








## Original Article

## The effect of continuous aerobic exercise on serum angiogenic and angiostatic factors in induction model of acute myocardial infarction male rats with coronary artery disease

Elham Dehghan<sup>1\*</sup>, Aliasghar Ravasi<sup>2</sup>, Reza Nouri<sup>3</sup>, Abbasali Gaeini<sup>2</sup>, Maryam Nekooei<sup>4</sup>,  
Mohammadamin Delavari<sup>5</sup>, Masoud Khorsandi kolar<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Sport Sciences, Bushehr Branch, Islamic Azad University, Bushehr, Iran

<sup>2</sup>Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Science, University of Tehran, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Department of Sport Sciences, Kish International Campus, University of Tehran, Kish, Iran

<sup>4</sup>Department of Biochemistry, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>5</sup>Department of Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, University of Hormozgan, BandarAbbas, Iran

## ARTICLE INFO

## Article History:

Received: 2 Jun 2020

Accepted: 5 Sep 2020

ePublished: 1 Nov 2021

## Keywords:

Aerobic exercise,  
Coronary artery disease,  
Endostatin, Vascular  
endothelial growth  
factor

## Abstract

**Background.** Aerobic training somewhat corrects endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease (CAD), but the most effective form of exercise is still unclear; therefore, the purpose of the present study was to investigate the effect of 8 weeks of continuous aerobic exercise on serum vascular endothelial growth factor (VEGF) as an angiogenic factor and endostatin (ES) as an angiostatic factor in male rats with coronary artery disease.

**Methods.** The subjects of the present experimental study were 30 healthy male 2-months old Wistar rats divided into three groups: the experimental group, the control group with coronary artery disease, and the healthy control group. After rupturing 20 of the rats by isoproterenol, 10 rats in the experimental group performed eight weeks of continuous aerobic exercise on a treadmill, with an incremental intensity of 50% in the first session to 78% in the last session, whereas both control groups did not exercise. Seventy-two hours after the final training session, blood samples were taken for serum VEGF and ES indices, and one-way ANOVA with Scheffer posthoc tests was used to compare the mean of variables among the studied groups.

**Results.** The results showed that discontinuous aerobic exercise could increase the blood VEGF in rats with coronary artery disease ( $P \leq 0.01$ ), while there was no difference in the level of endostatin in the experimental group compared with control groups ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion.** It seems that continuous aerobic exercises can be used in the rehabilitation of patients with coronary artery disease and might be effective in the process of angiogenesis.

**How to cite this article:** Dehghan E, Ravasi AA, Nouri R, Gaeini AA, Nekooei M, Delavari MM, Khorsandi kolar M, The effect of continuous aerobic exercise on serum angiogenic and angiostatic factors in induction model of acute myocardial infarction male rats with coronary artery disease. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2021;43(5):444-455. doi: 10.34172/mj.2021.070. Persian.

\*Corresponding author; Email: elhamdehghan24@yahoo.com

© 2021 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

## Extended Abstract

### Background

The leading causes of death in cardiovascular disease are coronary artery disease and stroke. Coronary artery disease includes stroke and peripheral vascular disease, which is a clinical manifestation of atherosclerosis. In contrast, physical activity can have positive effects on the risk factors for atherosclerosis, including lowering blood fats and blood pressure, obesity and platelet accumulation. Studies have also shown that the increase and activity of aerobic enzymes as well as the expansion of the capillary network in the heart and skeletal muscles is due to aerobic exercise. Although the benefits of cardiac rehabilitation exercises are widely stated, there are still inconsistencies in the style and intensity of exercise to achieve the most desirable benefits of exercise in patients with cardiovascular disease. The present study investigated the effect of continuous aerobic exercise on vascular endothelial growth factor levels and endostatin in controlled mice with coronary artery disease.

### Methods

The present study is an experimental study in which 30 healthy 2-month-old male Wistar rats weighing 211 to 251 g were randomly selected from the animal laboratory of Bushehr University of Medical Sciences. Twenty of them were randomly assigned to coronary artery disease and were divided into two experimental groups: continuous aerobic exercise (N=10) and the control group with coronary artery disease (N=10). 10 healthy mice also formed a healthy control group. The selection and keeping conditions of the mice were in accordance with

the Helsinki Convention. To cause coronary artery disease Isoproterenol under the brand name Isoprenaline Hydrochloride made by Sigma UK at a dose of 0.7 mg, at a rate of 85 mg per kg. After the mice became ill, the group performed continuous aerobic exercise on a treadmill for laboratory animals for 8 weeks. The subjects exercised 5 times a week. In the first week to familiarize the mice, 14 minutes of exercises were implemented. In the second and third weeks, 20 minutes at a speed of 15 meters per minute, the fourth and fifth weeks, they ran for 30 minutes at a speed of 20 meters per minute, the sixth and seventh weeks ran for 40 minutes at a speed of 23 meters per minute, and the eighth and ninth weeks ran for 60 minutes at a speed of 25 meters per minute. Warming was applied at the beginning and for cooling at the end of the protocol. 72 hours after the last exercise session, blood samples were taken from the subjects. Kalmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normality of data distribution and One Way ANOVA was used to compare the groups, followed by Scheffe post hoc test. The significance level of  $P \leq 0/05$  test was considered.

### Results

The present study showed that the mean vascular endothelial growth factor in the experimental group after 8 weeks of continuous aerobic exercise was (60.40 pg/ml). While the mean in the patient control group was (51.00 pg/ml) and the healthy control group was (50.84 pg/ml). The results showed that 8 weeks of continuous aerobic training had a significant effect on the rate of vascular endothelial growth factor in male rats with coronary artery disease

and its rate was significantly higher in the experimental group (continuous training) than the healthy and patient control groups.  $P=0.01$ ) Also, the mean level of endostatin in the experimental group (1.57 ng/ml) and in the patient control group (2.00 ng/ml) and in the healthy control group (1.80 ng /ml). The results showed that no significant difference in serum endostatin levels was observed in male rats with coronary artery disease in the continuous aerobic exercise group, male rats with untreated coronary artery disease, and healthy male rats without exercise ( $P=0/10$ ).

### **Canclusion**

According to the results of the present study, it can be stated that continuous aerobic exercise can be used in the rehabilitation of patients with coronary artery disease and be effective in the process of angiogenesis. However, due to the fact that other factors are effective in the process of angiogenesis as well as angiostatics, it is suggested that in future studies, factors such as fibroblast growth factor, heratocyte growth factor, angiopoietin or troponin I and vascular endothelial growth inhibitor be investigated.

## تاثیر تمرین هوازی تداومی بر عوامل آنژیوژنیک و آنژیواستاتیکی سرم موش‌های نر مبتلا به مدل القایی سکته قلبی حاد در بیماری عروق کرونر

الهام دهقان<sup>۱\*</sup>، علی اصغر رواسی<sup>۲</sup>، رضا نوری<sup>۳</sup>، عباسعلی گایینی<sup>۴</sup>، مریم نکوئی<sup>۴</sup>، محمدامین دلوری<sup>۵</sup>، مسعود خرسندی کلور<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> گروه علوم ورزشی، واحد بوشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، بوشهر، ایران  
<sup>۲</sup> گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> گروه علوم ورزشی، پردیس بین‌المللی کیش، دانشگاه تهران، کیش، ایران  
<sup>۴</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران  
<sup>۵</sup> گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه هرمزگان، بندرعباس، ایران

### چکیده

**زمینه.** تمرین هوازی تا حدودی اختلال عملکرد اندوتلیال را در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر اصلاح می‌کند اما کارآمدترین شکل تمرین هنوز هم مشخص نیست. بنابراین هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر هشت هفته تمرین هوازی تداومی بر عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) به عنوان یک عامل آنژیوژنیک و اندوستاتین (ES) به عنوان عامل آنژیواستاتیکی سرم در موش‌های نر مبتلا به بیماری عروق کرونر است. **روش کار.** پژوهش حاضر از نوع تجربی بود. آزمودنی‌های تحقیق ۳۰ سر موش نر ویستار سالم دو ماهه بودند که به سه گروه تمرین، گروه کنترل بیمار و کنترل سالم تقسیم شدند. پس از بیمار کردن ۲۰ سر از موش‌ها به وسیله دارو ایزوپروتینول، ۱۰ سر موش گروه تمرین تجربی به مدت ۸ هفته با شدت ۵۰٪ در جلسه اول تا شدت ۷۸٪ در جلسه آخر روی تردمیل تمرین هوازی تداومی 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، جهت اندازه‌گیری شاخص‌های VEGF و ES سرم، از آزمودنی‌ها خون‌گیری شد و از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه با آزمون تعقیبی شفه برای مقایسه میانگین متغیرها بین گروه‌ها استفاده شد. **یافته‌ها.** نتایج نشان داد تمرین هوازی تداومی توانسته VEGF خون موش‌های مبتلا به بیماری عروق کرونر را نسبت به گروه‌های کنترل افزایش دهد ( $P \leq 0/01$ )، در حالی که در میزان اندوستاتین گروه تمرین با گروه‌های کنترل تفاوتی مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ). **نتیجه‌گیری.** به نظر می‌رسد تمرین هوازی تداومی می‌تواند در توان بخشی بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر استفاده شود و در فرآیند آنژیوژنز موثر واقع شود.

### اطلاعات مقاله

#### سابقه مقاله:

دریافت: ۱۳۹۹/۳/۱۳  
پذیرش: ۱۳۹۹/۶/۱۵  
انتشار برخط: ۱۴۰۰/۸/۱۰

#### کلیدواژه‌ها:

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

### مقدمه

همه‌گیرشناسی نشان می‌دهند که عدم فعالیت بدنی، خطر ابتلا به بسیاری از بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های قلبی و عروقی را افزایش می‌دهد.<sup>۱</sup> بیماری عروق کرونر شامل سکته و بیماری عروق محیطی است که نمود بالینی آترواسکلروز است. اعتقاد بر این است که عدم فعالیت بدنی یک عامل خطر مستقل در توسعه بیماری عروق کرونر قلب، سکته، و بیماری عروق محیطی است.<sup>۲</sup> در مقابل انجام فعالیت بدنی می‌تواند آثار مثبتی بر عوامل خطر آترواسکلروز از جمله کاهش چربی خون و فشارخون، چاقی

از دلایل اصلی مرگ‌ومیر در بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری عروق کرونری (Coronary Artery Disease) و سکته هستند. آمار نشان می‌دهد اتحادیه اروپا سالانه هزینه‌ای بالغ بر ۱۹۵ میلیارد یورو صرف بیماری‌های قلبی-عروقی می‌کند.<sup>۱</sup> بیماری عروق کرونر در ایران نیز یکی از عوامل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی بوده و عنوان شده است که حدود ۴۶٪ همه مرگ‌ومیرها به دلیل این بیماری و عوارض و پیامدهای ناشی از آن است و پیش‌بینی شده تا سال ۲۰۲۰ به اولین علت مرگ‌ومیر در ایران تبدیل می‌شود.<sup>۲</sup> مطالعات

\*نویسنده مسؤول: ایمیل: elhamdehghan24@yahoo.com

حق تالیف برای مولفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## نکات کاربردی

با توجه به اینکه بیماری عروق کرونری یکی از بیماری‌های با شیوع بالا می‌باشد و پیش‌بینی‌ها نشان از افزایش شیوع این بیماری در آینده دارند و در تأیید نتایج مطالعات انجام گرفته در سال‌های اخیر مبنی بر بهبود این گروه از بیماران با برنامه‌های تمرین هوازی، با توجه به نتایج پژوهش حاضر نیز می‌توان استفاده از این نوع تمرینات را در توان‌بخشی بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر به عنوان بخشی از روند درمان توصیه نمود.

اندوستاتین به عنوان فاکتور مهاری رشد سلول‌های اندوتلیال شناسایی شده است و مشابه آنژیوستاتین، به طور برجسته‌ای سبب مهار رگ‌زایی می‌شود. مکانیسم بازدارندگی اندوستاتین به این صورت است که این فاکتور به فاکتور آنژیوژنتیکی VEGF متصل شده و مانع عملکرد آن می‌شود و بدین شکل مانع تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود. هم‌چنین اندوستاتین مانع از تخریب غشای پایه مویرگ می‌شود که این امر در نهایت مانع از مهاجرت سلول‌های اندوتلیال می‌شود. در واقع اندوستاتین با مهار تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال مانعی برای رشد شبکه مویرگی است.<sup>۱۰</sup> سطوح اندوستاتین و VEGF طی شرایطی خاص مثل بیماری یا فعالیت ورزشی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. تغییرات سطوح این فاکتورها طی بعضی از بیماری‌ها مثل بیماری‌های قلبی-عروقی روماتوئید، چاقی، سرطان و بیماری‌های قلبی مشخص شده است.<sup>۱۳</sup> مطالعه حاضر تأثیر تمرین هوازی تداومی بر سطوح عامل رشد اندوتلیال عروقی و اندوستاتین در موش‌های کنترل شده مبتلا به بیماری عروق کرونری را بررسی می‌کند.

## روش کار

### روش نمونه‌گیری

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که در آن تعداد ۳۰ سر موش نر ویستار سالم ۲ ماهه با دامنه وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر به‌طور تصادفی ساده انتخاب شدند. از بین آن‌ها ۲۰ سر به‌صورت تصادفی به بیماری عروق کرونر مبتلا شدند و در

و انباشت پلاکت و نیز افزایش حساسیت به انسولین و بهتر شدن تحمل گلوکز داشته باشد.<sup>۵</sup> همچنین مطالعات نشان داده است که افزایش  $VO_{2max}$  و فعالیت آنزیم‌های هوازی و نیز گسترش شبکه مویرگی در قلب و عضلات اسکلتی به دنبال تمرین‌های هوازی بوجود آمده است.<sup>۶</sup> با مروری بر پژوهش‌های پیشین متوجه می‌شویم که تأثیر فعالیت بدنی بر مقدار سرمی عوامل آنژیوژنیک (عوامل رگ‌زا) و عوامل آنژیواستاتیک (عوامل مهارکننده رگ‌زایی) متناقض است. به‌تازگی در پژوهشی که بر نمونه‌های انسانی انجام شده بود، افزایش عامل رشد اندوتلیال عروق (Vascular Endothelial Growth Factor) و کاهش اندوستاتین (Endostatin) پس از ۸ هفته تمرین هوازی - که شامل ۳۰ دقیقه تمرین با شدت ۶۵-۷۰ درصد بود - در ۲۰ زن کم‌تحرک گزارش شده است.<sup>۷</sup> با وجود این، در مطالعه‌ای مشابه کاهش غلظت پلاسمایی VEGF به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی با ۶۰-۷۰ درصد حداکثر تواتر قلبی سه روز در هفته، در ۲۴ زن یائسه گزارش شده است.<sup>۸</sup> پژوهش‌های حیوانی نیز نتایج متناقضی گزارش کرده‌اند. در پژوهشی پس از تمرین تناوبی هوازی به مدت ۸ هفته و هفته‌ای ۳ جلسه، افزایش مقادیر پلاسمایی VEGF و دانسیته مویرگی عضله قلب ۶۰ سر موش نر و ماده گزارش شده است ولی در آن پژوهش عوامل مهاری رگ‌زایی بررسی نشده است.<sup>۹</sup> افزایش VEGF و کاهش اندوستاتین سرم نیز پس از هشت هفته تمرین استقامتی روی تردمیل در ۲۰ سر موش گزارش شده است.<sup>۱۰</sup> با این وجود، در پژوهشی دیگر در غلظت VEGF پلاسمای موش‌های سالم به دنبال تمرین هوازی به مدت شش هفته تغییری گزارش نشد.<sup>۱۱</sup> همان‌طور که بیان شد در بررسی مطالعات انجام گرفته بر تأثیر انواع گوناگون فعالیت بدنی بر عوامل آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک سرمی نتایج متناقضی یافت شد که برخی افزایش، برخی کاهش و برخی نیز عدم تأثیر آن‌ها را گزارش کرده‌اند که البته هیچ‌کدام بر بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری نبودند. اگرچه مزایای تمرین‌های توان‌بخشی قلب به طور گسترده بیان شده است، اما هنوز هم تناقض‌هایی در سبک و شدت تمرین‌ها برای دستیابی به مطلوب‌ترین فواید تمرین در بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی وجود دارد.<sup>۱۲</sup>

هفته تمرین می‌کردند. در هفته اول به منظور آشناسازی موش‌ها، ۱۴ دقیقه تمرین شامل ۲ دقیقه گرم کردن و سرد کردن در قبل و بعد از تمرین با سرعت ۵ متر بر دقیقه و ۱۰ دقیقه تمرین اصلی با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه اجرا شد. در هفته دوم و سوم ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه، هفته چهارم و پنجم ۳۰ دقیقه با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه، هفته ششم و هفتم ۴۰ دقیقه با سرعت ۲۳ متر بر دقیقه و هفته هشتم و نهم ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه دویدند. ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه نیز در هر جلسه برای گرم کردن در ابتدا و برای سرد کردن در انتهای پروتکل اعمال شد. این تمرین، یک تمرین استقامتی متوسط با شدت ۵۰ درصد در جلسه اول و بر طبق اصل اضافه بار تا شدت ۷۸ درصد اکسیژن مصرفی در جلسه آخر برآورد می‌شود. ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، برای اندازه‌گیری شاخص‌های اندوستاتین و عامل رشد اندوتلیال عروقی از آزمودنی‌ها خون‌گیری شد. ابتدا موش‌ها با ایزوفلوران تنفسی (۴٪) بی‌هوش شدند. پس از تایید بی‌هوشی عمیق موش توسط تست فشار دادن انگشتان پا، شکم آزمودنی‌ها باز شد و پس از کنار زدن بافت‌ها و اندام‌های دستگاه گوارش، با سرنگ ۵ میلی‌لیتری به میزان ۵ سی‌سی خون از ورید اجوف تحتانی گرفته شد و سرم توسط دستگاه سانتریفیوژ بهمداد ساخت ایران به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس، سرم‌ها در لوله‌های آزمایشگاهی ریخته و سر آن‌ها توسط پارافیلیم پوشانده شد و تا زمان آنالیز در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. مقادیر VEGF و اندوستاتین سرمی توسط کیت‌های الایزا ساخت شرکت ایستیبوفارم چین تحت لیسانس آمریکا با حساسیت ۰/۱ و ضریب تغییرات درون سنجی ۱۰٪ CV و برون سنجی ۱۲٪ CV اندازه‌گیری شد.

### روش آماری

جهت بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کالموگروف- اسمیرنوف و جهت مقایسه گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One Way ANOVA) و به دنبال آن آزمون تعقیبی شفه استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون ۰/۰۵  $P \leq$  در نظر گرفته شد. از نرم‌افزار آماری SPSS

دو گروه تجربی تمرین هوازی تداومی (n=۱۰) و گروه کنترل مبتلا به بیماری عروق کرونر (n=۱۰) قرار گرفتند. ۱۰ سر موش سالم نیز گروه کنترل سالم را تشکیل دادند. شرایط انتخاب و نگهداری موش‌ها مطابق معاهده هلسینکی بود. حیوانات دسترسی کافی به آب و غذای ویژه جوندگان داشتند و در قفس نگهداری می‌شدند. در هر قفس پلی کربنات شفاف ساخت شرکت رازی راد با ابعاد ۱۵×۱۵×۳۰ سانتی‌متر، ۴ سر از موش‌ها نگهداری می‌شدند. دمای محیط ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، رطوبت هوای ۵±۵ درصد و تهویه مناسب نیز تنظیم شده بود. برای ایجاد بیماری عروق کرونر ایزوپروترونول (ISO) با نام تجاری ایزوپرنالین هیدروکلراید ساخت شرکت سیگما انگلستان (Sigma Aldrich-Germany) با دوز ۷/۰ میلی‌گرم، به میزان ۸۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، در نرمال سالین حل و به روش درون صفاقی در ۲ روز متوالی به فاصله ۲۴ ساعت به موش‌ها تزریق شد تا انفارکتوس قلبی تجربی ایجاد شود. ۴۸ ساعت بعد با تزریق کتامین + زایروزین (به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن + ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) داخل صفاقی، موش‌ها بی‌هوش شده و از ناحیه دم خون‌گیری شد و تروپونین I آن‌ها برای تایید وجود انفارکتوس میوکارد ناشی از ایزوپروترونول اندازه‌گیری شد (زیرا تروپونین I یک نشانگر حساس برای انفارکتوس میوکارد است که با استفاده از روش VIDAS اندازه‌گیری شد). در این روش مقادیر بالاتر از ۱/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر به عنوان مورد مثبت گزارش و به این ترتیب انفارکتوس آن‌ها تایید شد.<sup>۱۳</sup> شکل ۱ نشان دهنده تایید MI پس از عکسبرداری است. تمام موارد این تحقیق با مجوز شناسه اخلاق IR.BPUMS.REC.1398.055 مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بوشهر قرار گرفت.

### پروتکل تمرینی

پس از بیمار کردن موش‌ها، گروه تمرین هوازی تداومی روی نوارگردان مخصوص حیوانات آزمایشگاهی (مدل نوید ساخت ایران) به مدت ۸ هفته دویدند. یک هفته برای آشنایی با نحوه اجرای تمرین در نظر گرفته شد. آزمودنی‌های ۵ بار در

نسخه ۲۱ برای تجزیه و تحلیل داده های تحقیق استفاده شد.

## یافته ها

پس از تایید طبیعی بودن داده ها در هر ۳ گروه نتایج نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی تداومی بر میزان عامل رشد اندوتلیال عروقی موش های نر مبتلا به بیماری عروق کرونر تاثیر معنی داری داشت (جدول ۱) و میزان آن در گروه

تجربی (تمرین تداومی) در حد معنی داری از دو گروه کنترل سالم و بیمار بیشتر بود ( $P=0/01$ ) (جدول ۳). همچنین نتایج آزمون نشان داد که تفاوت معنی داری در میزان اندوستاتین سرم در موش های نر مبتلا به بیماری عروق کرونر گروه تمرین استقامتی تداومی، موش های نر مبتلا به بیماری عروق کرونر بدون تمرین، و موش های نر سالم بدون تمرین وجود نداشت ( $P=0/10$ ) (جدول ۲).

جدول ۱. برنامه تمرین هوازی تداومی به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته (۲۹)

فعالیت	شدت تمرین (حداکثر اکسیژن مصرفی)	زمان تمرین (دقیقه)	هفته ها
گرم کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه دویدن: ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه سرد کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه	۵۰%	۱۴	هفته اول - آشناسازی
گرم کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه دویدن: ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه سرد کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه	۵۵%	۲۶	هفته دوم و سوم
گرم کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه دویدن: ۳۰ دقیقه با سرعت ۲۰ متر در دقیقه سرد کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه	۷۰%	۳۸	هفته چهارم و پنجم
گرم کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه دویدن: ۴۰ دقیقه با سرعت ۲۳ متر در دقیقه سرد کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه	۷۴%	۵۰	هفته ششم و هفتم
گرم کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه دویدن: ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۵ متر در دقیقه سرد کردن: ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه	۷۸%	۷۴	هفته هشتم و نهم

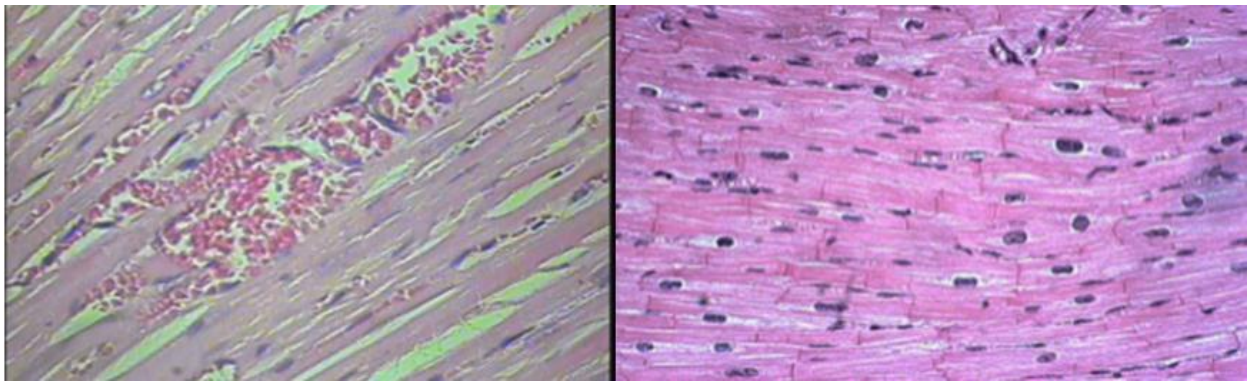
جدول ۲. تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی تداومی بر میزان عامل رشد اندوتلیال عروقی و اندوستاتین

گروه	N	Mean	SD	F	Sig
تمرین تداومی	۱۰	۶۰/۴۰	۵/۳۵	۹/۵۶	۰/۰۱*
کنترل بیمار	۱۰	۵۱/۰۰	۳/۳۶		
کنترل سالم	۱۰	۵۰/۸۴	۵/۲۲		
تمرین تداومی	۱۰	۱/۵۷	۰/۲۷	۲/۴۷	۰/۱۰
کنترل بیمار	۱۰	۲/۰۰	۰/۴۶		
کنترل سالم	۱۰	۱/۸۰	۰/۳۰		

آزمون تحلیل واریانس یک طرفه \*  $P \leq 0/05$

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

سطح معنی داری	اختلاف میانگین	مقایسه زوجی گروه های
۰/۰۱*	۹/۳۹	کنترل بیمار
۰/۰۱*	۹/۵۵	کنترل سالم
۰/۹۹	۰/۱۵	کنترل سالم



**شکل ۱.** مقادیر مشخصی از ایزوپروتینال، ایسکمی قلبی را القا می کند که با افزایش سطح سرمی cT و nI همراه است. از آنجا که تروپونین I قلبی در بافت های دیگر بدن وجود ندارد شاخصی ایده آل برای تشخیص نهایی سکته حاد میوکارد است. مطالعات بافت شناسی نیز MI را تایید کردند. عکس سمت راست قبل و سمت چپ پس از سکته القایی می باشد.

## بحث

هدف از این پژوهش بررسی تاثیر هشت هفته تمرین هوازی تداومی بر VEGF و ES سرم در موش های نر مبتلا به بیماری عروق کرونری - که با داروی ایزوپروتینول و مدل القایی سکته قلبی حاد ایجاد شد - است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد VEGF سرم موش های مبتلا به بیماری عروق کرونری پس از تمرین هوازی تداومی نسبت به گروه کنترل سالم و کنترل مبتلا به بیماری عروق کرونری افزایش یافت در حالی که میزان اندوستاتین در هیچکدام از گروه های تمرین و کنترل تغییر معنی داری نداشت. در مطالعاتی همسو با نتایج مطالعه حاضر، طلوعی و همکاران<sup>۶</sup> افزایش میزان VEGF به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی در زنان کم تحرک، سیاری و همکاران<sup>۹</sup> افزایش سطوح پلاسمایی VEGF به دنبال تمرین منظم هوازی تناوبی در بین هر دو جنس موش نسبت به گروه کنترل و شم و حسین<sup>۱۴</sup> افزایش میزان mRNA و پروتئین VEGF را در عضله قلبی موش ها پس از ۸ هفته تمرین شنا گزارش کرده اند. در بررسی علل افزایش میزان تولید VEGF به دنبال تمرین عوامل مختلفی عنوان شده است. در میان این عوامل، هایپوکسی، تنش برشی (نیروی همودینامیک به عنوان نتیجه اصطکاک بین جریان خون و دیواره عروق)، انقباض و کشیدگی عضلات و اختلال در سوخت و ساز بدن مهم ترین آن ها هستند. تمرین منجر به گردش خون سریع تر در عضلات فعال شده و گردش خون را ۵ الی ۶

برابر افزایش می دهد. به نظر می رسد که تمرین های هوازی یون های کلسیم بینابینی (CaN و CaMK)، NO (eNOS و nNOS) و هایپوکسی (HIF-1) را نیز افزایش می دهد و از آن طریق VEGF را تنظیم می کند.<sup>۱۵</sup> با توجه به اینکه به دلیل فشرده گی عروق موجود در عضلات به دنبال فعالیت ورزشی، هایپوکسی موضعی در عضله ایجاد می شود، با افزایش مقادیر HIF-1 $\alpha$  در هنگام فعالیت، مقادیر VEGF افزایش یافته و فرآیند آنژیوژنز اتفاق می افتد. پژوهشگران گزارش کرده اند که هنگام فعالیت های ورزشی به دلیل افزایش بازگشت وریدی ناشی از تلمبه عضلانی و مکش بطنی، میزان پرشدگی قلب بیشتر می شود،<sup>۹</sup> عروق خونی نیز متحمل کشش چرخه ای بیشتری شده و دیواره عروق کشیده می شود.<sup>۱۶</sup> همچنین کشیدگی عروق خونی حاصل از افزایش کشش چرخه ای (افزایش تواتر قلبی) سبب تنظیم افزایشی فاکتورهای آنژیوژنیک به ویژه VEGF و گیرنده های تیروزین کینازی Tie-1، Tie-2، Flk-1 (نوع دوم گیرنده VEGF) در سلول های اندوتلیال عروقی می شود و از این راه، فرآیند آنژیوژنز را تسهیل می کند. علاوه بر کشش چرخه ای، اتساع بافت در طی رشد باعث ایجاد نوعی کشش به نام کشش استاتیکی می شود. به نقل از نورشاهی و همکاران، در برخی تحقیقات نشان داده شده است که کشش چرخه ای نسبت به کشش استاتیکی، موجب افزایش سریع تر و طولانی تر گیرنده نوع دوم VEGF



طولانی مدت در هر دو گروه (۶۰ دقیقه دویدن و ۹۰ دقیقه دوچرخه سواری با شدت متوسط به مدت شش ماه، سه بار در هفته) مشاهده نکردند. علت تفاوت این مطالعه با پژوهش حاضر می‌تواند ناشی از نوع آزمودنی‌ها و مدت زمان فعالیت باشد. بریکسیوس و همکاران در مطالعه خود از افراد چاق مسن استفاده کرده بود و همچنین مدت زمان پروتکل تمرینی آن‌ها طولانی‌تر بود. در حالی که در مطالعه ما، از موش‌های صحرایی استفاده شده و مدت زمان پروتکل تمرینی به نسبت مطالعه آن‌ها کمتر است. در برخی مطالعات نیز کاهش غلظت پلاسمایی VEGF نشان داده شده است.<sup>۲۴-۲۶</sup> آن‌ها گزارش کرده‌اند که کاهش VEGF سرم به دنبال فعالیت به این معنی نیست که فعالیت ورزشی میزان تولید VEGF را کاهش می‌دهد، اما امکان دارد که کاهش موقتی VEGF در پاسخ به ورزش، ناشی از اتصال VEGF به گیرنده‌های موجود روی سلول‌های اندوتلیال باشد که این اتصال، محرکی برای رخ دادن فرآیند آنژیوژنز در عضله قلبی و عضله اسکلتی است. سطح اندوستاتین سرم موش‌های مبتلا به بیماری عروق قلبی در مطالعه حاضر هیچ تغییری به دنبال تمرین هوازی تداومی نکرد و میزان آن در گروه تجربی با دو گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. این نتایج با یافته‌های کریمی و رضانی<sup>۲۵</sup> و سیدا و همکاران<sup>۲۶</sup> همسو است که البته نوع تمرین‌ها و آزمودنی‌هایشان متفاوت هستند. کریمی و رضانی<sup>۲۵</sup> نشان دادند اجرای ۸ هفته تمرین مقاومتی تاثیر معنی‌داری در مقادیر اندوستاتین سرم در مردان غیرفعال نداشته است. همچنین مقادیر اندوستاتین گروه‌های تجربی و کنترل در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون تغییر معنی‌داری نداشت و تفاوت بین گروهی مقادیر اندوستاتین نیز تغییر معنی‌داری را نشان نداد. سیدا و همکاران<sup>۲۶</sup> نیز کاهش مقادیر اندوستاتین را به صورت غیرمعنی‌دار گزارش کردند.<sup>۲۶</sup> در مقابل، نورشاهی و همکاران<sup>۱۰</sup> در پژوهشی روی موش‌های نر سالم مشاهده کردند که سطح اندوستاتین سرمی به دنبال ۸ هفته تمرین استقامتی کاهش معنی‌داری پیدا کرد. همچنین بریکسیوس و همکاران<sup>۲۰</sup> نشان دادند که میزان اندوستاتین در پاسخ به فعالیت هوازی طولانی مدت در مردان چاق کاهش می‌یابد.<sup>۲۰</sup> این نتایج نشان می‌دهد که

(VEGFR-2)، افزایش بیشتر طول توبول و تشکیل انشعابات عروقی بیشتر می‌شود.<sup>۱۷</sup> کشش چرخه‌ای از یک مسیر مشترک و در ارتباط با تنش برشی در فرآیند آنژیوژنز مشارکت می‌کند. عوامل آنژیوژنیک پس از اتصال به گیرنده‌های خود روی سلول‌های اندوتلیالی منجر به فعال شدن آن‌ها می‌شوند. با شروع فعالیت سلول‌های اندوتلیال، انواع خاصی از متالوپروتئازها از سلول‌های فوق ترشح می‌شود و غشای پایه اندوتلیوم را در منطقه یادشده تجزیه می‌کند. با هضم غشای پایه، سلول‌های اندوتلیال تکثیر و مهاجرت می‌کنند. همچنین، مولکول‌های اتصال مانند گیرنده‌های اینتگرینی ( $\alpha v \beta 3$  و  $\alpha v \beta 5$ ) که توسط پلاکت‌ها بیان می‌شوند نیز به فرآیند کشیدن و جلو رفتن جوانه‌های رگ‌های خونی در حال رشد کمک می‌کنند. در مراحل بعدی فرآیند آنژیوژنز، متالوماتریکس پروتئینازها (MMPs) جهت تجزیه ماتریکس خارج سلولی و آغاز بازسازی مجدد آن تولید می‌شوند. سپس با برهم‌کنش آنژیوپوپتین و گیرنده نوع دوم آن (Tie-2) فرآیند تشکیل لوله آغاز می‌گردد. در مرحله بعد، سیستم Ephb/Ephrinb (نوعی از گیرنده‌های تیروزین کینازی) نیز تنظیم فرآیند تشکیل لوله‌ها را عهده گرفته و در نهایت پریسیته‌ها و سلول‌های عضلات صاف برای پایدار کردن رگ خونی تازه تشکیل شده، به این ساختار اضافه می‌شوند.<sup>۱۸</sup> پژوهشگران معتقدند که کشش چرخه‌ای سلول‌های اندوتلیال ورید نافی انسان موجب تنظیم افزایشی ترشح آنژیوپوپتین ۲- (تخریب اولیه پیوند بین سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف عروق) و  $\beta$ -PDGF (ایجاد ثبات بین سلول‌های عضله صاف و سلول‌های اندوتلیال جوانه) شده و از این طریق موجب مهاجرت سلول اندوتلیال و تشکیل جوانه می‌شود.<sup>۱۹</sup> با افزایش شدت فعالیت ورزشی، بر قدرت انقباض و تعداد تواتر قلبی افزوده شده و باعث می‌شود تا دوره‌های ایسکمی - 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.<sup>۱۰</sup> بریکسیوس و همکاران<sup>۲۰</sup> تغییر معنی‌داری در سطح VEGF در مردان چاق ۵۰ تا ۶۰ ساله پس از تمرین‌های هوازی

توان بخشی بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر استفاده شده و در فرآیند آنژیوپلاستی موثر واقع شود. البته با توجه به اینکه عوامل دیگری نیز در فرآیند آنژیوپلاستی و همچنین آنژیواسکتیک موثر هستند پیشنهاد می شود در مطالعات آینده به بررسی عواملی همچون عامل رشد فیبروبلاست، عامل رشد هیپاتوسیت، آنژیوپوپیتین ۱ و یا تروپونین آی و مهارگر رشد اندوتلیال عروقی پرداخته شود.

### قدردانی

در پایان از کمک کارکنان دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و تمام عزیزانی که در روند اجرای تحقیق شرکت داشتند و ما را همراهی کردند، تشکر و قدردانی می کنیم.

### ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر استان بوشهر به شماره مرجع IR.BPUMS.REC.1398.055 به تایید رسیده است.

### منابع مالی

منابع مالی ندارد.

### منافع متقابل

مؤلفین اظهار می دارند که منافع متقابلی از تالیف و انتشار این مقاله ندارند.

### مشارکت مولفان

الهام دهقان و همکاران در طراحی، مطالعه، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه به میزان برابر نقش داشتند. همچنین مقاله را تالیف کرده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده اند.

پاسخ اندوستاتین به تمرینات ورزشی به ویژگی های آنژیوپرومتریکی و سطح آمادگی آزمودنی ها نیز وابسته است. مطالعات اخیر نشان داده اند که میزان اندوستاتین با چگالی مویرگی و ویژگی های متابولیکی بافت، رابطه ای معکوس دارد.<sup>۱۰</sup> گرچه سازوکار ترشح اندوستاتین هنوز نامشخص است، اما بسیاری از مطالعات نشان داده اند رهایش پروتئولیزی اندوستاتین توسط پروتئازها از جمله سیستئین پروتئازها، ماتریکس متالوپروتئینازها و آسپارتیک پروتئازها محقق می شود.<sup>۱۶</sup> همان طور که گفته شد، فشار مکانیکی هنگام فعالیت ورزشی بر اثر انقباض عضلانی و فشار وارده بر دیواره عروق و کشش سلول های اندوتلیال باعث بازسازی اجزا اسکلت سلولی شده که این عامل باعث آزاد شدن MMP و در نتیجه تجزیه ماتریکس برون سلولی و غشای پایه و رهایش اندوستاتین می شود.<sup>۲۵</sup> اندوستاتین از طریق سازوکارهایی مهاجرت و تکثیر سلول های اندوتلیال را کاهش می دهد. مشخص شده است که حتی تغییرات اندک اندوستاتین می تواند از فعال شدن eNOS جلوگیری کند و با ممانعت از تولید نیتریک اکساید بر توقف روند توسعه عروق اثرگذار باشد.<sup>۲۷</sup> اندوستاتین به عنوان یکی از اصلی ترین عوامل آنژیواسکتیک با جلوگیری از تکثیر، مهاجرت و تشکیل مجاری جدید توسط سلول های اندوتلیال موجب افزایش آپوپتوز در آنها شده و به مقابله با فرآیند آنژیوپلاستی می پردازد.<sup>۲۹،۲۸</sup> یکی از محدودیت های مطالعه حاضر این بود که همه عوامل تحریکی و مهاری آنژیوپلاستی اندازه گیری نشد، همچنین در گروه های انسانی وضعیت جسمی بیماران مبتلا به عروق کرونری در نظر گرفته شده و در کنار تمرین ورزشی از دارو نیز استفاده می شود که در پژوهش حاضر در نظر گرفته نشده بود. پیشنهاد می شود در پژوهش مشابهی سایر عوامل ایجاد و مهار روند آنژیوپلاستی نیز بررسی و ارزیابی شوند تا اطلاعات کاملی از بیماران دچار بیماری عروق کرونری جهت پیشگیری و درمان این افراد در دسترس قرار گیرد.

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده از پژوهش حاضر می توان بیان داشت که تمرین های هوازی مداوم می تواند در

## 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. doi: 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. doi: 10.4103/ijnmr.ijnmr\_38\_5\_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. doi: 10.1056/nejm199908263410904
4. Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity in the prevention of cardiovascular disease. *Sports medicine*. 2001;31(2):101-14. doi: 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. doi: 10.1161/01.cir.96.2.701
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. doi: 10.1016/j.resp.2009.10.007
7. 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. doi: 10.18869/acadpub.umj.27.12.1032
8. Shakoor 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.
9. Sayari A, Hedayatmanesh Z, Hosseini J. Survey of Myocardial Capillary Density and Plasma Level of Vascular Endothelial Growth Factor Following Interval Training between Male and Female Rats. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2015;14(5):523-33.
10. Nourshahi M, Hedayati M, Nemati J, Ranjbar K, Gholamali M. Effect of 8 weeks endurance training on serum vascular endothelial growth factor and endostatin in Wistar rats. *Koomesh Journal*. 2012;13(4):474-9.
11. Dalooi AA, Peeri M, Homaei HM. The Effect of Progressive Aerobic Training on Vascular Endothelial Growth Factor in Male Rats. *Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences* 2013;3(3):20-3.
12. 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. doi: 10.1177/1741826711430926
13. Nourshahi M, Beyrami MG, Babaei A, Hasan Z, Shabkhiz F. Effect of Six Weeks Continuous Aerobic Training on Tumoral Tissue Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Endostatin in Mice with Breast Cancer. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Science & Health Service*. 2013;34(6):27-46. doi: 10.22059/JSB.2013.35038
14. 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. doi: 10.1177/2047487316675823
15. 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. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.06.058
16. 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. doi: 10.7600/jpfsm.1.5
17. 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. doi: 10.1152/ajpheart.00410.2004
18. 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. doi: 10.1152/ajpheart.00343.2.008
19. Martínez A. A new family of angiogenic factors. *Cancer letters*. 2006;236(2):157-63. doi: 10.1016/j.canlet.2005.04.008
20. 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. doi: 10.1073/pnas.0905891106
21. 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. doi: 10.1136/bjsm.2007.035188
22. Motahari Rad M, Attarzadeh Hosseini SR. Response of Vascular Endothelial Growth Factor and Endostatin to a Session Activity before and after a Period of L-Arginine Supplementation in Active Men. *Arak Medical University Journal*. 2017;20(2):78-88.
23. Behjati A, Babai Mazrae No A, Faramarzi M. The Effect of Resistance Training on Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Older Women. *Iranian Journal of Ageing*. 2015;10(3):156-65.
24. Nourshahi M, Feizemilani R, Gholamali M. Effects of acute eccentric exercise on serum vascular endothelial growth factor and endostatin concentration in male wistar rats. *J Sport Biomotor Sci*. 2011;3(5):86-94.
25. Ranjbar K, Nourshahi M, Hedayati M, Taheri H. A Study on the Serum Levels of Angiogenic Factors in Response to Acute Long-term Submaximal Exercise in Sedentary Men. *Physiology and Pharmacology*. 2011;15(1):124-32.
26. Karami s, Ramezani AR. Adaptation in Response of Excitation and Inhibition Factors of Angiogenesis after 4 Weeks of Progressive Resistant Training in Sedentary Men. *Quarterly of Horizon of Medical Sciences*. 2016;22(4):267-74. doi: 10.18869/acadpub.hms.22.4.267
27. 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. doi: 10.1038/sj.ijo.0802408
28. Bilusic M, Wong YN. Anti-angiogenesis in prostate cancer: knocked down but not out. *Asian Journal of Andrology*. 2014;16(3):372-7. doi: 10.4103/1008-682x.125903
29. Caponi PW, Lehnen AM, Pinto GH, Borges J, Markoski M, Machado UF, et al. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(7):1010-7. doi: 10.6061/clinics/2013(07)20