

مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران  
 دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی  
 دوره‌ی نوزدهم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۱۷۶ - ۱۷۰ (مرداد - شهریور ۱۳۹۶)

## تاثیر تمرین تناوبی شدید و استقامتی تداومی با شدت متوسط بر بیان ژن VEGF در دو بافت چربی احشایی و زیر جلدی موش‌های نر ویستار

سارا غفاری حومدینی<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا اسد<sup>۱</sup>، دکتر بهزاد بازگیر<sup>۲</sup>، دکتر مصطفی رحیمی<sup>۲</sup>

(۱) فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه پیام نور، ایران، (۲) مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران، (۳) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران، آدرس مکاتبه با نویسندگی مسئول: دانشگاه شهرکرد، دانشکده علوم انسانی، گروه علوم ورزشی، دکتر مصطفی رحیمی؛ e-mail: Mostafa.rahimi20@gmail.com

### چکیده

**مقدمه:** تحقیق حاضر با هدف بررسی تاثیر دو شیوه‌ی تمرینی تناوبی شدید (HIIT) و تداومی با شدت متوسط (MICT) بر بیان ژن عامل رشد مشتق از اندوتلیال (VEGF) در بافت چربی زیر پوستی و احشایی در رت‌های نر نژاد ویستار انجام گرفت. مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، نمونه‌ی آماری تعداد ۲۴ سر رت ویستار (۲۵۰±۲۰ گرم) بودند که در چهار گروه شاهد پایه، شاهد ۸ هفته، فعالیت تداومی با شدت متوسط (MICT) و فعالیت ورزشی تناوبی شدید (HIIT) تقسیم شدند. برنامه‌های تمرینی به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته دویدن بر روی تردمیل انجام شد. تمرین MICT با شدت معادل ۵۰ تا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و به مدت ۱۵ تا ۶۰ دقیقه دویدن به تدریج افزایش یافت. تمرین HIIT با شدت معادل ۷۰ تا ۱۰۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و در ۴ تا ۸ تناوب یک دقیقه‌ای فعالیت شدید و ۳ تا ۷ تناوب یک دقیقه‌ای فعالیت آهسته با شدت معادل ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی اجرا شد. بافت برداری ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین انجام شد و میزان بیان ژن به روش Real-time RT-PCR کمی اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: نتایج تحقیق حاکی از افزایش معنی‌دار بیان ژن VEGF در بافت چربی زیر پوستی پس از تمرین تداومی با شدت متوسط و تناوبی شدید بود ( $P \leq 0/05$ )، در حالی که تفاوت معنی‌دار در بیان این ژن در بافت چربی احشایی پس از دو مداخله‌ی تمرینی دیده نشد ( $P \geq 0/05$ ). نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های پژوهش حاضر به نظر می‌رسد میزان اثرگذاری فعالیت ورزشی تداومی با شدت متوسط و به ویژه تناوبی شدید بر آنژیوژنز بافت چربی زیر پوستی بیشتر از بافت چربی احشایی است.

**واژگان کلیدی:** تمرین تناوبی شدید، تمرین تداومی استقامتی، بافت چربی، آنژیوژنز، عامل رشد اندوتلیال عروقی

دریافت مقاله: ۹۶/۳/۶ - دریافت اصلاحیه: ۹۶/۴/۲۰ - پذیرش مقاله: ۹۶/۵/۱۵

### مقدمه

افراد بالای ۱۸ سال در سال ۲۰۱۴ دچار اضافه وزن و ۱۳ درصد چاق بودند. آمار ارائه شده توسط سازمان بهداشت جهانی<sup>۱</sup> نشان می‌دهد، ۴۱ میلیون کودک با سن زیر پنج

شیوع چاقی در جهان از سال ۱۹۸۰ دو برابر شده است، به گونه‌ای که در سال ۲۰۱۴ در جهان بیش از ۱/۹ میلیارد فرد بالغ بزرگ‌تر از ۱۸ سال، اضافه وزن داشتند و از این میان ۶۰۰ میلیون نفر چاق بودند. به عبارت دیگر ۳۹ درصد

i - World health organization (WHO)

این میان پروتئین VEGF-A و سایر عوامل رشد نقش مهمی در تحریک آنژیوژنز در بافت چربی دارند.<sup>۷،۸</sup> اگر چه در چند مطالعه‌ی محدود حیوانی گزارش شده است که فعالیت ورزشی موجب تغییر بیان ژن VEGF-A بافت چربی می‌شود،<sup>۳،۹</sup> با این حال تفاوت‌های ناحیه‌ای بین تولید VEGF-A در بافت چربی زیر پوستی<sup>iii</sup> و احشایی (درون شکمی<sup>iv</sup>) و تاثیرات فعالیت ورزشی منظم بر تولید این ژن در چاقی هم‌چنان ناشناخته است.<sup>۱</sup>

در این زمینه، تاکنون چند مطالعه‌ی محدود بر روی انسان و حیوان انجام شده است و برخی اشاره به عدم تغییر معنی‌داری ژن و پروتئین VEGF در بافت چربی انسان کرده‌اند<sup>۱</sup> و برخی دیگر گزارش کرده‌اند که فعالیت ورزشی بیان ژن VEGF-A و گیرنده نوع دو آن در سلول‌های چربی احشایی رت‌ها را افزایش می‌دهد.<sup>۳،۹</sup> نکته جالب توجه این که این افزایش فقط در بافت چربی درون شکمی و نه چربی احشایی مشاهده شده است.<sup>۱</sup> برای مثال، کزاروسکا<sup>v</sup> و همکارانش مشاهده کردند که بیان ژن VEGF-A در بافت چربی زیر پوستی رت‌ها به دنبال شش هفته تمرین هوازی با شدت متوسط افزایش می‌یابد.<sup>۲</sup> اما دی سنزو<sup>vi</sup> و همکارانش گزارش کردند که هشت هفته تمرین استقامتی تاثیری بر میزان پروتئین VEGF-A در بافت چربی زیر پوستی رت‌ها ندارد، در مقابل میزان این پروتئین در بافت چربی احشایی افزایش می‌یابد.<sup>۱</sup> در مطالعه‌ی دیگر نیز مشخص شد که بیان ژن VEGF-A و گیرنده نوع دو آن در سلول‌های چربی احشایی در رت‌های نر ویستار به دنبال نه هفته فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد.<sup>۱</sup>

با توجه به اثرات مفید تمرینات اینتروال شدید بر بافت چربی، تعیین پاسخ آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک بافت چربی به این نوع تمرینات و مقایسه‌ی آن با تمرینات تداومی با شدت متوسط می‌تواند به درک مکانیسم‌های این الگوهای تمرینی در کاهش چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن کمک کند. هدف از این مطالعه، بررسی تاثیر تمرین تداومی با شدت متوسط و تناوبی شدید بر عامل اصلی آنژیوژنز (VEGF-A) در بافت چربی زیر پوستی و احشایی بود.

سال در سال ۲۰۱۴ چاق بودند و این در حالی است که چاقی قابل پیشگیری است.<sup>۱۰</sup>

به طور گسترده‌ای پذیرفته شده که بافت چربی سفید (احشایی و زیر پوستی) یک اندام اندوکراینی مهم است که چندین هورمون و سایتوکاین تولید و ترشح می‌کند. به مجموع این پروتئین‌های پیام رسان، آدیپوکاین گفته می‌شود که برخی از اعمال متابولیکی، مانند متابولیسم چربی، تعادل انرژی، حساسیت انسولینی، آنژیوژنز و هموستاز عروقی را تسهیل می‌کنند. آدیپوکاین‌ها هم‌چنین در پاسخ‌های التهابی و ایمنولوژی مشارکت دارند.<sup>۲</sup>

فعالیت ورزشی از یک سو و چاقی از سوی دیگر، تولید و رهایش سایتوکاین‌ها و آدیپوکاین‌های مختلف در بافت چربی را تغییر می‌دهند و به دنبال آن تغییرات زیادی در سوخت و ساز و سایر فرآیندهای متابولیکی حاصل می‌شود. تاکنون مطالعات اندکی در زمینه‌ی تاثیر ورزش بر فعالیت بافت چربی انجام شده است. با این وجود، نشان داده شده است که فعالیت ورزشی استقامتی تاثیر بیشتری بر آدیپوکاین‌های تولید شده از بافت چربی زیر پوستی نسبت به بافت چربی احشایی دارد.<sup>۴</sup> به طور مثال، اجرای تمرین اختیاری به مدت چهار هفته بر روی چرخ دوار در رت‌ها موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن چندین سایتوکاین (IL-6، TNF- $\alpha$  و IL-1 Ra<sup>i</sup>) در چربی زیر پوستی شده، در حالی که تغییری در بافت چربی احشایی ایجاد نشد. این پدیده نشان می‌دهد که چربی زیر پوستی نقش ویژه‌ای در پاسخ سازشی به فعالیت ورزشی دارد.<sup>۵</sup> این موضوع در مطالعات دیگر در رابطه با آدیپوکاین‌هایی مثل IL-18 و ویسفاتین<sup>ii</sup> نیز تایید شده است.<sup>۲</sup> از سوی دیگر، در مطالعه‌ای گزارش شده است که شش ماه تمرین هوازی با شدت‌های مختلف در آزمودنی‌های انسانی منجر به کاهش ذخایر بافت چربی می‌شود، در حالی که تاثیری بر سطوح پلاسمایی ۲۷ سایتوکاین بررسی شده، نداشته است و رابطه‌ای بین تغییرات توده بدن و غلظت سایتوکاین‌ها وجود نداشت.<sup>۶</sup>

افزایش توده‌ی بافت چربی بدون عروق رسانی کافی منجر به کاهش اکسیژن رسانی و التهاب مزمن و در نهایت باعث افزایش خطر توسعه دیابت نوع دو خواهد شد.<sup>۴،۷،۸</sup> در حیوانات گزارش شده است که افزایش آنژیوژنز می‌تواند از بروز هایپوکسی و التهاب در بافت چربی محافظت کند. در

iii -Subcutaneous  
iv -Intra-abdominal  
v -Czarkowska  
vi -Disanzo

i -IL-1 Receptor antagonist (IL-1Ra):  
ii -Visfatin

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع بنیادی و تجربی بود و جامعه مورد مطالعه رت‌های صحرایی نر سالم، نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم بودند. اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی در دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج) و با کد کمیته‌ی اخلاقی ES-124-94 رعایت شد. حجم نمونه شامل ۲۴ سر رت نر بود که پس از دو هفته آشناسازی و سازگاری با محیط جدید به گروه‌های شاهد پایه (CO) (n=۶) گروه شاهد هشت هفته (CO8w) (n=۶)، گروه فعالیت ورزشی تداومی شدت متوسط (n=۶) و تمرین ورزشی تناوبی شدید (HIIT) (n=۶) تقسیم شدند. همه رت‌ها در شرایط کنترل شده‌ی محیطی با میانگین دمای ۲۲±۳ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه‌ی رت نگهداری شدند. گروه CO در شروع مطالعه کشته و بافت چربی زیر پوستی و احشایی آن‌ها برداشته شد و گروه CO8w هم‌زمان با گروه‌های فعالیت ورزشی به مدت ۸ هفته نگهداری شدند. به منظور کاهش استرس و همچنین آشنایی با دوییدن روی تردمیل، رت‌های گروه فعالیت ورزشی در یک برنامه تمرینی به مدت ۲ هفته (۶ جلسه) با سرعت ۱۰ تا ۲۰ متر در دقیقه و مدت زمان ده دقیقه شرکت کردند.

پروتکل تمرین استقامتی تداومی و تناوبی شدید بر اساس مطالعات قبلی و طبق اصل اضافه بار طراحی و به مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ جلسه اجرا شد.<sup>۱۱،۱۲</sup> در پروتکل تمرین استقامتی هفته به هفته سرعت (۱۵ تا ۳۰ متر در دقیقه و معادل ۵۰ تا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) و مدت (۱۵ تا ۶۰ دقیقه) دوییدن بر روی تردمیل به تدریج افزایش یافت. همچنین پروتکل فعالیت ورزشی HIIT مطابق با اصول تمرین طراحی و اجرا شد.<sup>۱۳</sup> در این پروتکل ۴ تا ۸ تناوب یک دقیقه‌ای فعالیت شدید با سرعت ۲۸ تا ۵۵ متر بر دقیقه (تقریباً معادل ۷۰ تا ۱۰۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) و ۳ تا ۷ تناوب یک دقیقه‌ای فعالیت آهسته با سرعت ۱۲ تا ۳۰ متر در دقیقه (تقریباً معادل ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) اجرا شد. در ابتدا و انتهای برنامه‌ی تمرینی، رت‌های هر دو گروه به ترتیب ۵ و ۳ دقیقه گرم کردن و سردن کردن را نیز انجام دادند. شیب دستگاه تردمیل در کل زمان اجرای پروتکل تمرین بر روی صفر درجه تنظیم شده بود.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، موش‌ها با استفاده از داروی بیهوشی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بیهوش شدند و بافت چربی زیر پوستی و احشایی (درون شکمی) استخراج شد و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد و جهت انجام آزمایشات سلولی ملکولی در فریزر ۸۰- نگهداری شد.

پس از استخراج کل RNA با استفاده از تراپیزول، خلوص RNA با دستگاه اسپکتروفوتومتر (WPA Biowave II) ساخت انگلیس) اندازه‌گیری شد. ساخت cDNA<sup>i</sup> در دو مرحله و با استفاده از کیت (Fermentase, GmbH, Germany) انجام شد. واکنش زنجیره پلیمراز (PCR) با استفاده از دستگاه LifeTechnologies, USA و کیت SYBER® Green I PCR Master Mix انجام گرفت. توالی پرایمرها از پایگاه داده‌ای مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی<sup>iii</sup> (NCBI) تهیه شد و سپس طراحی پرایمرهای ژن VEGF با استفاده از برنامه‌های primer 3، preprimer و oligo online برای انجام شد.

از روش  $2^{-\Delta\Delta CT}$  برای بررسی بیان کمی - نسبی ژن VEGF استفاده شد. تمام تجزیه و تحلیل‌ها به طور مجزا برای گروه‌های نمونه انجام شد.

Relative fold change in gene expression =  $2^{-\Delta\Delta CT}$   
 $\Delta CT = CT \text{ target gene} - CT \text{ reference gene}$   
 $\Delta\Delta CT = \Delta CT \text{ test sample} - \Delta CT \text{ Control sample}$

تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS.20 و در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد. به دلیل برقرار نبودن فرض همگنی واریانس‌ها از آزمون‌های آماری غیر پارامتریک کروسکال والیس (Kruskal-Wallis) و آزمون من ویتنی (Mann-Whitney) برای مقایسه‌ی بین گروهی استفاده شد.

## یافته‌ها

در جدول ۱ میانگین و انحراف معیار وزن بدن رت‌ها در هر گروه در دو مرحله‌ی پایه و پیش از قربانی کردن ارائه شده است.

i- Complementary DNA

ii - Polymerase chain reaction

iii- National Center for Biotechnology Information

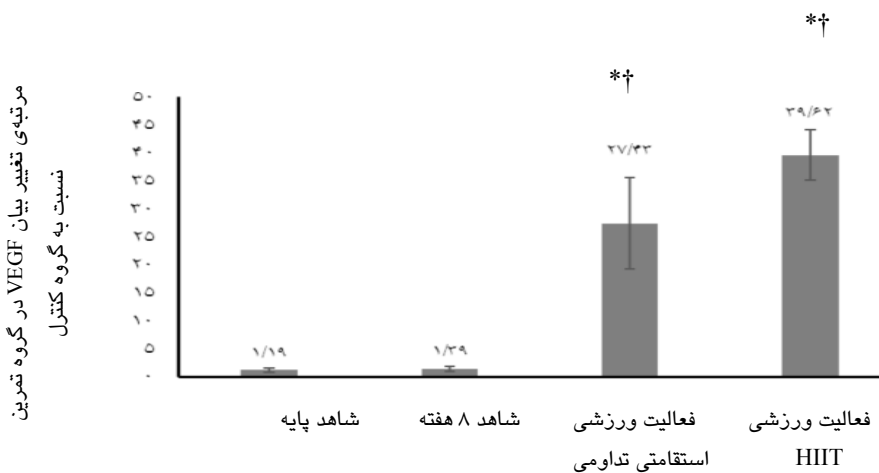
جدول ۱- وزن بدن رت‌ها در گروه‌ها، قبل و بعد از ۸ هفته

متغیر	گروه	CO	CO8W	MICT	HIIT
وزن بدن	پایه	۲۳۷/۵±۶/۸۷	۲۳۳/۴±۷/۱۵	۲۳۴/۷±۷/۶۴	۲۳۶/۹±۸/۸۵
(gr)	۸ هفته	-----	۲۹۵/۸±۸/۸	۲۴۱/۵±۱۰/۳	۲۵۸/۴±۱۱/۵

CO: گروه شاهد پایه؛ CO8W: گروه شاهد هشت هفته؛ MICT: گروه فعالیت ورزشی تداومی با شدت متوسط؛ HIIT: گروه فعالیت ورزشی تناوبی شدید.

تفاوت که تمرینات تناوبی شدید اثر افزایشی به مراتب بیشتری بر بیان این ژن داشتند، هر چند این تفاوت بین دو الگوی تمرین از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P \geq 0.05$ ).

۸ هفته تمرین تداومی استقامتی و تناوبی شدید منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن VEGF بافت چربی زیر پوستی نسبت به گروه‌های کنترل شد (نمودار ۱،  $P \leq 0.05$ )، با این

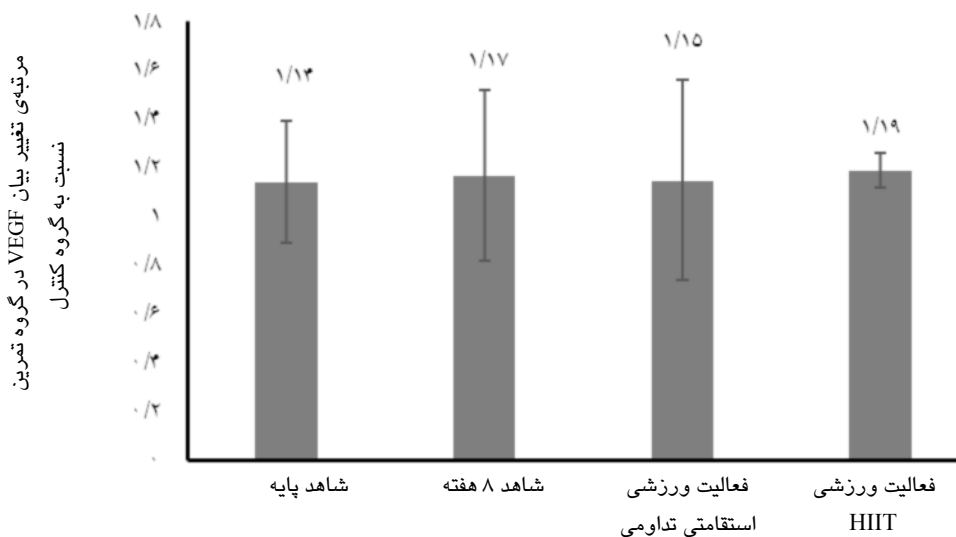


نمودار ۱- میانگین و بیان ژن VEGF بافت چربی زیر پوستی.

\* تفاوت معنی‌دار در سطح  $P \leq 0.05$  نسبت به گروه شاهد پایه، † تفاوت معنی‌دار در سطح  $P \leq 0.05$  نسبت به گروه شاهد ۸ هفته.

تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تمرینی مشاهده نشد (نمودار ۲،  $P \geq 0.05$ ).

در مقابل، تفاوت معنی‌داری در بیان ژن VEGF بافت چربی احشایی پس از دو مداخله‌ی تمرین ورزشی و همچنین



نمودار ۲- تغییرات بیان ژن VEGF در بافت چربی احشایی.

## بحث

یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از افزایش معنی‌داری بیان ژن VEGF در بافت چربی زیر پوستی پس از هر دو نوع تمرین تداومی با شدت متوسط و تناوبی شدید و عدم تفاوت معنی‌داری در بیان ژن VEGF در بافت چربی احشایی است. تاکنون در پژوهش‌های محدودی اثر فعالیت ورزشی بر آنژیوژنز بافت چربی زیر پوستی و احشایی مورد بررسی قرار گرفته است. موافق با نتایج حاصل از این مطالعه، کزاروسکا<sup>۱</sup> و همکارانش گزارش کردند که شش هفته تمرین هوازی با شدت متوسط باعث افزایش بیان ژن VEGF-A در بافت چربی زیر پوستی رت‌ها می‌شود، هر چند میزان پروتئین VEGF-A تغییری نداشته است.<sup>۲</sup> در مقابل، نتایج مطالعه‌ی دی سنزو<sup>۱۱</sup> و همکارانش برعکس نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر، نشان می‌دهد که هشت هفته تمرین استقامتی دوییدن روی تردمیل در رت‌ها تاثیری بر میزان پروتئین VEGF-A در بافت چربی زیر پوستی ندارد، در حالی که میزان این پروتئین در بافت چربی احشایی افزایش می‌یابد.<sup>۸</sup> علاوه بر این، در مطالعه‌ی دیگر نیز مشخص شد که ۹ هفته فعالیت ورزشی در رت‌های نر ویستار باعث افزایش بیان ژن VEGF-A و گیرنده نوع دو آن در سلول‌های چربی احشایی می‌شود.<sup>۹</sup>

در مقایسه‌ی بین فعالیت متابولیکی و آنژیوژنیک بافت چربی در نواحی مختلف بدن نتایج متناقض و اندکی وجود دارد. در مطالعه‌ی گزارش شده است که فعالیت ورزشی ترجیحاً بر تغییر سطوح VEGF و متابولیسم لاکتات در بافت چربی احشایی اثر دارد و از این موضوع حمایت می‌کند که ممکن است چربی احشایی در مقایسه با چربی زیر پوستی به لحاظ متابولیکی فعال‌تر باشد.<sup>۸</sup> اما در مقابل، نشان داده شده است که تمرین استقامتی تاثیر بیشتری بر آدیپوکاین‌های تولید شده از بافت چربی زیر پوستی نسبت به بافت چربی احشایی دارد.<sup>۴</sup> به طور مثال، اجرای تمرین اختیاری به مدت چهار هفته بر روی چرخ دوار در رت‌ها موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن چندین سایتوکاین (IL-6، TNF- $\alpha$  و IL-1 Ra) در چربی زیر پوستی شده است، در حالی که تغییری در بافت چربی احشایی ایجاد نشده است. این پدیده نشان می‌دهد که چربی زیر پوستی نقش ویژه‌ای

در پاسخ‌سازی به فعالیت ورزشی داشته باشد.<sup>۵</sup> این موضوع در مطالعات دیگر در رابطه با آدیپوکاین‌های مثل IL-18 و ویسفاتین نیز تایید شده است.<sup>۲</sup> علاوه بر این، رژیم غذایی و نمایه‌ی توده‌ی بدن نیز بر آنژیوژنز بافت چربی تاثیر گذارند. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که چاقی ناشی از رژیم غذایی موجب افزایش سطوح ژن VEGF-A در بافت چربی احشایی می‌شود.<sup>۴</sup> در مطالعات انسانی، نشان داده شده است که آزمودنی‌های چاق سطوح ژن VEGF-A کمتری در بافت چربی زیر پوستی شکمی داشتند<sup>۱۲</sup> و در افراد چاق با نمایه‌ی توده‌ی بدنی بالاتر، میزان رهایش VEGF-A از بافت چربی کمتر بود.<sup>۱۴</sup>

تغییر در فرآیند آنژیوژنز به صورت بالقوه می‌تواند تکامل بافت چربی را تسریع و یا مختل کند؛ بنابراین می‌توان به این موضوع به عنوان یک روش درمانی نوین برای جلوگیری و درمان چاقی نگاه کرد.<sup>۱۵</sup> براساس یافته‌های مطالعات اخیر پیشنهاد شده است که الگوهای مختلف تمرینات ورزشی به عنوان یک استرس فیزیولوژیک می‌توانند در تنظیم آنژیوژنز بافت چربی اثرگذار باشند.<sup>۳،۸</sup> چنانچه ورزش و الگوهای خاص فعالیت بدنی بتوانند در تحریک و یا مهار آنژیوژنز اثر بخش باشند، می‌توانند به عنوان یک رویکرد نوین غیردارویی در تنظیم رشد بافت چربی ایفای نقش کنند. در این راستا، اندازه‌گیری بیان ژن‌ها عوامل اصلی تنظیم‌کننده آنژیوژنز بافت چربی می‌تواند مفید باشد. مطالعات نشان داده‌اند که بافت چربی حاوی مقادیر چشم‌گیری از عوامل رشدی از جمله VEGF و PDGF-BB است. همچنین گزارش شده است که همبستگی معنی‌داری بین نمایه‌ی توده‌ی بدن و حضور و رهایش TGF- $\beta$ 1 در بافت چربی زیر پوستی وجود دارد و این عامل بر متابولیسم سلول‌های چربی تاثیرگذار است و به طور بالقوه تمایزپذیری سلول‌های پیش‌ساز چربی به سلول‌های چربی و همچنین آدیپوژنز را مهار می‌کند.<sup>۲</sup> علاوه بر این، VEGF موجب افزایش آنژیوژنز در بافت چربی تازه تشکیل شده می‌شود، که در اصطلاح به این فرآیند آدیپوژنز اطلاق می‌شود. همچنین انسداد گیرنده ۲ VEGF (VEGFR2) تشکیل بافت چربی در چاقی ناشی از تغذیه را محدود می‌کند.<sup>۲</sup> مکانیسم پایه‌ی افزایش بیان ژن VEGF ناشناخته است. گزارش شده است که بیان این ژن توسط عامل القاء

i- Czarkowska

ii- Disanzo

اوکارا<sup>i</sup> و همکارانش در مقاله‌ی مروری تحلیلی به مرور یافته‌ها در خصوص اثر ورزش بر چربی احشایی پرداختند و به این نتیجه رسیدند که از مجموع ۵۸۲ نفر آزمودنی بررسی شده، تعداد ۴۲۵ نفر دچار اختلالات متابولیکی بودند و با کنار گذاشتن این تعداد مشاهده کردند که شدت ورزش هوازی بر اساس MET<sup>ii</sup> با درصد کاهش چربی احشایی ارتباط معنی‌داری دارد ( $r=0/75$ ). در این مطالعه عنوان شد ارتباط معنی‌داری بین کاهش وزن و کاهش چربی احشایی وجود دارد، هر چند که کاهش چربی احشایی می‌تواند بدون کاهش وزن رخ دهد. این محققین پیشنهاد کردند که ورزش هوازی در حدود MET ۱۰ در هفته مانند ورزش راه رفتن سریع، دویدن و استفاده از ارگومتر برای کاهش چربی احشایی مورد نیاز است؛ چرا که ارتباط وابسته به مقدار<sup>iii</sup> ورزش هوازی و کاهش چربی احشایی در افراد چاق بدون اختلالات متابولیک وجود دارد.<sup>۱۱</sup>

در مجموع، باید توجه داشت که VEGF تنها یک تنظیم‌کننده‌ی آنژیوژنز در بافت چربی است و در این مطالعه تنها این عامل اندازه‌گیری شده است و همان‌طور که اشاره شد، در فرآیند آنژیوژنز بافت چربی چندین پروتئین تحریکی و مهاری مشارکت دارند که برای روشن شدن این موضوع احتیاج به مطالعات بیشتری است. تاکنون پژوهشی در زمینه‌ی مقایسه‌ی اثر فعالیت ورزشی HIIT و تمرین تداومی استقامتی بر بیان ژن‌های آنژیوژنیک در بافت چربی انجام نشده است. با این وجود، با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و مطالعات نزدیک به پژوهش حاضر، می‌توان پیشنهاد کرد که میزان اثرگذاری ورزش بر آنژیوژنز بافت چربی وابسته به شدت ورزش است تا اینکه به مدت ورزش مربوط باشد.

i- Hypoxia inducible factor-1

ii- Ohkawara

iii- Metabolic equivalents

iv- Dose- dependent relevation

هایپوکسی-1 (HIF-1)<sup>i</sup> افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد تحریک‌کننده اصلی افزایش HIF-1، هایپوکسی بافت باشد.<sup>۲</sup> علاوه بر این، مشخص شده است که عوامل دیگری به غیر هایپوکسی می‌توانند مسئول افزایش HIF-1 در بافت‌ها باشند. همچنین ممکن است عوامل مسئول افزایش بیان mRNA عوامل رشد، از بافت‌های دیگر به غیر از بافت چربی منشأ گرفته باشند و به شیوه‌ی اندوکراین به بافت هدف برسند. به طور مثال، گزارش شده است که بیان VEGF mRNA در بافت چربی توسط اسیدهای چرب آزاد (FFA) و اینترلوکین ۶ (IL-6) القاء می‌شود.<sup>۲</sup>

وقتی که بافت چربی افزایش می‌یابد، اما خون‌رسانی متناسب با آن افزایش نمی‌یابد، بافت دچار هایپوکسی می‌شود. در چاقی، متابولیسم سلول‌های چربی به سمت سوخت و ساز بی‌هوازی پیش می‌رود، که با افزایش تولید لاکتات همراه است. از این رو، سطوح لاکتات در کنار عوامل دیگر به عنوان شاخص هایپوکسی بافت چربی تلقی می‌شوند.<sup>۴،۸</sup> در جوندگان، لاکتات بافت چربی احشایی با چاقی افزایش و با محدودیت کالری کاهش می‌یابد.<sup>۴</sup> پیشنهاد شده است که فقدان اکسیژن در سلول‌های چربی یک مکانیزم مهم التهاب مزمن در بافت چربی در زمان چاقی در انسان و حیوان تلقی می‌شود.<sup>۴،۸</sup> جالب این که، در دو مطالعه‌ی انسانی گزارش شده است که در مقایسه با افراد لاغر، افراد چاق مصرف اکسیژن کمتری در بافت چربی دارند.<sup>۸</sup> کاهش لاکتات می‌تواند در نتیجه بهبود جریان خون بافت چربی و یا افزایش مصرف اکسیژن به واسطه بهبود بیوژنز سلول‌های چربی اتفاق بیفتد. علاوه بر این، تایید شده است که فعالیت ورزشی جریان خون بافت چربی را افزایش می‌دهد و همچنین باعث افزایش بیان ژن PGC-1 $\alpha$ ، تنظیم‌کننده اصلی بیوژنز میتوکندری، در بافت چربی رت می‌شود.<sup>۸</sup>

## References

1. WHO. Health topics Obesity 2016 [Available from: URL: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>]
2. WHO. Obesity and overweight Updated June 2016 [Fact sheet 2016] Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Bartlomieczyk I, Przybylski J, Gorski J. The influence of physical exercise on the generation of TGF- $\beta$ , PDGF-AA, and VEGF-A in adipose tissue. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 875-81.
4. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1118-28.
5. Gollisch KS, Brandauer J, Jessen N, Toyoda T, Nayer A, Hirshman MF, et al. Effects of exercise training on subcutaneous and visceral adipose tissue in normal-and high-fat diet-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E495-504.

6. Huffman KM, Slentz CA, Bales CW, Houmard JA, Kraus WE. Relationships between Adipose Tissue and Cytokine Responses to a Randomized Controlled Exercise Training Intervention. *Metabolism* 2008; 57: 577-83.
7. Elias I, Franckhauser S, Ferré T, Vilà L, Tafuro S, Muñoz S, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2012; 61: 1801-13.
8. Disanzo BL, You T. Effects of exercise training on indicators of adipose tissue angiogenesis and hypoxia in obese rats. *Metabolism* 2014; 63: 452-5.
9. Hatano D, Ogasawara J, Endoh S, Sakurai T, Nomura S, Kizaki T, et al. Effect of exercise training on the density of endothelial cells in the white adipose tissue of rats. *Scand J Med Sci Spor* 2011; 21: e115-e21.
10. Cullberg KB, Christiansen T, Paulsen SrK, Bruun JM, Pedersen SBnk, Richelsen Br. Effect of weight loss and exercise on angiogenic factors in the circulation and in adipose tissue in obese subjects. *Obesity* 2010; 21: 454-60.
11. Lee Y, Min K, Talbert EE, Kavazis AN, Smuder AJ, Willis WT, et al. Exercise protects cardiac mitochondria against ischemia-reperfusion injury. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 397-405.
12. Rahimi M, Shekarforoush S, Asgari AR, Khoshbaten A, Rajabi H, Bazzgir B, et al. The effect of high intensity interval training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in wistar rats. *EXCLI Journal* 2015; 14: 237-46.
13. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity. *Diabetes* 2009; 58: 718-25.
14. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-82.
15. Christiaens V, Lijnen HR. Angiogenesis and development of adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 318: 2-9.
16. Ohkawara K, Tanaka S, Miyachi M, Ishikawa-Takata K, Tabata I. A dose-response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. *Int J Obes* 2007; 31: 1786-97.

Original Article

## Effects of High Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training on VEGF Gene Expression in Visceral and Subcutaneous Adipose Tissues of Male Wistar Rats

Ghafari Homadini S<sup>1</sup>, Asad MR<sup>1</sup>, Bazgir B<sup>2</sup>, Rahimi M<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Exercise Physiology, University of Payam Noor, Iran, <sup>2</sup>Exercise Physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran, <sup>3</sup>Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Shahrekord University, Shahrekord, I.R. Iran.

e-mail: Mostafa.rahimi20@gmail.com

Received: 27/05/2017 Accepted: 06/08/2017

### Abstract

**Introduction:** The purpose of present study was to investigate the effects of high intensity interval training (HIIT) and moderate-intensity continuous training (MICT) on vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissues in male Wistar rats. **Materials and Methods:** For this experimental study, 24 male Wistar rats (250±20 gram) were divided in to 4 groups (n=6 each) basal control (n=6), 8 week controls (n=6), MICT (n=6), and HIIT (n=6) groups. The training program was running on the 4 treadmill for 8 weeks/5 days per week. Intensity of the MICT protocol was 50-75% of VO<sub>2</sub>max, and the duration was approximately 15 to 60 minutes, which progressively increased. The HIIT protocol was 4-8×1 min with 70-100% of VO<sub>2</sub> max and 1 min recovery with 50-70% VO<sub>2</sub>max, for a total duration of 15 to 23 minutes. Adipose tissue samples were removed 48 hours after the last training session and VEGF gene expression was measured by Real-Time PCR methods. **Results:** Results indicated that both MICT and HIIT induced significant increase in subcutaneous VEGF gene expression (P≤0.05), whereas, no significant changes in visceral VEGF gene expression were observed after either training protocol (P≥0.05). **Conclusion:** Based on findings, the MICT protocol, HIIT exercise training in particular, has more effects on subcutaneous adipose tissue angiogenesis than on visceral adipose tissue.

**Keywords:** Adipose tissue, Angiogenesis, Moderate-intensity continuous training, High intensity interval training, Vascular endothelial growth factor