

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرینات تناوبی و دو نوع ترکیبی بر میزان آنژیوپوتین ۱ و ۲ بیماران در دوره بازتوانی پس از جراحی قلب (CABG)

مهدی مکاری^۱، علی اکبر نژاد^{۱*}، مصطفی نجاتیان^۲

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- متخصص طب فیزیکی و توانبخشی و فلوشیپ بازتوانی قلب، رئیس بازتوانی مرکز قلب تهران، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: aakbarnejad@ut.ac.ir

DOI: 10.22034/ascij.2022.1952146.1362

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۱۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۱۹

چکیده

به دلیل عوارض ناشی از عمل جراحی بویژه بی‌حرکی ناخواسته توانایی عملکردی بیماران به میزان قابل توجهی پس از عمل کاهش می‌یابد، از این رو شرکت در برنامه‌های ورزشی و بازتوانی به بیماران توصیه می‌شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرینات تناوبی و دو نوع ترکیبی بر میزان آنژیوپوتین ۱ و ۲ بیماران در دوره بازتوانی پس از جراحی قلب (CABG) بود. تعداد ۳۰ نفر از بیماران قلبی جراحی شده در مرکز قلب تهران به شیوه تصادفی ساده انتخاب و به صورت تصادفی به سه گروه (هر گروه ۱۰ نفر) تناوبی، تناوبی-مقاومتی و تداومی-مقاومتی تقسیم شدند. تمرینات به مدت ۶ هفته و هر هفته ۳ جلسه انجام شد. تمرینات تناوبی از هفته اول تا ششم با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب انجام شد. تمرینات تداومی از ۱۰ تا ۲۰ دقیقه فعالیت با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب انجام شد. تمرین مقاومتی شامل چهار حرکت بالاسینه، جلو بازو، جلوران، داخل ران بود. که ۲ ست ۱۰-۱۲ تکراری با شدت ۵۰-۷۰ درصد حداکثر تکرار بیشینه از هفته اول تا ششم انجام شد. ۴۸ و ۲۴ ساعت قبل و بعد از اتمام پروتکل‌های تمرینی از اراد خونگیری انجام شد و بیان ژن‌های آنژیوپوتین ۱ و ۲ به روش Real-time-PCR اندازه‌گیری شد. نتایج درون گروهی حاکی از آن است که بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون آنژیوپوتین ۱ و ۲ همه گروه‌ها اختلاف معناداری وجود دارد ($p \leq 0/05$). همچنین مقایسه نتایج بین گروهی در متغیر آنژیوپوتین ۱ و ۲ حاکی از آن بود که بین گروه‌های تمرینی در مرحله پس‌آزمون اختلاف معنی‌دار نبود ($p \geq 0/05$). هر سه شیوه تمرینی توانست با بهبود بیان ژن‌های مورد مطالعه، تغییرات مطلوبی در کاهش پیامدهای ناشی از آسیب بافت قلبی ایجاد نماید.

کلمات کلیدی: تمرین تناوبی، تمرین ترکیبی، آنژیوپوتین، CABG.

مقدمه

بیماری‌های قلبی و عروقی بزرگترین مشکل وابسته به تندرستی و عامل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی در دنیاست. در ایران نیز CAD عامل اصلی مرگ و میر و ناتوانی است. عنوان شده است که بیش از ۵۰ درصد تمام مرگ و میرها در ایران ناشی از CAD و عوارض و پیامدهای ناشی از آن است، این رقم طبق پیش‌بینی‌های انجام شده تا سال ۲۰۲۰ به بیش از ۷۵ درصد کل مرگ و میرها می‌رسد (۱۹). پس از بروز

چگالی مویرگی می‌باشد (۱۰، ۱۶) که از طریق افزایش سطح انتشار، افزایش زمان تبادل خون و بافت و کاهش مسافت انتشار اکسیژن، موجب افزایش اختلاف اکسیژن خون سرخرگی-سیاهرگی و به تعویق افتادن خستگی می‌شود (۱۶).

تناسکو و همکاران (۲۰۰۲) تنها ۴ هفته پس از تمرینات استقامتی شدید، افزایش بارزی را در گشادی شریانی وابسته به اندوتلیال در بیماران عروق کرونری که دچار اختلال آندوتلیال نیز بودند نشان دادند (۲۷). همچنین ادوارد و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که تمرینات هوازی در بیماران کرونری پس از ۳۶ جلسه موجب افزایش مقدار نترات پلازما شد (۹).

تمرینات استقامتی در دوره‌های طولانی فعالیت فقط از گروه‌های بزرگ عضلانی استفاده می‌کند، ولی کاربرد برنامه‌های مقاومتی در تمام قسمت‌های بدن ممکن است موجب بکارگیری بیشتر توده عضلانی در یک دوره طولانی گردد. بطوری که انجمن پزشکی-ورزشی امریکا استفاده از تمرینات مقاومتی فزاینده را بعنوان قسمتی از تمرینات بدنی کاملاً مناسب برای بیماران قلبی توصیه کرده است (۶). این انجمن تأکید کرده است که تمرینات مقاومتی با شدت متوسط مکمل تمرینات بدنی هوازی جهت پیشگیری، درمان و کنترل پرفشارخونی است. با اینحال مطالعات در مورد تأثیرات مستقل تمرینات مقاومتی بر تغییرات شریانی محدود است (۲۶).

ساختار عروق عضلات برای برآورد نیازهای عضله اسکلتی تغییر می‌کند (۱۷) و هنگام فعالیت بدنی دو نوع تغییر در ساختار عروق عضلات اسکلتی در جهت رفع شرایط استرسی صورت می‌گیرد که شامل آرتریوژنز و آنژیوژنز می‌باشد (۱۶، ۱۷). آرتریوژنز موجب افزایش قطر داخلی عروق یا کامپلیانس عروق می‌شود. این فرایند شامل بزرگ شدن بخش عضلانی

بیماری قلبی یا عروقی که بر اثر سازوکارهای پیچیده-ای رخ می‌دهند اغلب بیماران دچار گرفتگی عروق کرونری شده که تحت عمل جراحی (عمل بایپس) قرار می‌گیرند (۲۰). به دلیل عوارض ناشی از عمل جراحی بویژه بی‌حرکی ناخواسته توانایی عملکردی بیماران به میزان قابل توجهی پس از عمل کاهش می‌یابد، از این رو شرکت در برنامه‌های ورزشی و بازتوانی به بیماران توصیه می‌شود. برنامه‌های بازتوانی قلبی با هدف پیشگیری ثانویه، شامل پیشگیری از عواقب بعدی و کاهش پیشرفت بیماری قلبی طراحی می‌شوند. از بدو پیدایش برنامه‌های بازتوانی قلبی عروقی فعالیت ورزشی جزء اصلی این نوع برنامه‌ها بوده است (۲). تمرینات ورزشی منظم در افراد مبتلا به بیماری قلبی عروقی با ایجاد سازگاری‌هایی در سیستم عضلانی، قلبی-عروقی و عصبی-هورمونی به بهبود ظرفیت عملکردی، کاهش علائم عوارض عمل، بهبود کیفیت زندگی و کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری منجر می‌شود (۱۲). در همین راستا نشان داده شده است که برنامه‌های بازتوانی می‌تواند موجب کاهش گسترش اتروسکلروز شریان‌های کرونری گردد.

در این میان براساس یافته‌های پژوهشی، برای ایجاد سازگاری در جهت بهبود و افزایش کارایی سیستم قلبی-عروقی و توسعه آمادگی سیستم هوازی به انجام تمرینات استقامتی با شدت پایین و زمان نسبتاً طولانی بسیار توجه شده است (۱۶). افزایش ظرفیت هوازی به دنبال این تمرینات، نشان‌دهنده سازگاری‌های مرکزی و محیطی در بدن می‌باشد (۱۰). از عمده‌ترین این سازگاری‌ها متعاقب تمرین استقامتی، افزایش حجم و تعداد میتوکندری‌ها، افزایش آنزیم‌های هوازی در سطح عضله و همچنین تغییر در فنوتیپ عضله می‌باشد (۱۳، ۲۲). به هر حال یکی از اصلی‌ترین سازگاری‌های محیطی در این نوع تمرینات، افزایش

اندوتلیال و فراخوانی پری‌سایت‌ها باعث استحکام و ثبات عروق شده که منجر به پیشرفت آنژیوژنز شده، در حالی که آنژیوپوتین دو (Ang2) باعث جداسدن اتصال بین سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف شده و از این طریق باعث مهاجرت سلول‌های اندوتلیال می‌شود (۱۸). بنابراین با توجه به محدودیت پژوهش‌ها در حیطه سازگاری‌های سلولی و عملکردی قلبی با تمرینات استقامتی و قدرتی و نیز پژوهش‌های اندک در زمینه آثار تمرین موازی بر قلب، سوال پژوهش این است که آیا تمرین تناوبی، تناوبی-مقاومتی و تداومی-مقاومتی بر عملکرد استراحتی، عامل رشد عروقی و آنژیوپوتین ۱ و ۲ پس از جراحی قلب تاثیر دارد یا خیر؟

مواد و روش‌ها

جامعه آماری، نمونه آماری: جامعه آماری این تحقیق از بین بیماران قلبی جراحی شده در مرکز قلب تهران تشکیل شد. سپس ۳۰ نفر از نمونه‌های تحقیق به صورت هدفمند با توجه به معیارهای ورود به این تحقیق به صورت نمونه‌های در دسترس که به شیوه تصادفی ساده انتخاب و به صورت تصادفی به سه گروه برنامه تمرینی تناوبی، تناوبی-مقاومتی و تداومی-مقاومتی تقسیم شدند. در جلسه هماهنگی، هدف‌ها و مراحل پژوهش تشریح و رضایت نامه کتبی شرکت در پژوهش از آزمودنی‌ها اخذ شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل: آنژین صدری ناپایدار؛ نارسایی قلبی جبران نشده؛ انفارکتوس قلبی طی چهار هفته گذشته؛ آریتمی‌های بطنی که ایجاد مشکلات نماید یا هرگونه محدودیت دیگر بود. شرایط ورود به مطالعه شامل: گذشتن یک ماه از CABG و نداشتن هیچ یک از معیارهای خروج بود.

پروتکل تمرین: به منظور کاهش و به حداقل رساندن استرس و آشنایی آزمودنی‌ها با آزمون‌ها، یک هفته

دیواره سرخرگچه‌های موجود است که مستلزم تکثیر سلول‌های اندوتلیال است (۱۷، ۳۰). بنابر یافته‌های موجود، بهترین محرک برای آرتیوژنز فشارهای برشی است. از طرف دیگر آنژیوژنز به معنی بوجود آمدن مویرگ جدید از مویرگ قلبی است که به دو صورت جوانه زدن یا دو نیم شدن مویرگ موجود صورت می‌گیرد (۵)، این فرآیند پیچیده شامل فعل و انفعالات گسترده بین سلول‌ها، عامل‌های محلول و اجزای ماتریکس خارج سلولی (ECM) و انواع گیرنده‌ها است (۳، ۱۵). در شرایط فیزیولوژیک طبیعی شکل‌گیری عروق نیازمند تخریب غشای پایه، فعال شدن، مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال است. این روند نیازمند عامل‌های رشدی مانند عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، عامل رشد پایه‌ای (FGF-B) و عامل رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) است که تکثیر و انتقال سلول‌های عروقی را حمایت می‌کنند (۸، ۲۵) و ماتریکس پروتئین‌هایی نظیر فیبرونکتین، لامینین و کلاژن‌ها که داربستی برای آنژیوژنز تشکیل می‌دهند (۲۴). تاکنون حدود ۵۰ عامل برای آنژیوژنز شناخته شده‌اند که بعضی از این عامل‌های محدود کننده آنژیوژنز و بعضی دیگر تحریک کننده آنژیوژنز هستند که در شرایط طبیعی تعادل بین آن‌ها باعث کنترل دقیق آنژیوژنز می‌شود اما زمانی که عامل‌های رشد آنژیوژنز نسبت به مهار کننده‌ها بیشتر گردد تعادل به سمت رشد عروق پیش می‌رود (۲۱).

آنژیوپوتین‌ها خانواده‌ای از عامل‌های رشدی هستند که چهار نوع از آنها شامل Ang1، Ang2، Ang3 و Ang4 تا کنون شناخته شده است. آنژیوپوتین‌ها شروع کننده آنژیوژنز نیستند ولی می‌توانند باعث پیشرفت و بازسازی یا تخریب عروق گردند، که از میان آنها نقش Ang1 و Ang2 در رگ‌زایی شناخته شده‌تر می‌باشد. آنژیوپوتین یک (Ang1) با اتصال به گیرنده اختصاصی خود (Tie-2) بر روی سلول‌های

هفته ۵-۶ نیز ۲ ست ۱۰-۱۲ تکراری با شدت ۷۰ درصد حداکثر تکرار بیشینه (جدول ۲).

گروه تمرین ترکیبی (تداومی-مقاومتی): ۱- پروتکل تداومی: مرحله اصلی در دو هفته اول شامل ۱۰ دقیقه فعالیت با شدت ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود. دو هفته دوم شامل ۱۵ دقیقه فعالیت با شدت ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب و دو هفته آخر شامل ۲۰ دقیقه فعالیت با شدت ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود (جدول ۳). ۲- پروتکل مقاومتی: همانند پروتکل ضربان قلب بیشینه نیز از فرمول (سن-۲۲۰) به دست آمد و با استفاده از (ساعت پولار) ضربان سنج دستی، ضربان قلب آزمودنی‌ها کنترل شد. به منظور آشنا شدن آزمودنی‌ها با برنامه تمرینات و شمارش ضربان قلب و نیز کنترل حضور و غیاب آزمودنی‌ها، ۲ جلسه تمرین آمادگی پیش از شروع برنامه تمرینات این تحقیق در نظر گرفته شد. همچنین لازم بذکر است حجم پروتکل تمرینی مقاومتی در طول دوره ثابت بود، اما شدت تمرین در این حرکات به تدریج افزایش یافت. تمامی جلسات تمرینی تحت نظارت مستقیم محقق و دو پرستار متخصص بازتوانی قلب و با پایش مداوم نوار قلب سه اشتقاقی صورت گرفت و بروز هر گونه دیس آریتمی، فیبریالسیون بطنی و دهلیزی در پرونده بیمار ثبت و به رویت پزشک متخصص رسید.

اندازه‌گیری بیان آنژیوپوپتین ۱ و ۲: برای بررسی بیان ژن‌های آنژیوپوپتین ۱ و ۲، در هر گروه از تکنیک Real Time PCR استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج گردید و به cDNA تبدیل گردید. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت. از تکنیک RT-qPCR جهت تایید بیان ژن‌های مورد مطالعه به صورت کمی استفاده شد. برای این منظور ابتدا با استفاده از محلول کیزول، RNA کل سلول‌ها طبق پروتکل سیناژن

قبل از شروع تمرین آزمودنی‌ها با روش کار و سایر موارد کاملاً آشنا شدند. ۴۸ ساعت قبل از شروع دوره تمرین آزمون‌های تن‌سنجی، اندازه‌گیری شد. لازم به ذکر است آزمون‌های فوق مابین ساعت ۹ صبح تا ۱۲ ظهر انجام شد. لیکن در روز آزمون‌گیری بعد از ۸-۱۲ ساعت ناشتایی میزان ۱۰ سی‌سی نمونه خون وریدی مابین ساعت ۸ الی ۹ توسط پرستار و تحت نظر متخصص در آزمایشگاه پس از ۱۰ دقیقه استراحت کامل گرفته شد؛ و در ادامه متغیرهای بیوشیمیای مورد بررسی قرار گرفت. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین آزمون‌های فوق مجدداً در شرایط مشابه و زمان یکسان تکرار شد.

در پژوهش حاضر برنامه تمرینات به مدت ۶ هفته (سه جلسه در هفته) و هر جلسه شامل سه بخش گرم کردن، مرحله اصلی و سرد کردن بود. در گرم کردن از حرکات کششی، دوییدن آرام و نرمشی به مدت ۱۵ دقیقه استفاده شد.

گروه تمرین تناوبی: مرحله اصلی در چهار هفته اول شامل ۴ ست ۲ دقیقه فعالیت با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد و استراحت ۳ دقیقه‌ای با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود. دو هفته آخر شامل ۴ ست ۲ دقیقه فعالیت با شدت ۷۰ تا ۸۰ درصد و استراحت ۳ دقیقه‌ای با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود (جدول ۱).

گروه تمرین ترکیبی (تناوبی-مقاومتی):

۱- پروتکل تناوبی: همانند پروتکل تمرین تناوبی (جدول ۱).

۲- پروتکل مقاومتی: تمرین مقاومتی شامل چهار حرکت بالاسینه، جلو بازو، جلوران، داخل ران بود. دو هفته اول ۲ ست ۱۰-۱۲ تکراری با شدت ۵۰ درصد حداکثر تکرار بیشینه. دو هفته دوم ۲ ست ۱۰-۱۲ تکراری با شدت ۶۰ درصد حداکثر تکرار بیشینه.

استخراج DNA با $\Delta\Delta CT = (CT_{target} - CT_{reference})_{Time X} - (CT_{target} - CT_{reference})_{Time 0}$

ژنومیک، در معرض (DNase I Fermentas) قرار گرفت. سپس کیفیت RNAهای استخراج شده با دستگاه اسپکترومتری (DPI-1, Kiagen) مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تهیه cDNA تک رشته‌ای از پرایمر (Oligo dt MWG-Biotech, Germany) و آنزیم نسخه‌برداری معکوس (Fermentas) و بر اساس پروتکل مربوطه انجام شد. هر واکنش PCR با استفاده از PCR master mix (Applied Biosystems) و SYBER Green در دستگاه ABI Step One (Applied Biosystems, Sequences Detection) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. ۴۰ سیکل برای هر چرخه Real-Time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجه سانتیگراد برای ۲۰ ثانیه، ۵۸-۶۰ درجه سانتیگراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتیگراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. نمودار Melting جهت بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام شده و به صورت اختصاصی برای هر ژن و در هر بار از واکنش به همراه نمودار کنترل منفی جهت بررسی وجود آلودگی در هر واکنش مورد ارزیابی قرار گرفت. نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Threshold Cycle: $\Delta\Delta CT_{reference}$) و قرار گرفتن در فرمول $CT_{control} - CT_{treatment}$ (CT داده‌ها در فرمول $= Ct_{control} - Ct_{treatment}$)

$$R = 2^{-(\Delta\Delta CT)}$$

منحنی استاندارد اختصاصی هر ژن با استفاده از حداقل ۵ غلظت لگاریتمی به ترتیب رقیق شونده از کنترل مثبت هر ژن رسم گردید. میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمالیز شده و بیان ژن‌های گروه سالم به عنوان کالیبراتور در نظر گرفته شد.

در فرمول زیر E معرف Efficiency است و با استفاده از رسم منحنی استاندارد برای ژن به دست می‌آید. تمرین مقاومتی گروه ترکیبی تناوبی-مقاومتی (جدول ۲).

از آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار برای دسته‌بندی اطلاعات و رسم نمودارها و جداول استفاده شد. برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. سپس، برای بررسی تغییرات و اختلاف‌های درون‌گروهی از آزمون تی همبسته استفاده شد. برای بررسی نتایج بین‌گروهی از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه با تست تعقیبی LSD، استفاده شد. عملیات آماری با استفاده از SPSS ورژن ۲۲ انجام و سطح معنی‌داری ۵ درصد در نظر گرفته شد. همچنین از فرمول زیر برای بررسی نتایج درصد تغییرات استفاده گردید.

$$\text{Ratio} = \frac{(E_{target})^{\Delta CT_{target}}}{(E_{reference})^{\Delta CT_{reference}}}$$

جدول ۱- پروتکل تمرین تناوبی

تکرار	زمان	شدت استراحت	زمان	شدت فشار	هفته
۴	۳	٪۵۰-۴۰	۲	٪۷۰-۶۰	۴-۱
۴	۳	٪۶۰-۵۰	۲	٪۸۰-۷۰	۶-۵

جدول ۲- پروتکل تمرین مقاومتی

شدت	تکرار	ست	هفته
-----	-------	----	------

۲و۱	۲	۱۲-۱۰	٪۵۰
۳ و ۴	۲	۱۲-۱۰	٪۶۰
۵ تا ۶	۲	۱۲-۱۰	٪۷۰

جدول ۳- پروتکل تمرین تداومی

هفته	شدت	زمان
۲و۱	٪۶۰	۱۰
۳ و ۴	٪۶۰	۱۵
۵ تا ۶	٪۷۰	۲۰

جدول ۴- توالی پرایمرهای استفاده شده در تکنیک Real Time PCR

Gene	Forward/Reverse	Primer (5' → 3')
Ang1	F	TGAACCAAACAGCTGAGCAAAC
	R	TGTCGAGAGGGAGTGTCCAA
Ang2	F	GGCTCTCACTGATGGACTTATT
	R	CTGCCACATTCTCTCTCTTT
GAPDH	F	AACAGCAACTCCCCTCTTC
	R	CCTGTTGCTGTAGCCGTATT

نتایج

پس‌آزمون نسبت به مرحله پیش‌آزمون ترکیبی تناوبی- مقاومتی مشاهده شد (۱۶۸ درصد افزایش). مقایسه نتایج بین گروهی در متغیر آنژیوپوتین ۲ حاکی از آن بود که بین گروه‌های مداخله تحقیق حاضر در مرحله پس‌آزمون اختلاف معنی‌دار نبود ($p \geq 0/05$)، (شکل ۲).

همچنین با توجه به نتایج آزمون آماری تی همبسته جهت بررسی تفاوت‌های موجود درون گروهی در مقادیر آنژیوپوتین ۲ در مراحل مختلف اندازه‌گیری بیانگر وجود تفاوت معنی‌دار در آنژیوپوتین ۲ در تمام گروه‌های تمرینی در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون بود. در بین گروه‌های مورد تحقیق، بالاترین اندازه اثر و درصد تغییرات در مرحله

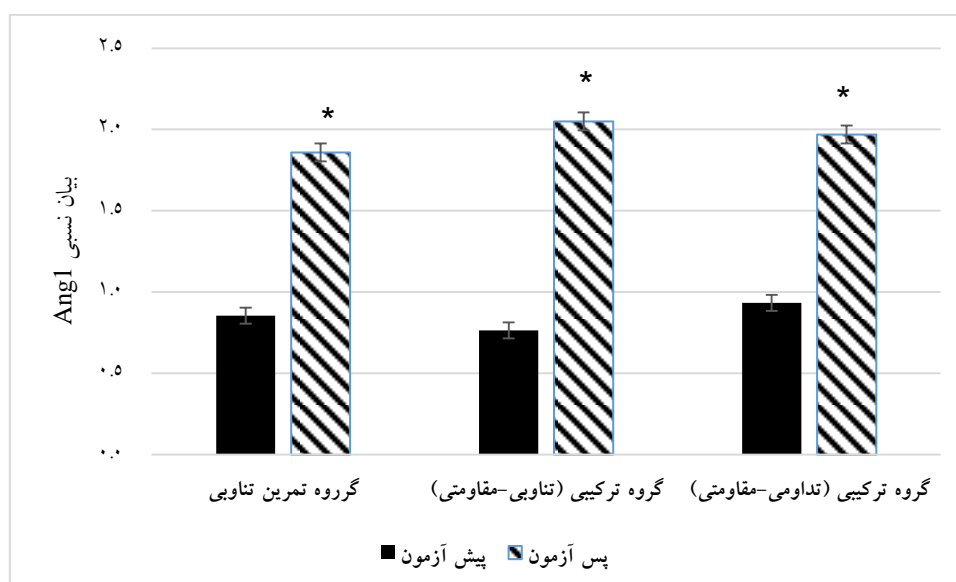
در جدول ۵ داده‌های توصیفی متغیرهای مورد بررسی در پژوهش ارائه شده است. مقایسه نتایج بین گروهی در متغیر آنژیوپوتین ۱ حاکی از آن بود که بین گروه‌های مداخله تحقیق حاضر در مرحله پس‌آزمون اختلاف معنی‌دار نبود ($p \geq 0/05$)، (شکل ۱).

همچنین با توجه به نتایج آزمون آماری تی همبسته جهت بررسی تفاوت‌های موجود درون گروهی در مقادیر آنژیوپوتین ۱ در مراحل مختلف اندازه‌گیری بیانگر وجود تفاوت معنی‌دار در آنژیوپوتین ۱ در تمام گروه‌های تمرینی در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون بود. در بین گروه‌های مورد تحقیق، بالاترین اندازه اثر و درصد تغییرات در مرحله

پس‌آزمون نسبت به مرحله پیش‌آزمون ترکیبی تناوبی - مقاومتی مشاهده شد (۲۰۰ درصد افزایش).

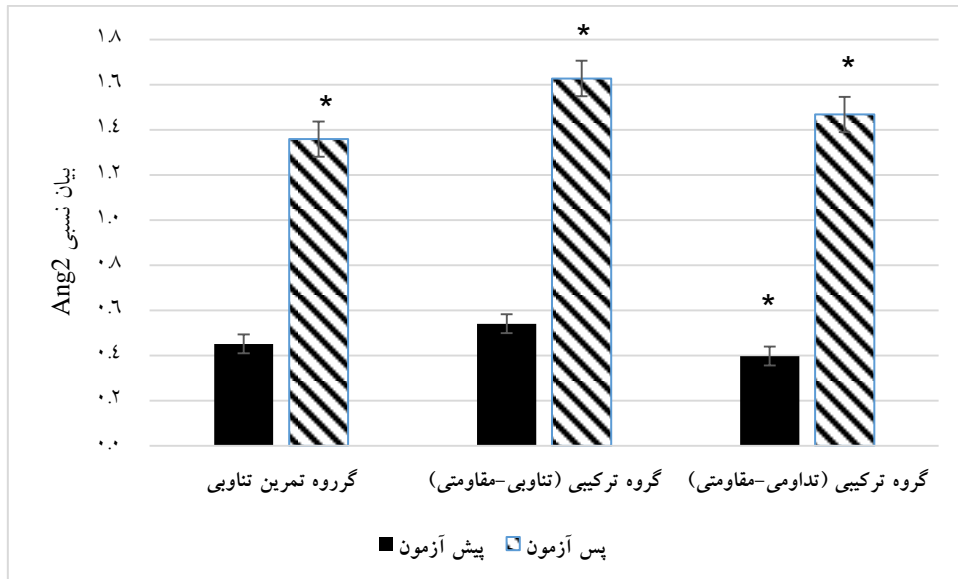
جدول ۵- داده‌های توصیفی متغیرهای پژوهش

گروه/ویژگی‌ها	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	وزن (کیلوگرم)	BMI (kg/m ²)
تمرین تناوبی	۶۳/۲±۶/۱۸	۱۶۹/۷±۳/۶۷	۷۲/۹±۱/۹	۲۵/۶۱±۲/۱۵
تمرین ترکیبی (تناوبی-مقاومتی)	۶۲/۲±۶/۳۲	۱۶۵/۵±۲/۷۸	۷۱/۵±۲/۰	۲۶/۲۸±۲/۰۷
تمرین ترکیبی (تداومی-مقاومتی)	۶۱/۲±۴/۸۸	۱۶۸/۶±۴/۵۳	۶۹/۷±۳/۵	۲۴/۷±۲/۶۷



شکل ۱- مقادیر آنژیوپوتن ۱ (Ang I) در گروه‌های مختلف پژوهش در مراحل پیش و پس‌آزمون

* تفاوت معنی‌دار با پیش‌آزمون ($p \leq 0.05$)



شکل ۲- مقادیر آنژیوپوپتین ۲ (Ang2) در گروه‌های مختلف پژوهش در مراحل پیش و پس‌آزمون تفاوت معنی‌دار با پیش‌آزمون ($p \leq 0/05$)

بحث

گرفت، به نظر می‌رسد هر آنژیوپوپتین مسیر عملکردی متفاوتی را دنبال می‌کند. آنژیوپوپتین ۲ منجر به بی‌ثبات شدن سلول‌های اندوتلیال شده اثرات VEGF را روی فعال‌سازی آندوتلیال تسهیل می‌کند، در حالی که آنژیوپوپتین ۱ منجر به ثبات و حفظ رگ-های خونی می‌شود (۱۴). همچنین مطالعات پیشین نشان داده‌اند، آنژیوپوپتین ۱ بعنوان یک آگونیست و آنژیوپوپتین ۲ بعنوان یک آنتاگونیست گیرنده خود یعنی Tie2 عمل می‌کنند (۱۱).

نتایج مطالعه ما با مطالعات پیشین بدنبال ۴ هفته تمرین روی دوچرخه (۱۴) و ۵ هفته تمرین اکستنشن زانو در افراد سالم همراستا می‌باشد. همچنین ترایفونوس و همکاران (۲۰۲۱) به بررسی سه ماه تمرین تناوبی و ترکیبی تناوبی و مقاومتی بر تغییرات آنژیوپوپتین ۱ و ۲ در بیماران قلبی پرداختند. نایج نشان داد آنژیوپوپتین ۲ بطور معناداری در هر دو گروه افزایش یافت با این حال بین گروه‌ها تفاوت معناداری وجود نداشت (۲۹).

ظرفیت ورزشی بیماران در دوره بازتوانی پس از جراحی قلب تا حد زیادی کاهش یافته است. جهت بازگشت این بیماران به زندگی روزمره باید همزمان با درمان بالینی وارد یک برنامه بازتوانی قلبی تحت نظارت شوند. تمرینات بازتوانی قلب در بیماران عروق کرونر دارای فواید فیزیولوژیکی و روان شناختی است. این فواید شامل افزایش ظرفیت ورزشی، کاهش اکسیژن مورد نیاز عضله قلبی در هر سطح از فعالیت-های روزانه، کاهش علائم افسردگی و اضطراب و بهبود خودپنداره و شکل‌گیری حس استقلال است.

هدف اصلی پژوهش حاضر تعیین تأثیر تمرینات تناوبی، تناوبی-مقاومتی و تداومی-مقاومتی بر میزان عامل رشد اندوتلیال عروقی و آنژیوپوپتین ۱، ۲ افراد در دوره بازتوانی پس از جراحی قلب است. در پژوهش حاضر نشان داده شد که ۸ هفته تمرین تناوبی، تناوبی-مقاومتی و تداومی-مقاومتی منجر به افزایش معنادار بیان ژن آنژیوپوپتین ۱ و ۲ در بیماران در دوره بازتوانی پس از جراحی قلب شد. سیستم آنژیوپوپتین که در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار

عروقی نسبت به تمرینات تداومی با شدت متوسط دارند (۲۳).

این برتری در بهبود عملکرد عروقی می‌تواند در نتیجه اثرات مثبت این نوع تمرین بر نیمرخ لیپیدی در بیماران قلبی باشد. این محققین نشان داده‌اند که یک دوره ریکاوری بین دوره‌های تمرینی تداومی با شدت زیاد که بر اساس پروتکل HIIT تعریف شده است، می‌تواند از عوارض جانبی عروقی جلوگیری کند. نتایج پژوهش حاضر حاکی از نقش فعالیت‌های ورزشی با شدت بالا بر بهبود فاکتورهای درگیر در آنژیوزن می‌باشد. با این همه، مطالعات بیشتری در این زمینه جهت تایید نتیجه گیری مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

به طور کلی نتایج تحقیق حاضر بیانگر آن است که تمرینات تداومی شدید، و ترکیبی همه به طور موثر سبب افزایش بیان ژن‌های آنژیوپوئیتین ۱ و ۲ می‌شوند؛ این بدان معناست که این تمرینات ورزشی می‌توانند از طریق کنترل فعالیت این ژن‌ها، منجر به کاهش پیامدهای ناشی از آسیب‌های قلبی شوند. اگرچه نوع، شدت و مدت تمرینات تناوبی می‌تواند در میزان پاسخ‌دهی موثر باشد، ولی به نظر می‌رسد که احتمالاً تمرینات تناوبی-مقاومتی، با توجه به ویژگی خاص خود، می‌تواند مداخله مؤثرتری برای تعدیل شاخص‌های رگ‌زایی - ضد رگ‌زایی باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر مستخرج از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی آقای مهدی مکاری می‌باشد. لذا از مساعدت و همکاری صمیمانه مسئولین دانشگاه تهران و تمام افرادی که موجب تسهیل اجرای رساله شدند، تقدیر و تشکر می‌گردد. ضمناً تمامی هزینه‌های رساله به صورت شخصی بوده و هیچ سازمانی حمایت مالی نکرده است.

تیمسون و همکاران (۲۰۰۵) پس از یک دوره ۶ هفته-ای تمرین هوازی روی چرخ کارسنج، با شدت ۶۵ درصد VO_{2max} افزایش بیان آنژیوپوئیتین ۱ را در مردان کم تحرک گزارش کرده‌اند (۲۸).

همچنین تعادل بین آنژیوپوئیتین ۱ و ۲ حائز اهمیت است و آنژیوپوئیتین دو بعنوان عامل اولیه برای القای رگ‌زایی مورد توجه است. در پاسخ به فعالیت بدنی برای وقوع فرایند آنژیوزن باید میزان $Ang2$ بیشتر از $Ang1$ باشد، چون که این فرآیند منجر به تشکیل مویرگ جدید می‌شود (۱۱).

لایود و همکاران (۲۰۰۳) مشاهده کردند دویدن روی تردمیل با سرعت ۲۰ تا ۲۵ متر در دقیقه ۴ بار در روز، پس از ۲۴ روز نسبت $Ang-2/Ang1$ در عضلات کند و تند انقباض در رت را افزایش می‌دهد و این افزایش عمدتاً ناشی از افزایش $Ang2$ می‌باشند (۱۸).

اسد و همکاران (۱۳۹۹) نشان دادند تمرین تناوبی و تداومی سبب کاهش معنی‌دار بیان ژن آنژیوپوئیتین ۱ در بافت بطن چپ قلب موش‌های می‌گردد (۴).

عباس یدلویی و همکاران (۲۰۱۶) نیز پس از یک دوره ۶ هفته‌ای تمرین هوازی، کاهش سطوح آنژیوپوئیتین ۱- را گزارش نموده‌اند. مکانیسم احتمالی کاهش سطوح آنژیوپوئیتین ۱ به طور قابل توجهی مربوط به پریسیت-ها است، زیرا آن‌ها می‌توانند عروق را تثبیت نموده و در نتیجه رگ‌زایی جدید را مهار نمایند (۱).

تحقیقات در زمینه نوع و شدت تمرینات نشان داده است که تمرینات HIIT علی‌رغم حجم کم، می‌تواند اثراتی مشابه در مقایسه با تمرینات تداومی با شدت متوسط ایجاد کرده و اثرات بالینی مثبتی در بهبود علائم بیماری‌های قلبی-عروقی داشته باشد (۷).

راموس و دیگران (۲۰۱۵) با مقایسه اثر تمرینات تناوبی شدید و تداومی متوسط دریافته‌اند که تمرینات تناوبی شدید، اثرگذاری مثبت بیشتری بر شاخص‌های قلبی -

9. Edwards D.G., Schofield R.S., Lennon S.L., Pierce G.L., Nichols W.W., Braith R.W. 2004. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 93(5):617-620.
10. Gibala M.J., Little J.P., Van Essen M., Wilkin G.P., Burgomaster K.A., Safdar A., Tarnopolsky M.A. 2006. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *The Journal of physiology*, 575(3):901-911.
11. Gustafsson T., Rundqvist H., Norrbom J., Rullman E., Jansson E., Sundberg C.J. 2007. The influence of physical training on the angiopoietin and VEGF-A systems in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 103(3):1012-1020.
12. Heffernan K.S., Fahs C.A., Shinsako K.K., Jae S.Y., Fernhall B. 2007. Heart rate recovery and heart rate complexity following resistance exercise training and detraining in young men. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 293(5):3180-3186.
13. Höffner L., Nielsen J.J., Langberg H., Hellsten Y. 2003. Exercise but not prostanoids enhance levels of vascular endothelial growth factor and other proliferative agents in human skeletal muscle interstitium. *The Journal of physiology*, 550(1):217-225.
14. Hoier B., Nordsborg N., Andersen S., Jensen L., Nybo L., Bangsbo J., Hellsten Y. 2012. Pro-and anti-angiogenic factors in human skeletal muscle in response to acute exercise and training. *The Journal of physiology*, 590(3):595-606.
15. Hornebeck W., Emonard H., Monboisse J.C., Bellon G. 2002. Matrix-directed regulation of pericellular proteolysis and tumor progression. *Cancer biology*, 12(3):231-241.
- منابع
1. Abbassi Daloui A., Abdi A., Abbaszadeh Sourati H., Sourati M. 2016. Angiogenic Mediators plasma response to aerobic exercise with *Crataegus elbursensis* extract in male's rat. *Journal of Medicinal Plants*, 15(60):76-84.
2. Ades P.A., Coello C.E. 2000. Effects of exercise and cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes. *Medical Clinics of North America*, 84(1):251-265.
3. Arthur W.T., Vernon R.B., Sage E. H., Reed, M.J. 1998. Growth factors reverse the impaired sprouting of microvessels from aged mice. *Microvascular Research*, 55(3):260-270.
4. Asad M., Fallahzadeh E., Barzegari A. 2021. The effect of four types of exercise training protocols on the angiopoietin-1 and canstatin expression in the left ventricle of Wistar rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 9(17):8-19.
5. Bloor C.M. 2005. Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis*, 8(3):263-271.
6. Braith R.W., Stewart K.J. 2006. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 113(22):2642-2650.
7. Cassidy, S., Thoma, C., Hallsworth, K., Parikh, J., Hollingsworth, K.G., Taylor, R., Trenell, M.I. 2016. High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 59(1):56-66.
8. Dor Y., Djonov V., Abramovitch R., Itin A., Fishman G.I., Carmeliet P., Keshet E. 2002. Conditional switching of VEGF provides new insights into adult neovascularization and pro-angiogenic therapy. *The EMBO Journal*, 21(8):1939-1947.

24. Reed M.J., Corsa A., Pendergrass W., Penn P., Sage E.H., Abrass I.B. 1998. Neovascularization in aged mice: delayed angiogenesis is coincident with decreased levels of transforming growth factor beta1 and type I collagen. *The American Journal of Pathology*, 152(1):113.
25. Simmons J.G., Pucilowska J.B., Keku T.O., Lund P.K. 2002. IGF-I and TGF- β 1 have distinct effects on phenotype and proliferation of intestinal fibroblasts. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 283(3):G809-G818.
26. Tanaka H., DeSouza C.A., Seals D.R. 1998. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(1): 127-132.
27. Tanasescu M., Leitzmann M.F., Rimm E.B., Willett W.C., Stampfer M.J., Hu F.B. 2002. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *Jama*, 288(16):1994-2000.
28. Timmons J.A., Jansson E., Fischer H., Gustafsson T., Greenhaff P.L., Riddén J., Sundberg C.J. 2005. Modulation of extracellular matrix genes reflects the magnitude of physiological adaptation to aerobic exercise training in humans. *BMC Biology*, 3(1):1-10.
29. Tryfonos A., Tzani G., Pitsolis T., Karatzanos E., Koutsilieris M., Nanas S., Philippou A. 2021. Exercise Training Enhances Angiogenesis-Related Gene Responses in Skeletal Muscle of Patients with Chronic Heart Failure. *Cells*, 10(8): 1915.
30. Yang H., Ogilvie R.W., Terjung R.L. 1994. Peripheral adaptations in trained aged rats with femoral artery stenosis. *Circulation Research*, 74(2):235-243.
16. Kraus W.E., Houmard J.A., Duscha B.D., Knetzger K.J., Wharton M.B., McCartney J.S., Otvos J.D. 2002. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *New England Journal of Medicine*, 347(19):1483-1492.
17. Lloyd P.G., Prior B.M., Li H., Yang H.T., Terjung R.L. 2005. VEGF receptor antagonism blocks arteriogenesis, but only partially inhibits angiogenesis, in skeletal muscle of exercise-trained rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288(2):759-768.
18. Lloyd P.G., Prior B.M., Yang H.T., Terjung R.L. 2003. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 284(5):1668-1678.
19. Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray, A., Petersen, S., and Rayner, M. 2006. Cost of cardiovascular diseases in the United Kingdom. *Heart*, 92(10):1384-1389.
20. Niemela M., Airaksinen K., Tahvanainen K., Linnaluoto M., Takkunen J. 1992. Effect of coronary artery bypass grafting on cardiac parasympathetic nervous function. *European Heart Journal*, 13(7):932-935.
21. Olfert I.M., Birot O. 2011. Importance of anti-angiogenic factors in the regulation of skeletal muscle angiogenesis. *Microcirculation*, 18(4):316-330.
22. Prior B.M., Yang H., Terjung R.L. 2004. What makes vessels grow with exercise training? *Journal of Applied Physiology*, 97(3):1119-1128.
23. Ramos J.S., Dalleck L.C., Tjonna A.E., Beatham K.S., Coombes J.S. 2015. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 45(5):679-692.

The Effect of Interval Training and Two Types of Combined Exercises on the Level of Angiopoietin 1 and 2 in Patients During the Rehabilitation Period after Cardiac Surgery (CABG)

Mahdi Mokari¹, Ali Akbar Nezhad^{*1}, Mostafa Nejatian²

1- Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Specialist in physical medicine and rehabilitation and cardiac rehabilitation fellowship, Head of Rehabilitation in Tehran Heart Center, Tehran, Iran

Abstract

Due to the complications caused by surgery, especially involuntary immobility, patients' ability to function is significantly reduced after surgery, so participation in exercise and rehabilitation programs is recommended to patients. The aim of this study was to investigate the effect of interval training and two types of combination on angiopoietin 1, 2 levels in patients in the postoperative rehabilitation period (CABG). A total of 30 cardiac patients operated on in Tehran Heart Center were selected by simple random sampling and randomly divided into three groups (10 patients in each group): interval training, interval training-resistance and continuous-resistance. Exercises were performed for 6 weeks and 3 sessions per week. Interval training were performed from the first to the sixth week with an intensity of 60 to 80% of the maximum heart rate. Continuous exercises were performed from 10 to 20 minutes of activity with an intensity of 60 to 70% of the maximum heart rate. Resistance training included four movements of the upper chest, biceps flexion, thigh extension, and inside the thigh. 2 sets of 10-12 repetitions with an intensity of 50-70% of the maximum repetition were performed from the first to the sixth week. Blood samples were taken 48 and 24 hours before and after the training protocols and the expression of angiopoietin 1, 2 genes was measured by real-time-PCR. The results within the group indicate that there is a significant difference between the pre-test and post-test of angiopoietin 1, 2 in all groups ($p \leq 0.05$). Also, comparison of intergroup results in angiopoietin variable 1 and 2 showed that there was no significant difference between training groups in the post-test stage ($p \geq 0.05$). All three training methods were able to improve the expression of the studied genes, to make favorable changes in reducing the consequences of heart tissue damage.

Keywords: Interval training, Combined training, Angiopoietin, CABG.