

The Effect of Eight Weeks of Discontinuous Aerobic Exercise on Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Endostatin in Male Rats With Coronary Artery Disease

Elham Dehghan¹ , Ali Asghar Ravasi² , Reza Nuri³ , Abbas Ali Gaeini⁴ 

1. Department of Exercise Physiology, Kish International Campus, University of Tehran, Kish, Iran.
E-mail: elhamdehghan24@yahoo.com
2. Corresponding Author, Department of Exercise Physiology, Kish International Campus, University of Tehran, Kish, Iran.
E-mail: nuri_r7@ut.ac.ir
3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.
E-mail: aravasi@ut.ac.ir
4. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.
E-mail: aagaeini@ut.ac.ir

Article Info	ABSTRACT
Article type: Research Article Article history: Received: 8 August 2017 Received in revised form: 3 February 2019 Accepted: 4 February 2019 Published online: 23 September 2023 Keywords: Coronary Artery Disease, Discontinuous Aerobic Exercise, Endostatin, Vascular Endothelial Growth Factor.	Introduction: Aerobic exercises expand the capillary network in the heart and skeletal muscle. The present study aimed to investigate the effect of eight weeks of discontinuous aerobic exercises on serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and serum endostatin (ES) in male rats with coronary artery disease. Methods: The subjects were 30 two-month-old healthy male Wistar rats, which were divided into three groups including discontinuous aerobic exercise with coronary artery disease, the control group with coronary artery disease, and the healthy control group. After inducing disease in 20 rats with isoproterenol, 10 rats in the experimental group did discontinuous aerobic exercise on a treadmill for eight weeks, and the control group with disease (n=10) and the healthy control group (n=10) did not do any exercise. 72 hours after the last training session, to measure the serum indices of VEGF and ES, blood samples were drawn from the subjects. The one-way analysis of variance with Scheffe's post hoc test was used to compare the variables' mean among the studied groups. Results: The results showed that discontinuous aerobic exercise could increase the blood VEGF in rats with coronary artery disease ($P=0.01$) compared with healthy and diseased control groups, while there was no difference in the level of ES in groups ($P>0.05$). Conclusion: It can be concluded from the present results that discontinuous aerobic exercises can be used in the rehabilitation of patients with coronary artery disease and are effective in the angiogenesis process.

Cite this article: Dehghan E., Ravasi A. A., Nuri R., & Gaeini A. A. The Effect of Eight Weeks of Discontinuous Aerobic Exercise on Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Endostatin in Male Rats With Coronary Artery Disease. *Journal of Sport Biosciences*, 2023; 15 (3), 5-17.
DOI: <http://doi.org/10.22059/jsb.2020.238835.1188>



Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under CC BY-NC 4.0.
| Web site: <https://jsb.ut.ac.ir/> | Email: jsb@ut.ac.ir.

Extended Abstract

Introduction

Cardiovascular Diseases (CVD) are considered the most common cause of death throughout the world. Such kinds of diseases account for 31.5% of all death rates as well as 45% of all deaths due to non-contagious diseases. The main causes of death among cardiovascular diseases are Coronary Artery Disease (CAD) and stroke. In Iran, CAD is introduced as the main cause of death and disability as well. It has been stated that about 46% of all deaths in Iran are caused by CAD as well as its complications and consequences. According to predictions, this number will be turned into the first cause of death by 2020. Data obtained from epidemiological studies show that physical inactivity increases the risk of many chronic diseases, including CVD.

CAD includes stroke and peripheral artery disease, which can be considered as the clinical manifestation of atherosclerosis. Physical inactivity is believed to be an independent risk factor in the development of coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. On the contrary, physical activity can have positive effects on atherosclerosis risk factors including reducing blood lipids, blood pressure, obesity, and platelet accumulation, as well as increasing insulin sensitivity and improving glucose tolerance. Researchers have shown that aerobic exercises would increase VO_{2MAX} as well as the activity of aerobic enzymes, expanding the capillary network in the heart and skeletal muscles. The expansion of this network occurs through the processes of arteriogenesis and angiogenesis in the vascular bed of muscles. Arteriogenesis refers to an increase in the diameter of the existing arterial vessels. In the process of angiogenesis, endothelium acts differently in response to various stresses due to angiogenic and angiostatic factors (angiogenic inhibitory factors). Angiogenic factors are those factors that are effective in the formation of new capillaries, directly or indirectly, and help in the construction and development of the blood vessels. The lack of any of these factors would cause disturbances in the stages of capillary construction and development. One of the most important growth factors in the angiogenesis process is vascular endothelial growth factor (VEGF). On the other side, some factors enter the angiogenesis process at a certain stage trying to prevent such process, which are called angiostatic factors.

In this regard, Endostatin (ES) is considered the most important inhibitory factor in the angiogenesis process. Therefore, the present study investigates whether interval aerobic exercise has positive effects on the levels of VEGF and ES in the controlled rats with CAD.

Methods

The current research is a developmental study, in which an experimental laboratory method is conducted using an animal model. thirty healthy two-month-old male Wistar rats with a weight range of 200 to 250 grams were randomly selected from the animal laboratory of Bushehr University of Medical Sciences. Among them, 20 rats were randomly selected and infected with CAD, they were then placed in the experimental group of discontinuous aerobic exercise ($n=10$) and the control group with CAD ($n=10$). The third group included 10 healthy rats, considered as the healthy control group. The selection and maintenance conditions of the rats were according to the Helsinki Treaty. The animals had sufficient access to water and special food for rodents and were kept in cages. After infecting the rats, the discontinuous aerobic exercise group ran for eight weeks on a specialized treadmill for the laboratory animals (Navid model, made in Iran) (Table 1). One week was considered for becoming familiar with how to perform the exercises. Subjects performed the exercises five times a week. Seventy-two hours after the last exercise session, blood samples were drawn from the rats to measure the amount of ES and VEGF. First, the rats were anesthetized using inhaled isoflurane (4%).

After confirming the deep anesthesia of the rats using the toe-pressing test, the abdomen of the rats was opened, and after discarding the tissues and organs of the digestive system, five cc of blood was taken from the inferior vena cava with a five ml syringe. Then, the serum was centrifuged using the Behdad centrifuge apparatus (Made in Iran), at 3000 rpm for 10 minutes. In the next stage, the serums were poured into the laboratory tubes, and their heads were covered by parafilm and kept at -80°C until the analysis time. Serum VEGF and ES values were measured using ELISA kits manufactured by Eastbiopharm Company in China under the American license with a sensitivity of 0.11 and a coefficient of variation of CV $<10\%$ for endometry and CV $<12\%$ for extrametry, respectively. All of the above-mentioned items and operations in the current study were approved by the ethics committee of Bushehr University of Medical Sciences with ethical permission with the ID number of IR. BPUMS. REC.1398.055. The SPSS statistical software version 21 was used for the Kalmogorov-Smirnov test to measure the normality of the data distribution and the One-Way ANOVA test with Sheffe's post hoc test was used to compare the means of the variables between the studied groups. The significance level of the test was considered as $P<0.05$.

Results

After confirming the normality of data in all 3 groups, the results showed that 8 weeks of discontinuous aerobic exercise had a significant effect on the amount of VEGF in the male rats with CAD. It was also observed that the amount of VEGF in the experimental group (discontinuous exercise group) was significantly higher than the amount in the healthy and sick control groups. Furthermore, the results of the test indicated that there was no significant difference in the level of ES in the male rats infected with the CAD in the discontinuous endurance exercise group, male rats with CAD without exercise, and healthy male rats without exercise.

Table 1. The effect of 8 weeks of discontinuous aerobic exercise on the amount of VEGF and ES

		Group	N	SD	Mean	F	Sig
VEGF (pg/ml)		discontinuous	10	3.95	57.87	7.82	0.01*
		Infected	10	3.36	51.00		
		Healthy	10	5.22	50.84		
discontinuous (pg/ml)		discontinuous	10	0.28	1.95	0.71	0.49
		Infected	10	0.46	2.00		
		Healthy	10	0.30	1.80		
p≤0.05 *							

Table 2. Post hoc test for pairwise comparison of the groups regarding the VEGF

Pairwise comparison of the groups		Mean difference	level of significance	
Discontinuous	Infected	6.77	0/01*	discontinuous aerobic
	Healthy	6.93	0.01*	
Infected	Healthy	0.15	0.99	sick

Conclusion:

As the results showed, discontinuous aerobic exercise led to an increase in the VEGF in the rats with CAD compared to the healthy control group and the control group with CAD, while no significant difference was observed in the amount of ES between the exercise group and the control groups.

Ethical Considerations:

All animal maintenance and testing procedures were carried out under the supervision of the Ethical Committee of Research Vice-Chancellor of Bushehr University of Medical Sciences.

Funding:

The present study is extracted from a doctoral dissertation and received no funding.

Authors' contribution:

All authors have equally contributed to the article.

Acknowledgments:

Hereby, we express our gratitude to the respected research vice-chancellor of the Kish International Campus of Tehran University and Bushehr University of Medical Sciences for their assistance and spiritual support in the implementation of this research. We also thank the referees for providing constructive and scientific comments.

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی غیرتداومی بر عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و اندوستاتین سرم در رت‌های نر مبتلا به بیماری عروق کرونر

الهام دهقان^۱، علی اصغر رواسی^۲، رضا نوری^۳، عباسعلی گایینی^۴

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، پردیس بین‌المللی کیش دانشگاه تهران، کیش، ایران. رایانامه: elhamdehghan24@yahoo.com
۲. نویسنده مسئول: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. رایانامه: aaravasi@ut.ac.ir
۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، پردیس بین‌المللی کیش دانشگاه تهران، کیش، ایران. رایانامه: nuri_r7@ut.ac.ir
۴. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. رایانامه: aagaeini@ut.ac.ir

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	مقدمه: تمرینات هوازی، شبکه مویرگی را در قلب و عضلات اسکلتی گسترش می‌دهد.
	هدف: هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی غیرتداومی بر عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و اندوستاتین (ES) سرم در رت‌های نر مبتلا به بیماری عروق کرونر است.
تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۵/۱۷	روش پژوهش: آزمودنی‌ها ۳۰ سر رت نر ویستار سالم دوماهه بودند که به سه گروه تمرین هوازی غیرتداومی مبتلا به بیماری عروق کرونر، گروه کنترل مبتلا به عروق کرونر و گروه کنترل سالم تقسیم شدند. پس از بیمار کردن ۲۰ سر از رت‌ها با داروی ایزوپروتنول، ۱۰ رت گروه تجربی به مدت هشت هفته روی تردمیل تمرین هوازی غیرتداومی انجام دادند و گروه کنترل بیمار (n=۱۰) و گروه کنترل سالم (n=۱۰) هیچ تمرینی انجام ندادند. ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، به‌منظور اندازه‌گیری شاخص‌های عامل رشد اندوتلیال عروقی و اندوستاتین سرم از آزمودنی‌ها خون‌گیری به‌عمل آمد و از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه با آزمون تعقیبی شفه برای مقایسه میانگین متغیرها بین گروه‌های مورد بررسی استفاده شد.
تاریخ بازنگری: ۱۳۹۷/۱۱/۱۴	یافته‌ها: نتایج نشان داد تمرین هوازی غیرتداومی توانسته عامل رشد اندوتلیال عروقی خون رت‌های مبتلا به بیماری را نسبت به گروه کنترل سالم و بیمار افزایش دهد ($P=0/01$)، درحالی‌که در میزان اندوستاتین گروه تمرین با گروه‌های کنترل تفاوتی مشاهده نشد ($P>0/05$).
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۱۵	نتیجه‌گیری: از نتایج حاضر می‌توان نتیجه گرفت از تمرین‌های هوازی غیرتداومی نیز می‌توان در توانبخشی بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر استفاده کرد و در فرایند آنژیوژنز مؤثر است.
تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۰۷/۰۱	

کلیدواژه‌ها:

اندوستاتین، بیماری عروق کرونر، تمرین هوازی غیرتداومی، عامل رشد اندوتلیال عروقی.

استناد: دهقان، الهام؛ رواسی، علی اصغر؛ نوری، رضا؛ و گایینی، عباسعلی (۱۴۰۰). تأثیر هشت هفته تمرین هوازی غیرتداومی بر عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و اندوستاتین سرم در رت‌های نر مبتلا به بیماری عروق کرونر. *نشریه علوم زیستی ورزشی*، (۳) ۱۵، ۱۷-۵.

DOI: <http://doi.org/10.22059/jsb.2020.238835.1188>

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کرییتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است. | آدرس نشریه: <https://jsb.ut.ac.ir/> | ایمیل: jsb@ut.ac.ir



ناشر: انتشارات دانشگاه تهران. © نویسندگان.

مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی^۱ علت اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان است و مطالعه طرح جهانی بار بیماری‌ها^۲ برآورد کرده که بیماری‌های قلبی-عروقی موجب ۱۷/۳ میلیون مرگ‌ومیر در جهان می‌شود. بیماری‌های قلبی-عروقی علت ۳۱/۵ درصد تمام مرگ‌ومیرها و ۴۵ درصد کل مرگ‌ومیرهای ناشی از بیماری‌های غیرواگیر است که بیش از دوبرابر سرطان و همچنین بیش از تمام اختلالات مسری، مادرزادی، نوزادی و تغذیه است. در سال ۲۰۱۵، بیماری‌های قلبی-عروقی بیش از چهار میلیون یا ۴۵ درصد همه مرگ‌ومیرها در هر سال را موجب شد. اصلی‌ترین علل مرگ در بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری عروق کرونری^۳ و سکته است [۱]. در ایران نیز بیماری عروق کرونر عامل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی است. عنوان شده است حدود ۴۶ درصد همه مرگ‌ومیرها در ایران ناشی از بیماری عروق کرونر و عوارض و پیامدهای ناشی از آن است و این رقم طبق پیش‌بینی‌ها، تا سال ۲۰۲۰ به اولین علت مرگ‌ومیر می‌رسد [۲].

داده‌های به‌دست‌آمده از مطالعات همه‌گیرشناسی نشان می‌دهد نداشتن فعالیت بدنی خطر ابتلا به بسیاری از بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد [۳]. بیماری عروق کرونر شامل سکته و بیماری عروق محیطی است که نمود بالینی آترواسکلروز است. اعتقاد بر این است که نداشتن فعالیت بدنی عامل خطر مستقل در توسعه بیماری عروق کرونر قلب، سکته و بیماری عروق محیطی است [۴]. با این حال، فعالیت بدنی می‌تواند آثار مثبتی بر عوامل خطر آترواسکلروز از جمله کاهش چربی خون، فشارخون، چاقی و انباشت پلاکت و نیز افزایش حساسیت به انسولین و بهتر شدن تحمل گلوکز، اعمال کند [۵]. پژوهشگران نشان داده‌اند تمرین‌های هوازی، حداکثر اکسیژن مصرفی و فعالیت آنزیم‌های هوازی را افزایش و شبکه مویرگی را در قلب و عضلات اسکلتی گسترش می‌دهد [۶]. گسترش این شبکه از راه فرایندهای آرتریوژنز و آنژیوژنز در بستر عروقی عضلات رخ می‌دهد. آرتریوژنز به افزایش قطر عروق شریانی موجود اشاره دارد. با این حال، آنژیوژنز (رگ‌زایی) به معنای تشکیل مویرگ‌های جدید از مویرگ قبلی است. در فرایند رگ‌زایی، اندوتلیوم در واکنش به استرس‌های گوناگون به دلیل عوامل آنژیوژنیک (عوامل رگ‌زا) و عوامل آنژیواستاتیک (عوامل مهارکننده رگ‌زایی)، متفاوت عمل می‌کند [۷]. عوامل آنژیوژنیک آن دسته عوامل مؤثر شکل‌گیری مویرگ جدید، مستقیم یا غیرمستقیم هستند و به ساخت و تکامل عروق کمک می‌کنند. فقدان هریک از این عوامل در مراحل ساخت و تکامل مویرگ‌ها موجب اختلال می‌شود [۸]. از مهم‌ترین عامل‌های رشد در فرایند رگ‌زایی عامل رشد اندوتلیال عروقی^۴ است. در طرف دیگر، عواملی هستند که در مرحله‌ای خاص وارد روند رگ‌زایی شده و مانع آن می‌شوند که به آنها عوامل آنژیواستاتیک می‌گویند. اندوستاتین (ES)، نیز مهم‌ترین عامل مهارى در فرایند رگ‌زایی به‌شمار می‌رود [۹].

تأثیر فعالیت بدنی بر مقدار سرمی عوامل آنژیوژنیک و عوامل آنژیواستاتیک متناقض است. در تحقیقات انجام‌گرفته روی نمونه‌های انسانی به‌تازگی طلوعی آذر و همکاران (۲۰۱۷) افزایش عامل رشد اندوتلیال عروقی و کاهش اندوستاتین را پس از هشت هفته تمرین هوازی شامل ۳۰ دقیقه تمرین با شدت ۶۵-۷۰ درصد در ۲۰ زن کم‌تحرک گزارش کرده‌اند [۱۰]. با وجود این در تحقیقی مشابه شکور و همکاران (۲۰۱۷) کاهش غلظت پلاسمایی عامل رشد اندوتلیال عروقی را در پی هشت هفته تمرین هوازی با ۶۰-۷۰ درصد حداکثر تواتر قلبی سه روز در هفته، در ۲۴ زن یائسه گزارش کرده‌اند [۱۱]. در تحقیقات حیوانی نیز تناقض‌هایی مشاهده شد. سیاری و همکاران (۱۳۹۴) افزایش مقادیر پلاسمایی عامل رشد اندوتلیال عروقی و دانسیته مویرگی مایوکارد را به‌دنبال تمرین تناوبی هوازی به مدت هشت هفته و هفته‌ای سه جلسه در ۶۰ سر رت نر و ماده گزارش کرده‌اند، آنها در پژوهش خود عوامل مهارى رگ‌زایی را بررسی نکرده‌اند [۱۲]. نورشاهی و همکاران (۱۳۹۱) نیز افزایش عامل رشد اندوتلیال عروقی و کاهش اندوستاتین سرم را پس از هشت هفته تمرین استقامتی روی تردمیل در ۲۰ سر رت گزارش کرده‌اند [۱۳]. در مقابل، عباسی دلویی و همکاران (۲۰۱۳) در غلظت عامل رشد اندوتلیال عروقی پلاسما به‌دنبال

1. Cardiovascular Disease (CVD)

2. The Global Burden of Disease Study (GBD)

3. Coronary Artery Disease (CAD)

4. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

تمرین هوازی شامل دویدن روی تردمیل با سرعت ۳۴ متر بر دقیقه، پنج روز هفته، یک ساعت در روز به مدت شش هفته در ۱۴ رت سالم، تغییری مشاهده نکردند [۱۴].

همان طور که بیان شد در بررسی تحقیقات انجام گرفته روی تأثیر انواع گوناگون فعالیت بدنی بر عوامل آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک سرمی نتایج متناقضی یافت شد که برخی افزایش، برخی کاهش و بعضی نیز عدم تأثیر آنها را گزارش کرده اند که البته هیچ کدام روی بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری نبودند. اگرچه مزایای تمرین های توانبخشی قلب گسترده بیان شده است، هنوز هم تناقض هایی در سبک و شدت تمرین ها برای دستیابی به مطلوب ترین فواید تمرین در بیماران مبتلا به بیماری قلبی - عروقی وجود دارد [۱۵]. به نظر می رسد شدت تمرین عامل مهمی برای اثربخشی برنامه های توانبخشی قلب باشد، چنانکه پس از تعدیل سایر متغیرهای مرتبط با تمرین، یک تمرین شدیدتر به افزایش بیشتر VO_{2peak} منجر می شود [۱۶]. در واقع تحقیقات نشان داده اند سطوح پایین تر تمرین تا شدت ۳۰ - ۴۰ درصد تواتر قلبی ذخیره، که ممکن است در بازه زمانی امن تر و عملی تر باشد، موجب بهبود سطح آمادگی جسمانی می شود [۱۷، ۱۸]. همچنین به تازگی در مطالعه مورو فراتحلیل الیوت و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که تمرین تناوبی گزینه مؤثرتری نسبت به تمرین تداومی در افزایش ظرفیت هوازی افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری پایدار بدون نارسایی قلبی فاحش، است [۱۹]. با وجود این، آنها گزارش کردند که برای مشخص شدن هرگونه تأثیر مثبت هر دو نوع تمرین بر دیگر عوامل مرتبط با بیماری عروق کرونری جهت اقدامات بالینی، مطالعات تصادفی کنترل شده ای با کیفیت بالا نیاز است. همچنین با اینکه تاکنون تحقیقات مختلفی روی حجم و شدت تمرین انجام گرفته، اما بهترین شکل تمرین هوازی هنوز تعریف نشده است [۲۰]؛ بنابراین تحقیق حاضر در پی پاسخگویی به این پرسش است که آیا تمرین هوازی تناوبی آثار مثبتی بر سطوح عامل رشد اندوتلیال عروقی و اندوستاتین در رت های کنترل شده مبتلا به بیماری عروق کرونری دارد یا خیر.

روش شناسی پژوهش

طرح پژوهش و شرکت کنندگان

پژوهش حاضر از نوع توسعه ای و روش آن تجربی و آزمایشگاهی با مدل حیوانی است. ۳۰ سر رت نر ویستار سالم دوماهه با دامنه وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم به طور تصادفی از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انتخاب شدند. از بین آنها ۲۰ سر به صورت تصادفی انتخاب و به بیماری عروق کرونر مبتلا شدند و در گروه تجربی تمرین هوازی غیرتداومی ($n=10$) و گروه کنترل مبتلا به بیماری عروق کرونر ($n=10$) قرار گرفتند. گروه سوم نیز شامل ۱۰ سر رت سالم بودند که گروه کنترل سالم را تشکیل می دادند. شرایط انتخاب و نگهداری رت ها مطابق معاهده هلسینکی بود. حیوانات دسترسی کافی به آب و غذای ویژه جوندگان داشتند و در قفس نگهداری می شدند.

ابزار

قفس پلی کربنات شفاف ساخت شرکت رازی راد با ابعاد $30 \times 15 \times 15$ سانتی متر، هر کدام به منظور نگهداری از چهار سر رت استفاده می شدند. دمای محیط 22 ± 2 درجه، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، رطوبت هوای 50 ± 5 درصد و تهویه مناسب نیز تنظیم شده بود. برای ایجاد بیماری عروق کرونر ایزوپروتونول^۱ با نام تجاری ایزوپرنالین هیدروکلراید شرکت سیگما^۲ انگلستان با دوز ۰/۷ میلی گرم، به مقدار ۸۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم، در نرمال سالین حل و به روش درون صفاقی در دو روز متوالی به فاصله ۲۴ ساعت به موش ها تزریق شد تا انفارکتوس قلبی تجربی ایجاد شود. ۴۸ ساعت بعد با تزریق کتامین + زایروژین (به مقدار ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن + ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) داخل صفاقی موش ها بی هوش شدند و از ناحیه دم خون گیری و تروپونین آنها سنجیده شد که پس از مشخص شدن افزایش ۲۰ درصدی مقدار آن MI، آنها تأیید شد [۲۱].

^۱. Isoprotonol (ISO)

^۲. Sigma Aldrich-Germany

روند اجرای تحقیق

پس از بیمار کردن رت‌ها، گروه تمرین هوازی غیرتداومی روی نوار گردان مخصوص حیوانات آزمایشگاهی (مدل نوید ساخت ایران) به مدت هشت هفته دویدند (جدول ۱). یک هفته برای آشنایی با نحوه اجرای تمرین در نظر گرفته شد. آزمودنی‌های پنج بار در هفته تمرین می‌کردند. ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، برای اندازه‌گیری شاخص‌های اندوستاتین و عامل رشد اندوتلیال عروقی از آزمودنی‌ها خون‌گیری به عمل آمد. ابتدا موش‌ها با ایزوفلوران تنفسی (۴ درصد) بی‌هوش شدند. پس از تأیید بی‌هوش شدن عمیق موش توسط تست فشار دادن انگشتان پا، شکم آزمودنی‌ها باز شد و پس از کنار زدن بافت‌ها و اندام‌های دستگاه گوارش، با سرنگ پنج میلی‌لیتری به مقدار پنج سی‌سی خون از ورید اجوف تحتانی گرفته شد و سرم توسط دستگاه سانتریفیوژ بهمداد ساخت ایران به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس سرم‌ها در لوله‌های آزمایشگاهی ریخته شد و سر آنها توسط پارافیلیم پوشانده شد و تا زمان آنالیز در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. مقادیر عامل رشد اندوتلیال عروقی و اندوستاتین سرمی توسط کیت‌های الیزا ساخت کمپانی استابسیوفارم^۱ چین تحت لیسانس آمریکا با حساسیت ۰/۱۱ و ضریب تغییرات درون سنجی $CV < 10\%$ و برون‌سنجی $CV < 12\%$ اندازه‌گیری شد. همه موارد تحقیق فوق با مجوز شناسه اخلاق IR.BPUMS.REC.1398.55 کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بوشهر تأیید شد.

جدول ۱. برنامه تمرین غیرتداومی به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته

هفته‌ها	زمان تمرین (دقیقه)	فعالیت
هفته اول آشناسازی	۱۴	دویدن: ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه
هفته‌های دوم و سوم	۲۶	۲ بار دویدن: ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با استراحت فعال: ۲ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه
هفته‌های چهارم و پنجم	۳۸	۳ بار دویدن: ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۰ متر در دقیقه با استراحت فعال: ۲ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه
هفته‌های ششم و هفتم	۵۰	۴ بار دویدن: ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۳ متر در دقیقه با استراحت فعال: ۲ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه
هفته‌های هشتم و نهم	۷۴	۶ بار دویدن: ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۵ متر در دقیقه با استراحت فعال: ۲ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه
در هر جلسه گرم کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه و سرد کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه		

روش آماری

از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ برای آزمون کولموگروف-اسمیرنوف و برای آزمون طبیعی بودن توزیع داده‌ها و آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (One Way ANOVA) با آزمون تعقیبی شفه به‌منظور مقایسه میانگین‌های متغیرها بین گروه‌ها مورد بررسی استفاده شد. سطح معناداری آزمون $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

^۱. Eastbiopharm

یافته‌های پژوهش

پس از تأیید طبیعی بودن داده‌ها در هر سه گروه نتایج نشان داد هشت هفته تمرین هوازی غیرتداومی بر میزان عامل رشد اندوتلیال عروقی رت‌های نر مبتلا به بیماری عروق کرونر تأثیر معناداری داشت (جدول ۲) و میزان آن در گروه تجربی (تمرین غیرتداومی) در حد معناداری از دو گروه کنترل سالم و بیمار بیشتر بود (جدول ۳). همچنین نتایج آزمون نشان داد که تفاوت معناداری در میزان اندوستاتین سرم در رت‌های نر مبتلا به بیماری عروق کرونر گروه تمرین استقامتی غیرتداومی، رت‌های نر مبتلا به بیماری عروق کرونر بدون تمرین و رت‌های نر سالم بدون تمرین وجود نداشت (جدول ۲).

جدول ۲. تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی غیر تداومی بر میزان عامل رشد اندوتلیال عروقی و اندوستاتین

گروه	N	Mean	SD	F	Sig
VEGF (pg/ml)	۱۰	۵۷/۷۸	۳/۹۵	۷/۸۲	۰/۰۱*
	۱۰	۵۱/۰۰	۳/۳۶		
	۱۰	۵۰/۸۴	۵/۲۲		
اندوستاتین (ng/ml)	۱۰	۱/۹۵	۰/۲۸	۰/۷۱	۰/۴۹
	۱۰	۲/۰۰	۰/۴۶		
	۱۰	۱/۸۰	۰/۳۰		

* $p \leq 0.05$

جدول ۳. آزمون تعقیبی برای مقایسه زوجی گروه‌ها برای عامل رشد اندوتلیال عروقی

مقایسه زوجی گروه‌های	اختلاف میانگین	سطح معناداری
غیر تداومی	۶/۷۷	۰/۰۱*
مبتلا	۶/۹۳	۰/۰۱*
سالم	۰/۱۵	۰/۹۹

بحث

همان‌طور که نتایج نشان می‌دهد تمرین هوازی غیرتداومی عامل رشد اندوتلیال عروقی خون رت‌های مبتلا به بیماری عروق کرونری را نسبت به گروه کنترل سالم و کنترل مبتلا به بیماری عروق کرونری افزایش داد، درحالی که در میزان اندوستاتین گروه تمرینی با گروه‌های کنترل تفاوتی مشاهده نشد. همسو با نتایج تحقیق حاضر افزایش عامل اندوتلیال عروقی پس از تمرین مشاهده شده است [۲۳-۲۴]. چند مطالعه نیز تغییری در سطح عامل اندوتلیال عروقی سرم در پی تمرین مشاهده نکردند [۲۵-۲۸]؛ و برخی نیز کاهش مقادیر سرمی عامل اندوتلیال عروقی را پس از تمرین مشاهده کردند [۱۱، ۲۹]. همسو با نتایج پژوهش حاضر طلوعی و همکاران (۲۰۱۷) افزایش مقدار عامل اندوتلیال عروقی در پی هشت هفته تمرین هوازی در زنان کم‌تحرک [۱۰]، سیاری و همکاران (۱۳۹۴) افزایش سطوح پلاسمایی عامل اندوتلیال عروقی به دنبال تمرین منظم هوازی تناوبی در بین هر دو جنس رت، نسبت به گروه کنترل و شم [۱۲] و حسین (۲۰۰۴) افزایش میزان *mRNA* و پروتئین عامل اندوتلیال عروقی را در عضله قلبی رت‌ها پس از هشت هفته تمرین شنا [۳۰] گزارش کرده‌اند. عوامل مختلفی میزان تولید عامل اندوتلیال عروقی را به عنوان نتیجه تمرین تحت تأثیر قرار می‌دهد. در بین این عوامل، هایپوکسی، تنش برشی (نیروی همودینامیک به عنوان نتیجه اصطکاک بین جریان خون و دیواره عروق)، انقباض و کشیدگی عضلات و اختلال در سوخت‌وساز بدن مهم‌ترین آنها هستند [۱۶].

پژوهشگران گزارش کرده‌اند که در تمرین‌های هوازی تناوبی به دلیل به هم فشردگی عروق موجود در عضلات، هایپوکسی موضعی در عضله ایجاد می‌شود؛ بنابراین با افزایش مقادیر فاکتور ۱-آلفا القاشونده توسط هایپوکسی ($HIF-1\alpha$)^۱ هنگام فعالیت‌های هوازی تناوبی، مقادیر عامل اندوتلیال عروقی افزایش می‌یابد و فرایند آنژیوژنز اتفاق می‌افتد. سیاری و همکاران (۱۳۹۴) گزارش کرده‌اند که هنگام فعالیت‌های ورزشی به دلیل افزایش بازگشت وریدی ناشی از تلمبه عضلانی و مکش بطنی، میزان پرشدگی قلب بیشتر می‌شود [۱۲]، عروق خونی نیز متحمل کشش چرخه‌ای بیشتری شده و دیواره عروق کشیده می‌شود [۳۱]. همچنین کشیدگی عروق خونی حاصل از افزایش کشش چرخه‌ای (افزایش تواتر قلبی) سبب تنظیم افزایشی فاکتورهای آنژیوژنیک به‌ویژه عامل اندوتلیال عروقی و گیرنده‌های تیروزین کینازی Flk-1، Tie-2، Tie-1 (نوع دوم گیرنده VEGF) در سلول‌های اندوتلیال عروقی می‌شود و از این راه، فرایند آنژیوژنز را تسهیل می‌کند. علاوه بر کشش چرخه‌ای، اتساع بافت طی رشد موجب ایجاد نوعی کشش به نام کشش استاتیکی می‌شود. به نقل از نورشاهی و همکاران (۱۳۹۱)، در برخی تحقیقات نشان داده شده است که کشش چرخه‌ای نسبت به کشش استاتیکی، موجب افزایش سریع‌تر و طولانی‌تر گیرنده نوع دوم عامل رشد اندوتلیال عروقی ۲ (VEGFR-2)، افزایش بیشتر طول تبول و تشکیل انشعابات عروقی بیشتر می‌شود [۳۲]. عوامل آنژیوژنیک پس از اتصال به گیرنده‌های خود بر روی سلول‌های اندوتلیالی به فعال شدن آنها منجر می‌شوند. با شروع فعالیت سلول‌های اندوتلیال، انواع خاصی از متالوپروتئازها از سلول‌های فوق ترشح می‌شود و غشای پایه اندوتلیوم را در منطقه مذکور تجزیه می‌کند. با هضم غشای پایه، سلول‌های اندوتلیال تکثیر و مهاجرت می‌کنند. علاوه بر این، مولکول‌های اتصال مانند گیرنده‌های اینتگرینی ($\alpha v\beta 3$ و $\alpha v\beta 5$) که به وسیله پلاکت‌ها بیان می‌شوند نیز به فرایند کشیدن و جلو رفتن جوانه‌های رگ‌های خونی در حال رشد کمک می‌کنند. در مراحل بعدی فرایند آنژیوژنز، متالوماتریکس پروتئینازها (MMPs) جهت تجزیه ماتریکس خارج سلولی و آغاز بازسازی مجدد آن تولید می‌شوند. سپس با برهم کنش آنژیوپوئیتین ۲ و گیرنده نوع دوم آن (Tie-2) فرایند تشکیل لوله آغاز می‌شود. در مرحله بعد، سیستم Ephb/Ephrinb (نوعی از گیرنده‌های تیروزین کینازی) نیز تنظیم فرایند تشکیل لوله‌ها را بر عهده می‌گیرد و در نهایت پریسیته‌ها^۲ و سلول‌های عضلات صاف برای پایدار کردن رگ خونی تازه تشکیل شده، به این ساختار اضافه می‌شوند [۳۳]. پژوهشگران معتقدند که کشش چرخه‌ای سلول‌های اندوتلیال ورید نافی انسان موجب تنظیم افزایشی ترشح آنژیوپوئیتین ۲- (تخریب اولیه پیوند بین سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف عروق) و β -PDGF (ایجاد ثبات بین سلول‌های عضله صاف و سلول‌های اندوتلیال جوانه) شده و از این طریق موجب مهاجرت سلول اندوتلیال و تشکیل جوانه می‌شود [۳۵]. با افزایش شدت فعالیت ورزشی، بر قدرت انقباض و تعداد تواتر قلبی افزوده می‌شود. این مسئله موجب می‌شود تا دوره‌های ایسکیمی - ریپرفیوژن وارد شده بر عروق کرونر و کشش چرخه‌ای هنگام سیستول و دیاستول افزایش یابد؛ بنابراین انتظار می‌رود در بافت قلبی نیز متعاقب تمرین‌های منظم، آنژیوژنز و افزایش دانسیته مویرگی رخ دهد [۱۳].

ناهمسو با نتایج تحقیق حاضر برخی پژوهشگران تغییر معناداری در سطح عامل اندوتلیال عروقی در مردان چاق ۵۰ تا ۶۰ ساله پس از تمرین‌های هوازی طولانی مدت در هر دو گروه (۶۰ دقیقه دویدن و ۹۰ دقیقه دوچرخه‌سواری با شدت متوسط به مدت شش ماه، سه بار در هفته) مشاهده نکردند [۱۰]. علت تفاوت نتیجه این تحقیق با نتایج پژوهش حاضر ممکن است ناشی از نوع آزمودنی‌ها و مدت زمان فعالیت باشد. بریکسیوس^۵ (۲۰۰۸) در تحقیق خود از افراد چاق مسن استفاده کرده بود و همچنین مدت زمان پروتکل تمرینی آن‌ها طولانی‌تر بود. در حالی که در این تحقیق، از موش‌های صحرایی استفاده شده و مدت زمان پروتکل تمرینی به نسبت مطالعه آنها کمتر است. در برخی تحقیقات نیز کاهش غلظت پلاسمایی عامل اندوتلیال عروقی نشان داده شده است [۲۹، ۱۱].

نتایج تحقیق حاضر همچنین نشان داد که سطح اندوستاتین سرم رت‌های مبتلا به CAD هیچ تغییری در پی تمرین هوازی غیرتداومی نکرد و میزان آن در گروه تجربی با دو گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت. این نتایج با یافته‌های کرمی و رضانی (۱۳۹۵) و سیدا و وادا (۲۰۰۳) همسوست. در پژوهشی دیگر نشان داد شد اجرای هشت هفته تمرین مقاومتی تأثیر معناداری در مقادیر اندوستاتین سرم در مردان غیرفعال نداشته است. همچنین مقادیر اندوستاتین گروه‌های تجربی و کنترل در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون تغییر معناداری

1. Hypoxia-inducible factor 1-alpha

3. pericytes

5. Brixius

2. Angiotensin

4. Platelet-derived growth factor

نداشت و تفاوت بین گروهی مقادیر اندوستاتین نیز تغییر معناداری را نشان نداد. سیدا و وادا هم کاهش مقادیر اندوستاتین را غیرمعنادار گزارش کردند [۳۵]. در مقابل نتایج پژوهش نورشاهی و همکاران (۱۳۹۱) با پژوهش حاضر ناهم‌سوست [۱۳]. نتایج پژوهش آنها روی رت‌های نر سالم، نشان داد که سطح اندوستاتین سرمی در پی هشت هفته تمرین استقامتی کاهش معناداری یافت. همچنین برکسیوس و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که میزان اندوستاتین در پاسخ به فعالیت هوازی طولانی مدت در مردان چاق کاهش می‌یابد [۲۸]. این نتایج نشان می‌دهد که پاسخ اندوستاتین به تمرینات ورزشی به ویژگی‌های آن‌تروپومتریکی و سطح آمادگی آزمودنی‌ها نیز وابسته است. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که میزان اندوستاتین با چگالی مویرگی و ویژگی‌های متابولیکی بافت، رابطه‌ای معکوس دارد [۱۳]. اگرچه سازوکار ترشح اندوستاتین نامشخص است، بسیاری از تحقیقات نشان داده‌اند رهایش پروتئولیزی اندوستاتین توسط پروتازها از جمله سیستمین پروتازها، ماتریکس متالوپروتینازها و آسپارتیک پروتازها محقق می‌شود [۳۵، ۳۶]. همان‌طور که گفته شد، فشار مکانیکی هنگام فعالیت ورزشی بر اثر انقباض عضلانی و فشار وارده بر دیواره عروق و کشش سلول‌های اندوتلیال موجب بازسازی سایتواسکلتون‌ها می‌شود که این عامل موجب آزاد شدن MMP و در نتیجه تجزیه ماتریکس برون سلولی و غشای پایه و رهایش اندوستاتین می‌شود [۲۲]. شایان ذکر است که اندوستاتین به‌منزله یکی از اصلی‌ترین عوامل آنژیواستاتیک با جلوگیری از تکثیر، مهاجرت و تشکیل مجاری جدید توسط سلول‌های اندوتلیال موجب افزایش آپوپتوز در آنها می‌شود و به مقابله با فرایند آنژیوژنز می‌پردازد [۳۸].

نتیجه‌گیری

از یافته‌های حاضر می‌توان نتیجه گرفت که تمرین‌های هوازی غیرتداومی می‌تواند در توانبخشی بیماران مبتلا به بیماری عروق به‌کار رود و در فرایند آنژیوژنز مؤثر واقع شود. با توجه به اینکه عوامل دیگری نیز در فرایند آنژیوژنز و نیز آنژیواستاتیک مؤثرند، پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده به عواملی همچون عامل رشد فیبروبلاست، عامل رشد هپاتوسیت، آنژیوپوپیتین ۱ و یا تروپونین آی و مهارگر رشد اندوتلیال عروقی پرداخته شده و نیز شدت‌های مختلف تمرین تناوبی بررسی شود.

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی پردیس بین‌المللی کیش دانشگاه تهران و دانشگاه علوم پزشکی بوشهر به‌سبب مساعدت و حمایت معنوی در اجرای این پژوهش کمال تشکر و قدردانی را داریم. همچنین از داوران برای ارائه نظرات سازنده و علمی تشکر می‌کنیم.

References

- [1] Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European heart journal*. 2016;ehw334. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- [2] Salehi Z, Salehi K, Moeini M, Kargarfard M, Sadeghi M. The effect of resistance exercise on lipid profile of coronary artery disease patients: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*. 2017;22(2):112. [In Persain] https://doi.org/10.4103/ijnmr.ijnmr_385_14
- [3] Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(9):650-8. <https://doi.org/10.1056/nejm199908263410904>

- [4] Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity in the prevention of cardiovascular disease. *Sports medicine*. 2001;31(2):101-14. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131020-00003>
- [5] Helgason CM, Wolf PA. American Heart Association Prevention Conference IV: prevention and rehabilitation of stroke. *Circulation*. 1997;96(2):701-7. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.2.701>
<https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.10.007>
- [6] Tang K, Xia FC, Wagner PD, Breen EC. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2010;170(1):16-22. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.10.007>
- [7] Suhr F, Brixius K, de Marées M, Bölk B, Kleinöder H, Achtzehn S, et al. Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *Journal of applied physiology*. 2007;103(2):474-83. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01160.2006>
- [8] Huber-Abel FA, Gerber M, Hoppeler H, Baum O. Exercise-induced angiogenesis correlates with the up-regulated expression of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in human skeletal muscle. *European journal of applied physiology*. 2012;112(1):155-62. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1960-x>
- [9] Gavin T, Drew J, Kubik C, Pofahl W, Hickner R. Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. *Acta physiologica*. 2007;191(2):139-46. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01723.x>
- [10] Tolouei Azar J, Ravasi A, Soori R, Akbarnejad A, Hemati Nafar M. The Effect of 8 Weeks Aerobic Training on Angiogenesis (VEGF) and Angiostatic (ES) Factors In Sedentary Women. *Urmia Medical Journal* 2017;27(12):1032-40. [In Persain] <https://doi.org/10.18869/acadpub.umj.27.12.1032>
- [11] Shakoore E, Qassemian A, Koushkie Jahromi M, Mehrez A. Effects of 8-week Aerobic Exercise Training on Vascular Endothelial Growth Factor among Postmenopausal Women. *International Journal of Applied Exercise Physiology*. 2017;5(4):64-73. [In Persain]
- [12] Zarezadehmehrizi, A., Rajabi, H., Gharakhanlou, R., Naghdi, N., & Azimidokht, S. M. A. (2019). Effect of 8 weeks of aerobic training on genes expression of hypoxia inducible factor HIF-1 α , vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiostatin in hippocampus of male rats with wistar model. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. [In Persain]. <https://doi.org/10.18502/ssu.v27i11.2493>
- [13] Nourshahi, M., Hedayati, M., Nemati, J., Ranjbar, K., & Gholamali, M. (2012). Effect of 8 weeks endurance training on serum vascular endothelial growth factor and endostatin in wistar rats. *Koomesh*. 13(4). [In Persain] <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2011.08.008>
- [14] Star, G., Giovinazzo, M., & Langleben, D. (2013). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and the control of endothelin-1 synthesis by human lung microvascular endothelial cells: A possible pathway for pathogenesis. *Life Sciences*, 25(93), e44. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.154>
- [15] Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Ž, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR (Part II). *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(5):1005-33. <https://doi.org/10.1177/1741826711430926>
- [16] Rankin A, Rankin A, MacIntyre P, Hillis W. Walk or run? Is high-intensity exercise more effective than moderate-intensity exercise at reducing cardiovascular risk? *Scottish medical journal*. 2012;57(2):99-102. <https://doi.org/10.1258/smj.2011.011284>
- [17] Tabara Y, Yuasa T, Oshiumi A, Kobayashi T, Miyawaki Y, Miki T, et al. Effect of acute and long-term aerobic exercise on arterial stiffness in the elderly. *Hypertension Research*. 2007;30(10):895-902. <https://doi.org/10.1291/hypres.30.895>
- [18] Ogura Y, Naito H, Kurosaka M, Sugiura T, Junichiro A, Katamoto S. Sprint-interval training induces heat shock protein 72 in rat skeletal muscles. *Journal of sports science & medicine*. 2006;5(2):194. <https://doi.org/10.1249/00005768-200605001-03156>

- [19] Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(2):149-57. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.09.001>
- [20] Claes J, Buys R, Budts W, Smart N, Cornelissen VA. Longer-term effects of home-based exercise interventions on exercise capacity and physical activity in coronary artery disease patients: A systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(3):244-56. <https://doi.org/10.1177/2047487316675823>
- [21] Daubert, M. A., & Jeremias, A. (2010). The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vascular health and risk management*, (2010). 691-699. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S5306>
- [22] Karami S, Ramezani A.(2016) Adaptation in Response of Excitation and Inhibition Factors of Angiogenesis after 4 Weeks of Progressive Resistant Training in Sedentary Men. *Intern Med Today*; 22 (4) :267-274. [In Persain] <https://doi.org/10.18869/acadpub.hms.22.4.267>
- [23] Attarzadeh Hosseini, S. R., Moeinnia, N., & Motahari Rad, M. (2017). The effect of two intensities resistance training on muscle growth regulatory myokines in sedentary young women. *Obesity Medicine*. 5. [In Persain] <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2017.01.004>
- [24] Braga VA, Couto GK, Lazzarin MC, Rossoni LV, Medeiros A. Aerobic exercise training prevents the onset of endothelial dysfunction via increased nitric oxide bioavailability and reduced reactive oxygen species in an experimental model of menopause. *PloS one*. 2015;10(4):e0125388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125388>
- [25] Mota MM, Mesquita TRR, da Silva TLTB, Fontes MT, Santos SL, Capettini LdSA, et al. Endothelium adjustments to acute resistance exercise are intensity-dependent in healthy animals. *Life sciences*. 2015;142:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.007>
- [26] Shekarchizadeh, P., Khazaei, M., Gharakhanlou, R., Karimian, J., & Safarzadeh, A. R. (2012). The Effects of Resistance Training on Plasma Angiogenic Factors in Normal Rats. *Journal of isfahan medical school*, 30(176). [In Persain]. <https://doi.org/10.5812/asjms.24040>
- [27] Mahrou, M., Gaeini, A. A., Chobbinch, S., & Javidi, M. (2015). Changes in stimulating factors of angiogenesis, induced by progressive resistance training in diabetic rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 14(1), 1-8. [In Persain]. <https://doi.org/10.18502/ijdo.v12i2.4049>
- [28] Brixius K, Schoenberger S, Ladage D, Knigge H, Falkowski G, Hellmich M, et al. Long-term endurance exercise decreases antiangiogenic endostatin signalling in overweight men aged 50–60 years. *British journal of sports medicine*. 2008;42(2):126-9. <https://doi.org/10.1136/bjms.2007.035188>
- [29] Ohno H, Shirato K, Sakurai T, Ogasawara J, Sumitani Y, Sato S, et al. Effect of exercise on HIF-1 and VEGF signaling. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2012;1(1):5-16. <https://doi.org/10.7600/jpfs.1.5>
- [30] Husain K. Physical conditioning modulates rat cardiac vascular endothelial growth factor gene expression in nitric oxide-deficient hypertension. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;320(4):1169-74. [In Persain] <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.06.058>
- [31] Zheng W, Christensen LP, Tomanek RJ. Stretch induces upregulation of key tyrosine kinase receptors in microvascular endothelial cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2004;287(6):H2739-H45. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00410.2004>
- [32] Zheng W, Christensen LP, Tomanek RJ. Differential effects of cyclic and static stretch on coronary microvascular endothelial cell receptors and vasculogenic/angiogenic responses. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008;295(2):H794-H800. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00343.2008>
- [33] Martínez A. A new family of angiogenic factors. *Cancer letters*. 2006;236(2):157-63. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.04.008>

- [34] Yung YC, Chae J, Buehler MJ, Hunter CP, Mooney DJ. Cyclic tensile strain triggers a sequence of autocrine and paracrine signaling to regulate angiogenic sprouting in human vascular cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(36):15279-84. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905891106>
- [35] Seida A, Wada J, Kunitomi M, Tsuchiyama Y, Miyatake N, Fujii M, et al. Serum bFGF levels are reduced in Japanese overweight men and restored by a 6-month exercise education. *International journal of obesity*. 2003;27(11):1325-31. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802408>
- [36] Bilusic M, Wong YN. Anti-angiogenesis in prostate cancer: knocked down but not out. *Asian Journal of Andrology*. 2014;16(3):372-7. <https://doi.org/10.4103/1008-682x.125903>