

تأثیر تمرین مقاومتی - هوازی بر بیان ژن HIF1 $\alpha$  در بیماران CABGآذر حمیدی<sup>۱</sup>، امیر رشید لمیر<sup>۲\*</sup>، رامبد خواجه‌ای<sup>۱</sup>، مهدی زارعی<sup>۳</sup>، احمد زنده‌دل<sup>۴</sup>

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۳- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه نیشابور، نیشابور، ایران

۴- گروه آمار، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

\*مسئول مکاتبات: rashidlamir@um.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۰۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۰۴

## چکیده

بیماری عروق کرونر قلب از مهم‌ترین علل مرگ و میر در بیشتر کشورها و از جمله ایران می‌باشد. انجام فعالیت‌های ورزشی بعد از عمل بای پس عروق کرونر (CABG) و سازگاری‌های ناشی از آن باعث افزایش چگالی مویرگی عضله اسکلتی و قلبی همراه با رشد مویرگ‌های جدید با عنوان آنژیوژنز و بهبود عملکرد قلبی - عروقی و توانایی عملکردی آن‌ها می‌شود. هدف مطالعه حاضر، تأثیر بازتوانی قلبی بر بیان ژن HIF1 $\alpha$  در بیماران کرونری پس از CABG بود. نمونه‌های این پژوهش را ۳۰ نفر از مردان با محدوده سنی ۶۰-۴۵ سال که تحت عمل جراحی بای پس قرار گرفتند، تشکیل می‌دهد که بطور تصادفی به دو گروه تجربی (تعداد ۱۵ نفر) و گروه کنترل (تعداد ۱۵ نفر) تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت هشت هفته تمرینات مقاومتی-هوازی را انجام دادند (۳ جلسه در هفته) و گروه کنترل در این مدت بدون تمرین بودند. نمونه‌گیری خونی ۴۸ ساعت قبل از شروع اولین جلسه تمرینی و همچنین ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در حالی که همه آزمودنی‌ها ناشتا بودند به عمل آمد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون آماری تی مستقل و همبسته در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ استفاده شد. نتایج نشان داد که سطح بیان ژن HIF1 $\alpha$  در گروه تمرین مقاومتی-هوازی نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است که این افزایش از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $p=0/001$ ). همچنین تغییرات قبل و بعد گروه تمرین نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود ( $p=0/001$ ). براساس یافته‌های پژوهش حاضر می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که تمرینات ترکیبی (مقاومتی-هوازی) ممکن است با افزایش بیان ژن HIF1 $\alpha$  و رشد مویرگ‌های جدید تحت عنوان آنژیوژنز و افزایش گردش خون به بهبود عملکرد قلبی - عروقی و بهبود کیفیت زندگی بیماران پس از CABG منجر شود.

کلمات کلیدی: بازتوانی قلبی، تمرینات مقاومتی-هوازی، HIF1 $\alpha$ ، CABG.

## مقدمه

اطلاق می‌گردد. در این بیماری، شریان مبتلا نمی‌تواند نیاز تغذیه‌ای عضله میوکارد به اکسیژن را تأمین نماید که نتیجه آن آنژین صدری و سکته قلبی خواهد بود. عمل جراحی پیوند عروق کرونر (CABG) نوعی درمان است که طی آن شریان کرونر گرفتار از طریق پیوند وریدهایی، بین قسمت قبل از تنگی شریان با قسمت بعد از تنگی

بیماری‌های قلبی-عروقی، مهم‌ترین علت مرگ و میر و ناتوانی در جهان شناخته شده‌اند و بیش از ۸۰ درصد این مرگ‌ها، در کشورهای بی‌درآمد خوبی ندارند یا غذاهای بی کیفیت مصرف می‌کنند می‌باشد (۱). بیماری عروق کرونر به تنگی یا انسداد تمام یا قسمتی از مجرای عروق کرونر بدنبال آترواسکلروز، اسپاسم و یا وجود لخته

تجزیه ماتریکس سلول‌های اندوتلیال و تشکیل شبکه عروقی می‌شود (۷). در واقع با افزایش HIF1a شرایط مناسبی برای رگزایی در سطح سلول فراهم می‌شود (۸). علاوه بر این، عواملی مانند ورزش حاد، اسیدوز، فشار اکسایشی و گرما بیان HIF1a را مستقل از هایپوکسی تحریک می‌کند (۹). با این که بیش از دو درصد از تمام ژن‌های انسان به طور مستقیم و یا غیر مستقیم توسط HIF1 در سلول‌های اندوتلیال سرخرگی تنظیم می‌شود (۱۰). با توجه به اینکه افزایش چگالی مویرگی در عضلات اسکلتی و همین‌طور بافت قلب و افزایش سازگاری‌های عضلانی از جمله بهبود وضعیت سوخت و ساز و شرایط متابولیکی عضلات، از ویژگی‌های مهم ناشی از تمرینات هوازی و مقاومتی و نیز پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها به شمار می‌رود (۱۱)، شناخت صحیح فعالیت‌های ورزشی برای افراد بخصوصی افرادی با بیماری‌های ویژه اهمیت بسزایی دارد. تحقیقات متعددی نشان دادند که تمرینات ورزشی سبب افزایش رگزایی بواسطه‌ی افزایش عوامل تحریک رگزایی از جمله HIF1a می‌گردد که در نتیجه‌ی این تغییرات سطوح VEGF و متعاقباً رگزایی افزایش نشان دادند (۱۲-۱۵). گوتو و همکارانش نشان دادند که شدت‌های تمرینی متوسط (۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) موجب افزایش اتساع کننده‌های عروقی و متعاقباً اتساع عروق می‌شوند، اما در شدت‌های پایین‌تر (۲۵ درصد) اتساع عروقی صورت نمی‌گیرد (۱۳). در مطالعه‌ی اسلیوکا و همکاران ورزش هوازی و بی‌هوازی سبب افزایش سطوح VEGF و HIF1 گردید (۱۶). آمارال و همکاران در پژوهشی به بررسی تاثیر تمرینات هوازی کوتاه مدت بر بیان ژن VEGF در رت‌های نر پرداختند. در پژوهش آنها موش‌ها بر روی تردمیل به مدت ۲۰ دقیقه با شیب ۵ درصد ۳ روز در هفته تمرین کردند. نتایج آن‌ها نشان تمرینات هوازی کوتاه مدت سبب افزایش بیان ژن VEGF و فاکتورهای خون‌رسانی در سیستم قلبی عروقی موش‌ها گردید (۱۷). اصفهانی و همکاران ۲۰۱۴ در

یک راه فرعی ایجاد می‌کند که از این طریق جریان خون کرونر افزایش یابد. زمانی که مداوای طبی جهت بیماران ایسکمیک، کارساز نباشد، تنها عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب، ضامن بقا و سلامت این بیماران خواهد بود (۲). همچنین بررسی‌ها در این زمینه نشان می‌دهد هر ساله، حدود ۳۵ تا ۵۰ هزار مورد عمل جراحی قلب در ایران انجام می‌گردد (۳). حال با افزایش فاکتورهای رگ زایی و کاهش عوامل ضد رگ زایی می‌توان رسیک فاکتورهای بیماران CABG را کاهش داد و راه درمان را برای این بیماران هموارتر کرد (۴). رگ زایی به معنی افزایش چگالی مویرگ‌های عضله قلبی و اسکلتی است، که به صورت جوانه زدن یا تقسیم طولی از رگ قبلی و در پاسخ به محرک‌هایی مانند هایپوکسی، نیروهای همودینامیک (تنش برشی، کشش مکانیکی بافت) و عوامل متابولیکی (شامل فاکتورهای رشدی) به وجود می‌آید (۵). هرگونه کاهش در سطوح اکسیژن سبب فعال شدن یک سری از تغییرات حاد و مزمن در سطوح سلولی بدن می‌گردد که متعاقباً مکانیزم‌هایی را فعال یا خاموش می‌کند تا سیستم‌های قلبی عروقی و تنفسی این کسری را جبران کنند. یکی از این مکانیزم‌ها که در اثر کمبود اکسیژن فعال می‌شود آنژیوژنز است و موثرترین عامل در آنژیوژنز، عامل رشد اندوتلیال اندوتلیال عروقی است که قویترین میتوز اندوتلیالی بوده و تحت تاثیر عامل القایی هایپوکسی بیان می‌شود. شرایط هایپوکسی این فاکتور را فعال می‌کند که نتیجه‌ی این فعال سازی بیان ژن‌های مرتبط بویژه VEGF می‌باشد. این فاکتور در بسیاری از پستانداران از دو زیر واحد HIF-1a و HIF-1b تشکیل شده است و در تمام سلول‌های هسته دار وجود دارد و نسبت به کمبود اکسیژن بسیار حساس است. HIF-1 بعد از تولید سبب نسخه برداری از ژن‌های مختلف نظیر آنژیوژنز، گلیکولیز، اریتروپویتین و بیوستنز کاتکولامین‌ها می‌شود (۶). تا به امروز ۱۰۰ ژن مورد هدف HIF1 شناسایی شده است که مهم‌ترین و قویترین بین آن‌ها، VEGF می‌باشد که سبب مهاجرت، تکثیر،

پژوهشی به بررسی تغییرات نیتریک اکساید، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و گیرنده‌های آن به دنبال تمرین مقاومتی پرداختند. آن‌ها ۲۰ سر موش نر را به صورت تصادفی به دو گروه غیرفعال و تمرین مقاومتی تقسیم نمودند. پروتکل تمرینی آن‌ها به صورت سه جلسه در هفته و به مدت چهار هفته بود. نتایج نشان داد که تمرین مقاومتی نمی‌تواند موجب تغییرات عوامل رگ‌زایی در موش‌ها شود. از طرفی، پژوهش‌ها نشان داده‌اند هر دو برنامه تمرینی ترکیبی و هوازی ایمن هستند و موجب بهبود وضعیت عملکردی و کیفیت زندگی بیماران قلبی می‌شوند (۱۸-۲۳). لذا، به سبب وجود برخی تناقض‌ها در این زمینه و با توجه به اینکه اکثر مطالعات پیشین بر روی نمونه‌های غیر انسانی و حیوانی یا نمونه‌های انسانی سالم انجام شده است و مطالعات معدودی در این زمینه بر روی بیماران بای پس قلبی در کشورمان صورت گرفته، لذا لزوم اجرای مطالعات کنترل شده بیشتری که به بررسی و ارائه یک برنامه تمرین بازتوانی قلبی بهتر و مفیدتر بپردازد بیش از پیش احساس می‌شود؛ بنابراین، هدف مطالعه حاضر، تاثیر بازتوانی قلبی بر بیان ژن HIF1 $\alpha$  در بیماران کرونری پس از CABG می‌باشد.

#### مواد و روش‌ها

این تحقیق از نوع کاربردی و نیمه تجربی و با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود که در یک گروه تجربی و یک گروه کنترل انجام شد. نمونه آماری این پژوهش را بیماران بیمارستان تخصصی قلب و عروق جوادالائمه مشهد که تحت عمل جراحی بای پس قرار گرفته بودند تشکیل می‌دادند. از میان افراد واجد معیارهای ورود به پژوهش ۳۰ نفر به روش نمونه‌گیری در دسترس و هدف‌دار پس از ارزیابی بالینی توسط پزشک متخصص انتخاب و گزینش شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: محدوده سنی ۴۵ تا ۶۰ سال، گذشتن یک ماه از CABG، نداشتن فشارخون سیستولیک بیشتر از ۱۶۰ میلی‌متر جیوه و دیاستولیک بالاتر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه، عدم ابتلا به بیماری‌های حاد و پیشرفته که مانع انجام

تمرینات شوند، عدم استفاده از داروهای اعصاب و تأثیرگذار بر روند پژوهش و عدم انجام فعالیت‌های ورزشی در زمان تحقیق. همچنین شرایط کنار گذاشته شدن از تحقیق عبارت بودند از: بروز آریتمی‌های بطنی، بالا رفتن یا افتادن قطعه ST در ECG بیمار در حین جلسات تمرین، بروز اختلالات تنفسی در حین باز توانی و تمرین و آنژین صدری ناپایدار. پس از شناسایی و انتخاب آزمودنی‌ها با شرایط مدنظر، به تمامی افراد توضیحات کاملی در مورد اهداف پژوهش و نحوه انجام آن ارائه شد و پرسشنامه‌های مربوطه تکمیل و درنهایت فرم رضایت‌نامه آگاهانه به صورت کتبی توسط تمامی آزمودنی‌ها کامل شد. سپس ۳۰ آزمودنی به شکل تصادفی ساده به دو گروه ۱۵ نفر تجربی (مقامتی-هوازی) و کنترل تقسیم شدند. مشخصات کلی آزمودنی‌ها به تفکیک گروه در جدول ۱ ارائه شده است. قبل از شروع پروتکل‌های پژوهش از تمامی آزمودنی‌ها سنجش‌های ترکیب بدنی و نمونه‌گیری خون انجام شد، سپس گروه ترکیبی پروتکل‌های تمرین مقامتی-هوازی را به مدت هشت هفته انجام داده و گروه کنترل در این مدت تنها پیگیری شدند و درنهایت پس از هشت هفته مجدداً سنجش‌های ترکیب بدنی و نمونه‌گیری خون با شرایط یکسان نسبت به پیش آزمون انجام شد. جهت ارزیابی متغیرهای ترکیبی بدنی در این پژوهش، قد آزمودنی‌ها به وسیله قد سنج با مارک Seca ساخت آلمان و با دقت ۰/۵ سانتی‌متر، وزن به وسیله ترازوی دیجیتالی کمپانی Beurer ساخت آلمان و شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها از تقسیم وزن به مجذور قد محاسبه شد.

**پروتکل تمرین:** در این پژوهش بیماران گروه تجربی، تمرینات مقامتی - هوازی را به‌طور هم‌زمان در محل بیمارستان جوادالائمه بخش باز توانی، انجام دادند. برنامه تمرین ترکیبی نیز سه جلسه در هفته به مدت هشت هفته بود. برنامه هوازی در هر جلسه به مدت ۶۰ تا ۸۵ دقیقه و با شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه با استفاده از سه دستگاه تردمیل، کارسنج دستی و پایی اجرا می‌شد.

۱۰  $\mu\text{L}$  انجام شد، ابتدا آغازگر DEPC و Master Mix 2x استفاده شد. استریپهای تیوهای ۱۰۰  $\mu\text{L}$  متصل به هم مخصوص دستگاه Real-Time PCR دستگاه بر روی یخ درزیر هود قرار داده و به آن‌ها (Master Mix 2x) ۵  $\mu\text{L}$  و ۳  $\mu\text{L}$  اب حاوی DEPC و ۰/۵  $\mu\text{L}$  از آغازگر اضافه شد، در این cDNA روی یخ ذوب گردید و بعد از یک سانتریفیوژ کوتاه به هر استریپ ۱  $\mu\text{L}$  اضافه گردید. در نهایت نمونه مورد نظر در دستگاه PCR قرار داده شد و ۴۵ چرخه تکثیر انجام پذیرفت. داده‌های حاصل، جمع آوری و ثبت شد. جهت کمی سازی مقادیر بیان ژن مورد نظر، ابتدا ضریب جذب نوری بدست آمده در دستگاه کوربت، توسط نرم افزار Rotor Gene 6000 series- Virtual Mode طراحی شده به وسیله شرکت کوربت المان به داده عددی تبدیل شد. سپس از فرمول (۲) به توان منفی ( $\Delta\Delta\text{Ct}$ ) در نرم افزار Excel استفاده شد. میزان بیان ژن‌ها به صورت نسبی در مقایسه با ژن کنترل  $\beta\text{-actin}$  اندازه‌گیری و مقادیر fold change محاسبه گردید. واکنش زنجیره‌ای پلی مرز با دستگاه (BIO RAD) C1000 TM Thermal Cycler) و در پلیت‌های ۹۶ چاهکی انجام شد. برنامه‌ی زمانی- گرمایی مراحل PCR در جدول ۲ اشاره شده است.

**تجزیه و تحلیل داده‌ها:** جهت سنجش تعداد کپی‌های ژن هدف و مرجع از روش Pfaffle استفاده شد. پس از بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از طریق آزمون شاپیروویک، یافته‌های پژوهش با استفاده از آزمون تی همبسته و تی وابسته برای مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون درون‌گروهی و برون‌گروهی مورد تجزیه و تحلیل قرارگرفت. برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ در سطح معناداری  $P \leq 0/05$  استفاده شد.

شدت و مدت‌زمان تمرینات به تدریج و بر اساس توانایی افزایش می‌یافت به نحوی که در ۷ الی ۱۰ جلسه آخر به ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیماران می‌رسید. پروتکل تمرین مقاومتی شامل هشت حرکت (اسکات با توپ فیزیوبال، فلکشن شانه، فلکشن هیپ، آبداکشن شانه، آبداکشن هیپ، فلکشن آرنج، پلانتر فلکشن میچ پا، دورسی فلکشن میچ 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 برسد. 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، بیمار با انجام حرکات کششی و دویدن به گرم کردن و سرد کردن خود می‌پرداخت. در تمام جلسات تمرین، شدت برنامه تمرینی از طریق ضربان قلب و به‌وسیله پایش نوار قلب کنترل می‌شد. تمامی جلسات تمرینی تحت نظارت مستقیم محقق و دو پرستار متخصص باز توانی قلب و با پایش مداوم نوار قلب سه اشتقاقی صورت می‌گرفت و بروز هرگونه دیس آریتمی، فیبریلاسیون بطنی و دهلیزی در پرونده بیمار ثبت و به رؤیت پزشک متخصص می‌رسید.

**روش‌های آزمایشگاهی و نمونه‌گیری:** ۴۸ ساعت قبل از شروع برنامه و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی از تمامی آزمودنی‌های در حالت ناشتا به میزان ۱۰ سی‌سی از ورید بازویی نمونه‌گیری خونی انجام شد. پس از جمع آوری نمونه‌های خون در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد، استخراج RNA و سپس سنتز cDNA انجام گرفت. برای این منظور از کیت استخراج RNA (RNX) و کیت سنتز cDNA ساخت شرکت بیونیر استفاده شد. پس از استخراج RNA و سنتز cDNA واکنش PCR در حجم

جدول ۱- مشخصات آزمودنی‌های گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	وزن (کیلوگرم)	شاخص توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع)
تجربی	۵۴/۵۸ ± ۶/۴۷	۱۷۳/۱ ± ۳/۱۵	۷۴/۷۵ ± ۶/۶	۲۴/۹۴ ± ۱/۸
کنترل	۵۶/۱۶ ± ۷/۵	۱۷۳/۵ ± ۳/۶۹	۷۶/۱۶ ± ۵/۲۳	۲۵/۲۸ ± ۱/۳۴

اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار نوشته شده است

جدول ۲- برنامه زمانی گرمایی Real - Time PCR

گام‌ها	زمان	دما
مرحله فعالیت آغازی PCR	۵ دقیقه	۹۵ درجه سانتی‌گراد
چرخه‌های گامه دوم	۱۰ ثانیه	۹۵ درجه سانتی‌گراد
واسرشت	۳۰ ثانیه	۶۰ درجه سانتی‌گراد
۴۵ چرخه/ ترکیب اتصال و طولیل شدن	۶/۵ دقیقه	۵۵ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد
منحنی ذوب		

## نتایج

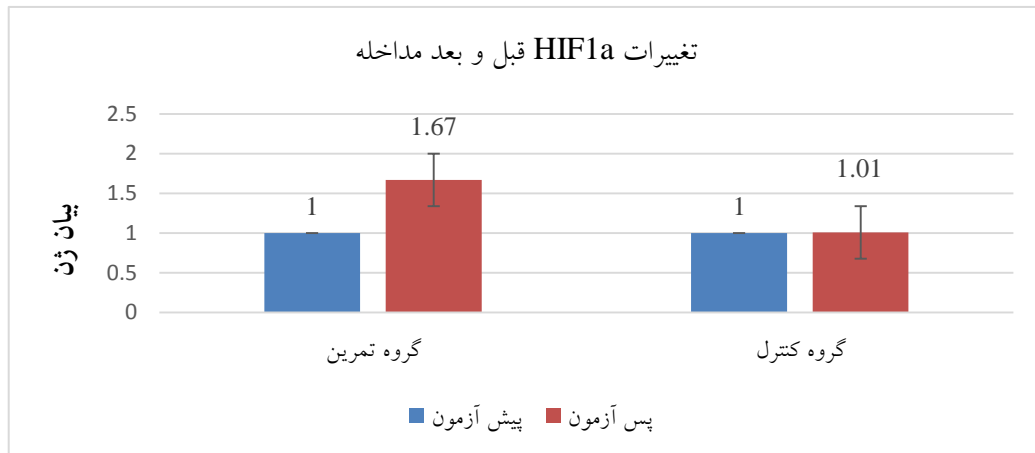
مداخله در گروه تمرین معنی‌دار بود، اما در گروه کنترل معنی‌دار نبود. همچنین در نمودار ۱ تغییرات بیان ژن HIF1a در گروه تمرین تمرینات هوازی-مقاومتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد.

با توجه به جدول ۳، یافته‌های پژوهش حاضر حاصل از Real time-PCR، تفاوت معنی‌داری بین گروه تمرینات مقاومتی-هوازی و گروه کنترل در بیان ژن HIF1a را نشان داده است. همچنین تغییرات میانگین‌ها حاصل از آزمون تی همبسته نشان داد بیان ژن HIF1a قبل و بعد

جدول ۳- تغییرات HIF1a در گروه‌های کنترل و تجربی

متغیر	گروه کنترل	تغییرات	گروه تمرین	تغییرات درون	تغییرات بین گروهی
	انحراف استاندارد ± میانگین	درون گروهی	انحراف استاندارد ± میانگین	گروهی	گروهی
	پیش آزمون	<i>P</i>	پس آزمون	<i>P</i>	<i>P</i>
HIF1a	۱/۰۰	۰/۶۶	۱/۰۰	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*

\* سطح معنی‌داری  $p \leq 0.05$



نمودار ۱- تغییرات میانگین گروه‌ها قبل و بعد مداخله متغیر HIF1a

## بحث

هایپوکسی (HIF-1a) بیان می‌شود. شرایط هایپوکسی این فاکتور را فعال می‌کند که نتیجه‌ی این فعال‌سازی بیان ژن‌های مرتبط بویژه VEGF می‌باشد. این فاکتور در بسیاری از پستانداران از دو زیرواحد HIF-1a و HIF-1b تشکیل شده است و در تمام سلول‌های هسته‌دار وجود دارد و نسبت به کمبود اکسیژن بسیار حساس است. HIF-1 بعد از تولید سبب نسخه‌برداری از ژن‌های مختلف نظیر آنژیوژنز، گلیکولیز، اریروپئین و بیوستنز کاتکولامین‌ها می‌شود. تا به امروز ۱۰۰ ژن مورد هدف HIF1 شناسایی شده است که مهم‌ترین و قویترین بین آن‌ها VEGF می‌باشد که سبب مهاجرت، تکثیر، تجزیه ماتریکس سلول‌های اندوتلیال و تشکیل شبکه عروقی می‌شود. همچنین از طریق فعال‌سازی مسیر دورن سلولی فسفاتیدیل اینوزیتول تری کیناز ۱ (PI3K) با گیرنده نوع ۲، تحت پیام‌دهی پراکسید هیدروژن (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) منجر به فعال شدن مسیر پروتئین کیناز (Akt/PKB) می‌شود. این مسیر با کاهش فعالیت پروتئین‌های آپوپتوتیک و افزایش بیان پروتئین‌های ضدآپوپتوز در نهایت سبب افزایش بیان سلول‌های اندوتلیال می‌گردد. یافته‌های پژوهشی مویده این موضوع است که مسیر پیام‌رسانی PI3K/Akt نقش اساسی

در پژوهش حاضر به بررسی هشت هفته تمرینات ترکیبی (مقاومتی- هوازی) بر بیان ژن HIF1 $\alpha$  در بیماران CABG پرداخته شد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد انجام هشت هفته تمرینات مقاومتی- هوازی سبب افزایش بیان ژن HIF1 $\alpha$  که در کاهش بیماری‌های قلبی عروقی نقش بسزایی دارند می‌شود. رگ‌زایی یا آنژیوژنیزس به معنی افزایش چگالی مویرگ‌های عضله قلبی و اسکلتی است که به صورت جوانه زدن و یا تقسیم طولی از رگ قبلی بوجود می‌آید و در پاسخ به محرک‌هایی مانند هیپوکسی، نیروهای همودینامیک (تنش برشی و کشش مکانیکی بافت) و عوامل متابولیکی (شامل فاکتورهای رشدی) فعالیت خود را از سر می‌گیرد. هرگونه کاهش در سطوح اکسیژن سبب فعال شدن یک سری از تغییرات حاد و مزمن در سطوح سلولی بدن می‌گردد که متعاقباً مکانیزم‌هایی را فعال یا خاموش می‌کند تا سیستم‌های قلبی عروقی و تنفسی این کسری را جبران کنند. یکی از این مکانیزم‌ها که در اثر کمبود اکسیژن فعال می‌شود، آنژیوژنز است و موثرترین عامل در آنژیوژنز، عامل رشد اندوتلیال اندوتلیال عروقی (VEGF) است، که قویترین میتوژن اندوتلیالی بوده و تحت تاثیر عامل القا

را در آنژیوژنز بازی می‌کند. زی‌کاو و همکاران مسیر PI3K/AKT/Mtor را درهایپرتروفی بطن چپ موش‌های صحرایی بررسی کردند. در این تحقیق موش‌ها در دو گروه تمرین و کنترل تقسیم شدند و به مدت ۵ هفته و ۵ جلسه در هفته یک در روز شنا کردند. نتایج آن‌ها نشان داد سطوح پروتئین قلبی PI3K/AKT/Mtor ۳۶ درصد افزایش داشت. گان و همکاران در تحقیقی به این نتیجه رسیدند قرارگرفتن در معرض هیپوکسی متناوب با شدت متوسط اثر محافظتی بر قلب داشته و این افراد کمتر دچار مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی می‌شوند. در مطالعه‌ی دیگری اسلیوکا و همکاران نشان دادند ورزش هوازی و بی‌هوازی سبب افزایش سطوح VEGF و HIF1 گردید (۱۶).

همچنین مونیرو و همکاران در مطالعات خود به این نتیجه دست یافتند که اولین پاسخ سازگاری به فشارهای هایپوکسی طی تمرینات استقامتی، رونویسی HIF1 $\alpha$  است که واکنش‌های گلیکولیز و رگ‌زایی را در پاسخ به سطوح پایین اکسیژن بافت‌ها تنظیم می‌کند (۲۴). اما کون میچی هیرو و همکاران در پژوهشی تحت عنوان تأثیر هایپوکسی منظم بر سازگاری‌های عضلانی به تمرینات مقاومتی بر روی شانزده مرد سالم در دو گروه تمرین مقاومتی در شرایط هایپوکسی و تمرین مقاومتی در شرایط نورموکسی پس از هشت هفته تمرین مقاومتی و در مجموع ۱۶ جلسه هیچ‌گونه تفاوت معنادار در بیان ژن HIF-1 $\alpha$  و PGC-1 و نیتریک اکساید در سطح mRNA عضلات مشاهده نکردند، اما در سطح پروتئین تغییرات معنادار مشاهده گردید (۲۵). در نتیجه می‌توان اینگونه بیان کرد که احتمالاً هایپوکسی ناشی از فعالیت‌های ورزشی سبب فعال شدن HIF1 می‌گردد که در ادامه از طریق فعال‌سازی مسیر AKT/mTOR موجب بیان پروتئین VEGF می‌شود (۲۶). فلورا و همکاران نشان دادند دریافت قلب موش‌ها HIF1 $\alpha$  و VEGF با انجام هر دو تمرین هوازی و بی‌هوازی افزایش می‌یابد (۲۷). از طرفی هم کاهش فشار سهمی اکسیژن داخل سلولی سبب

تجمع آدنوزین در عضله اسکلتی می‌گردد و آدنوزین از طریق اتصال به گیرنده خود یعنی (A2)، موجب بالا رفتن غلظت cAMP1 می‌شود که این عامل به نوبه خود باعث افزایش سطح mRNA پروتئین VEGF می‌شود. همه این عوامل سبب افزایش رگ‌زایی و چگالی مویرگی در بدن می‌شود (۲۸). همچنین لاکتات تولید در اثر فعالیت‌های ورزشی نیز می‌تواند مستقیم سبب فعال شدن VEGF گردد (۲۹). از طرفی نیز مشخص شده است که خون محیطی افراد بزرگسال حاوی رده سلولی بی‌نظیری از سلول‌های مشتق از مغز استخوان است که ویژگی‌های آن‌ها مشابه با آنژیوبلاست‌های جنینی بوده و قابلیت تکثیر و تمایز به سلول‌های اندوتلیال بالغ را دارند که به سلول‌های پیش‌ساز شهرت دارند (۳۰). بین EPC در گردش و عوامل محرک آنژیوژنز به ویژه عامل قابل القای هایپوکسی ۱ (HIF1) و تشکیل عروق جدید از طریق فرآیند آنژیوژنز ارتباط تنگاتنگی وجود دارد. با بیش بیانی HIF1 فاکتورهای نظیر VEGF و SDF1 فعال می‌گردد. این فاکتورها سبب رهاسازی EPCs از مغز استخوان به ناحیه دچار کمبود اکسیژن می‌شود (۳۱). به نظر می‌رسد بیان و ثبات HIF1 بعد از فعالیت ورزشی در عضلات افزایش می‌یابد و سلول‌های ماهواره‌ای عضلانی و فیبروبلاست‌ها قادر به ترشح SDF1 برای کمک به جذب EPCs به بافت ایسکمیک هستند (۳۱، ۳۲). روس و همکاران به بررسی اثر تمرین ورزشی مقاومتی بر سطوح EPCs سایتوکاین‌های آنژیوژنتیکی پرداختند. نتایج آن‌ها نشان داد فعالیت مقاومتی سبب افزایش رگ‌زایی ناشی از افزایش EPCs می‌گردد (۳۳). در مجموع نتایج پژوهش حاضر نیز نشان داد تمرینات مقاومتی و هوازی سبب افزایش بیان ژن HIF1 در بیماران CABG می‌گردد که این تغییر مثبت می‌تواند نقش مهمی در افزایش رگ‌زایی در میوسیت‌های آزمودنی‌های شرکت‌کننده در تحقیق حاضر داشته باشد.

#### نتیجه‌گیری

4. Fatima K., Yousuf-Ul-Islam M., Ansari M., Bawany F.I., Khan M.S., Khetpal A., Khetpal N., Lashari M.N., Arshad M.H., Amir R.B., Kakalia H.R., Zaidi Q.H., Mian S.K., Kazani B. 2016. Comparison of the Postprocedural Quality of Life between Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review. *Cardiological Research Practice*, 2016:7842514.

5. Adair T.H., Cotten R., Gu J.W., Pryor J.S., Bennett K.R., McMullan M.R., McDonnell P., Montani J.P. 2005. Adenosine infusion increases plasma levels of VEGF in humans. *BMC Physiology*, 20: 5-10.

6. Jeon, M., Shin, Y., Jung, J. 2018. *HIF1A* overexpression using cell-penetrating DNA-binding protein induces angiogenesis in vitro and in vivo. *Mol Cell Biochem*, 437: 99-107.

7. Esfahanni P.S., Jahangir K., Khazaei M. 2014. Alterations of plasma nitric oxide, vascular endothelial growth factor, and soluble form of its receptor (sFlt-1) after resistance exercise: An experimental study. *Advanced Biomedical Research*, 31(3):150.

8. Chun Y.S., Choi E., Kim G.T., Choi H., Kim C.H., Lee M.J., Kim M.S., Park J.W. 2000. Cadmium blocks hypoxia-inducible factor (HIF)-1-mediated response to hypoxia by stimulating the proteasome-dependent degradation of HIF-1alpha. *European Journal of Biochemistry*, 267(13): 4198-204.

9. Metzen E., Berchner-Pfannschmidt U., Stengel P., Marxsen J.H., Stolze I., Klinger M., Huang W.Q., Wotzlaw C., Hellwig-Bürgel T., Jelkmann W., Acker H., Fandrey J. 2003. Intracellular localisation of human HIF-1 alpha hydroxylases: implications for oxygen sensing. *Journal of Cell Science*, 116(7):1319-26.

10. Manalo D.J., Rowan A., Lavoie T., Natarajan L., Kelly B.D., Ye S.Q., Garcia J.G., & Semenza G.L. 2005. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood*, 105(2), 659-669.

11. De Oliveira R.M., Ugrinowitsch C., Kingsley J.D., Da Silva D.G., Bittencourt D.,

به طور کلی نتایج این تحقیق نشان داد، تمرینات ترکیبی، با افزایش بیان ژن HIF-1 $\alpha$  می‌تواند به عنوان فاکتور موثری در شروع فرایندهای رگ‌زایی و افزایش چگالی مویرگی نقش داشته باشد. البته ذکر این نکته ضروری است، با توجه به این که فاکتورهای مهار کننده رگ‌زایی در این تحقیق اندازه‌گیری نشده است، لذا می‌تواند به عنوان محدودیت مطالعه حاضر مورد توجه قرار گیرد. اندازه‌گیری این فاکتورها همزمان با فاکتورهای تحریک کننده فرایند رگ‌زایی در مطالعات بعدی، می‌تواند اطلاعات کامل‌تری در خصوص اثر بخشی این تمرینات ارائه دهد.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش از رساله دکتری آذر حمیدی با کد اخلاق IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1398.012 استخراج گردید. نویسندگان این مقاله مراتب قدردانی و سپاس را از بخش بازتوانی قلبی بیمارستان تخصصی قلب جوادالائمه مشهد و مسئولین محترم و بیماران عزیزی که با حضور در طرح ما را در اجرا و پیشبرد دقیق برنامه‌ها یاری کردند دارند.

### منابع

1. Pourghane P., Hosseini M., Mohammadi F., Ahmadi F., Tabari R. 2013. Patient's Perception of Cardiac Rehabilitation after Coronary Artery Bypass Graft (CABG): A Qualitative Study. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 23(106): 61-76.
2. Libby, P., Zipes D. 2007. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2-Volume Set. Elsevier Health Sciences.
3. Ghroubi S., Elleuch W., Abid L., Abdenadher M., Kammoun S., Elleuch M.H. 2013. Effects of a low-intensity dynamic-resistance training protocol using an isokinetic dynamometer on muscular strength and aerobic capacity after coronary artery bypass grafting. *Annual Physical and Rehabilitation Medicine*, 56(2): 85-101.



19. Askari B., Rashidlamir A., Askari A., Habibian M., Saadatniya A. 2018. Effect of Eight Weeks of Cardiac Rehabilitation Training on PPAR- $\alpha$  Gene Expression in CABG Patients. *Mljgoums*, 12 (2) :27-31.
20. Azadmanesh M., Rashidlamir A., and Hejazi A.M. 2018. The Effect of Aerobic and Resistance Training on Gene Expression and Protein Levels of ANP in Male Wistar Rats. *Report of Health Care*, 4(4): 47-54.
21. Nornematollahi, S., Rashidlamir A., Soltani M., Asadatniya A. 2015 . The Role of Ghrelin in Blood Pressure Reduction Induced by Exercise in Patients with CABG. *Biological Forum*, 7(2): 127-132
22. Jafari M., Rashidlamir A., Dastani M., Fathi M., Alavinya S.E. 2018. The effect of cardiac rehabilitation on ApoA1 and ApoB in men with coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass graft (CABG). *Medical Sciences*, 28(2) :117-123.
23. Alavizadeh N.S., A. Rashidlamir and Hejazi S.M. 2018. Effect of Eight Weeks Aerobic and Combined Training on Serum Levels of Sirtuin 1 and PGC-1 $\alpha$  in Coronary Artery Bypass Graft Patients. *Medical Laboratory Journal*, 12(5): p. 50-56.
24. Mounier R., Pialoux V., Schmitt L., Richalet J.P., Robach P., Coudert J., Clottes E., Fellmann N. 2009. Effects of acute hypoxia tests on blood markers in high-level endurance athletes. *European Journal of Applied Physiology*, 106(5): 713-720.
25. Kon M., Ohiwa N., Honda A., Matsubayashi T., Ikeda T., Akimoto T., Suzuki Y., Hirano Y., Russell A.P. 2014. Effects of systemic hypoxia on human muscular adaptations to resistance exercise training. *Physiological Reports*, 6;2(6):e12033.
26. Jensen L., Schjerling P., Hellsten Y. 2004. Regulation of VEGF and bFGF mRNA expression and other proliferative compounds in skeletal muscle cells. *Angiogenesis*, 7(3):255-67.
27. Flora R., Freisleben H.J., Ferdinal F., Wanandi S.I., Sadikin M. 2012. Correlation of hypoxia inducible factor-1 $\beta$  and vascular endothelium growth factor in rat myocardium
- Caruso F.R., Borghi-Silva A., Libardi C.A. 2019. Effect of individualized resistance training prescription with heart rate variability on individual muscle hypertrophy and strength responses. *European Journal of Sport Sciences*, 19(8):1092-1100.
12. Volianitis S., Yoshiga C.C., Nissen P., Secher N.H. 2004. Effect of fitness on arm vascular and metabolic responses to upper body exercise. *American Journal of Physiology of Heart and Circulation*, 286(5): 1736-1741.
13. Goto C., Higashi Y., Kimura M., Noma K., Hara K., Nakagawa K., Kawamura M., Chayama K., Yoshizumi M., Nara I. 2003. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*, 108(5):530-5.
14. Kraus R.M., Stallings H.W. 3<sup>rd</sup>., Yeager R.C., Gavin T.P. 2004. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *Journal of Applied Physiology*, 96(4): 1445-1450.
15. Richardson R.S., Wagner H., Mudaliar S.R., Saucedo E., Henry R., Wagner P.D. 2000. Exercise adaptation attenuates VEGF gene expression in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology- Heart and Circulation Physiology*, 279(2): 772-778. .
16. Slivka D.R., Heesch M.W., Dumke C.L., Cuddy J.S., Hailes W.S., Ruby B.C. 2014. Human skeletal muscle mRNA Response to a single hypoxic exercise bout. *Wilderness and Environmental Medicine*, 25(4):462-5.
17. Amaral S.L., Papanek P.E., Greene A.S. 2001. Angiotensin II and VEGF are involved in angiogenesis induced by short-term exercise training. *American Journal of Physiology-Heart and Circulation Physiology*, 281(3): 1163-9.
18. Nazari N., Hashemi -Javaheri A.A., Rashid -Lamir A., Alaviniya E. 2014. Effect of cardiac rehabilitation on strength and balance in patients after coronary artery bypass graft. *Journal of Zahedan University of Medical Sciences*, 16(1): 74-78.

*Physiology and Medical Rehabilitation*, 92(11): 1020-1030.

31. Lenk K., Uhlemann M., Schuler G., Adams V. Role .2011.f endothelial progenitor cells in the beneficial effects of physical exercise on atherosclerosis and coronary artery disease. *Journal of Applied Physiology*, 111(1): 321-328.

32. Borde R., Hortobágyi T., Granacher U. 2015. Dose-Response Relationships of Resistance Training in Healthy Old Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 45(12): 1693-1720.

33. Ross M.D., Wekesa A.L., Phelan J.P., Harrison M. 2014. Resistance exercise increases endothelial progenitor cells and angiogenic factors. *Medical Science and Sports Exercise*, 46(1): 16-23..

during aerobic and anaerobic exercise. *Medical Journal of Indonesia*, 21(3): 133-40.

28. Wang J.S., Wu M.H., Mao T.Y., Fu T.C., Hsu C.C. 2010. Effects of normoxic and hypoxic exercise regimens on cardiac, muscular, and cerebral hemodynamics suppressed by severe hypoxia in humans. *Journal of Applied Physiology*, 109(1): 219-29..

29. 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. *Journal of Physiology*, 550(1): 217-225.

30. Ribeiro F., Ribeiro I.P., Alves A.J., do Céu Monteiro M., Oliveira N.L., Oliveira J., Amado F., Remião F., Duarte J.A. 2013. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review. *American Journal of*