

مقاله پژوهشی

بررسی اثر یک دوره بازتوانی قلبی مبتنی بر تمرین ترکیبی بر بیان ژن VEGF در بیماران قلبی با سابقه عمل جراحی بای پس کرونری

سید عماد علوی نیا^{۱*}، امیر رشید لمیر^۲، رامبد خواجه‌ای^۱، آمنه برجسته^۱

۱- گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

۲- گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

*مسئول مکاتبات: rashidlamir@um.ac.ir

DOI: 10.22034/ascij.2021.687822

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۸/۲۵

چکیده

بیماری‌های قلبی عروقی از علل اصلی مرگ و میر در تمام کشورهای جهان به‌جز قاره آفریقا است. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر بیان ژن‌های اندوستاتین و VEGF بیماران CABG بود. این پژوهش از نوع تحقیقات کاربردی و به روش نیمه تجربی با دو گروه (مداخله و کنترل) است که به صورت پیش‌آزمون و پس‌آزمون اجرا شد. تعداد ۳۰ نفر مرد میان‌سال CABG شده به‌صورت نمونه هدفمند و بر اساس معیارهای ورود به پژوهش انتخاب شدند و به‌صورت تصادفی به دو گروه ۱۵ نفری کنترل و تمرین ترکیبی تقسیم شدند. برنامه تمرین ترکیبی برای مدت هشت هفته با تواتر سه جلسه انجام شد. برای اندازه‌گیری سطوح بیان ژن‌های اندوستاتین و VEGF از روش Real time-PCR انجام شد. از آزمون t وابسته و مستقل برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید. تمرین ترکیبی به‌طور معنی‌دار بیان ژن VEGF را افزایش داد ($p \leq 0/01$). اما این تغییرات در مورد بیان ژن اندوستاتین ($p = 0/38$) معنادار نیست. بررسی نتایج این پژوهش نشان می‌دهد یک دوره تمرین ترکیبی بازتوانی قلب با پروتکل مورد استفاده در پژوهش حاضر، توانست بر شاخص بیان ژن VEGF تغییر معناداری ایجاد کند. اما تمرین ترکیبی نتوانست بر بیان ژن اندوستاتین تأثیرگذار باشد. بنابراین می‌توان بیان کرد که افزایش ژن VEGF از نتایج سازگاری با فعالیت ورزش ترکیبی مورد استفاده در این پژوهش بوده، و به‌احتمال زیاد فعالیت بدنی یک عامل مهم و اثرگذار در فرایند آنژیوژنز محسوب می‌شود و می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از مشکلات قلبی داشته باشد.

کلمات کلیدی: بازتوانی قلب، تمرین ترکیبی، بیان ژن، CABG، VEGF.

مقدمه

است (۷). بیماری عروق کرونر نتیجه تجمع و رسوب تدریجی کلسترول، سلول‌های التهابی و عضلانی صاف و بافت همبند در دیواره رگ و ایجاد پلاک در آن است (۱۷) که به‌مرور زمان، می‌تواند باعث تضعیف میوکارد و نارسایی قلبی شود. که یک پیامد منفی بر عملکرد قلب به‌خصوص طی فعالیت ورزشی است. در بسیاری از بیماران جهت برطرف نمودن مشکلات ناشی از

امروزه زندگی به‌واسطه پیشرفت تکنولوژی آسان‌تر شده؛ اما زندگی ساکن سبب بروز مشکلات زیادی گردیده و شیوع چاقی، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی سلامت انسان‌ها را به مخاطره انداخته است (۲۶). یکی از مسائلی که امروزه حتی با همه‌گیری covid 19 با آن روبرو هستیم شیوع بیماری‌های عروق کرونری است که یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در تمام کشورهای جهان به‌جز قاره آفریقا

شروع زود هنگام فعالیت بعد از عمل جراحی قلب سبب ارتقای روند بهبود وضعیت جسمانی و روانی بیمار می‌گردد و کاهش شیوع ناتوانی و مرگ‌ومیر ناشی از آن را به دنبال دارد (۶). در بیماران قلبی، قدرت عضلانی و ظرفیت ورزشی و عملکردی کاهش می‌یابد و تمرینات ورزشی می‌تواند به‌عنوان بخشی از برنامه‌های بازتوانی جهت افزایش قدرت عضلانی و افزایش ظرفیت هوازی مورد استفاده قرار گیرد (۱۸). یکی از سازگاری‌های متعدد پس از تمرین‌های ورزشی افزایش جریان خون عضله می‌باشد که با تغییر چگالی مویرگی و حداکثر اکسیژن مصرفی همراه است (۱). رگ‌زایی برای رفع شرایط استرسی رخ می‌دهد، و به معنای افزایش چگالی مویرگی عضله اسکلتی و قلبی و رشد مویرگ‌های جدید است که با تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال همراه است. (۱۲). در بیماری‌های ایسکمیک قلبی، تحریک فرآیند رگ‌زایی و بهبود جریان خون در بافت ایسکمیک می‌تواند باعث بهبود شرایط بیمار و از اهداف درمانی در این بیماران باشد (۲۹). فرآیندهای اصلی توسعه عروق یا رگ‌زایی، آنژیوژنز و آرتیوژنز هستند که توسط عوامل آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک تنظیم و کنترل می‌شوند. در میان عوامل متابولیکی اثرگذار بر این فرآیند، افزایش عامل رشد اندوتلیال عروقی به‌عنوان مهم‌ترین محرک و کاهش اندوستاتین به‌عنوان مهم‌ترین عامل مهارکننده توسعه عروقی ناشی از فعالیت شناخته‌شده‌اند (۴). VEGF، گلیکوپروتئینی ۴۵ کیلودالتونی است که از سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شود و از طریق اتصال به گیرنده‌های تیروزین کینازی نوع یک (RI-VEGF) و نوع دو (VEGF-R2) پیام‌دهی می‌کند. این گلیکوپروتئین، از طریق تنظیم افزایشی مؤلفه‌های آنتی‌آپتوتیک، سنتز DNA، تخریب غشای پایه و همچنین فسفریله کردن اجزای چسبنده آندوتلیالی بین سلولی و اتصالات محکم، به ترتیب سبب بقا، تکثیر، مهاجرت و نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال شده و در نهایت، سبب تحریک فرآیند آنژیوژنز می‌شود. علاوه بر این، اتصال VEGF به

بیماری‌های قلبی عروقی، علاوه بر درمان دارویی و رعایت رژیم غذایی، نیاز به استفاده از روش‌های تهاجمی مانند جراحی پیوند بای پس عروق کرونر (CABG) برای بهبود و حفظ جان بیماران می‌باشد. از مهم‌ترین اقدامات جهت اثربخشی عمل جراحی قلب و کاهش عوارض آن، بازتوانی قلبی است (۲۳). برنامه‌های بازتوانی به‌منظور بهبود وضعیت روانی اجتماعی بیماران، محدود ساختن اثرات جسمی و روانی بیماری‌های قلبی عروقی، کاهش خطر مرگ ناگهانی یا حمله مجدد قلبی، کنترل علائم ناشی از بیماری عروق کرونر و تثبیت یا معکوس نمودن روند بیماری آترواسکلروز می‌باشد (۶). فعالیت مقاومتی و هوازی منظم باعث افزایش ظرفیت ورزشی (فانکشنال کاپاسیتی) بیماران می‌شود که در پیشگیری اولیه و ثانویه بیماری قلبی-عروقی مؤثر است. (۶، ۳۰). درصد نسبتاً بالایی (۱۹.۷٪) از بیماران بستری‌شده مبتلا به بیماری‌های عروق قلبی مبتلا به کرونا هستند. این احتمال وجود دارد که COVID-19 به‌طور مستقیم و غیرمستقیم بر سیستم قلبی عروقی تأثیر بگذارد، و منجر به سندرم حاد عروق کرونر (ACS)، میوکاردیت و اختلالات ریتم قلب شود (۲۲).

به دلایل اجتماعی و اقتصادی، ضروری است اقدام اساسی جهت پیشگیری اولیه و ثانویه صورت پذیرد. در این رابطه راهبردهای پیشگیری شامل روش‌های دارویی و جراحی همراه با برنامه‌های مؤثر توان‌بخشی قلب است (۱۸)، چکه فعالیت فیزیکی یا ورزش در درمان و پیشگیری بیماری‌های قلبی و عروقی نقش بسزایی ایفا می‌کند (۳۰).

با گسترش سبک زندگی غیرفعال، بیماری‌های مختلف ناشی از بی‌حرکی رو به افزایش است (۱۵)؛ از جمله، بیماری‌های قلبی و عروقی که شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر در دنیا محسوب می‌شود (۱۴). با وجود پیشرفت چشم‌گیر در فناوری پزشکی و درمانی از قبیل جراحی بای پس کرونری (CABG) و آنژیوپلاستی هم‌چنان بیماران پس از عمل جراحی از کاهش ظرفیت ورزشی رنج می‌برند.

بهبود بیشتر این متغیرها در این بیماران که معمولاً رگ-های پیوند شده در حدود شش ماه پس از پیوند می‌تواند روند آترواسکلروز را تجربه نماید و یا حتی مجدد دچار گرفتگی گردد می‌شود یا خیر. هدف از این پژوهش، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر بهتر شدن عملکرد رگ‌زایی در بیماران قلبی CABG و بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی بوده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بر اساس رساله دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی با همین عنوان و پس از تایید کمیته پژوهشی (کد IR.IAU. ۱۶۲۲۶۷۱۴۱) و تایید کمیته اخلاق (شماره NEYSHABUR.REC.1399.009) انجام شد. از نوع کاربردی و به روش نیمه تجربی با دو گروه (مداخله و کنترل) بوده که به صورت پیش‌آزمون و پس‌آزمون اجرا شده است. معیارهای ورود به پژوهش عبارت بودند از: مردان در محدوده سنی ۴۰ الی ۶۰ سال با سابقه جراحی بای پس کرونری، تمایل به شرکت در تحقیق، توانایی شرکت در تمرینات ورزشی مورد نظر، سلامت شناختی، بینایی و شنوایی، عدم ابتلا به بیماری‌های حاد و پیشرفته که مانع انجام تمرینات در نظر گرفته شده در این تحقیق شوند، عدم استفاده از داروهای آرامبخش، عدم استفاده از وسایل کمکی برای راه رفتن نظیر عصا و واکر، نداشتن فشارخون سیستولیک بالاتر از ۱۶۰ میلی‌متر جیوه و دیاستولیک بالاتر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه، نداشتن برنامه تمرین ورزشی منظم طی یک سال اخیر، موافقت کتبی و امضای رضایت‌نامه جهت شرکت در مداخله حاضر، نداشتن محدودیت پزشکی برای شرکت در تمرینات ورزشی و پذیرش تمامی شرایط پژوهش. در صورت وجود موارد زیر آزمودنی‌ها از پژوهش کنار گذاشته می‌شدند: بروز هرگونه مشکل بالینی یا تهدید سلامتی آزمودنی، بروز آریتمی‌های بطنی، بالا رفتن یا افتادن قطعه ST در ECG بیمار در حین جلسات تمرین، بروز آنژین صدری ناپایدار، عدم شرکت منظم در برنامه تمرین ورزشی (بیش از دو جلسه)، عدم موافقت کامل با شرایط

اندوستاتین عملکرد آن را تضعیف می‌کند (۱۶). اندوستاتین یک پپتید ۲۰ کیلو دالتونی می‌باشد که منشأ آن کلاژن ۱۸ است و با کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال و فعال‌سازی سایر عوامل آنژیواستاتیک سبب کاهش فرآیندهای اساسی توسعه عروق می‌گردد. فعالیت با افزایش VEGF منجر به تغییر تعادل بین عوامل آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک شده و نسبت عروق به تار عضلانی را افزایش می‌دهد (۱۶).

پژوهش‌هایی در مورد اثر فعالیت ورزشی بر عوامل رگ‌زایی خصوصاً VEGF نشان داده‌اند که تغییرات این عوامل بیوشیمیایی متعاقب فعالیت‌های ورزشی مختلف متفاوت می‌باشد (۱۳). در تحقیقی روی زنان چاق ۵۰ ساله به دنبال شش ماه فعالیت هوازی، نشان از عدم تغییر در میزان VEGF داشت (۱۳). تحقیقی دیگر نیز به ترتیب کاهش و افزایش معنادار اندوستاتین و VEGF در بافت عضلانی موش‌ها بعد از سه هفته تمرین استقامتی را گزارش کردند (۱۹) برنامه تمرینی ترکیبی هوازی مقاومتی و تمرین هوازی، هر دو می‌تواند موجب بهبود ظرفیت عملکردی بیماران قلبی پس از عمل بای پس شریان کرونری شوند (۲۸).

در مطالعات انجام شده، اندوستاتین به عنوان فاکتور مهارى رشد سلول‌های اندوتلیال شناسایی شده است که به طور برجسته‌ای سبب مهار رگ‌زایی می‌شود. اندوستاتین با بازدارندگی از عملکرد سلول‌های اندوتلیال موجب توقف تأثیرگذاری آنها می‌شود (۲۳). تغییرات این عوامل رگ‌زایی به ویژه VEGF متعاقب فعالیت ورزشی مختلف، متفاوت می‌باشد و تاکنون مکانیسم آن در پاسخ به انواع فعالیت‌ها به خوبی شناخته نشده است (۱۶). از طرفی تأثیر پروتکل‌های مختلف ورزشی بر سطوح VEGF و اندوستاتین نتایج متناقضی را نشان داده است. بنابراین، در حال حاضر بهترین نوع برنامه تمرینی ورزشی در جهت بهبود حداکثری ظرفیت عملکردی بیماران قلبی پس از عمل CABG نامشخص است و معلوم نیست آیا اضافه کردن تمرین مقاومتی به تمرین هوازی موجب

پژوهش و امضا نکردن رضایت نامه، عدم تمایل برای تداوم برنامه تمرینی.

تعداد ۳۰ نفر مرد میان‌سال CABG شده به‌صورت نمونه هدفمند و بر اساس معیارهای ورود به پژوهش انتخاب شدند. بر اساس پیشینه پژوهشی، تمرینات مختلف ورزشی بر روی این بیماران مورد مطالعه قرار گرفت که قابل اجرا بودن آن‌ها توسط پزشک بازتوانی و جراح مورد تأیید بود (۱۳،۹). بیماران گروه مداخله، تمرینات ترکیبی (استقامتی + مقاومتی) را به‌طور هم‌زمان در محل بخش باز توانی بیمارستان جوادالائمه مشهد، انجام دادند. برنامه تمرینی سه جلسه در هفته به مدت هشت هفته بود که بیمار ابتدا پروتکل تمرین هوازی را انجام داده، سپس به اجرای تمرین مقاومتی پرداخت. برنامه هوازی در هر جلسه به مدت ۶۰ تا ۸۵ دقیقه و با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب پیشینه با استفاده از سه دستگاه تردمیل، کارسنج دستی و پایی اجرا شد. شدت و مدت‌زمان تمرینات به تدریج و بر اساس توانایی افزایش یافت به نحوی که در ۷ الی ۱۰ جلسه آخر به ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیماران رسید. پروتکل تمرین مقاومتی شامل هشت حرکت (اسکات با توپ فیزیوال، فلکشن شانه، فلکشن هیپ، آبداکشن شانه، آبداکشن هیپ، فلکشن آرنج، پلانتر فلکشن مچ پا، دورسی فلکشن مچ پا) و در سه نوبت انجام شد. حرکات در ابتدا با ۸ تکرار با استفاده از تراباند ضعیف (زردرنگ) شروع شد و در هر جلسه به هر حرکت، ۲ تکرار افزوده شد تا تعداد تکرارهای هر حرکت به ۱۵ تکرار رسید. سپس قدرت تراباند (صورتی‌رنگ) افزایش یافت و به همین

خاطر مجدداً حرکات در ابتدا با ۸ تکرار و به‌مرور تا ۱۵ تکرار در جلسات بعدی افزایش یافت. در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرین، بیماران با انجام حرکات کششی و دویدن به گرم کردن و سرد کردن خود پرداختند. تمامی جلسات تمرینی با پایش مداوم نوار قلب سه اشتقاقی صورت گرفت و بروز هرگونه دیس آریتمی، فیبریلاسیون بطنی و دهلیزی در پرونده بیمار ثبت و به رؤیت پزشک بازتوانی قلب که درین مطالعه خود نیز محقق می‌باشد رسید. (جدول ۱). آزمودنی‌های گروه مداخله به مدت هشت هفته در برنامه بازتوانی قلبی شرکت داده شدند، ۲۴ ساعت قبل از شروع تمرینات توان‌بخشی و ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه تمرین (جهت پیشگیری از اثر حاد تمرین بر متغیرهای تحقیق) از تمامی آزمودنی‌ها پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی به میزان ۵ سی‌سی از ورید بازویی خون‌گیری به عمل آمد و در لوله‌های آزمایشی با ماده ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری شد. نمونه‌های پیش و پس از آزمون در فریزر نگهداری گردیدند. پس از جداسازی گلبول‌های تک هسته‌ای با استفاده از فایکول، تغییرات بیان ژن اندوستاتین و VEGF با استفاده از روش RT-PCR انجام شد. ویژگی‌های آزمودنی‌ها بر اساس میانگین و انحراف استاندارد، توصیف و سپس به بررسی مفروضه‌های آزمون‌های آمار استنباطی پرداخته شد. از آزمون‌های آماری تی همبسته و تی مستقل برای مقایسه درون‌گروهی و بین‌گروهی داده‌های غیر نرمال استفاده گردید. سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌های آماری، p کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱- برنامه ترکیبی بازتوانی

تمرین	شدت هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
تمرین هوازی	۶۰-۸۰	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۷۰	۷۵	۷۵	۸۰
توان									
شدت (درصد)									

مدت (دقیقه)	۳۰-۲۰	۲۰	۲۰	۲۲	۲۴	۲۶	۲۸	۳۰	۳۰
شدت (وات)	۵۰-۳۰	۳۰	۳۰	۳۵	۳۵	۴۰	۴۵	۴۵	۵۰
مدت (دقیقه)	۱۰-۸	۸	۸	۹	۹	۹	۱۰	۱۰	۱۰
شدت (وات)	۵۰-۳۰	۳۰	۳۰	۳۵	۳۵	۴۰	۴۵	۴۵	۵۰
مدت (دقیقه)	۱۲-۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۱	۱۱	۱۱	۱۲	۱۲
اندام خود بیمار شدت (تعداد تکرار)	۷-۱۵	۷-۱۰	۱۰-۱۵						
تمرین مقاومتی کش تراباند زرد شدت (تعداد تکرار)	۷-۱۵			۷-۱۰	۱۰-۱۳	۱۳-۱۵			
کش تراباند صورتی شدت (تعداد تکرار)	۷-۱۵			۷-۱۰	۱۰-۱۳	۱۳-۱۵			

نتایج

با توجه به نرمال بودن داده‌ها برای مقایسه تغییرات ژن VEGF در گروه تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل، از آزمون تی مستقل استفاده شد که مشخص گردید تغییرات درون‌گروهی در گروه مداخله معنی‌دار و در گروه کنترل غیر معنی‌دار می‌باشد، برای رد یا قبول فرضیه از آزمون تی مستقل استفاده گردید و نتایج جدول نشان می‌دهد که تغییرات بیان ژن VEGF در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل معنی‌دار است ($p = 0/001$) (جدول ۴).

نتایج آزمون شاپیر و ویلک نشان می‌دهد که متغیرهای سن، قد، وزن و شاخص توده بدنی شرکت‌کنندگان و همچنین متغیرهای VEGF و اندوستاتین بر اساس گروه مداخله و تمرین ترکیبی پیش‌آزمون و پس‌آزمون دارای توزیع نرمال می‌باشند (جدول ۲). با توجه به نتایج به دست آمده از آزمون‌های تی همبسته، مشخص می‌گردد که تغییرات بیان ژن اندوستاتین در هیچ‌کدام از گروه‌ها معنی‌دار نیست، همچنین نتایج آزمون تی مستقل برای مقایسه تغییرات بین گروهی نیز بیانگر عدم تغییر معنی‌دار بیان ژن اندوستاتین بین گروه مداخله و کنترل می‌باشد ($p = 0/38$) (جدول ۳).

جدول ۲- یافته‌های مربوط به ویژگی‌های جمعیت شناختی و آنترپومتریکی شرکت‌کنندگان همراه با آزمون شاپیرو ویلک

متغیرها	گروه	پیش‌آزمون		پس‌آزمون	
		میانگین و انحراف معیار	معنی‌داری	میانگین و انحراف معیار	معنی‌داری
سن (سال)	کنترل	۵۶/۱۶±۷/۵	۳۶۴/۰۰	-	-
	تمرین ترکیبی	۵۴/۵۸±۶/۴۷	۰/۲۳۷	-	-
قد (سانتی‌متر)	کنترل	۳/۶۹±۱۷۳/۵	۴۸۵/۰۰	-	-
	تمرین ترکیبی	۳/۱۵±۱۷۳/۰۴	۰/۸۴۳	-	-
وزن (کیلوگرم)	کنترل	۵/۲۳±۷۶/۱۶	۰/۹۸۶	۴/۸۵±۷۵/۶۳	۰/۸۲۴
	تمرین ترکیبی	۶/۶±۷۴/۷۵	۰/۷۶۹	۶/۴۴±۷۳/۴۸	۰/۶۳۵
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر مربع)	کنترل	۱/۳۴±۲۵/۲۸	۰/۰۸۹	۱/۲۷±۲۵/۱۱	۰/۰۹۱
	تمرین ترکیبی	۱/۸±۲۴/۹۴	۰/۷۱۵	۱/۷۴±۲۴/۵۲	۰/۶۲۵
VEGF	کنترل	۱±۰	۰/۳۵۴	۰/۳۸۶±۱/۰۵۵	۰/۲۹۸
	تمرین ترکیبی	۱±۰	۰/۲۵۴	۰/۹۹±۵/۰۵۸	۰/۲۳۸
اندوستاتین	کنترل	۱±۰	۰/۵۳۲	۰/۵۱±۰/۹۵	۰/۵۸۵
	تمرین ترکیبی	۱±۰	۰/۳۲۴	۰/۲۴±۱/۰۸۹	۰/۳۰۱

جدول ۳- نتایج درون‌گروهی و بین‌گروهی بیان ژن اندوستاتین در گروه‌های پژوهشی

گروه	بیان ژن اندوستاتین		تغییرات درون‌گروهی		تغییرات بین‌گروهی	
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	T	درجات آزادی	سطح معناداری	میانگین اختلاف
مداخله	۱±۰/۰	۱/۰۸±۰/۲۳	۱/۴۰۱	۱۳	۰/۱۸۵	۰/۱۳۵
کنترل	۱±۰/۰	۰/۹۵±۰/۵	۰/۳۱۶	۱۳	۰/۷۵	۰/۸۹

جدول ۴- نتایج درون‌گروهی و بین‌گروهی بیان ژن VEGF در گروه‌های پژوهشی

گروه	نسبت بیان ژن VEGF/اندوستاتین		تغییرات درون‌گروهی		تغییرات بین‌گروهی	
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	T	درجات آزادی	سطح معناداری	میانگین اختلاف
مداخله	۱/۰	۸۷/۵۲±۴/۱	۹/۵۱	۱۳	*۰/۰۰۱	۱/۰۳
کنترل	۱/۰	۸۴/۰۶±۳/۷	۱/۳۹	۱۳	۰/۱۹	۰/۴۹۷

بحث

اثر فعالیت ورزشی بر تغییر مقادیر پلاسمایی و سرمی VEGF و اندوستاتین در چندین پژوهش گزارش شده است و از آنجایی که بر اساس مطالعه پژوهشگر، پژوهشی در زمینه‌ی تغییرات بیان ژن متغیرهای مذکور یافت نشد،

اطلاعاتی در زمینه تأثیر تمرین ورزشی و بخصوص تمرین ترکیبی بر بیان ژن‌های VEGF و اندوستاتین بیماران CABG و متعاقب آن تغییرات قلبی-عروقی در دسترس نیست. با این حال نتایج مطالعات گذشته در زمینه

خون به میزان حدود ۵ تا ۶ برابر در عضله فعال می‌شود. از طرفی با انجام فعالیت هوازی به‌واسطه انقباضات عضلانی، کمبود اکسیژن ایجاد شده و مقدار قابل‌توجهی آدنوزین تولید می‌شود که منجر به افزایش اتساع پذیری عروق در عضلات، افزایش بیان فاکتورهای رشدی، تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و در نهایت تشکیل عروق جدید در بافت‌های مختلف می‌گردد.

فعالیت بدنی موجب افزایش هورمون رشد (GH) می‌شود که خود باعث افزایش میزان فاکتورهای آنژیوژنیک شده که این فاکتور سبب افزایش بیان VEGF می‌شود. هورمون رشد یکی از عواملی است که موجب فعال‌سازی نیتریک اکساید سنتتاز و تولید NO می‌شود که این مسیر هم می‌تواند موجب تحریک آنژیوژنز باشد (۲۸).

یافته‌ها بیانگر آن است که مسیرهای مختلفی سبب افزایش بیان VEGF می‌شوند، اما اینکه کدام مسیر در افزایش بیان و فعالیت VEGF سهم بیشتری داشته باشد، به عواملی از قبیل مدت‌زمان فعالیت و شدت فعالیت و نوع تمرینات ورزشی بستگی دارد. نظر به اینکه نوع آزمودنی‌های این تحقیق بیماران جراحی قلبی بودند و با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در تحقیق حاضر می‌توان این‌گونه استنباط کرد که یک دوره تمرین ترکیبی در بیماران جراحی قلبی می‌تواند سبب افزایش بیان ژن VEGF در این بیماران شود. تجزیه اطلاعات آماری به‌دست‌آمده از این پژوهش نشان داد که تغییرات بیان ژن اندوستاتین در گروه مداخله و پس از هشت هفته تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل، منجر به تغییرات اندک بیان ژن گردید، ولی این تغییرات به‌اندازه‌ای نبود که از نظر آماری معنی‌دار باشد، بنابراین تمرین ترکیبی نتوانست بر تغییرات بیان ژن اندوستاتین تأثیرگذار باشد و تمرینات ترکیبی موجب کاهش سطح اندوستاتین در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل نشده است. این نتیجه با یافته‌های طلوعی آذر (۲۷) و نورشاهی (۲۰). و جیان (۱۱). مبنی بر کاهش سطح سرمی اندوستاتین به دنبال انجام تمرینات منظم ورزشی هم‌خوانی ندارد. از سوی دیگر این نتایج با

نتایج این پژوهش با پژوهش‌های انجام‌شده در زمینه تأثیر تمرین بر مقادیر پلاسمایی و یا سرمی متغیرهای مذکور انجام گردید. تجزیه اطلاعات آماری به‌دست‌آمده از این پژوهش نشان داد که تغییرات بیان ژن VEGF در گروه مداخله و پس از هشت هفته تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. این نتیجه با یافته‌های ویزواری (۲۸)، بشیری (۲)، هادی (۱۰) و همکاران مبنی بر معنادار شدن سطح سرمی VEGF به دنبال انجام تمرینات ورزشی منظم هم‌خوانی دارد. پژوهش‌هایی نیز یافت شد که با نتایج پژوهش حاضر ناهم‌سو بود از جمله آن‌ها بهجتی (۳)، و شکرچی زاده (۲۴)، و جیان (۱۱) و همکاران می‌باشند که در نتایج آزمایش آن‌ها سطح VEGF کاهش داشته است. در زمینه دلایل احتمالی ناهم‌سو بودن نتایج ذکرشده با نتایج پژوهش حاضر می‌توان به تفاوت در نوع پروتکل، مدت اجرای پروتکل، جامعه مورد استفاده در پژوهش و بررسی متغیرها از مسیرهای متفاوت (بافت، سرم، پلاسما و یا بیان ژن)، اشاره کرد. اما در مورد اثر تمرین بر متغیرهای آنژیوژنز موردبررسی در پژوهش حاضر و مکانیزم‌های مرتبط با آن می‌توان به موارد زیر اشاره داشت:

بررسی‌های انسانی نشان داده است به دنبال انفارکتوس میوکارد، کاهش سطح VEGF دیده‌شده که منجر به کاهش رشد عروق جانبی، کاهش تراکم مویرگی و نهایت کاهش تعداد عروق کوچک در قلب می‌شود و در نهایت همه‌ی این عوامل باعث کاهش خون‌رسانی به میوکارد قلب می‌شود (۲)،

فاکتورهای زیادی بر میزان تولید VEGF ناشی از فعالیت ورزشی، اثرگذار هستند که شاخص‌ترین آن‌ها عبارت‌اند از هایپوکسی، فشار برشی (نیروی همودینامیکی ناشی از اصطکاک جریان خون با دیواره عروقی)، انقباض، کشش عضله و اختلال سوخت و سازی را نام برد (۳، ۱۹). از طرفی تمرینات ورزشی هوازی با شدت متوسط، به‌عنوان تنظیم‌کننده ژن VEGF mRNA شناخته‌شده است (۳). تمرینات ورزشی استقامتی موجب افزایش سرعت جریان

growth factor gene (VEGF) and aerobic performance in athletes Human

2. Bashiri, J., A. Gaeini, and H. Hadi, Endurance training affects muscular angiogenesis and serum VEGF concentration in diabetic rats. *Koomesh; Journal of semnan university of medical sciences*. 2015. 17(1): 18-26

3. Behjati, A A. Babai Mazrae No, Faramarzi M, The Effect of Resistance Training on Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Older Women. *Iranian Journal of Aging*, 2015;10(3): 156- 165

4. Bloor CM. Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis*. DOI: 10.1007/s12013-005-0001-8. 2005; 8(3):263-71.

5. Bovens A M, Van MB, Vrencken JG, Wijnen JA, Saris WH, Verstappen FT. Physical activity, fitness, and selected risk factors for CHD in active men and women. *Medicine and science in sports and exercise*. 1993; 25(5):572-576

6. Edward P. Weiss, and Luigi Fontana. Caloric restriction : powerful protection for the aging heart and vasculature . published online : 01 OCT 2011
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00685.2011>

7. Elflein J. Research expert covering health and health care, Top causes of death in Africa in 2016. *Published by John Elflein*, Jul 18, 2019

8. Gaeini AA, Sattarifard S, CafiZadeh S, Nejatian M. The comparison of eight weeks of combined and aerobic training on functional capacity, body composition and strength in post-CABG cardiac patients. *Cardiovascular Nursing Journal*, 2013;2(1):34-41.

9. Gustafsson T, Knutsson A, Puntchart A, Kaijser L, Nordqvist SA, Sundberg C, Jansson E. Increased expression of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle in response to shortterm one-legged exercise training. *Pflügers Archiv*. 2002 Sep; 444(6):752-9.

10. Hadi H, Gaeini A, Mo'tamedi P, Rajabi H. The effect of aerobic training on VEGF expression in diabetic rats. *Medical Journal of*

یافته‌های نور شاهی (۱۹) و اسپاندر (۲۵) همسو بود. نتایج پژوهش‌ها نشان داده است که فعالیت هوازی با کاهش مقادیر اندوستاتین موجب افزایش آنژیوژنز می‌شود. اندوستاتین با جلوگیری از تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال، ممانعت از فعالیت فاکتورهای آنژیوژنزی (مانند VEGF, FGF2)، تداخل در فعالیت eNOS و کاهش رهایش NO، القای آپوپتوز سلول‌های اندوتلیالی و ممانعت از فعالیت متالوپروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (MMP-2, MMP9, MMP13) باعث کاهش آنژیوژنز می‌شود (۱۶).

با این حال مکانیسم کاهش اندوستاتین در پاسخ به فعالیت ورزشی هنوز به‌طور قطعی مشخص نیست اما احتمالاً فعالیت ورزشی با کاهش میزان دگرگونی ماتریکس برون سلولی مانع از آزاد شدن اندوستاتین از کلاژن می‌شود. (۲۱)

نتیجه‌گیری

بررسی نتایج این پژوهش نشان می‌دهد یک دوره تمرین ترکیبی بازتوانی قلب با پروتکل مورد استفاده در پژوهش حاضر، توانست در شاخص بیان ژن VEGF تغییر معناداری ایجاد کند. اما این تغییرات در مورد بیان ژن اندوستاتین معنادار نیست. بنابراین می‌توان بیان کرد که افزایش ژن VEGF از نتایج سازگاری با فعالیت ورزش ترکیبی مورد استفاده در این پژوهش می‌باشد و به احتمال زیاد فعالیت بدنی یک عامل مهم و اثرگذار در فرایند آنژیوژنز محسوب می‌شود و می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از مشکلات قلبی داشته باشد.

تشکر و قدردانی

از تمام عزیزانی که ما را در طی مراحل مختلف یاری نمودند قدردانی می‌شود. نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Ahmetov I, Khakimullina A, Popov D, Missina S, Vinogradova O, Rogozkin V. Polymorphism of the vascular endothelial

18. Newby, L.K., Eisenstein EL, Califf RM, Thompson TD, Nelson CL, Peterson ED, Armstrong PW, et al., Cost effectiveness of early discharge after uncomplicated acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 2000. 342(11): 749-755
19. Nourshahi, M., R. Fayaz-Milani, and M. Gholamali. Effects of acute eccentric exercise on serum vascular endothelial growth factor and endostatin concentration in male wistar rats. *Journal Of Sport Biomotor Scinces*. 2011;3(5):286-296.
20. Nourshahi, M., R. Fayaz-Milani, and M. Gholamali. Effects of acute eccentric exercise on serum Nourishahi M and Ranjbar. the stimulus of angiogenesis during exercise and physical activity. *Quarterly of the Horizon of Medical Science*. 2013.:1, 286-294
21. Nourshahi M, Emamian Rostami M, Khodagholi F, Effect of eight weeks sprint interval training on VEGF rate in aged rats skeletal muscle tissue *Medical Journal of Tabriz University of Medical Science & Health Service*, 2018;40(2) .
22. Pinto Duane S, Windecker S, Cutlip D, Saperia G.M. Coronavirus disease (COVID-19). Myocardial infarction and other coronary artery disease issues 2019
23. Sagiv, Michael S, Exercise Cardiopulmonary Function in Cardiac Patients © 2012.
24. Shekarchizadeh P, Khazaei M, Gharakhanlou R, Karimian J, Safarzadeh AR. The Effects of Resistance Training on Plasma Angiogenic Factors in Normal Rats. *Journal of Isfahan medical school*. 2012; 30:176.
25. Sponder M, Sepiol K, Lankisch S, Priglinger M, Kampf S, Litschauer B, Fritzer-Szekeres M, Strametz-Juranek J. Endostatin and physical exercise in young female and male athletes and controls. *Int J Sports Med*. 2014;35(13):1138-42
26. Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2015; 46(5):408-26.
27. Tolouei Azar J, Ravasi A, Soori R, Akbarnejad A, Hemati Nafar M. The effect of Tabriz University Medicine Sciences Health Serv. 2017; 39 (5): 81-90
11. Jian-Wei Gu, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair T.H., Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. *BMC Physiology*, 2004;4(2)
12. Kordi MR, Nekouei A, Shafiee AH, Hadidi V. The effect of eight weeks high intensity aerobic continuous and interval training on gene expression of vascular endothelial growth factor in soleus muscle of healthy male rats. *Arak Medical University Journal*. 2015; 18(8):53-62
13. Makey, K.L., Patterson, S.G., Robinson, J., Loftin, M., Waddell, D.E., Miele, L., Chinchar, E. Increased plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 1 (sFlt-1) in women by moderate exercise and increased plasma levels of VEGF in overweight/obese women. *European journal of cancer prevention. the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2013., 22(1); 83
14. Mirnasuri R, Mokhtari G, Ebadifara M, Mokhtari Z. The effects of cardiac rehabilitation program on exercise capacity and coronary risk factors in CABG Patients aged 45-65. *yafta. Journal of Scientific Research*. 2014; 15 (5): 72-81
15. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 49(11):1230-50.
16. Motahhari Rad M, Attarzadeh Hosseini S.R, The effect of a selected wrestling training course with L-arginine supplementation on serum angiogenic and angiostatic markers of elite wrestlers. 2016; 31(8):1 53-173
17. Naghibi S, Ravasi A.A., Maleki J, Soori R, The Effect of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Program on Anaerobic Threshold and Hemodynamic Indexes in Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of Sport Biosciences*, , 2012; 12(4): 23-41

induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009; 296(2): 389-95

30. Zhang H, Chang R. Effects of Exercise after Percutaneous Coronary Intervention on Cardiac Function and Cardiovascular Adverse Events in Patients with Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sports Sci Med*. 2019; 18(2):213-222.

8 weeks aerobic training on angiogenesis (VEGF) and angiostatic (ES) factors in sedentary women. *Studies in Medical Sciences The Journal of Urmia University of Medical Sciences*; 2017; 27(12): 1032-40.

28. Vizvari, E. Farzanegi, P., Abaszade, H. Sourati, Effect of Moderate Aerobic Training on Serum Levels of Angiogenic and Angiostatic Factors in Women with Type 2 Diabetes. *Scientific journal of Ilam University of medical sciences*, 2019. 27(1): p. 112-121.

29. Wu G, Rana JS, Wykrzykowska J, Du Z, Ke Q, Kang P, Li J, Laham RJ. Exercise-