



## The effect of six weeks of progressive aerobic training on vascular endothelium growth factor and tumor necrosis factor-alpha of the heart of diabetic male Wistar rats

Mohsen Erfanikia<sup>1</sup>, Mohammad Fathi<sup>2\*</sup>, Masoud Rahmati<sup>3</sup>, Eftekhar Mohammadi<sup>4</sup>

1. MSc in Exercise Physiology, Faculty of Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran.
2. Associate Professor at Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran.
3. Professor at Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran.
4. Ph.D. Student in Exercise Physiology, Faculty of Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran.

### Abstract

**Background and Aim:** Diabetes causes inflammation in the heart, which predisposes to cardiovascular disease. The aim of the present study was to investigate the effect of six weeks of progressive aerobic exercise on expression of vascular endothelium growth factor (*vegf*) and tumor necrosis factor-alpha (*tnf $\alpha$* ) of the heart of diabetic male Wistar rats. **Materials and Methods:** Forty male Wistar rats (weight  $253.09 \pm 12.92$  grams, age 8-10 weeks) were randomly divided into four groups: control, diabetic, exercise, and diabetes + exercise. Induction of diabetes was done through intraperitoneal injection of streptozotocin solution at the rate of 50 mg/kg. The training protocol consisted of six weeks of progressive aerobic training, five sessions per week on the treadmill. The gene expression of *vegf* and *tnf $\alpha$*  in left ventricular tissue was measured by Real-Time PCR method. One-way analysis of variance and Tukey tests were used for statistical analysis at  $p > 0.05$  level. **Results:** The expression of the *vegf* and *tnf $\alpha$*  genes in the left ventricle of the heart in the diabetic group was significantly increased ( $p < 0.0001$ ) and decreased ( $p < 0.0001$ ) respectively compared to the healthy group. On the other hand, the expression of *vegf* and *tnf $\alpha$*  genes in the left ventricle of the diabetes + exercise group increased ( $p < 0.003$ ) and decreased respectively ( $p < 0.0001$ ) compared to the diabetes group. **Conclusion:** Progressive aerobic training can be considered as a suitable non-pharmacological method for reduction of the inflammation and also to improve angiogenesis in diabetic samples.

**Keywords:** Diabetes, Aerobic training, Vascular endothelium growth factor, Tumor necrosis factor alpha.

### Cite this article:

Erfanikia, M., Fathi, M., Rahmati, M., & Mohammadi, E. (2024). The effect of six weeks of progressive aerobic training on vascular endothelium growth factor and tumor necrosis factor-alpha of the heart of diabetic male Wistar rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 12(32), 58-68.

\* Corresponding Author, Address: Dept. of Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran;

E-mail: Fathi.m@lu.ac.ir

 <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2023.6607.1810>





## اثر شش هفته تمرین هوازی پیشرونده بر بیان ژن های عامل رشد اندوتلیوم عروقی و عامل نکروزی تومور آلفا در قلب رت های نر ویستار مبتلا به دیابت

محسن عرفانی کیا<sup>۱</sup>، محمد فتحی<sup>۲\*</sup>، مسعود رحمتی<sup>۳</sup>، افتخار محمدی<sup>۴</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران.
۲. دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران.
۳. استاد گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران.
۴. دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان خرم آباد، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** دیابت با ایجاد التهاب در قلب، زمینه ابتلاء به بیماری های قلبی عروقی را فراهم می کند. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر شش هفته تمرین هوازی پیشرونده بر بیان ژن های عامل رشد اندوتلیوم عروقی (*vegf*) و عامل نکروزی تومور آلفا (*tnfa*) قلب رت های نر ویستار دیابتی است. **روش تحقیق:** تعداد ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار (میانگین وزن  $12/92 \pm 253/09$  گرم، سن ۸-۱۰ هفته) به طور تصادفی به چهار گروه کنترل، دیابتی، تمرین، و دیابت + تمرین؛ تقسیم شدند. القای دیابت از طریق تزریق درون صفاقی محلول استروپتوزتوسین به میزان ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم انجام پذیرفت. پروتکل تمرین شامل شش هفته تمرین هوازی پیشرونده، پنج جلسه در هفته بر روی نوار گردان بود. میزان بیان ژن *vegf* و *tnfa* بافت بطن چپ به روش Real-Time PCR اندازه گیری شد. با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون توکی، در سطح معنی داری  $p < 0/05$ ؛ نتایج استخراج گردید. **یافته ها:** بیان ژن های *tnfa* و *vegf* بطن چپ قلب در گروه دیابتی شده نسبت به گروه سالم، به ترتیب کاهش ( $p < 0/0001$ ) و افزایش یافت ( $p < 0/0001$ ). از طرف دیگر، بیان ژن های *tnfa* و *vegf* بطن چپ قلب گروه دیابت + تمرین نسبت به گروه دیابت، به ترتیب افزایش ( $p = 0/003$ ) و کاهش یافت ( $p < 0/0001$ ) پیدا کرد. **نتیجه گیری:** تمرین هوازی پیشرونده، می تواند به عنوان یک شیوه مناسب غیر دارویی برای بهبود التهاب و رگ زایی در نمونه های دیابتی در نظر گرفته شود.

**واژه های کلیدی:** ورزش هوازی، دیابت، عامل رشد اندوتلیوم عروقی، عامل نکروزی توموری آلفا.

## مقدمه

نقص در تولید و یا عملکرد انسولین، سبب بروز دیابت می‌شود که با افزایش سطح گلوکز خون و افزایش دو تا چهار برابری احتمال ابتلاء به بیماری‌های قلبی - عروقی و در نتیجه، مرگ و میر همراه است (داوری و دیگران، ۲۰۲۲). دیابت، رگ‌زایی در بافت‌های مختلف را تحت تاثیر قرار می‌دهد؛ به گونه‌ایی که موجب افزایش آن در چشم و کلیه و کاهش آن، در قلب می‌شود (گوستافسون<sup>۱</sup> و دیگران، ۱۹۹۹). تحریک یا توقف رگ‌زایی، تحت تاثیر عوامل متعددی مانند ایسکمی بافت، التهاب، هیپوکسی، عوامل رشد رگی، مولکول‌های چسبنده، سایتوکاین‌های التهابی و نیتریک اکساید؛ قرار می‌گیرد (روزبینی و دیگران، ۲۰۱۸). اثر دیابت بر کاهش رگ‌زایی در قلب و عضلات اسکلتی در زمان ایسکمی، افزایش عوامل خطرزا در قلب و ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی در افراد دیابتی را در پی دارد (والتنبرگر<sup>۲</sup>، ۲۰۰۷). مشخص شده که عامل رشد اندوتلیال عروقی<sup>۳</sup> (VEGF) و گیرنده‌های آن، نقش مهمی در پاسخ به ایسکمی، تشکیل عروق جانبی کرونر و حفظ عملکرد میوکارد و بقای سلول‌های آن ایفا می‌کند (مارفلا<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۰۴). بیان *vegf* و گیرنده‌های آن در بافت قلب نمونه‌های دیابتی، حیاتی است؛ زیرا به علت عدم تشکیل عروق جانبی در پاسخ به ایسکمی، احتمال ایجاد عوارض قلبی - عروقی و مرگ و میر افزایش می‌یابد (چو<sup>۵</sup> و دیگران، ۲۰۰۲). بر خلاف نمونه‌های دیابتی، بیان *vegf* بر اثر ایسکمی میوکارد در افراد غیردیابتی افزایش می‌یابد که نشانه‌ای از شکل‌گیری عروق جانبی در وضعیت آترواسکلروز کرونر است؛ اتفاقی که در بیماران دیابتی رخ نمی‌دهد و با نام کاردیومیوپاتی شناخته شده است (پدرسن<sup>۶</sup>، ۲۰۱۷). کاردیومیوپاتی دیابتی، موجب نقص در عملکرد قلب و در نهایت، نارسایی آن می‌شود (فنتس<sup>۷</sup> و دیگران، ۲۰۱۴). سطوح بالای گلوکز و اختلال در سطح چربی‌ها به طور مستقیم باعث افزایش ترشح و تنظیم سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبنده در سلول‌های قلبی می‌شود (فراتی<sup>۸</sup> و دیگران،

۲۰۱۷) که با تعدیل مسیرهای سیگنالینگ متعدد از جمله عامل هسته‌ای کاپا - بی<sup>۹</sup> (NF-KB) همراه هست (فراتی و دیگران، ۲۰۱۷). مسیر سیگنالینگ NF-KB، بیان حدود ۲۰۰ ژن مانند مولکول‌های چسبان، اینترلوکین‌ها، کموکاین‌ها، سایتوکاین‌ها و عوامل رگ‌زایی را کنترل می‌کند (لورنزو<sup>۱۰</sup> و دیگران، ۲۰۱۱). عامل نکروزی تومور آلفا<sup>۱۱</sup> (TNF $\alpha$ ) و گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) از جمله عوامل اثر گذار بر عملکرد اندوتلیال هستند. همچنین افزایش بیان TNF $\alpha$  به عنوان یک سایتوکاین پیش‌التهابی در بیماری‌های قلبی - عروقی؛ باعث تولید ROS و در نتیجه، سبب اختلال در عملکرد اندوتلیال می‌شود (یانگ<sup>۱۲</sup> و دیگران، ۲۰۰۹). اکنون می‌دانیم که عوامل مختلفی از جمله اجرای فعالیت‌های بدنی، بر عوامل التهابی و عروقی اثر می‌گذارند.

در مورد تاثیر ورزش بر VEGF و TNF $\alpha$  بافت عضله قلبی نمونه‌های دیابتی، مطالعاتی صورت گرفته است. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای مشخص شده که تمرینات هوازی (با سرعت ۱۸ متر در دقیقه، ۴۰ دقیقه در روز، پنج روز در هفته و چهار هفته دویدن روی نوارگردان) سبب افزایش VEGF بافت قلب موش‌های دیابتی نوع اول می‌شود (ارکت<sup>۱۳</sup> و دیگران، ۲۰۱۴). در مقابل، دیده شده که هشت هفته تمرین استقامتی، اثر معنی داری بر سطوح بیان ژن VEGF و اندوتلین - ۱<sup>۱۴</sup> در بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت ندارد (منظمی و دیگران، ۲۰۲۲). همچنین در مطالعه‌ای مشخص شده که ۱۲ هفته فعالیت شنا، باعث کاهش معنی‌دار سطوح TNF $\alpha$  در نمونه‌های دیابتی تمرین کرده می‌شود (تکسیرا<sup>۱۵</sup> و دیگران، ۲۰۱۱). همچنین این اثر ضد التهابی تمرین در نمونه‌های دیابتی انسانی نیز گزارش شده است؛ به طوری که میزان IL-10، CRP و IL-18 در گروهی که تمرین کرده بوده‌اند، کمتر گزارش شده است (کادگلو<sup>۱۶</sup> و دیگران، ۲۰۰۷). همان طور که اشاره گردید، ناهمسوهایی در نتایج پژوهش‌ها دیده می‌شود و مشخص شده که اثر فعالیت‌های هوازی بر VEGF و TNF $\alpha$  ضد و نقیض است. ضمن این که با بررسی دقیق‌تر پژوهش‌ها، مطالعاتی که اثر فعالیت‌های استقامتی پیشرونده بر بیان

1. Gustafsson

2. Waltenberger

3. Vascular endothelial growth factor

4. Marfella

5. Chou

6. Pedersen

7. Fuentes

8. Frati

9. Nuclear factor kappa B

10. Lorenzo

11. Tumor necrosis factor alpha

12. Yang

13. Erekat

14. Endothelin-1

15. Teixeira

16. Kadoglou

دو القاء شد. به رت‌های ویستار غیر دیابتی نیز معادل حجمی، بافر سیترات تزریق گردید. مدت زمان ۴۸ ساعت پس از تزریق و با ایجاد یک جراحی کوچک توسط لانسیت بر روی ورید دم، یک قطره خون از رت‌های دیابتی بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و نوار توسط دستگاه گلوکومتر (مدل ایزگلو<sup>۲</sup> شرکت اینفوپیسا<sup>۳</sup> کره جنوبی) اندازه‌گیری شد. در پایان هر هفته، قند خون گروه‌های دیابتی اندازه‌گیری شد. رت‌های ویستار به مدت دو هفته پس از تزریق STZ، بدون هیچ‌گونه مداخله‌ای در آزمایشگاه نگهداری شدند.

مطابق جدول یک، تمرین هوازی پیشرونده برای گروه تمرین و گروه تمرین + دیابت؛ اعمال گردید (رحمتی و دیگران، ۲۰۱۵). در طی دوره تمرین، بین ساعت ۸-۱۰ صبح، دو گروه تمرین و دیابت + تمرین، در معرض تمرین هوازی با نوار گردان برای پنج جلسه در هفته و به مدت شش هفته؛ قرار گرفتند. سرعت و مدت تمرین نوارگردان از ۱۰ متر در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در هفته اول شروع شد و به تدریج به ۱۸-۱۷ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته پنجم، افزایش یافت. شیب نوارگردان در طول تمرین، صفر درجه تنظیم شد. برای تثبیت سازگاری‌های به دست آمده، متغیرهای تمرینی (شدت، سرعت و مدت) در هفته پنجم و ششم، ثابت نگه داشته شد. برای واداشتن به حرکت در طول تمرین، از یک برس نرم استفاده شد. در طول مطالعه، پنج رت تلف شدند (سه سر از گروه دیابتی + تمرین و دو سر از گروه دیابتی)؛ بنابراین برای مساوی‌سازی همه گروه‌ها، از گروه دیابتی + تمرین یک سر و از گروه‌های کنترل و تمرین، هر کدام سه سر، به صورت تصادفی حذف شدند. در مدت ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین ۱۰ درصد و زایلازین دو درصد، رت‌ها بی‌هوش شدند و سپس، تحت شرایط استریل، بافت قلب آن‌ها جدا گردید.

این دو ژن در نمونه‌های دیابتی را بررسی کرده باشند، کمتر دیده شد. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر یک دوره تمرین هوازی فزاینده شش هفته‌ای، بر بیان ژن‌های *tnfa* و *vegf* در بافت بطن چپ رت‌های نر دیابتی نژاد ویستار به اجرا درآمد.

### روش تحقیق

در این پژوهش تجربی که با تایید کمیته اخلاق دانشگاه لرستان (با شناسه LU.ECRA.2020.69) صورت گرفت، تعداد ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار (با میانگین وزن  $12/92 \pm 253/09$  گرم و سن ۸-۱۰ هفته) از شرکت علم یاوران آفتاب لرستان خریداری شد. به منظور سازگاری با محیط، رت‌ها به مدت یک هفته در شرایط استاندارد، میانگین دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتیگراد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه رت، در قفس‌های از جنس پلی‌کربنات، در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی لرستان نگهداری شدند. رت‌ها به طور تصادفی به چهار گروه ۱۰ تایی شامل کنترل، دیابتی، تمرین، و دیابت + تمرین؛ تقسیم شدند. برای شناسایی و همچنین انتخاب تصادفی رت‌ها در گروه‌های مورد مطالعه، از ابتدای پروتکل پژوهشی، روی دم آن‌ها شماره گذاری شد. بر مبنای همان شماره و درج آن روی برگه‌های کاغذ، به صورت تصادفی هر شماره به یک گروه اختصاص داده شد، تا این که همه گروه‌ها تکمیل شدند. در تمام مراحل پژوهش، توسط یک نفر اعمال تمرین، جابجایی بین قفس‌ها و نوارگردان، پاک کردن قفس‌ها و ...؛ صورت گرفت. در مراحل ابتدایی، به منظور آشنایی با شرایط آزمایشگاه و نوارگردان، همه رت‌ها به مدت دو هفته (پنج روز در هفته، ۱۵-۱۰ دقیقه و با سرعت ۵-۱۰ متر در دقیقه) بر روی نوارگردان به راه رفتن وادار شدند. پس از پایان دوره آشناسازی و ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، با تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوتوسین<sup>۱</sup> (STZ) به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن؛ دیابت نوع

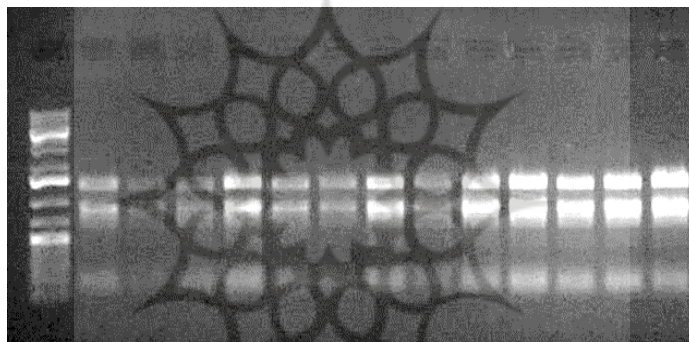
جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرینی به اجرا درآمده

ششم	پنجم	چهارم	سوم	دوم	اول	هفته‌ها متغیرها
۳۰	۳۰	۳۰	۲۰	۲۰	۱۰	زمان تمرین (دقیقه)
۱۸-۱۷	۱۸-۱۷	۱۵	۱۵	۱۰	۱۰	سرعت (متر/دقیقه)



DNA ندارد و در مواردی که امکان طراحی پرایمرهای آگزون - آگزون، وجود نداشت؛ RNA استخراج شده توسط آنزیم DNase شرکت سیناژن و بر اساس دستورالعمل مربوطه، به صورتی تیمار شد که به یک میکروتیوب RNase free، یک میکروگرم RNA، یک میکرولیتر x reaction buffer حاوی  $MgCl_2$ ، پنج میکرولیتر آنزیم DNase I حاوی یک واحد از آنزیم مربوطه؛ اضافه گردید و با استفاده از آب مقطر RNase free، حجم آن به ۱۰ میکرولیتر رسانده شد. سپس در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ دقیقه، انکوباسیون انجام شد. به منظور جلوگیری از هیدرولیز RNA، یک میکرولیتر از EDTA ۵۰ میلی‌مول به آن اضافه شد و ۱۰ دقیقه در ۶۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردید. طبق پروتکل، از کیت سنتز cDNA Easy شرکت پارس طوس، برای سنتز cDNA استفاده شد.

بعد از عمل جداسازی قلب، بافت بطن چپ رت‌ها جدا شد و بلافاصله در نیتروژن مایع، فریز گردید و تا زمان آغاز استخراج RNA، در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. با استفاده از کیت استخراج RNA شرکت پارس طوس و طبق پروتکل آن، استخراج RNA انجام شد. پس از استخراج RNA، برای اندازه‌گیری میزان غلظت RNA استخراج شده و کیفیت آن، میزان جذب نوری پنج میکرولیتر از محلول RNA (با دستگاه نانو دراپ طیف سنج پیشرو پژوهش، ایران)، در طول موج ۲۶۰ نانومتر قرائت شد. همچنین نسبت جذب نوری ۲۶۰/۲۸۰ به منظور بررسی میزان آلودگی RNA با پروتئین تعیین گردید. در صورت ایجاد مقادیر نسبت حاصله به میزان بالاتر از ۱/۸، کیفیت RNA مطلوب در نظر گرفته شد (شکل یک). برای حصول اطمینان از این که RNA استخراج شده هیچ‌گونه آلودگی با



شکل ۱. نتایج بررسی کیفیت RNA بر روی ژل حضور دو باند RNA ریبوزومی 18S و 28S را نشان می‌دهد که تاییدی است بر کیفیت مناسب RNA استخراج شده.

از نرم‌افزار گراف‌پد<sup>۵</sup> نسخه هشت، برای استخراج نتایج استفاده شد. نتایج آزمون شاپیرو-ویلک<sup>۶</sup> نشان داد که توزیع داده‌های اولیه، طبیعی است و همگنی واریانس با آزمون لون<sup>۷</sup> تایید قرار گرفت. لذا برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها، از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی<sup>۸</sup> در سطح معنی‌داری  $p < 0.05$  بهره‌برداری گردید.

#### یافته‌ها

نتایج مربوطه به وزن و سطح گلوکز خون رت‌ها در گروه‌های مختلف، در جدول سه گزارش شده است. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که بین بیان ژن‌های *vegf* در بافت عضله قلب

به منظور ارزیابی بیان ژن‌های مورد مطالعه، از دستگاه Q200، شرکت رانمی<sup>۱</sup> چین) و کیت ریل‌تایم سایبرگرین<sup>۲</sup> استم ژن<sup>۳</sup> 2x (آوین<sup>۴</sup> استم جین ایران) بر پایه سایبرگرین استفاده شد. تعداد سیکل‌های انجام واکنش برای هر ژن، ۳۰ سیکل در نظر گرفته شد. واکنش ریل‌تایم بر روی نمونه‌ها با تکرار دو بار برای هر نمونه و در مورد هر ژن انجام شد و مقادیر میانگین Ct رقت‌های مختلف در دو بار تکرار؛ محاسبه گردید. سپس نتایج با استفاده از روش مقایسه‌ای  $\Delta\Delta Ct$  و با استفاده از نرم‌افزار RunMei QC3.2؛ مورد ارزیابی قرار گرفت. از ژن *gapdh* به عنوان کالیبراتور استفاده و نتایج براساس فرمول  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  گزارش گردید. توالی و مشخصات پرایمر ژن‌های مورد مطالعه در جدول دو مشخص شده است.

1. RunMei  
2. Realtime SYBR Green  
3. Stem gene

4. Avin  
5. Graph pad  
6. Shapiro - Wilk

7. Levene  
8. Tukey

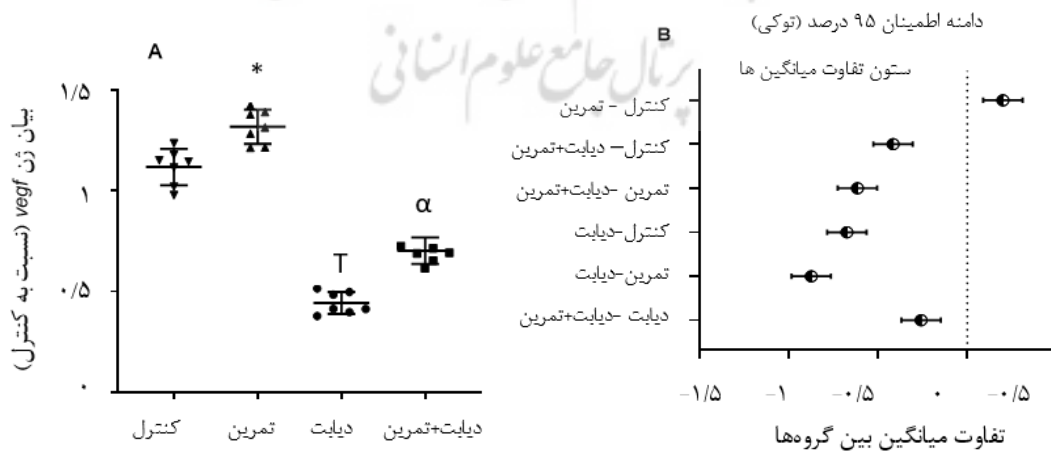
جدول ۲. توالی و مشخصات پرایمر ژن‌های مورد مطالعه همراه با ژن کنترل

ژن‌ها	توالی پرایمر	PS	کد ژن‌ها
<i>gapdh</i> F	AGTTCAACGGCAGTCAAG	119	XM_017593963.1
<i>gapdh</i> R	TACTCAGCACCAGCATCACC		
<i>vegfb</i> F	ACCTCTGAGCATGGAAGTCA	148	NM_053549
<i>vegfb</i> R	CATGAGGATCTGCATTCCGGAC		
<i>tnfα</i> F	AACACACGAGACGCTGAAGT	119	NM_012675.3
<i>tnfα</i> R	TCCACTCAGGCATCGACATT		

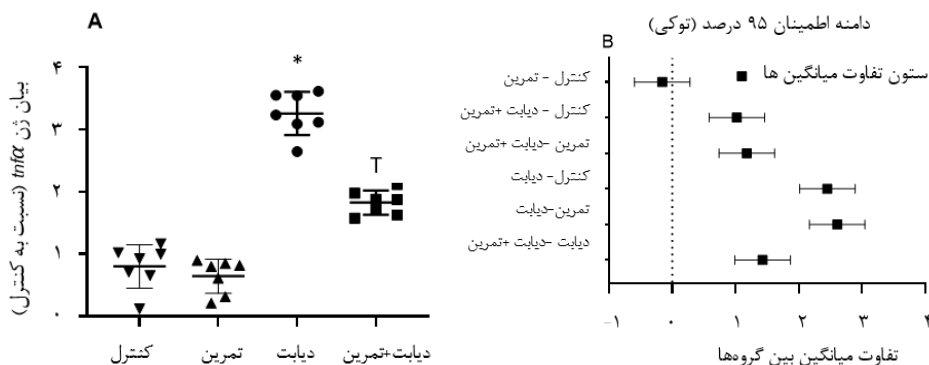
رت‌های نر نژاد ویستار در بین چهار گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری وجود دارد ( $p < 0/0001$ ). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، بیان ژن *vegfb* بافت قلب در گروه‌های دیابتی شده ( $p < 0/0001$ ) و دیابت + تمرین ( $p < 0/0003$ ) نسبت به گروه کنترل سالم ( $p < 0/0001$ ) بیشتر بود. به طور معنی‌داری کمتر بود ( $p < 0/0001$ ). به علاوه، بیان ژن *vegfb* بافت قلب گروه تمرین، نسبت به گروه دیابت + تمرین ( $p < 0/0003$ )، و گروه کنترل ( $p < 0/0003$ )، به طور معنی‌دار بیشتر بود (شکل سه). نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که

جدول ۳. مقایسه تغییرات وزن بدن (گرم) گلوکز خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در گروه‌های مورد مطالعه

شاخص	مراحل	گروه کنترل	گروه دیابتی	گروه تمرین	گروه دیابت + تمرین
وزن بدن	پیش آزمون	۱۹ ± ۲۲۲	۲۶ ± ۲۱۷	۲۲ ± ۲۲۶	۲۳ ± ۲۱۸
	پس از آزمون	۱۵ ± ۲۸۴	۱۳ ± ۲۲۳	۱۵ ± ۲۷۳	۱۷ ± ۲۲۹
تغییرات وزن از پیش آزمون تا پس آزمون		۶۲ ± ۴	۶ ± ۱۳	۴۷ ± ۷	۱۱ ± ۶
گلوکز خون	پیش آزمون	۸۹/۷ ± ۹/۴۰	۹۱/۶ ± ۵۰/۹۰	۸۸/۸ ± ۲۰/۳۰	۸۸/۹ ± ۶۰/۷۰
	پس آزمون	۹۱/۱۲ ± ۸/۸۰	۳۱۴/۸ ± ۱۸/۴۰	۸۶/۶ ± ۵/۴۰	۳۰۱/۷ ± ۱۱/۱
تغییرات گلوکز از پیش آزمون تا پس آزمون		۱/۹۰ ± ۵/۴۰	۲۲۲/۶۸ ± ۱/۵۰	۱/۶ ± ۲/۹۰	۲۱۲/۵۱ ± ۲/۶۰



شکل ۳. در بخش A، بیان ژن *vegfb* بین گروه‌ها مقایسه شده است. \* نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل؛ T نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین و کنترل؛ α نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه دیابت، تمرین و کنترل. در بخش B، نتایج آزمون توکی در مورد مقایسه دو به دو گروه‌ها آمده است.



شکل ۴. در بخش در بخش A، بیان ژن *tnfα* بین گروه ها مقایسه شده است. \*نشانه تفاوت معنی دار با گروه کنترل و تمرین؛ T تفاوت معنی دار با گروه دیابت، تمرین و کنترل. در بخش B، نتایج آزمون توکی در مورد مقایسه دو به دوی گروه ها آمده است.

## بحث

می یابد و این روند، سبب ایجاد تنش برشی و افزایش فشار بر دیواره های عروق و آزاد شدن *vegf* می گردد (ولی زاده و دیگران، ۲۰۱۸).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شش هفته تمرین هوازی پیشرونده، می تواند بیان ژن *vegf* در بافت قلب رت های دیابتی را افزایش دهد. هر چند نوع پروتکل تمرینی و شرایط پژوهشی ممکن است متفاوت باشد، اما مشخص شده که تمرینات ورزشی بر روی نوارگردان، به طور قابل توجهی بیان ژن *vegf* بافت قلب موش های دیابتی را افزایش می دهد (ارکت<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۱۴). در پژوهشی گزارش شده که ۱۰ هفته تمرین استقامتی، باعث افزایش بیان ژن *vegf* و *vegf2* در بافت قلب موش های دیابتی می شود (ولی زاده و دیگران، ۲۰۱۸). گزارش شده که تمرین استقامتی به مدت هشت هفته نیز می تواند میزان بیان ژن *vegf* گروه تمرین دیابتی را به طور معنی داری افزایش دهد (شهودی و دیگران، ۲۰۲۱). این در حالی است که بعضی یافته ها با این نتایج همسو نیستند. به عنوان نمونه گزارش شده که فعالیت استقامتی تأثیری بر نیتریک اکساید نمونه های دیابتی ندارد (بختیاری و دیگران، ۲۰۱۹). همچنین گزارش شده که فعالیت استقامتی در نشانگرهای رگ زایی همچون VEGF و NO تغییر معنی داری ایجاد نمی کند (تیجسن<sup>۵</sup> و دیگران، ۲۰۰۶). ممکن است تفاوت های موجود در نتایج موجود، ناشی از عواملی مانند شدت و نوع تمرین، یا نوع بافت ارزیابی شده باشد. مشخص شده است که مجموعه ای از عوامل مکانیکی، متابولیکی، هورمونی، در کنار میزان و شدت فعالیت بدنی؛ بر میزان VEGF تأثیرگذار است

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که القای دیابت با داروی STZ، باعث کاهش معنی دار بیان ژن *vegf* در بافت قلب رت های دیابتی شده، در مقایسه با رت های گروه کنترل سالم می شود. مطالعه ای با عنوان کاهش بیان قلبی *vegf* و گیرنده های آن نشان داد که بیان mRNA، پروتئین VEGF و گیرنده های آن در میوکارد موش های صحرایی دیابتی و غیر دیابتی مقاوم به انسولین، به طور معنی داری (بین ۴۰ تا ۷۰ درصد) کاهش می یابد؛ اما بیان این عامل و گیرنده های آن در شبکیه و گلو مومول های موش های دیابتی یا مقاوم به انسولین، دو برابر زیاد می شود؛ ضمن آن که تجویز انسولین به موش های دیابتی، تغییرات بافت های قلبی و عروقی را به حد طبیعی برمی گرداند (چو و دیگران، ۲۰۰۲). عوامل متعددی بر *vegf* موثرند؛ از جمله این که تمرین مقاومتی و تمرین استقامتی، به ترتیب سبب افزایش سرعت سه، چهار تا شش برابری جریان خون می شوند و نیروی همودینامیکی که در اثر تمرین بر دیواره عروق وارد می شود، به عنوان تنش برشی<sup>۱</sup>، منجر به آزاد شدن VEGF می گردد (نورشاهی و دیگران، ۲۰۱۳). هیپوکسی ناشی از دیابت نیز یکی از مهم ترین عوامل القاء کننده VEGF است و بیان افزایش ژن *vegf* تحت شرایط کاهش میزان اکسیژن ناشی از حالت های پاتولوژیک مختلف گزارش شده است (کرمیشوا،<sup>۲</sup> ۲۰۰۸). کاهش اکسیژن و یا افزایش فعالیت متابولیک، ممکن است محرکی برای القای رگ زایی در پاسخ به ورزش باشد (اگینتون،<sup>۳</sup> ۲۰۰۹). در هنگام ورزش، جریان خون در قلب در حدود ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش

شده و به عنوان مکانیسمی برای بهبود و تحمل گلوکز، ایفای نقش می‌کند (پدرسن، ۲۰۱۷). فعالیت ورزشی در درجه اول، باعث افزایش IL-6 و به دنبال آن، افزایش IL-1ra و IL-10 می‌شود (ماتور<sup>۱</sup> و پدرسن، ۲۰۰۸). عامل IL-10 با حذف تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، به ویژه TNF $\alpha$ ، فرآیندهای التهابی را تعدیل می‌کند (باتیستا<sup>۳</sup> و دیگران، ۲۰۰۹). همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، مشخص شده که ۱۲ هفته ورزش شنا باعث می‌شود که سطوح TNF $\alpha$  گروه دیابتی به طور معنی‌داری کاهش یابد (تکسیرا دی لموس<sup>۴</sup>، ۲۰۱۱). مشخص شده که تمرین مقاومتی سبب کاهش معنی‌دار TNF $\alpha$  در بافت قلب رت‌های دیابتی نوع (II) می‌شود (ماسدو سانتیاگو<sup>۵</sup> و دیگران، ۲۰۱۸). این موضوع در مطالعاتی که تمرینات مقاومتی پیش‌رونده و یا تناوبی را اعمال کرده‌اند؛ نیز تایید گردیده است (الهی و دیگران، ۲۰۱۳). برخی مطالعات نشان داده که شش ماه تمرین هوازی (چهار بار در هفته، ۴۵-۶۰ دقیقه در هر جلسه)، باعث تغییر ناچیزی در TNF $\alpha$  می‌شود که با نتایج این مطالعه همسو نیست (کادگلو و دیگران، ۲۰۰۷). بخشی از اثر مطلوب فعالیت ورزشی در افراد دیابتی، ناشی از تاثیر آن برای مهار عامل رونویسی NF-KB و در نتیجه، محافظت در برابر مقاومت به انسولین ناشی از TNF $\alpha$  است؛ روندی که ممکن است در نوع تاثیرگذاری دخیل باشد (چن<sup>۶</sup> و دیگران، ۲۰۱۴). فعالیت بدنی منظم در برابر انواع بیماری‌های مزمن مرتبط با التهاب درجه پایین، محافظت ایجاد می‌کند و ممکن است به عنوان عاملی برای طیف وسیعی از بیماری‌های مزمن مفید باشد (ماتور و پدرسن، ۲۰۰۸). در پژوهش حاضر محدودیت‌هایی از جمله عدم اندازه‌گیری میزان پروتئین ژن‌ها و سطوح پلاسمایی آن‌ها؛ و همچنین اندازه‌گیری سایر سایتوکاین‌های ضدالتهابی وجود دارد که می‌توانست در کنار ارزیابی بیان این ژن‌ها، اطلاعات کامل‌تری را ارائه دهد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد یک دوره تمرین هوازی پیش‌رونده می‌تواند از طریق تعدیل بیان ژن های *vegf* و *tnfa* به عنوان مدلی برای بررسی اثر شیوه های مناسب غیردارویی، بر کاهش التهاب و افزایش رگ‌زایی در نمونه‌های دیابتی مورد توجه قرار گیرد. با توجه به نتایج این

(شهیدی و دیگران، ۲۰۱۹). علاوه بر این، به نظر می‌رسد که هایپرلیپیدمی، هایپرگلیسمی و افزایش التهاب در اثر انباشت بیش از حد گلوکز در بافت و سلول‌های اندوتلیال متعاقب دیابت و ایجاد لخته‌های خون و ترومبوز در رگ‌ها؛ از میزان گردش خون بکاهد و عوامل رگ‌زایی نمی‌توانند اثر خود را بر جای بگذارند؛ و این روند، مانع رگ‌زایی و ایجاد عروق جدید متعاقب فعالیت ورزشی می‌شود (کرمیشوا، ۲۰۰۸). همچنین مشخص شده که تمرینات مقاومتی نسبت به تمرینات استقامتی، تنش‌برشی کمتری ایجاد می‌کنند، و از آنجا که تنش‌برشی، با افزایش NO و متعاقب آن با فعال کردن HIF-1؛ نقش کلیدی در افزایش VEGF سرمی دارد (قهرمانی و کربلایی‌فر، ۲۰۱۹)، بنابراین، می‌توان انتظار داشت که حتی نوع تمرین، در میزان رگ‌زایی تاثیرگذار باشد. در هنگام فعالیت‌های ورزشی، عوامل مختلفی سبب رگ‌زایی عضله اسکلتی و قلبی می‌شوند که از مهم‌ترین آن‌ها، می‌توان به هایپوکسی، نیروهای همودینامیکی، متابولیت‌ها، اتساع کندهای عروقی، انقباض عضلانی، و رهایی برخی از سایتوکاین‌ها؛ اشاره کرد (نورشاهی و دیگران، ۲۰۱۳).

در پژوهش حاضر مشخص شد که بیان ژن *tnfa* در بافت قلب رت‌های دیابتی به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد و این نشان می‌دهد که دیابت، سبب افزایش بیان این عامل التهابی در بافت قلب می‌شود. در سایر مطالعات نیز مشخص شده که میزان بیان ژن و پروتئین TNF $\alpha$  در بیماران مبتلا به دیابت بیشتر است و حتی میزان این عامل در پلاسمای آن‌ها، به طور قابل چشمگیری افزایش می‌یابد (نورشاهی و دیگران، ۲۰۱۳). از آنجا که بافت چربی، منبع اصلی تولید TNF $\alpha$  در گردش خون است، احتمال دارد چاقی و یا التهاب‌های ناشی از آن، باعث افزایش این عامل شود. شواهدی وجود دارد که پیشرفت مزمن هیپرتروفی پاتولوژیک، فیبروز و اختلال عملکرد بطن؛ با افزایش موضعی سایتوکاین‌هایی از جمله TNF $\alpha$  همراه است (فنتس<sup>۱</sup> و دیگران، ۲۰۱۳). این در حالی است که ورزش اثرات ضدالتهابی دارد و با افزایش قابل توجه IL-6 و IL-10؛ باعث مهار TNF $\alpha$  می‌شود. به نظر می‌رسد که IL-6 مشتق از عضله، دارای اثرات ضدالتهابی مستقیم

1. Fuentes  
2. Mathur

3. Batista  
4. Teixeira de Lemos

5. Macedo Santiago  
6. Chen



مطالعه، به نظر می‌رسد تمرین ورزشی هوازی پیشرونده

#### پژوهش وجود ندارد. قدردانی و تشکر

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی است؛ لذا از معاونت پژوهش دانشگاه لرستان که زمینه اجرای این پژوهش را فراهم آورده‌اند؛ تشکر می‌شود.

می‌تواند با برخی عوامل مهار رگ‌زایی در بافت قلب دیابتی مقابله کرده و موجب فعال شدن برخی عوامل رگ‌زایی در نمونه‌های دیابتی شود.

#### تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافی بین نویسندگان در اجرا و نوشتار این

#### منابع

- American Diabetes Association (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33 Suppl 1(Suppl 1), S62-S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- Bakhtiari, F., Matin Homaei, H., & Ghazalian, F. (2019). The effects of 4 weeks aerobic training on oxidative and angiogenesis markers of cardiac tissue in type 2 diabetic male wistar rats. *Armaghane Danesh*, 24(5), 892-905. [In Presian]
- Batista Jr, M.L., Lopes, R.D., Seelaender, M.C., & Lopes, A.C. (2009). Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 93(6), 643-651. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00848-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00848-9)
- Chen, Y.W., Apostolakis, S., & Lip, G.Y. (2014). Exercise-induced changes in inflammatory processes: Implications for thrombogenesis in cardiovascular disease. *Annals of Medicine*, 46(7), 439-455. <https://doi.org/10.3109/07853890.2014.927713>
- Chou, E., Suzuma, I., Way, K.J., Opland, D., Clermont, A.C., Naruse, K., ... & King, G.L. (2002). Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation*, 105(3), 373-379. <https://doi.org/10.1161/hc0302.102143>
- Davari, F., Alimanesh, Z., Alimanesh, Z., Salehi, O., & Hosseini, S. A. (2022). Effect of training and crocin supplementation on mitochondrial biogenesis and redox-sensitive transcription factors in liver tissue of type 2 diabetic rats. *Arch Physiol Biochem*, 128(5), 1215-1220. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1762663>
- Egginton, S. (2009). Invited review: activity-induced angiogenesis. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 457(5), 963-977. <https://doi.org/10.1007/s00424-008-0563-9>
- Elahi, A., Khaledi, N., Motamedi, P., Askari, H., & Rajabi, H. (2020). The effect of progressive resistance training and high-intensity interval training on cardiac nuclear factor-kappa b gene expression and serum tumor necrosis factor-alpha (tnf- $\alpha$ ) in male diabetic rats. *Journal of Isfahan Medical School*, 38(575), 317-324. [In Presian]. <https://doi.org/10.22122/jims.v38i575.13095>
- Erekat, N.S., Al-Jarrah, M.D., & Al Khatib, A.J. (2014). Treadmill exercise training improves vascular endothelial growth factor expression in the cardiac muscle of type i diabetic rats. *Cardiology Research*, 5(1), 23-29. [10.14740/cr314w](https://doi.org/10.14740/cr314w)
- Frati, G., Schirone, L., Chimenti, I., Yee, D., Biondi-Zoccai, G., Volpe, M., & Sciarretta, S. (2017). An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*, 113(4), 378-388. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx011>

- Fuentes-Antras, J., Ioan, A.M., Tunon, J., Egido, J., & Lorenzo, O. (2014). Activation of toll-like receptors and inflammasome complexes in the diabetic cardiomyopathy-associated inflammation. *International Journal of Endocrinology*, 20(14), 84782-7. <http://doi.org/10.1155/2014/847827>
- Ghahramani, M., & Karbalaefar, S. (2019). The effect of interval training on cardiac angiogenesis capacity in rats with myocardial infarction. *Report of Health Care*, 5(1), 9-16.
- Gustafsson, T., Puntchart, A., Kaijser, L., Jansson, E., & Sundberg, C.J. (1999). Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology*, 276(2), H679-685. <http://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.2.H679>
- Howangyin, K.Y., & Silvestre, J.S. (2014). Diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(6), 1126-1135. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.303090>
- Kadoglou, N.P., Iliadis, F., Angelopoulou, N., Perrea, D., Ampatzidis, G., Liapis, C. D., & Alevizos, M. (2007). The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 14(6), 837-843. <https://doi.org/10.1097/hjr.0b013e3282efaf50>
- Karamysheva, A.F. (2008). Mechanisms of angiogenesis. *Biochemistry (Mosc)*, 73(7), 751-762. <https://doi.org/10.1134/s0006297908070031>
- Lorenzo, O., Picatoste, B., Ares-Carrasco, S., Ramirez, E., Egido, J., & Tunon, J. (2011). Potential role of nuclear factor kappaB in diabetic cardiomyopathy. *Mediators of Inflammation*, 2011(1), 652-9. <https://doi.org/10.1155/2011/652097>
- Macedo Santiago, L.A., Neto, L.G.L., Borges Pereira, G., Leite, R.D., Mostarda, C.T., de Oliveira Brito Monzani, J., ... & Navarro, F. (2018). Effects of resistance training on immunoinflammatory response, tnf-alpha gene expression, and body composition in elderly women. *Journal of Aging Research*, 20(18), 146702-5. <https://doi.org/10.1155/2018/1467025>
- Marfella, R., Esposito, K., Nappo, F., Siniscalchi, M., Sasso, F.C., Portoghese, M., ... & Giugliano, D. (2004). Expression of angiogenic factors during acute coronary syndromes in human type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(9), 2383-2391. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.9.2383>
- Mathur, N., & Pedersen, B.K. (2008). Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflammation*, 20(8), 1095-02. <https://doi.org/10.1155/2008/109502>
- Monzemi, A. H., Etemad, Z., Nazari, A., & Mhammedi, M. (2022). The effect of eight weeks of endurance training along with cinnamon extract consumption on expression of angiogenic markers in endothelial dysfunction of the coronary arteries in streptozotocin-diabetic male rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*, 15(1), 11-20. [In Presian]. <https://doi.org/10.52547/joeppa.15.1.11>
- Nourshahi, M., Taheri Chadorneshin, H., & Ranjbar, K. (2013). The stimulus of angiogenesis during exercise and physical activity. *Quarterly of the Horizon of Medical Sciences*, 185(1), 286-296. [In Presian].
- Pedersen, B.K. (2017). Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 47(8), 600-611. <https://doi.org/10.1111/eci.12781>

- Rahmati, M., Gharakhanlou, R., Movahedin, M., Mowla, S.J., Khazani, A., Fouladvand, M., & Jahani Golbar, S. (2015). Treadmill training modifies KIF5B motor protein in the STZ-induced diabetic rat spinal cord and sciatic nerve. *Archives of Iranian Medicine*, 18(2), 94-101. PMID: 25644797
- Roosbahani, M., Jamshidian, H., Mahmoudi, E., & Arshi, A. (2018). Angiogenesis: a review of molecular mechanism. *The Scientific Journal of Iranian Blood Transfusion Organization*, 15(1), 59-70. [In presian].
- Shahavand, H., Hosseinpour Delavar, S., Behpoor, N., Safikhani, H., & Azizi, M. (2021). Effect of aerobic exercise on vascular endothelial growth factor-B (VEGF-B) gene expression and total tissue antioxidant status (TAS) in diabetic rats. *Journal of Applied Exercise Physiology*, 17(33), 73-87. <http://doi.org/10.22080/jaep.2021.20280.1996>
- Shahidi, F., Yazdani, F., Gaieni, A., & Karimi, P. (2019). Comparison of the effect of eight weeks of moderate continuous and sever interval training on cardiac angiogenesis in wistar male diabetic rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*, 18(5), 236-245. [in presian].
- Teixeira de Lemos, E., Pinto, R., Oliveira, J., Garrido, P., Sereno, J., Mascarenhas-Melo, F., ... Reis, F. (2011). Differential effects of acute (extenuating) and chronic (training) exercise on inflammation and oxidative stress status in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflammation*, 20(11), 253-61. <https://doi.org/10.1155/2011/253061>
- Thijssen, D.H., Vos, J.B., Verseyden, C., van Zonneveld, A.J., Smits, P., Sweep, F.C., ... & de Boer, H.C. (2006). Haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells in healthy men: effect of aging and training. *Aging Cell*, 5(6), 495-503. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2006.00242.x>
- Vali Zadeh, S., Motamedi, P., Karami, H., & Rajabi, H. (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), 107-118. [In Presian].
- Waltenberger, J.L. (2007). New horizons in diabetes therapy: the angiogenesis paradox in diabetes: description of the problem and presentation of a unifying hypothesis. *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry*, 7, 87-93. <http://dx.doi.org/10.2174/187152207779802536>
- Yang, J., Park, Y., Zhang, H., Xu, X., Laine, G.A., Dellsperger, K.C., & Zhang, C. (2009). Feed-forward signaling of TNF-alpha and NF-kappaB via IKK-beta pathway contributes to insulin resistance and coronary arteriolar dysfunction in type 2 diabetic mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory*, 296(6), H1850-1858. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01199.2008>