahi و همکاران (2017) که تأثیر ۸ هفته تمرین سرعتی متناوب بر میزان VEGF بافت عضله اسکلتی موش‌های صحرایی سالمند را بررسی کردند و نشان دادند که در اثر اجرای این نوع تمرین، میزان پروتئین VEGF در عضلات EDL و نعلی حیوانات تحت تمرین در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت، همسو می‌باشد. در ادامه نتایج تحقیق حاضر با تحقیق Vali Zadeh و همکاران (2018) که به بررسی اثر تمرین استقامتی بر بیان ژن VEGF در بافت قلب رت‌های نر ویستار پرداختند و نشان دادند که تمرین استقامتی باعث افزایش بیان ژن VEGF قلب شد که نشان دهنده‌ی مؤثر بودن تمرین استقامتی در مقایسه با بی تحرکی بر بهبود آنژیوژنز قلب دیابتی نوع دوم می‌باشد، همسو است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مقادیر VEGF درنتیجه سازگاری با فعالیت ورزشی هوازی افزایش می‌یابد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی هوازی به‌منظور توسعه شبکه مویرگی تعادل بین عوامل آنژیوژنیکی و آنژیوستاتیکی را به سمت فاکتورهای آنژیوژنیکی تغییر می‌دهد. مجاری خونی و مویرگ‌ها با مهیا کردن اکسیژن و مواد غذایی برای بافت‌های متابولیکی و زدودن ضایعات سوخت و سازی از این بافت‌ها نقش حیاتی در عملکرد و سلامتی دارند. نتایج همچنین نشان داد که در اثر سازگاری با تمرین هوازی، تنظیم افزایشی VEGF اتفاق افتاده است که یکی از مهم‌ترین و قویترین محرک‌هایی است که رگ‌زایی در بافت قلب را موجب می‌شود. بنابراین تمرین هوازی به عنوان یک درمان غیردارویی نقشی مؤثر در پیشگیری از بیماری قلبی را ایفا می‌کند. در پژوهش حاضر از هشت هفته تمرین هوازی استفاده شده بود، علاوه بر مدت فعالیت بدنی، عوامل مختلف دیگری در افزایش غلظت VEGF دخیل‌اند. مجموعه‌ای از محرک‌های مکانیکی، متابولیکی،

هورمونی، میزان و شدت فعالیت بدنی از عوامل مهمی هستند که بر میزان VEGF تأثیر می‌گذارند. نتایج همچنین نشان داد که تمرین مقاومتی سبب افزایش معنی‌دار VEGF می‌شود، می‌توان گفت که VEGF عامل مهمی در فرآیند رشد است که نقش‌های متنوعی را در فرآیند آنژیوژنز ایفا می‌کند، و اینکه این فاکتور نقش مهم و ضروری در حفظ سیستم عروقی و غیرعروقی پس از تولد دارد، بنابراین به نظر می‌رسد که افزایش VEGF ناشی از تمرینات مقاومتی عامل مهمی در پیدایش و توسعه‌ی آنژیوژنز و افزایش سلول‌های بافت قلب است، که این خود با تأثیر مثبت بر فرآیندهای تنظیمی آنژیوژنیکی موجب پیشگیری از بیماری قلبی می‌شود. نیروهای مکانیکی در تحریک VEGF و تغییر شکل شبکه عروق نقش دارند. چنانچه اگر در عروق جریان خون کم باشد سرانجام سلولهای اندوتلیال به دلیل آپوپتوز از بین خواهند رفت. سلول‌های آندوتلیال پیوسته در معرض فشار مکانیکی ناشی از انقباض عضلانی‌اند و تنش وارده بر آندوتلیال یکی از عوامل آزادسازی VEGF می‌باشد. تحقیقات نشان داده است VEGF عضلاتی که در معرض اضافه‌بار، انقباض و هایپرمیا هستند افزایش می‌یابد. از آنجا که در زمان انجام فعالیت ورزشی مقاومتی سلولهای آندوتلیال تحت کشش قرار می‌گیرند سرعت رها سازی VEGF افزایش می‌یابد. همچنین ، نشان داده شده است در زمان فعالیت ورزشی جریان خون عضلات فعال حدود ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می‌یابد که این افزایش ناگهانی باعث ایجاد تنش برشی در عروق می‌شود. مشخص گردیده است فشارهای مکانیکی تولیدی ناشی از عضلات باعث تحریک آزاد سازی NO و افزایش eNOS می‌شود و متعاقب آن تحقیقات زیادی نشان داده‌اند که NO در فعال‌سازی مسیر سیگنالی VEGF نقش کلیدی ایفا می‌کند . همچنین، این احتمال وجود دارد که کشش سلول‌های اندوتلیال باعث تجزیه غشای پایه و ماتریکس برون سلولی شده و شرایط لازم رگزایی را تسهیل کند (Mahrou *et al*., 2014).

نتایج نشان داد که مکمل کوئرستین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان سبب مهار VEGF می‌شود، که با پژوهش‌های انجام شده در این زمینه می‌توان به پژوهش Jian Ming و همکاران (۲۰۰۹) و Rishikal و همکاران (۲۰۱۲) اشاره کرد که کاهش ۵۰ درصدی فعالیت VEGFR2 را در سلول‌های HUVEC و FCS که در مجاورت آنتی اکسیدان قرار داشتند، گزارش کردند و نشان دادند که مجاورت آنتی اکسیدان در سلول‌های اندوتلیال کشت شده باعث مهار VEGF و گیرنده‌های آن می‌شود.

Nourshahi و همکاران (۲۰۱۷) به بررسی و مطالعه‌ی تأثیر یک دوره مکمل‌دهی آنتی‌اکسیدان بر پاسخ VEGF و اندوستاتین بافت عضلات اندام عقبی بعد از یک جلسه فعالیت وامانده ساز در موش‌های صحرایی مسن پرداختند و به این نتیجه رسیدند که در گروه آنتی اکسیدان سطح VEGF در تار کند انقباض کاهش و سطح اندوستاتین افزایش یافت. دلیل احتمالی مهار VEGF توسط آنتی اکسیدان در این پژوهش شامل:

۱- آنتی‌اکسیدان‌ها از طریق مهار مسیر (Protein Kinase c) PKC و MAPK (Mitogen activated protein Kinase) منجر به تغییر در تنظیم و بیان VEGF و VEGFR-2 می‌شوند زیرا بیان و فسفوریلاسیون MAPK به عنوان یک عامل کلیدی بسیار مهم در مهاجرت و تکثیر سلول‌های آندوتلیال است. در حالی‌که مجاورت سلول‌های آندوتلیال با کوئرستین منجر به مهار VEGF وابسته به فسفوریلاسیون MAPK می‌شود. ۲- فسفوریلاسیون Stat3 همانند Jak2 و Src کیناز (دو کیناز مهمی که منجر به فسفوریلاسیون Stat3 می‌شوند) به طور معناداری در اثر مجاورت با کوئرستین کاهش می‌یابد که کاهش بیان Stat3 منجر به مهار بیان VEGF می‌شود. در نهایت اینکه آنتی‌اکسیدان‌ها نقش بسیار مهمی در مهار فرایند آنیژیوژنز و مسیرهای مربوط به VEGFR-2 و VEGF ایفا می‌کنند. مکانیزم‌های مختلفی برای مهار فرآیند آنژیوژنز توسط آنتی اکسیدان‌ها پیشنهاد شده است از جمله اینکه آنتی‌اکسیدان‌ها منجر به مهار بیان و فسفوریلاسیون ERK، MAPK، AKT، P_{38} ، jun n (terminal kinase) JNK و تولید NO بعنوان یک فاکتور مهم در افزایش و بیان VEGF در سلول‌های آندوتلیال را کاهش داده و منجر به مهار فرآیند آنژیژنز می‌شوند. همچنین فعالیت MMP – 2MMP – 9 توسط آنتی اکسیدان‌ها مهار می‌شود. این آنتی اکسیدان‌ها از طریق فسفوریلاسیون MAPKP44 و MAPKP42 موجب مهار کیناز گیرنده سلولی (که به عنوان یک فاکتور مهم در مهاجرت و تکثیر

سلول‌های آندوتلیال است) می‌شوند (Nourshahi *et al.*, 2017).

نتایج نشان داد که تمرین هوازی همراه با مکمل سبب افزایش معنی‌دار VEGF می‌شود، با توجه به اینکه مکمل کوئرستین سبب مهار VEGF می‌شود در این فرضیه همراه شدن تمرین هوازی همراه با مکمل باعث غلبه‌ی فاکتورهای آنژیوژنیکی بر آنتی آنژیوژنیک شده و بر اثرات مهاری آنتی اکسیدانی کوئرستین غلبه کرده است و منجر به افزایش فرآیند آنژیوژنز شده است. و کوئرستین و ورزش احتمالاً به عنوان یک نقش بیش جبرانی در جلوگیری از کاهش VEGF می‌باشد. این یافته با نتایج مطالعه‌ی نورشاهی و همکاران مطابقت دارد. آنها نیز به نقش مؤثر همراهی فعالیت ورزشی با مکمل آنتی اکسیدان در جلوگیری از مهار آنژیوژنز اشاره کرده‌اند (Nourshahi *et al.*, 2017).

مکانیزم احتمالی در افزایش VEGF در پژوهش حاضر را می‌توان ناشی از افزایش در سطوح تنظیم کننده‌ی گیرنده‌ی پروتئین VEGF یعنی KDR و flt-1 mRNA در سلول‌های اندوتلیال دانست که افزایش در بیان ژنی KDR و flt-1 مسئول افزایش VEGF ناشی از تمرین ورزشی است، همچنین افزایش در میزان ماتریکس متالوپروتئازها منجر به تخریب غشای پایه و افزایش فاکتورهای منجر به رگ‌زایی از جمله VEGF می‌شود. پژوهش‌های مختلفی نشان دادند فعالیت ورزشی باعث تولید ROS می‌شود. همچنین گزارش شده است که ROS یک عامل مهم در فعال سازی VEGFR2 می‌باشد که از طریق اتصال به NADH اکسیداز باعث بیان مهم‌ترین فاکتور آنژیوژنز یعنی VEGF و اتصال آن به گیرنده‌ی خود یعنی VEGFR2 ناشی از ROS از طریق مسیر PI3K/AKT صورت می‌گیرد. از طرفی اختلال در اتصال VEGF به گیرنده خود به دلیل تولید بیش از حد ROS رخ می‌دهد با توجه به اینکه افزایش بیش از حد سطوح ROS و مکمل آنتی اکسیدان عروقی شدن بافت را کاهش می‌دهد. بنابراین احتمالا افزایش VEGFدر گروه مکمل ورزش هوازی را اینگونه می‌توان توجیه کرد که مکانیزم‌های افزایش VEGF ناشی از فعالیت ورزشی توانسته بر پاسخ مهاری آنتی اکسیدانی کوئرستین غلبه کند (Nourshahi *et al.*, 2017). نتایج نشان داد که تمرین مقاومتی همراه با مکمل سبب تغییر معنی‌دار نسبت به گروه کنترل در VEGF بافت قلب نشد، از آنجا که در فرضیه ۲ تمرین مقاومتی سبب افزایش معنی‌دار VEGF نسبت به گروه کنترل شد ولی در اینجا ترکیب همزمان تمرین مقاومتی و مکمل سبب تغییر معنی‌دار VEGF نشده نشان می‌دهد که تمرین مقاومتی نتوانسته بر اثر مهاری کوئرستین بر آنژیوژنز غلبه کند. که دلیل آن ممکن است مربوط به شدت و مدت پروتکل تمرین مقاومتی پژوهش حاضر باشد. از آنجا که بیشتر مطالعات نقش بارز تمرینات استقامتی را برافزایش فرآیند رگزایی برجسته کرده‌اند احتمال داده می‌شود که تمرینات استقامتی به علت ایجاد تغییرات بیشتر در دستگاه گردش خون محیطی و فعال‌سازی مسیرهای وابسته به کشش و فشارهای مکانیکی عروق نسبت به تمرینات مقاومتی در فرآیند رگزایی مؤثرتر باشد (Mahrou *et al.*, 2014).

نتیجه‌گیری

یافته‌های حاصل از این تحقیق نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی به همراه مکمل کوئرستین باعث افزایش معنی‌دار VEGF بافت قلب رت‌ها می‌شود. همچنین دیگر یافته‌های تحقیق در خصوص مقایسه روش‌های تمرین به لحاظ اثر، نشان از برتری تمرین هوازی نسبت به تمرین مقاومتی داشت، به طوری که هشت هفته تمرین هوازی بیشتر از تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار VEGF در بافت قلب رت‌های نر نژاد ویستار شد. از آنجا که بین گروه مکمل و کنترل در میزان VEGF اختلاف معناداری وجود ندارد و با توجه به یافته‌های علمی که ثابت می‌کند آنتی اکسیدان‌ها سبب مهار آنژیوژنز می‌شوند، احتمالاً در تحقیق حاضر هم همین نتیجه حاصل گردیده چرا که همراهی مکمل کوئرستین با تمرین مقاومتی سبب گشته که بین گروه مقاومتی + مکمل و کنترل تفاوت معنی‌داری ایجاد نشود. اما بین تمرین هوازی + مکمل و کنترل تفاوت معنی‌دار است، پس نشان می‌دهد تمرین هوازی توانسته بر اثر مهاری کوئرستین بر آنژیوژنز غلبه کند، اما تمرین مقاومتی نتوانسته است.

منابع

Arts, M., Sebastiaan, J., Voss, H. P., Haenen, G. & Bast, A. (2004). A new approach to assess the total antioxidant capacity using the TEAC assay. Food Chemistry, 88(4), 567-570.

Azizi, F., Saadat, N., Salehi, P. & Emami, H.

(2001). The relationship between glucose intolerance and blood pressure, body mass index and waist to hip ratio in Tehran urban population (Tehran Lipid and Glucose Study). Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism, 3(4), 256-247 [In Persian].

Bedford, T.G. (1979). Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. Journal of Applied Physiology, 47(6), 1278-1283.

Bobik, A. (2005). The structural Basis of hypertwnsion vascular remodelling, rare faction and angiogenesis /arteriogenesis. Journal of Hypertension, 23,1473–1475.

Erekat, N. S., Al-Jarrah, M. D. & Khatib, A. J. (2017). Treadmill exercise training improves vascular growth factor expression in the cardiac muscle of TypeI diabetic rats. Cardiol.

Gavin, T., Drew, J., Kubik, C., Pofahl, W. & Hickner, R. (2007). Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. Acta Physiology, (2)191, 46-139.

Goktepe, M. & Gunay, M. (2014). The effect of quercetin administration on exercise, Free Radical and Antioxidant Enzym Levels; 2 (5), 775–788.

Gordaliza, M. (2007). Natural products as leads to anticancer drugs. Clin Transl Oncol 9: 767-776.

Leandro, C. J. (2007). A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. Journal of Strength and Conditioning Research, 21(3), 751.

Lee, S. (2004). Viral expression of insulin- like growth factor-l enhances muscle, hypertrophy in resistance – training rats. Journal of Applied Physiology, 96(3), 1097-1104.

Mahrou, M., Gaeini, A., Chobbineh, S. & Javidi, M. (2014). Changes in simulating factors of angiogenesis, induced by progressive resistance training diabetic rats. Iranian journal of Diabetes and Metabolism, 14(1), 2-8 [In Persian].

Molla Hasanzadeh, F., Bijeh, N. & Moazami, M. (2017). The effect of eight weeks of aerobic exercise on angiogenesis and body composition in overweight women. Sport physiology, 8(29), 56-32 [In Persian].

Moradi, E., Heydarian, E., Gholami, M., Saffari, J., Mardani, G., Karimi, A. &Nourmohammadi, Z. (2015). Effect of Quercetin on Methotrexate-induced Hepatic and Renal Damages in Male Rats. Journal Mazandaran University Medical Science, 25 (127), 25-37 [In Persian].

Noorshahi, M., Emamian Rostami, M. & Khodagholi, F. (2017). The effect of 8 weeks of intermittent speed training on VEGF levels in skeletal muscle tissue of elderly rats. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services, 40 (2), 94-88 [In Persian].

Nourshahi, M., Farahmand, F. & Bigdeli, M. R. (2017). Effect of cinnamon-extract supplementation on VEGF and Endostatin level in hind leg muscle of aged rats after one session of exhaustive exercise. Iran Journal of Physiology Pharmacology., 1(3), 176-184 [In Persian].

Paczek, B., Bartlomiejczyk, I. & Przybylski, J. (2006). The serum levels of growth factors: PDGF, TGF-BET and VEGF are induced after strenuous physical exercise. Journal of Physiology Pharmacology, 191-197.

Roskoski, R. (2008). VEGF receptor protein–tyrosine kinases: Structure and regulation. Biochemical and Biophysical Research Communications, 3, 287–291.

Soori, R., Sharafi Dehrahm, F., Choobineh, S., Valipour Dehnou, V. (2018). Effect of endurance training on VEGF protein level in tissue of cardiac muscle in STZ-induced diabetic Wistar rats. Journal of Medical Sciences of Lorestan University (Yafteh), 20(3), 110-124 [In Persian].

Taheri Chadernshin, H., Noorshahi, M., Ranjbar, K. (2010). The response of vascular endothelial growth factor to exhausted submaximal exercise and its relationship with VO2max. Journal of Sport Biosciences, 7, 75-59 [In Persian].

Tang, K., Xia, F. C., WagneSr, P. D. & Breen, E.C. (2010). Exercise – induced VEGF transcriptional activitation in brain, lung and skeletal muscle. Respiratory Physiology & Neurobiology, 170, 16-22.

Tiago, F., Baraúna, V. G., Negrão, C. E., Phillips, M. I. & Oliveira, E. M. (2015). Aerobic exercise training, 80(3), 35-50.

Urso, M. L. & Clarkson, P. M. (2003). Oxidative stress, exercise and antioxidant supplementation. Toxicol, 189 (1-2), 41 - 54.

Ushio Fukai, M. & Yoshimasa, N. (2008). Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. Cancer Lett, 266, 37–52.

Uysal, N. (2015). Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats. Biotechnic & Histochemistry, 90 (1), 55-68.

Vali Zadeh, S., Motamedi, P., Karami, H. & Hamid, Rajabi. (2018). The Effects of Endurance Training on Gene Expression of VEGF and VEGFR2 of Cardiac Tissue in Type 2 Diabetic Male Wistar. Journal of Arak University of Medical Sciences, 21(6), 108-117 [In Persian].

Werner, G. S., Ferrari, M., Betge, S., Gastmann, O., Richartz, B. M. & Figulla, H. R. (2001). Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. Circulation, 104(23), 2784-2790.

Comparison of the Effect of Eight Weeks of Aerobic and Resistance Training with Quercetin Supplementation on Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Cardiac Tissue of Male Wistar Rats

M. Kashef [a], F. Bahadori [b *], F. Shahidi [c]

[a] Professor of Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran, Iran.

[b] MSc Student of Nutritional Physiology, Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran, Iran.

[c] Associate Professor of Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran, Iran.

Received: 22 February 2020 Accepted: 1 October 2020

Abstract

Introduction: Exercise has an effective role in physical and mental health by reducing the health risk factors.

Materials and Methods: The study aimed to compare the effect of eight weeks of aerobic and resistance training with quercetin supplementation on VEGF of cardiac tissue in rats. 35 Rats with an age average of 8-10 weeks were randomly divided into 7 groups (aerobic, resistance, aerobic + supplement, resistance + supplement, supplement, sham, and control). After two weeks of familiarity with the environment and learning the exercise, The Exercise groups practiced according to the protocol for 8 weeks. The groups that should have received supplements received quercetin supplement at the rate of 50 mg/kg three days a week for 8 weeks as a peritoneal injection. 48 hours after the last training intervention, rats were anesthetized and killed using CO2. The, samples were taken from the heart of rats. ELISA method was used to measure VEGF concentration. One-way ANOVA and Tukey Post Hoc test in $P \leq 0.05$ level by SPSS 22 was employed.

Results: The results showed that eight weeks of aerobic and resistance training and aerobic with quercetin significantly increased the VEGF concentration of rat heart compared to the control group ($P \leq 0.05$), while, there was no significant difference in the level of VEGF in heart tissue compared to the control group and supplement ($P=0.148$).

Conclusion: In general, quercetin consumption inhibited angiogenesis, while, it did not happen in the supplement + aerobic group ($P=0.011$), that means that aerobic has overcome the inhibitory effects of quercetin on angiogenesis.

Keywords: *Exercise, Quercetin, Rat, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).*

* Corresponding Author: fbahadori27@gmail.com