

Original Article

Comparison of the effect of different methods of aerobic exercise on the treadmill on the expression of angiogenesis genes in adipose tissue of ratsSaed Dastaan¹, Saeid Naghibi², Maryam Vatandoust^{2*}

1. School of Physical Education, Payame Noor University, Alborz, Iran

2. Department of exercise physiology, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran

Abstract

Background and Purpose: The expansion of fat tissue depends on its angiogenesis rate, and exercise activities affect various angiogenic factors in this tissue. With the expansion of fat tissue and adipogenesis, a dense and closed capillary network is formed in this tissue, which can suppress angiogenic factors. If there is a wide capillary network and angiogenic factors such as VEGF-A in this tissue, the expansion of fat tissue can be prevented. The aim of this study was to investigate and compare the effect of a variety of endurance exercises on the expression of angiogenic genes vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and thrombospondin-1 (TSP-1) in the subcutaneous fat tissue of rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 32 male Wistar rats aged eight weeks and weighing 237 ± 33 grams were randomly divided into four equal groups of control, high-intensity progressive continuous aerobic training (HIT), moderate-intensity continuous aerobic training (MIT) and, high-intensity interval aerobic training (HIIT). The treadmill training protocols consisted of eight weeks, so that the HIT training consisted of running at a speed of 20 m/min or at an intensity of 65% of the maximum oxygen consumption (VO₂max), with a gradually increasing slope for 30 minutes. MIT training consisted of running with an intensity of 65% VO₂max for 37 minutes, and HIIT training consisted of four high-intensity intervals with four minutes of running with an intensity of 90-100% VO₂max and four low-intensity intervals with a duration of three minutes with 50-60% VO₂max (28 minutes in total). Finally, 48 hours after the last training session, the subcutaneous fat tissue was isolated and the expression of VEGF-A and TSP-1 genes in the subcutaneous fat tissue was measured by RT-qPCR method. The resulting data were analyzed using a one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test, and the significance level was considered $P \leq 0.05$.

Results: The findings of the present study showed that all three exercise interventions significantly increased the expression of the VEGF-A gene in subcutaneous fat tissue; But only HIT training could significantly reduce the expression of TSP-1 in this tissue ($P < 0.05$). Also, the increase in VEGF-A expression was significantly higher after HIT training compared to HIIT ($P < 0.05$).

Conclusion: According to the findings of this study, high-intensity and progressive continuous aerobic training is probably the most desirable training method to increase angiogenesis in subcutaneous fat tissue. These types of exercises can be effective in reducing fat mass by improving blood supply to fat tissue.

Keywords: Exercise training, Angiogenesis, Adipose tissue, Thrombospondin-1

How to cite this article: Dastaan S, Naghibi S, Vatandoust M. Comparison of the effect of different methods of treadmill aerobic exercise on the expression of angiogenesis genes in adipose tissue of rats. *J Sport Exerc Physiol.* 2023; 16(3): 13-24.

*Corresponding Author's E-mail: Maryam.Vatandoust@pnu.ac.ir
<https://doi.org/10.48308/joeppa.2023.103748>

Received: 09/02/2023

Revised: 29/05/2023

Accepted: 18/06/2023



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

مقاله پژوهشی

مقایسه اثر روش‌های گوناگون تمرین هوازی روی نوار گردان بر بیان ژن‌های آنژیوژنزی بافت چربی موش‌های صحرائی

ساعد دستان^۱، سعید نقیبی^۲، مریم وطن دوست^{۱*}

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، البرز، ایران

۲. گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: گسترش بافت چربی به میزان آنژیوژنز آن بستگی دارد و فعالیت‌های ورزشی بر عوامل آنژیوژنیک گوناگون در این بافت تأثیرگذارند. با گسترش بافت چربی و آدیپوژنز، شبکه مویرگی متراکم و بسته در این بافت تشکیل می‌شود که می‌تواند عوامل آنژیوژنیک را سرکوب کند. در صورت وجود شبکه مویرگی گسترده و عوامل آنژیوژنیک مانند VEGF-A در این بافت، می‌توان از گسترش بافت چربی پیشگیری کرد. هدف از این تحقیق، بررسی و مقایسه اثر انواع تمرینات استقامتی بر بیان ژن‌های آنژیوژنیک عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGF-A) و ترومبوسپوندین-۱ (TSP-1) بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرائی بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۳۲ سر موش صحرائی نر ویستار با سن هشت هفته و وزن 237 ± 33 گرم به صورت تصادفی به چهار گروه مساوی کنترل، تمرین هوازی تداومی فزاینده با شدت بالا (HIT)، تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط (MIT) و تمرین هوازی تناوبی با شدت بالا (HIIT) تقسیم شدند. تمرینات روی نوار گردان شامل هشت هفته و پنج جلسه در هفته بود، به طوری که تمرین HIT شامل دویدن با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه یا با شدت ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه (VO_2max)، با شیب فزاینده تدریجی به مدت ۳۰ دقیقه بود. تمرین MIT شامل دویدن با شدت ۶۵ درصد VO_2max به مدت ۳۷ دقیقه بود و تمرین HIIT شامل چهار وهله تناوب شدید با زمان چهار دقیقه دویدن با شدت ۹۰ تا ۱۰۰ درصد VO_2max و چهار وهله تناوب کم شدت با زمان سه دقیقه با ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_2max (روی هم رفته ۲۸ دقیقه) بود. در نهایت، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بافت چربی زیرجلدی جدا و بیان ژن‌های VEGF-A و TSP-1 در بافت چربی زیرجلدی با روش RT-qPCR اندازه‌گیری شد. داده‌های حاصل با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل و سطح معناداری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج: یافته‌ها نشان داد که هر سه مداخله تمرینی موجب افزایش معنادار بیان ژن VEGF-A در بافت چربی زیرجلدی شد، ولی تنها تمرین HIT به طور معناداری بیان TSP-1 را در این بافت کاهش داد ($P < 0/05$). همچنین افزایش بیان VEGF-A در پی تمرین HIT در مقایسه با HIIT به طور معناداری بیشتر بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های این تحقیق، تمرین هوازی تداومی پرشدت و فزاینده، شاید مطلوب‌ترین روش تمرینی برای افزایش رگ‌زایی در بافت چربی زیرپوستی به شمار رود. این نوع تمرینات، با بهبود خون‌رسانی به بافت چربی می‌توانند در کاهش توده چربی مؤثر واقع شوند.

واژه‌های کلیدی: بافت چربی، ترومبوسپوندین-۱، تمرین ورزشی، رگ‌زایی

نحوه استناد به این مقاله: دستان س، نقیبی س، وطن دوست م. مقایسه اثر روش‌های گوناگون تمرین هوازی روی نوار گردان بر بیان ژن‌های آنژیوژنزی بافت چربی موش‌های صحرائی. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۲؛ ۱۶(۳): ۱۳-۲۴.

* رایانامه نویسنده مسئول: Maryam.Vatandost@pnu.ac.ir

مقدمه

می‌شود، در مهاجرت، تکثیر، تشکیل شبکه و نشست سلول‌های اندوتلیال نقش محوری دارد (۵). VEGF-A به‌عنوان یک عامل جذب‌کننده برای مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و عوامل تثبیت‌کننده رگ، به بستر نیاز دارد. این بستر مناسب جهت رگ‌زایی، توسط ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) ساخته می‌شود که VEGF-A در فعال‌سازی این پروتئین‌ها نیز مشارکت می‌کند (۶). مهارکننده‌های آنژیوژنز شامل دو گروه اصلی مهارکننده‌های مشتق از ماتریکس و مهارکننده‌های مشتق نشده از ماتریکس هستند. برای نمونه از گروه اول می‌توان به نمونه‌های معروف ترومبوسپوندین‌ها و اندوستاتین اشاره کرد. ترومبوسپوندین-۱ (TSP-1) یک مهارکننده معروف رگ‌زایی است (۷). TSP-1 عملکردهای مهمی در رگ‌زایی، التهاب و بازسازی بافت بازی می‌کند که فرایندهای زیستی اساسی در پیشرفت بسیاری از بیماری‌های قلبی-عروقی‌اند. بنابراین بیان‌های بی‌نظم آن در چنین شرایطی ممکن است اهمیت درمانی داشته باشند (۸). TSP-1 به‌عنوان تنظیم‌کننده حیاتی در آنژیوژنز از طریق اثر متقابل با VEGF شناخته شده است. TSP-1 موجب محدود کردن پیام‌رسانی وابسته به نیتریک اکساید (NO) و همچنین مستقل از NO می‌شود و در نتیجه VEGF را مهار می‌کند (۹). مهار پیام‌رسانی نیتریک اکساید و در نتیجه مهار مهاجرت سلول‌های اندوتلیال، از اعمال اصلی TSP-1 محسوب می‌شود (۱۰). با گسترش بافت چربی و آدیپوژنز، شبکه مویرگی متراکم و بسته در این بافت تشکیل می‌شود که می‌تواند عوامل آنژیوژنیک را سرکوب کند. در صورت وجود شبکه مویرگی گسترده و عوامل آنژیوژنیک مانند VEGF-A در این بافت، می‌توان از گسترش بافت چربی پیشگیری کرد (۱۱). افزون‌بر این، گردش خون عمومی، قابلیت‌های انتقال آدیپوکاین‌ها و سوخت را برای عملکرد مناسب بافت چربی فراهم می‌کند. گردش خون موضعی بافت چربی به‌شدت تحت تأثیر گسترش بافت چربی قرار می‌گیرد و با گسترش بافت چربی، زیرمجموعه‌ای از آدیپوکاین‌ها، می‌توانند موجب اختلال عملکرد اندوتلیال شوند. درحالی‌که آنژیوژنز برای مقابله با هایپوکسی ناشی از گسترش بافت ضروری به‌نظر می‌رسد (۱۲). شواهد بسیاری حاکی از آن است که فعالیت ورزشی فواید زیادی در بهبود سلامتی و پیشگیری از بیماری‌ها دارد و سازگاری‌های ایجادشده در پی انجام فعالیت ورزشی

توانایی بافت چربی برای رشد به مقدار زیادی به رشد عروقی بستگی دارد. آنژیوژنز مناسب برای هموستاز بافت چربی ضروری است. بنابراین با افزایش اندازه آدیپوسیت، اکسیژن پیش از اینکه به میتوکندری آدیپوسیت برسد، باید در فواصل بیشتری انتشار یابد و این مسئله با کاهش فشار نسبی اکسیژن همراه است. نقص آنژیوژنیک به هایپوکسی بافت چربی کمک می‌کند و به التهاب بافت چربی منجر می‌شود (۱). بنابراین هایپوکسی عامل اولیه برای تعیین اختلال عملکرد بافت چربی است. تعاملات دوجانبه بین سلول‌های اندوتلیال و آدیپوسیت‌ها نشان می‌دهد که اختلال عملکرد هر قسمت تأثیر اساسی بر دستگاه دیگر دارد. برای نمونه اختلال عملکرد اندوتلیال در بافت چربی سهم مهمی در تکامل و پیشرفت دیابت نوع دو دارد. مقاومت به انسولین یا سندروم متابولیک با هایپرانسولینمی، اختلال تحمل گلوکز، اختلال در انتقال گلوکز به‌واسطه انسولین، ابتلا به دیابت نوع دو، دیس لیپیدمی (تری‌گلیسیرید بالا و سطح پایین HDL-C) و فشار خون بالا همراه است (۲). از طرفی، محرک‌های آنژیوژنیک نیز می‌توانند آنژیوژنز را ترویج داده، هایپوکسی و التهاب را در بافت چربی بهبود دهند. اگرچه فعالیت‌های ورزشی توانایی تنظیم یا تعدیل عوامل آنژیوژنیک را دارند تا بدین‌شکل از به‌وجود آمدن شرایط بیماری‌زایی جلوگیری کنند، ولی هنوز سازوکارهای مولکولی شروع فرایند توسعه شبکه مویرگی در پاسخ به تمرینات ورزشی به‌خوبی شناسایی نشده است (۳).

آنژیوژنز فرایند فیزیولوژیکی است که از طریق آن رگ‌های خونی جدید از عروق قلبی ایجاد می‌شوند و با فرایندهای جوانه زدن و شکافتن، رشد عروق را ادامه می‌دهد. این پدیده در شرایط پاتوفیزیولوژیکی (دیابت، سرطان و ...) و فیزیولوژیکی (فعالیت ورزشی) تأثیرات متفاوتی بر جای می‌گذارد. به بیان دیگر، فرایند آنژیوژنز به تعادل بین عوامل آنژیوژنیک (عوامل رگ‌ساز) و آنژیوستاتیک (عوامل بازدارنده) بستگی دارد. عوامل آنژیوژنیک، عواملی‌اند که در ایجاد مویرگ تازه به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم مؤثرند و به ساخت و تکامل رگ کمک می‌کنند (۴). از جمله مهم‌ترین عوامل آنژیوژنیک، عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF-A) است. این عامل که به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی آنژیوژنز در نظر گرفته

مربوط به عضلات اسکلتی، عوامل عروقی و آنژیوژنز، عملکرد قلبی، ظرفیت ورزشی، نشانگرهای فیزیولوژیکی مانند $VO_2\text{peak}$ و عملکرد اندوتلیال، بهبودهای بهتری را به دنبال HIIT نسبت به MIT نشان داده‌اند. در واقع تمرینات تناوبی شدید، در مدت کوتاه‌تری فوایدی مشابه با تمرینات با شدت متوسط دارند. اگرچه حفظ یک تمرین ورزشی با شدت بالا برای مدت طولانی‌تر ترجیح داده می‌شود، ورزش با شدت بالا را میتوان به‌طور واقع‌بینانه‌ای برای افرادی که سبک زندگی کم‌تحرك، چاقی، سن بالا یا بیماری قلبی دارند، تنها در قالب تمرینات تناوبی تحمل کرد. در نتیجه بررسی تأثیرات انواع تمرینات هوای بر عوامل عروقی، آنژیوژنز و عملکرد اندوتلیال به‌ویژه در بستر عروقی بافت چربی می‌تواند حائز اهمیت باشد (۱۹).

اگرچه فعالیت‌های ورزشی توانایی تنظیم عامل‌های رگ‌زایی در بافت چربی را دارند تا بدین شکل از به‌وجود آمدن شرایط بیماری‌زایی مانند چاقی و دیابت جلوگیری کنند، هنوز سازوکار مولکولی شروع فرایند توسعه شبکه مویرگی در بافت چربی زیرپوستی در پاسخ به تمرینات ورزشی به‌خوبی شناخته نشده است. از این‌رو در تحقیق حاضر اثر هشت هفته تمرین هوای مداومی با شدت متوسط، تمرین هوای مداومی فزاینده با شدت بالا و تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن‌های آنژیوژنیک VEGF-A و آنژیواستاتیک TSP-1 بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی مقایسه شد.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: پژوهش حاضر از نوع تجربی و بنیادی است که روی ۳۲ سر موش صحرایی نر ویستار هشت‌هفته‌ای با میانگین وزن بدن 233 ± 237 گرم (خریداری شده از انستیتورازی) انجام گرفت. موش‌ها در محیطی با میانگین دمای $1/4 \pm 22$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت 4 ± 55 درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های ویژه از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. همه حیوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. همه مراحل نگهداری و کشتار موش‌های صحرایی بر اساس دستورالعمل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی هلسینکی ۱۹۶۴ انجام گرفت.

روش اجرای پژوهش: موش‌های صحرایی به‌صورت تصادفی ساده به چهار گروه هشت‌تایی کنترل، تمرین

همراه با کاهش توده چربی به کاهش بروز بیماری‌های قلبی و عروقی منجر می‌شود (۱۳). شواهد اخیر نشان از آن دارند که فعالیت ورزشی افزون‌بر تحریک آنژیوژنز در بافت عضلات اسکلتی و قلبی، می‌تواند در بافت چربی نیز اثرگذار باشد (۱۴). در همین زمینه لی (۲۰۱۸) در پژوهشی تجربی نشان داد که شش هفته دویدن داوطلبانه روی نوارگردان، بیان عوامل محرک آنژیوژنز در بافت چربی را تغییر می‌دهد (۱۴). در تحقیق دیگری گزارش شد که هشت هفته تمرین هوای کم‌شدت، به افزایش معنادار بیان اصلی‌ترین عامل آنژیوژنیک، یعنی VEGF-A در بافت چربی موش‌های چاق منجر شد (۱۵). از سوی دیگر، اولفرت و همکاران (۲۰۰۶) در پژوهشی نشان دادند تمرین استقامتی، موجب افزایش بیان TSP-1 بلافاصله و یک ساعت پس از فعالیت ورزشی در مقایسه با حالت پایه در موش‌ها شد (۱۶). در این میان، پژوهش‌های دیگری نیز نشان‌دهنده عدم تغییرات ژن‌های مورد بررسی پس از مداخلات تمرینی بوده‌اند. حبیبی ملکی و همکاران (۲۰۱۹) با بررسی تأثیر تمرین مداومی با شدت متوسط بر بیان VEGF در چربی زیرپوستی و احشایی موش‌های چاق نشان دادند که فعالیت بدنی موجب افزایش غیرمعنادار VEGF در چربی زیرپوستی این نمونه‌ها شد (۱۷). همچنین نتایج پژوهش صبوری و همکاران (۲۰۲۰) با بررسی اثر چهار هفته فعالیت بدنی با شدت متوسط بر سطوح سرمی عوامل آنژیوژنیک در موش‌های مبتلا به دیابت هیچ‌گونه تغییر معناداری در سطوح سرمی VEGFA و TSP-1 نشان نداد (۱۸).

تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) به‌عنوان یک روش تمرینی جایگزین و کارآمدتر از تمرینات مداومی با شدت متوسط (MIT) شناخته شده است، که استاندارد طلایی توصیه‌شده در چندین دستورالعمل است. هرچند دستورالعمل‌های کنونی در مورد فعالیت بدنی برای سلامتی توصیه می‌کنند که بزرگسالان باید حداقل ۱۵۰ دقیقه فعالیت با شدت متوسط یا ۷۵ دقیقه فعالیت شدید در هفته یا ترکیبی از هر دو را بسته به شرایط بالینی و جسمانی انجام دهند. گنجاندن شدت بالا (نسبت به توانایی جسمانی کنونی آزمودنی) در تمرین، یک جزء مهم برای کارآمدتر شدن ورزش به‌عنوان یک «دارو» است. مزایای بالینی و فیزیولوژیکی HIIT در مقایسه با MIT در پژوهش‌های بسیاری نشان داده شده است. در این تحقیقات دامنه وسیعی از اهداف، از جمله عوامل

هوای با شدت متوسط، تمرین هوای فزاینده با شدت زیاد، تمرین هوای تناوبی پرشدت تقسیم شدند. روش اجرای تمرین به این صورت بود که ابتدا به مدت یک هفته و پنج جلسه در هر هفته آشناسازی موش‌های صحرایی با تمرینات ورزشی به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت پنج متر بر دقیقه و شیب صفر درجه انجام گرفت. این تمرین در پایان دوره آشنایی با نوار گردان به سرعت ۱۰ متر بر دقیقه، شیب پنج درجه و مدت زمان ۱۵ دقیقه افزایش یافت. پس از تقسیم بندی موش‌های صحرایی در گروه‌های تمرینی، اکسیژن مصرفی بیشینه حیوانات با توجه به دسترسی نداشتن به ابزار مستقیم، با آزمون فزاینده روی نوار گردان مطابق با دستورالعمل هویدال و همکاران (۲۰۰۷) و با روش اجرای غیرمستقیم ارزیابی شد.

جدول ۱. روش تمرینات گوناگون هوای در گروه‌های پژوهش بر اساس دستورالعمل هویدال (۲۰۰۷)

گروه‌ها	مجموع زمان گرم کردن و سرد کردن (دقیقه)	مدت زمان بدنه اصلی تمرین (دقیقه)	شدت تمرین (VO2max)	توضیحات
گروه کنترل	-	-	-	-
گروه MIT	۱۰	۳۷	۶۵ درصد VO2max	-
گروه HIT	۱۰	۳۰	۶۵ درصد VO2max	افزایش تدریجی شیب نوار گردان هر هفته به میزان ۲ درصد (هفته اول شیب صفر - هفته هشتم شیب ۱۶ درصد)
گروه HIIT	۱۰	چهار وهله چهار دقیقه‌ای (۱۶ دقیقه)	۹۰-۱۰۰ درصد VO2max	-
		چهار وهله سه دقیقه‌ای (۱۲ دقیقه)	۵۰-۶۰ درصد VO2max	-

برای اطمینان از یکسان بودن حجم تمرینی در هر سه گروه تمرینات ورزشی بر اساس روش روگنمو و همکاران (۲۰۰۴) عمل شد. بر اساس این روش زمان خالص تمرین در هر گروه بر اساس زمان، شدت و تکرار وهله‌های کار محاسبه و یکسان شد (۲۱).

$$\text{مدت زمان تمرین در گروه تداومی} = \left[\begin{array}{l} \text{شدت فعالیت در} \\ \text{تناوب‌های سنگین} \end{array} \times \left[\begin{array}{l} \text{مجموع زمان فعالیت در} \\ \text{تناوب‌های سنگین} \end{array} \right] + \left[\begin{array}{l} \text{شدت فعالیت در} \\ \text{تناوب‌های سنگین} \end{array} \right] \times \left[\begin{array}{l} \text{مجموع زمان فعالیت در} \\ \text{تناوب‌های سنگین} \end{array} \right]$$

شدت مورد نظر فعالیت

برای فعالیت تداومی

انجام گرفت. بافت نمونه هر حیوان بلافاصله در تیوب وارد محلول نیتروژن مایع و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. نمونه در آزمایشگاه تا زمان انجام آزمایش‌ها ارزیابی مقدار تغییرات بیان ژن در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

روش‌های آزمایشگاهی: بیان ژن‌های VEGF-A و TSP-1 با روش Real-Time PCR بررسی شد. استخراج RNA به صورت RNX-Pluse و به منظور بررسی کیفیت و کمیت آن از روش اسپکتروفومتری و الکتروفورز بروی ژل آغاز استفاده شد. ابتدا توالی mRNA مربوط به ژنهای VEGF-A و TSP-1 با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. آغازگرها توسط نرم‌افزار رایانه‌ای AlleID ساخته شد و سپس هر آغازگر به وسیله نرم‌افزار BLAST به منظور اطمینان از یکتا بودن محل جفت شدن آغازگرها ارزیابی شد. آغازگرها توسط شرکت سیناژن ساخته شد. در این پژوهش از ژن GAPDH به عنوان کنترل داخلی استفاده شد (جدول ۲).

بنابراین با این روش مجموع ۲۸ دقیقه تمرین تناوبی در شدت‌های میانگین ۹۵ و ۵۵ درصد VO2max معادل ۳۸ دقیقه تداومی در شدت ۶۵ درصد VO2max محاسبه شد. با همین روش شدت تمرینات تداومی پرشدت نیز معادل‌سازی شد.

شایان ذکر است که شدت تمرین بر اساس درصد VO2max بین دو گروه تمرینی HIT و MIT در هفته اول، یکسان بود. ولی در گروه تمرینی HIT مطابق با دستورالعمل هوی‌دال و همکاران (۲۰۰۷)، هر هفته ۲ درصد به شیب نوار گردان اضافه شد و افزایش تدریجی شیب نوار گردان، به عنوان اضافه بار فزاینده در این گروه لحاظ شد (۲۰).

به منظور از بین بردن تأثیرات حاد تمرین، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، نمونه‌برداری در هر گروه انجام گرفت. حیوانات با تزریق درون صفاقی کتامین و زایلازین (مقدار ۸۰ به ۱۰ میلی‌گرم کتامین به زایلازین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند و برداشت بافت چربی زیر جلدی موش‌های صحرایی بلافاصله

جدول ۲. الگوی آغازگر

Genes	Primer Sequence
VEGF-A: for	CCT GCC TTG CTG CTC TAC
VEGF-A: rev	CAC ACA GGA TGG CTT GAA G
TSP-1: for	AGAAGAGGAAGGCAAGGATAGG
TSP-1: rev	GAAGAGGGAGAAGATGAAGAGGA
GAPDH	For: GACATGCCGCTGGAGAAAC
	Rev: AGCCCAGGATGCCCTTTAGT

بودن تفاوت بین گروهی متغیرها از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌راهه و به منظور بررسی تفاوت‌های بین دو گروه، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

نتایج

یافته‌های توصیفی پس از آزمون نمونه‌های پژوهش حاضر در جدول ۳ نشان داده شده است.

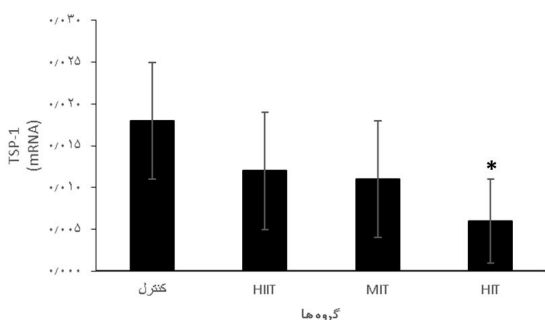
تحلیل آماری: داده‌های مورد نیاز پس از جمع‌آوری، از طریق نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ در سطح معناداری $P < 0.05$ پردازش و تحلیل شده و همه داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون شاپیروویلیک و تجانس واریانس‌ها با آزمون لون بررسی شد و با توجه به توزیع طبیعی و برقراری تجانس واریانس‌ها، از روش‌های آماری پارامتریک استفاده شد. برای تعیین معنادار

جدول ۳. میانگین وزن و بیان ژن‌های گوناگون عضله قلب موش‌های صحرایی در گروه‌های گوناگون پیش و پس از القای چاقی و انتهای تمرین

گروه	تعداد (سر)	سن (هفته)	(وزن بدن، پیش آگرم)	(وزن بدن، پس آگرم)	اکسیژن مصرفی بیشینه (ml/kg/min)
گروه کنترل هشت هفته	۸	۸	۸±۲۱۲	۲۰۸±۱۲	۵۰/۲±۳/۹
گروه تمرین MIT	۸	۸	۲۱۳±۱۸	۲۰۳±۱۵	* ۶۹/۱±۳/۵
گروه تمرین HIT	۸	۸	۲۱۰±۱۱	۲۰۵±۱۷	* ۶۴/۲±۴/۵
گروه تمرین HIIT	۸	۸	۱۹۵±۱۷	۱۹۱±۱۴	* ۶۵/۷±۶/۹

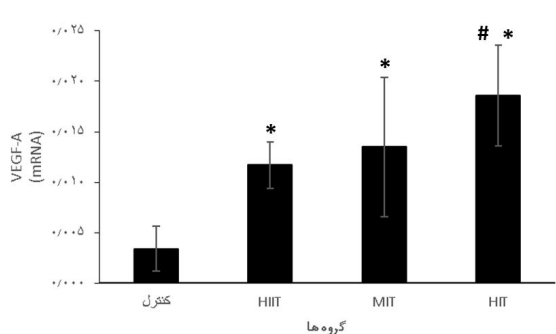
* نشانه اختلاف معنادار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)

نتایج روش آماری آنوای یک طرفه در سطح معناداری P<۰/۰۵ برای مقایسه میانگین تغییرات بین گروهی به طور خلاصه در شکل‌های ۱ و ۲ قابل مشاهده است.



شکل ۲. تغییرات TSP-1 در بافت چربی زیرپوستی نمونه‌های پژوهش

* نشانه اختلاف معنادار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)



شکل ۱. تغییرات VEGF-A در بافت چربی زیرپوستی نمونه‌های پژوهش

* نشانه اختلاف معنادار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)

نشانه اختلاف معنادار با گروه HIIT (P<۰/۰۵)

در ادامه برای بررسی بیشتر مقایسه بین گروهی، آزمون تعقیبی توکی به کار گرفته شد که خلاصه نتایج آزمون در مورد ژن‌های VEGF-A و TSP-1 در جداول ۴ و ۵ آمده است.

به منظور ارزیابی تغییرات بیان ژن‌های مورد بررسی در بافت چربی زیرجلدی، نتایج آزمون آنوای یکراهه نشان داد که اختلاف معناداری بین گروه‌های پژوهش در بیان ژن‌های VEGF-A (F=۱۵/۲۶۲، P=۰/۰۰۱) و TSP-1 (F=۴/۳۰۸، P=۰/۰۱۳) وجود دارد.

جدول ۴. آزمون تعقیبی و مقایسه دو به دو گروه‌های پژوهش در تغییرات بیان ژن VEGF-A

معناداری	گروه‌ها
* ۰/۰۰۶	گروه کنترل- گروه تمرین HIIT
* ۰/۰۰۱	گروه کنترل- گروه تمرین MIT
* ۰/۰۰۱	گروه کنترل- گروه تمرین HIT
۰/۱۳۷	گروه تمرین MIT - گروه تمرین HIT
۰/۸۵۷	گروه تمرین MIT- گروه تمرین HIIT
* ۰/۰۲۵	گروه تمرین HIT- گروه تمرین HIIT

* به معنای وجود اختلاف معنادار (P<۰/۰۵)

همان‌طور که در جدول ۴ ارائه شده است، نتایج آزمون تعقیبی توکی در مقایسه بین گروهی نشان داد که میزان بیان ژن VEGF-A بافت چربی زیرجلدی در گروه‌های تمرین MIT ($P=0/001$)، تمرین HIT ($P=0/001$) و تمرین HIIT ($P=0/006$) نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بیشتر بود. همچنین تفاوت معناداری در بیان این ژن، بین دو گروه HIT و HIIT وجود داشت، به طوری که بیان ژن VEGF-A بافت چربی زیرجلدی در گروه تمرین HIT به طور معناداری بالاتر بود ($P=0/025$).

جدول ۵. آزمون تعقیبی و مقایسه دو به دو گروه‌های پژوهش در تغییرات بیان ژن TSP-1

معناداری	گروه‌ها
0/147	گروه کنترل - گروه تمرین HIIT
0/212	گروه کنترل - گروه تمرین MIT
*0/007	گروه کنترل - گروه تمرین HIT
0/416	گروه تمرین MIT - گروه تمرین HIT
0/997	گروه تمرین MIT - گروه تمرین HIIT
0/535	گروه تمرین HIT - گروه تمرین HIIT

* به معنای وجود اختلاف معنادار ($P < 0/05$)

هفته تمرین هوازی کم‌شدت، سبب افزایش معنادار بیان اصلی‌ترین عامل آنژیوژنیک، یعنی VEGF-A در بافت چربی موش‌های چاق شد (۱۵). نتایج تحقیق دیگری نشان داد که نه هفته تمرین ورزشی منظم در موش‌های صحرائی نر و بیستار، موجب افزایش معنادار تعداد سلول‌های اندوتلیال عروقی بافت چربی، افزایش بیان VEGF-A و گیرنده آن در بخش عروقی بافت چربی می‌شود (۲۳). همچنین بخشی از نتایج پژوهش‌های لی (۲۰۱۸) و حبیبی ملکی و همکاران (۱۳۹۸) با یافته‌های ما همسوست. لی (۲۰۱۸) در پژوهشی تجربی نشان داد که شش هفته دویدن داوطلبانه روی نوار گردان، بیان عوامل محرک آنژیوژنز بافت چربی را تغییر می‌دهد. این نتایج شامل کاهش بیان VEGF-A و افزایش بیان آنژیوپوئیتین-۲ (ANG-2) در بافت چربی زیرجلدی و همچنین افزایش بیان VEGF و کاهش بیان آنژیوپوئیتین-۱ در بافت چربی ناحیه لگنی پس از دوره تمرینی بود. این پژوهشگر نتیجه گرفت که تنظیم بیان عوامل آنژیوژنیک بررسی شده، به تغییر در ذخایر چربی که در پی فعالیت ورزشی اتفاق می‌افتد، بستگی دارد (۱۴). افزون بر این، تحقیق حبیبی ملکی و همکاران (۱۳۹۸) که نزدیک‌ترین یافته به پژوهش حاضر است، با بررسی تأثیر تمرین تداومی با شدت متوسط بر افزایش VEGF در چربی زیرپوستی و احشایی موش‌های چاق نشان داد که فعالیت بدنی با وجود افزایش VEGF در چربی

همان‌طور که در جدول ۵ ارائه شده است، نتایج آزمون تعقیبی توکی در مقایسه بین گروهی نشان داد که میزان بیان ژن TSP-1 تنها در گروه تمرین HIT نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کمتر بود ($P=0/007$). همچنین بین سه شیوه تمرین هوازی تفاوت معناداری در بیان این ژن، مشاهده نشد ($P > 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از این پژوهش، مقایسه اثر هشت هفته تمرینات HIT، MIT و HIIT بر بیان ژن‌های آنژیوژنیک VEGF-A و آنژیوستاتیک TSP-1 بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرائی بود. نتایج نشان داد که هر سه شیوه تمرینی به افزایش معنادار VEGF-A در بافت چربی زیرجلدی منجر شد، ولی تنها تمرین HIT به طور معناداری بیان TSP-1 را در این بافت کاهش داد. همچنین افزایش بیان VEGF-A در پی تمرین HIT در مقایسه با HIIT، به طور معناداری بیشتر بود و در تغییرات بیان TSP-1، تفاوت معناداری بین سه شیوه تمرینی مشاهده نشد. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، لوستائو و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که هفت هفته فعالیت بدنی داوطلبانه در موش‌های چاق، به افزایش نسبت VEGF-A به TSP-1 در بافت چربی زیرپوستی و احشایی این نمونه‌ها همراه با کاهش وزن آن‌ها منجر شد (۲۲). دیسانزو و همکاران (۲۰۱۴) نیز گزارش کردند که هشت

پیشین ارائه شده، افزایش بیان ژنی و بیان پروتئین VEGF شاید نقش محوری در آنژیوژنز دارد و تنظیم بیان VEGF می‌تواند تحت تأثیر فعال شدن AMPK قرار گیرد (۲۶). در تمرینات استقامتی که مدت زمان بالایی دارند، با توجه به تخلیه ذخایر گلیکوژنی، فعال شدن AMPK و تنظیم مثبت PGC-1 α تسهیل می‌شود (۲۷). افزون بر این، پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که پروتئین PGC-1 α با یک جلسه تمرین استقامتی طولانی مدت افزایش می‌یابد و ۲۴ ساعت پس از جلسه تمرین ثابت می‌ماند (کومبس و دیگران، ۲۰۱۵). شواهد اخیر نشان داده‌اند که PGC1 α نیز به طور مستقیم بیان VEGF را افزایش می‌دهد که خود بهبود آنژیوژنیز ناشی از ورزش را در پی دارد (۲۶). در واقع PGC1 α از طریق تأثیر بر گیرنده‌های هسته‌ای مجزا، یعنی گیرنده مرتب با استروژن آلفا (ERR α) عمل می‌کند تا برنامه گسترده‌ای از آنژیوژنیز، از جمله بیان VEGF را فعال کند (۲۸). در تأیید این شواهد، لیک و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کرده‌اند که در موش‌های ناک اوت شده، PGC1 α ، محتوای پروتئین VEGF عضلانی و مویرگی‌زایی در مقایسه با موش‌های کنترل به ترتیب ۷۰ و ۲۰ درصد کمتر است و پنج هفته دویدن تداومی روی نوار گردان با شدت متوسط، نمی‌تواند بیان VEGF را در این نمونه‌ها افزایش دهد. در حالی که همین روش تمرینی در موش‌های کنترل، بیان ژنی و پروتئین VEGF را به طور معناداری افزایش داد (۲۶). در همین زمینه نتایج تحقیق دیگری نشان داد که تنها دو هفته دویدن اختیاری روی چرخ دوار در نمونه‌های آزمایشگاهی، به افزایش معنادار بیان PGC1 α و تراکم مویرگی به میزان دو برابر منجر می‌شود (۲۸). نکته شایان توجه در این پژوهش‌ها، شدت و تداومی بودن روش‌های تمرینی است که در افزایش آنژیوژنیز با سازوکار فعال سازی PGC1 α مؤثر بوده‌اند. افزون بر این، به نظر می‌رسد تمرینات تداومی HIT و MIT در طولانی مدت، توانایی آنژیوژنیز بیشتری در مقایسه با HIIT داشته باشند. در تأیید این موضوع، تفاوت معنادار در چگالی مویرگی و نسبت تراکم مویرگی به تار عضلانی بین دونده‌های سرعتی (که اغلب از HIIT استفاده می‌کنند) با دوندگان مسافت مشاهده شده است؛ به طوری که دوندگان مسافت، سطوح بالاتری از شاخص‌های مذکور را دارا هستند (۲۹). با توجه به مزمن بودن

زیرپوستی، موجب تغییر معناداری در بیان این عامل در چربی زیرپوستی نشده، ولی این افزایش، در چربی احشایی، معنادار بوده است (۱۷). فارغ از نوع تمرین، بافت چربی احشایی نسبت به بافت چربی زیرپوستی، بافتی فعال‌تر در ترشح عوامل و آدیپوکاین‌هاست که موجب ترشح VEGF برای رگ‌زایی در این بافت در اثر فعالیت بدنی، به میزان بزرگ‌تری نسبت به بافت چربی زیرپوستی می‌شود (۱۷). از طرفی، گزارش شد که یک ساعت فعالیت ورزشی، بیان VEGF و عامل اصلی رشد فیبروبلاست (bFGF) را به طور معناداری افزایش می‌دهد (۲۴). ولی مداخله حاد یکساعته شاید تنها در فعال شدن موقت عوامل مذکور دخیل است و حتی شاید در طولانی مدت بیان ژنی آن‌ها را به طور معناداری افزایش ندهد. در بررسی این موضوع، پژوهشگران در پژوهش دیگری دریافته‌اند که تمرین بدنی طولانی مدت، mRNA عوامل دخیل در آنژیوژن بافت چربی از جمله VEGF را افزایش می‌دهد، ولی در محتوای پروتئین آن‌ها تغییر معناداری ایجاد نمی‌کند (۲۵).

در خصوص تأثیر مداخلات تمرینی بر تغییرات بیان TSP-1، در پژوهشی اولفرت و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند تمرین استقامتی، موجب افزایش بیان TSP-1 بلافاصله و یک ساعت پس از فعالیت ورزشی در مقایسه با حالت پایه در موش‌ها شد (۱۶). در همین خصوص اخیراً در پژوهش دیگری گزارش شده است که فعالیت بدنی داوطلبانه در طولانی مدت، به کاهش معنادار بیان TSP-1 در بافت چربی زیرجلدی و احشایی موش‌های چاق منجر می‌شود (۲۲). شایان ذکر است که تحقیقاتی که به بررسی مداخلات ورزشی بر تغییرات TSP-1 در بافت چربی پرداخته‌اند، بسیار معدودند.

از آنجا که در تحقیق حاضر تنها تمرین HIT موجب کاهش عامل آنژیوستاتیک TSP-1 در بافت چربی شد و حتی در مقایسه با تمرین تناوبی پرشدت یا HIIT، توانست به طور معناداری بیان عامل آنژیوژنیک VEGF را در این بافت افزایش دهد، شاید سازوکارهای مربوط به این نوع تمرین، دلیل اصلی تغییرات بوده است. سازوکار اثر این روش تمرینی شاید به تغییرات در فعال سازی پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونو فسفات (AMPK) و متعاقب آن، فعال سازی هم فعال‌کننده ۱-آلفای گیرنده گامای فعال شده با تکثیرکننده پروکسی زوم (PGC1 α) برمی‌گردد. همان‌طور که در پژوهش‌های

بستگی دارد. با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر، تأثیر هایپوکسی که در تمرینات تداومی با شدت بالا بیش از دو نوع تمرین دیگر رخ می‌دهد، نقش برجسته‌ای در نتایج پژوهش حاضر داشته است.

اگرچه در این میان، نتایج برخی پژوهش‌ها با یافته‌های ما در تناقض است، در تحقیق جدیدی بآنگ و همکاران (۲۰۲۲)، گزارش کرده‌اند که ورزش هوازی منظم به صورت مادام‌العمر، در موش‌ها می‌تواند ظرفیت آنژیوژنز را در سطح بالایی حفظ کند، ولی تغییر معناداری به طور ویژه در بیان ژن TSP-1، TSP-2، ایزوفرم‌های گوناگون VEGF و آنژیوپوئین ۱ و ۲ ایجاد نمی‌کند (۳۴). همچنین ریچاردسون و همکاران (۲۰۰۰) نشان دادند که پس از یک جلسه تمرین حاد باز کردن زانو در آزمودنی‌های انسانی تمرین کرده، بیان VEGF تغییر معناداری پیدا نمی‌کند (۳۵). در همین زمینه نتایج پژوهش صبوری و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که چهار هفته فعالیت بدنی با شدت متوسط در موش‌های نر و بیستار مبتلا به دیابت هیچ‌گونه تغییر معناداری در سطوح سرمی VEGFA و TSP-1 در این موش‌ها ایجاد نکرد (۱۸). از دلایل ناهم‌سویی یافته‌ها، می‌توان به سن نمونه‌ها در تحقیق بآنگ و همکاران (۲۰۲۲) اشاره کرد که از موش‌های مسن استفاده کرده‌اند؛ این در حالی است که نسبت توده چربی به توده عضلانی در این نمونه‌ها با نمونه‌های جوان متفاوت است و شاید وضعیت توده چربی بر تغییرات عوامل آنژیوژنیک اثرگذار است. همچنین در پژوهش ریچاردسون و همکاران (۲۰۰۰) باید به نوع آزمودنی‌ها، وضعیت تمرینی آن‌ها و روش تمرینی تک جلسه‌ای توجه کرد که شاید می‌تواند به حصول نتایج ناهم‌سویی منتهی شوند. در خصوص پژوهش صبوری و همکاران (۲۰۲۰) نیز نشان داده شده که دیابت به طور مستقیم بر عوامل رگ‌زایی به خصوص TSP-1 تأثیر مستقیمی دارد (۱۸) و یکی از دلایل معنادار نبودن این تمرینات می‌تواند ابتلای این موش‌ها به دیابت باشد. از جمله محدودیت‌های این پژوهش عدم اندازه‌گیری همزمان میزان ترشح هورمون‌های مرتبط با سازوکارهای ارائه شده و عدم کنترل دقیق تأثیر احتمالی استرس ناشی از شوک دستگاه نوارگردان بود.

با توجه به اینکه هر سه شیوه تمرینی به کاررفته در این تحقیق، بیان ژن آنژیوژنیک VEGF-A را در بافت چربی زیرجلدی نمونه‌های آزمایشگاهی به طور

روش‌های تمرینی پژوهش حاضر که شامل ۴۰ جلسه تمرین طی هشت هفته است، تمرینات تداومی هوازی در مقایسه با HIIT در کاهش عامل آنژیوستاتیک TSP-2 مؤثرتر واقع شدند. هرچند برای روشن شدن سازوکار اثر دخیل در ایجاد این تغییرات مزمن، به تحقیقات طولی بیشتری نیاز است.

سازوکار احتمالی مطرح‌شده دیگر، وقوع برخی از رویدادهای بیومکانیکی در فعالیت‌های ورزشی تداومی مانند تنش برشی، کشش دیواره مویرگی یا کشش عروقی است که محرک‌های مهم احتمالی بیان VEGF هستند (۳۰). بر اساس شواهد موجود قرار گرفتن مزمن در معرض عوامل گشادکننده عروقی در حین فعالیت‌های ورزشی تداومی طولانی‌مدت، عامل اصلی مویرگ‌زایی در این نوع فعالیت‌ها محسوب می‌شود. در این فعالیت‌ها خون‌رسانی مداوم و کافی، به ویژه در جهت تأمین اکسیژن موضوعی ضروری به حساب می‌آید (۳۱). در راستای این شواهد، تجویز مزمن یک مسدودکننده سمپاتیکی آلفا (داروی پرازوسین) جریان خون عضلانی را تقریباً سه برابر افزایش می‌دهد که این مسئله موجب افزایش زیادی در سرعت حرکت گلبول‌های قرمز از طریق مویرگها و افزایش تنش برشی محاسبه‌شده توسط اندوتلیوم می‌شود (۳۲). با توجه به این شواهد، در روش‌های HIT و MIT که با افزایش جریان خون بافتی به صورت پایدار همراهند، تنش برشی مداوم وارد بر اندوتلیوم می‌تواند به عنوان سازوکار تحریک‌کننده بیان VEGF لحاظ شود. افزون بر این، تنش برشی می‌تواند مسیر گیرنده ۲ VEGF را مستقل از VEGF فعال کند. بنابراین تنش برشی مداوم، شاید پیام مکانیکی مهمی است که موجب آنژیوژنیز می‌شود (۳). TSP-1، VEGF و NO نقش بسیار مهمی در رگ‌زایی ناشی از تنش برشی ایفا می‌کنند. تنش برشی به فعال‌سازی NO از طریق فعال‌سازی Akt و در نتیجه فسفوریلاسیون P38 و در نهایت فرایند رگ‌زایی منجر می‌شود (۳۳). باید توجه کرد که قرار گرفتن بافت‌ها در معرض هایپوکسی، همزمان موجب افزایش بیان بیشتر VEGF و سرکوب TSP-1 می‌شود (۵). اینکه چه میزان هایپوکسی برای مطلوب‌ترین عملکرد بافت چربی جهت آنژیوژنز در این بافت لازم است، به نوع و شدت تمرین، مدت زمان هر جلسه تمرینی و مدت زمان کلی انجام تمرینات جهت شروع تغییرات مثبت در این زمینه

- netic activity with restricted blood flow on serum VEGF levels in active elderly men. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2021; 14(1): 49-58. [In Persian]
6. Pourheydar B, Biabanghard A, Azari R, Khalaji N, Chodari L. Exercise improves aging-related decreased angiogenesis through modulating VEGF-A, TSP-1 and p-NF-Kb protein levels in myocardiocytes. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2020;12(2):129.
 7. Nyberg Reita H, Marita L, Mäenpää Johanna U. *Journal of Cancer Research & Therapy*. Original research Open Access. 2017; 5(8): 50-55.
 8. Zhao C, Isenberg JS, Popel AS. Human expression patterns: qualitative and quantitative analysis of thrombospondin-1 under physiological and pathological conditions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22(4):2086-97.
 9. Mehrialvar Y, Ramazani A, Gaeini A, Golab F, Gheiratmand R. The effect of exercise intervention on angiogenesis gene expression (inducing and inhibiting factors) following myocardial ischemia-reperfusion. *EBNESINA*. 2017; 19 (3) :13-23. [In Persian]
 10. Lawler PR, Lawler J. Molecular basis for the regulation of angiogenesis by thrombospondin-1 and-2. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012 ;2(5): a006627.
 11. Cho CH, Jun Koh Y, Han J, Sung HK, Jong Lee H, Morisada T, Schwendener RA, Brekken RA, Kang G, Oike Y, Choi TS. Angiogenic role of LYVE-1-positive macrophages in adipose tissue. *Circulation research*. 2007;100(4):e47-57.
 12. Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro-and microcirculation of adipose tissue. *The FEBS journal*. 2009;276(20):5738-46.
 13. Yazdaniyan, N., Asad, M. R., Rahimi, M. The Effect of High Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training on PGC1 α and VEGF in Heart Muscle of Male Wistar Rats. *Sport Physiology*, 2018; 10(38): 111-124.
 14. Lee HJ. Exercise training regulates angiogenic gene expression in white adipose tissue. *Journal of exercise rehabilitation*. 2018;14(1):16.
 15. Disanzo BL, You T. Effects of exercise training on indicators of adipose tissue angiogenesis and hypoxia in obese rats. *Metabolism*. 2014 ;63(4):452-5.
 16. Olfert IM, Breen EC, Gavin TP, Wagner PD. Temporal thrombospondin-1 mRNA response in skeletal muscle exposed to acute and chronic exercise. *Growth Factors*. 2006 ;24(4):253-9.
 17. Habibi Maleki, A, Tofighi, A, Ghaderi Pakdel, F, Tolouei azar, J. The effect of 12 weeks of moderate intensity continous training (MICT) on inflammatory and angiogenesis factors of visceral
- معناداری افزایش داد و تنها تمرین HIT توانست بیان ژن آنژیوستاتیک TSP-1 را در این بافت به طور معناداری کاهش دهد، شاید تمرینات تداومی پرشدت فزاینده یکی از مطلوب ترین روش های تمرینی در رگ زایی بافت چربی و بهبود هایپوکسی و در نتیجه رفع عوامل التهابی در این بافت به شمار رود. این نوع تمرینات هوازی شاید بتوانند با افزایش خون رسانی به بافت چربی، در کاهش توده چربی و بهبود وضعیت التهابی حاصل از تجمع چربی مؤثر واقع شوند.
- تشکر و قدردانی**
- از آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه پیام نور به سبب همکاری صمیمانه برای در اختیار گذاشتن حیوانات سپاسگزاریم.
- حامی/حامیان مالی**
- هزینه های پژوهش بر عهده پژوهشگر بوده است.
- مشارکت نویسندگان**
- از استادان راهنما و مشاور خود که در اجرای این پژوهش کمک شایانی داشته اند، قدردانی می شود.
- تعارض منافع**
- تداخل در منافع وجود ندارد.
- منابع**
1. Cheng R, Ma JX. Angiogenesis in diabetes and obesity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2015;16(1):67-75.
 2. Apostolopoulos V, De Courten MP, Stojanovska L, Blatch GL, Tangalakis K, De Courten B. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Molecular nutrition & food research*. 2016;60(1):43-57.
 3. Mollahoseinzadeh, F, Bijeh, N, Moazami, M, Nourshahi, M. The effect of the eighth week of aerobic exercise on the angiogenesis factor and body composition in overweight women. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2016; 9(2): 1365-1374. [In Persian]
 4. Morland C, Andersson KA, Haugen ØP, Hadzic A, Kleppa L, Gille A, Rinholm JE, Palibrk V, Diget EH, Kennedy LH, Stølen T. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature communications*. 2017 ;8(1):1-9.
 5. Nourshahi, M., Ahmadizad, S., Imani, F., Dehghan, P. The effect of concentric-concentric isoki-

26. Leick L, Hellsten Y, Fentz J, Lyngby SS, Wojtaszewski JF, Hidalgo J, Pilegaard H. PGC-1 α mediates exercise-induced skeletal muscle VEGF expression in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009;297(1):E92-103.
27. Jäger S, Handschin C, St.-Pierre J, Spiegelman BM. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(29):12017-22.
28. Chinsomboon J, Ruas J, Gupta RK, Thom R, Shoag J, Rowe GC, Sawada N, Raghuram S, Arany Z. The transcriptional coactivator PGC-1 α mediates exercise-induced angiogenesis in skeletal muscle. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2009;106(50):21401-6.
29. Torok DJ, Duey WJ, Bassett Jr DR, Howley ET, Mancuso PE. Cardiovascular responses to exercise in sprinters and distance runners. *Medicine and science in sports and exercise*. 1995;27(7):1050-6.
30. Brown MD, Hudlicka O. Modulation of physiological angiogenesis in skeletal muscle by mechanical forces: involvement of VEGF and metalloproteinases. *Angiogenesis*. 2003; 6: 1-4.
31. Hoier B, Hellsten Y. Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF. *Microcirculation*. 2014;21(4):301-14.
32. Ziada AM, Hudlicka O, Tyler KR. The effect of long-term administration of α 1-blocker prazosin on capillary density in cardiac and skeletal muscle. *Pflügers Archiv*. 1989; 415: 355-60.
33. Chaanine AH, Hajjar RJ. AKT signalling in the failing heart. *European journal of heart failure*. 2011;13(8):825-9.
34. Baek KW, Kim SJ, Kim BG, Jung YK, Hah YS, Moon HY, Yoo JI, Park JS, Kim JS. Effects of lifelong spontaneous exercise on skeletal muscle and angiogenesis in super-aged mice. *Plos one*. 2022;17(8):e0263457.
35. Richardson RS, Wagner H, Mudaliar SR, Saucedo E, Henry R, Wagner PD. Exercise adaptation attenuates VEGF gene expression in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000;279(2):H772-8.
- and subcutaneous adipose tissue in obese rats: a semi-experimental study. *Studies in Medical Sciences*. 2019; 30 (4) :300-314. [In Persian]
18. Saboory E, Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, Samadi M, Biabanghard A, Chodari L. Exercise and insulin-like growth factor 1 supplementation improve angiogenesis and angiogenic cytokines in a rat model of diabetes-induced neuropathy. *Experimental physiology*. 2020;105(5):783-92.
19. Ito S. High-intensity interval training for health benefits and care of cardiac diseases-the key to an efficient exercise protocol. *World journal of cardiology*. 2019 ;11(7):171.
20. Høydal M.A, Wisløff U, Kemi O.J, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2007; 14(6): 753-760.
21. Rognum Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2004;11(3):216-22.
22. Loustau T, Coudiere E, Karkeni E, Landrier JF, Jover B, Riva C. Murine double minute-2 mediates exercise-induced angiogenesis in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Microvascular research*. 2020; 130:104003.
23. Hatano D, Ogasawara J, Endoh S, Sakurai T, Nomura S, Kizaki T, Ohno H, Komabayashi T, Izawa T. Effect of exercise training on the density of endothelial cells in the white adipose tissue of rats. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2011;21(6):e115-21.
24. Breen EC, Johnson EC, Wagner H, Tseng HM, Sung LA, Wagner PD. Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1996;81(1):355-61.
25. Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Bartłomiejczyk I, Przybylski J, Gorski J. The influence of physical exercise on the generation of TGF- β 1, PDGF-AA, and VEGF-A in adipose tissue. *European journal of applied physiology*. 2011;111:875-81.