مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و ششم، شماره دو، اردیبهشت ۱۳۹۷
تاریخ دریافت:۱۳۹۶/۸/۱۶
تاریخ پذیرش:۱۳۹۶/۱۰/۹

تاثیر یک دوره تمرین اینتروال شدید بر سیگنالینگ تنظیم عوامل درگیر در تغییرات عروقی (مولکولی و بافتی) به دنبال ایسکمی میوکارد

علیرضا رمضانی*[۱]، یعقوب مهری الوار[۲]، عباسعلی گایینی[۳]، فرشته گلاب[۴]، ریاض غیرتمند[۵]

مقاله پژوهشی

مقدمه: این مطالعه با هدف بررسی تاثیر یک دوره تمرین اینتروال شدید بر سیگنالینگ تنظیم عوامل درگیر در تغییرات عروقی به دنبال ایسکمی میوکارد صورت گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه ۲۸ سر رت از نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم) به صورت تصادفی در ۴ گروه شم، ایسکمی، تمرین و تمرین- ایسکمی قرار گرفتند. انفارکتوس میوکارد با بستن شریان کرونری نزولی به مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. برنامه تمرینی روی تردمیل به مدت ۸ هفته، ۳ روز در هفته به مدت ۴۰ دقیقه اجرا شد. با نرم افزار SPSS(21) و از روش آنالیز واریانس یک طرفه و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار آماری از آزمون تعقیبی بونفرونی جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد.

نتایج: نتایج نشان داد که اختلاف معناداری بین ۴ گروه در میزان بیان ژن *HIF-1*، *AKT*، *VEGF*، اپلین و گیرنده اپلین وجود دارد (p=۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که سطح بیان ژن *VEGF*، اپلین و گیرنده اپلین در گروه تمرین ایسکمی افزایش معناداری به نسبت گروه شم، ایسکمی و تمرین ورزشی داشت (p=۰/۰۰۱). هم چنین نتایج نشان داد که اختلافی بین گروه تمرین تناوبی با گروه ایسکمی میوکارد و گروه شم وجود ندارد (p>۰/۰۵). تمرینات تناوبی شدید در هنگام مداخله ایسکمی منجر به افزایش بیان ژن*AKT* شد (p=۰/۰۰۴) اما خود تمرین ورزشی این تغییر را ایجاد نکرد (p>۰/۰۵). سطح بیان ژن *HIF1-a* در گروه ایسکمی افزایش معناداری به نسبت گروه شم (p=۰/۰۳۱) و تمرین ورزشی داشت (p=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: تمرینات تناوبی شدید منجر به بهبود سیگنالینگ عوامل درگیر در تغییرات عروقی (مولکولی) و در نهایت منجر به کاهش سایز انفارکتوس (بافتی) قلب به دنبال ایسکمی میوکارد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس میوکارد، سایز انفارکتوس، تمرین تناوبی شدید، فاکتور ناشی از هیپوکسی

ارجاع: رمضانی علیرضا، مهری الوار یعقوب، گایینی عباسعلی، گلاب فرشته، غیرتمند ریاض. **تاثیر یک دوره تمرین اینتروال شدید بر سیگنالینگ تنظیم عوامل درگیر در تغییرات عروقی (مولکولی و بافتی) به دنبال ایسکمی میوکارد**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۲): ۶۳-۱۵۱

*۱- دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهیدرجایی. تهران، ایران
۲- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی (قلب، عروق و تنفس)، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهیدرجایی. تهران، ایران
۳- استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۴- استادیار مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، تهران، ایران
۵- متخصص قلب و عروق، گروه هماتولوژی کودکان، بیمارستان شهدا، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۲۱۳۰۹۳۱۳، پست الکترونیکی:ar0ramezani@gmail.com کدپستی: ۱۶۷۸۸۱۵۸۱۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

مقدمه

ایسکمی میوکارد هنگامی تحقق می‌یابد که جریان خون کرونری قادر به تامین اکسیژن میوکارد نباشد که در این شرایط پیامدهای مخرب فراوانی در سطح میوسیت‌ها به جای خواهد گذاشت (۱).

چند عامل ملکولی به عنوان تعدیل‌کننده در پاسخ به بازسازی ناحیه ایسکمی در قلب ازجمله عامل رشد اندوتلیال عروقی (endothelial growth facto Vascular)، عامل تحریک‌کننده ماکروفاژ گرانولیسیتی (granulocyte macrophage colony stimulating factor)، عامل مشتق از سلول‌های استرومال (Stromal cell-derived factor)، عامل ناشی از هیپوکسی (Hypoxia-Inducible Factor)، اپلین و آنژیوپویتین-۱ (Ang-1) فعال می‌شوند. برعکس، عوامل مهاری نیز مانع از رگ زایی و ایجاد سازوکارهای لازم برای افزایش پروتئین ها و ملکول های درگیر در رگ زایی می‌شوند. از مهم‌ترین عوامل مهاری رگ زایی عبارت‌اند از: ترومبوسپوندین یک، اندواستاتین و آنژیواستاتین (۳،۲).

متعاقب آنفارکتوس میوکارد، عملکرد فاکتورهای رشد آندوتلیوم و مسیرهای منتهی به رگ‌زایی دچار اختلال می‌شود. انتظار می‌رود عواملی که رگ‌زایی را تحریک می‌کنند تاثیر محافظتی در برابر انفارکتوس میوکارد (Myocardial infarction) داشته باشند. ایسکمی هنگامی که اتفاق می افتد و بافت عضله دچار هیپوکسی می‌شود، افزایش مشخصی در عامل نسخه برداری و عامل ناشی از هایپوکسی (mRNA و پروتئینی) اتفاق می‌افتد. عامل ناشی از هایپوکسی، بعد از ترشح می‌تواند عناصر واکنش دهنده به هایپوکسی (Hypoxia responsive element (*HRE*)) را که روی ژن‌های هدف در هسته قرار گرفته‌اند، شناسایی کند (۲). واکنش بین *HIF-1α* و *HRE* سرانجام رونویسی ژن‌های هدف (ژن مربوط به فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) را آغاز می‌کند. عملکرد رگ‌گشایی عروق (اپلین، گیرنده اپلین، نیتریک اکساید و...) در پاسخ به استرس‌های قلبی عروقی و ایسکمی‌های موضعی که در سرتاسر سیستم عروقی بیماران مبتلا به آنفارکتوس میوکارد وجود دارد کاهش می یابد (۳). آپلین به دلیل ویژگی‌هایی چون، اینوتروپ بودن قوی، رگ‌گشایی محیطی و موثر بودن در هموستاز مایعات بدن به عنوان هدفی جالب برای درمانی ناتوانی قلبی مورد توجه قرار گرفته است. تمپل و همکارانش (۲۰۱۲) به این نتیجه رسیدند تزریق اپلین به میوکارد ایسکمی شده می‌تواند به نوسازی و بازسازی بافت ایسکمی منجر شود و سلول‌های موجود در گردش خون وابسته به عروق جدید را افزایش دهد (۴).

به تازگی روش‌های نوینی در سطح تنظیم ژنی برای بهبود عوامل تنظیم پیام‌رسانی و تون عروقی (*HIF-1α*، اپلین و گیرنده آن) و ساختاری عروقی (*AKT*،*VEGF* و..) استفاده می شود (۵). جستجو برای یافتن راهکارهای درمانی با قابلیت اجرا و عوارض هرچه کمتر هم چنان ادامه دارد. در سال‌های اخیر نشان داده شده است که تمرین ورزشی یک استراتژی قوی برای بهبود بیماری‌های قلبی عروقی و معکوس‌سازی ریمادلینگ منفی قلب بعد از سکته است. با این حال و با وجود نقش مهم ساختار و عملکرد آندوتلیال عروق بر چگونگی روند ریمادلینگ و عملکرد قلبی بعد از انفارکتوس، مطالعات در زمینه تاثیر تمرین‌های ورزشی شدید و تناوبی بر این مسیر درمانی اندک است (۶).

این مسیرها به هماهنگی چند عامل از جمله سلول‌های پایین دست، بالا دست و پیام‌های ملکولی مختلفی بستگی دارد که بخشی از آن‌ها شناخته شده‌اند و بخشی دیگر به پژوهش بیشتر نیاز دارد. تغییر در ویژگی‌های عملکردی (تنظیم تون عروقی)، ساختاری این ملکول‌ها و پیام رسان‌ها به طراحی استراتژی‌های جدیدی همانند فعالیت‌های ورزشی نیاز دارد. علی رغم پیشرفت‌های زیادی که در این حوزه تحقیقاتی صورت گرفته است هنوز هم در مورد چگونگی آثار حفاظتی تمرینات ورزشی بر قلب ابهاماتی وجود دارد. هم چنین، مکانیسم تاثیر تمرینات ورزشی بر وقوع فرآیند تغییرات ساختاری و عملکردی عروقی در بیماری‌های ایسکیمیک قلبی به درستی شناخته نشده است. بنابراین، با توجه به این که تمرینات ورزشی ممکن است اثرات مفیدی بر بیماری‌های قلبی-عروقی و به ویژه تغییرات عروقی در مرحله پس از انفارکتوس داشته باشند، پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر تمرین ورزشی بر

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

سیگنالینگ تنظیم عوامل درگیر در تغییرات عروقی به دنبال ایسکمی میوکارد طراحی و اجرا گردید.

روش بررسی

روش پژوهش حاضر تجربی و از نظر یافته‌ها یک مطالعه کاربردی می‌باشد. در این مطالعه ۲۸ سر موش صحرایی نر ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم، خریداری شده از دانشگاه علوم پزشکی ایران) مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات (۴گروه ۷ تایی: کنترل جراحی (شم)، ایسکمی میوکارد، تمرین و تمرین- ایسکمی) در آزمایشگاه استاندارد جوندگان (چرخه ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی و میانگین درجه حرارت ۲ ± ۲۲ درجه سلیسیوس) با دسترسی آزادانه به آب و غذا در بیمارستان قلب و عروق شهید رجایی نگه‌داری شدند.

مدل ایسکمی- ریپرفیوژن و داروهای تزریقی: موش‌های صحرایی با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۵۰ mg/kg) بیهوش شدند. پس از تراشیدن ناحیه قفسه سینه موش‌های صحرایی نر ویستار، برای انتوبه کردن بر روی تخت جراحی قرار گرفتند. بعد از انتوبه کردن به ونتیلاتور (Small Animal Ventilator, Harvard Model 683-USA) (با تواتر تنفسی ۶۰ تا ۷۰ تنفس در دقیقه و حجم جاری ۱۵ ml/kg) وصل شد. برای حفظ دمای بدن موش‌های صحرایی در شرایط فیزیولوژیک (دمای ۳۷ سانتی‌گراد) یک پد و لامپ حرارتی در زیر آن ها قرار داده شد.

توراکتومی چپ در بین ناحیه بین دنده‌ای چهارم انجام شد، عضلات بین دنده‌ای و پریکارد جدا شدند تا قلب در معرض دید کامل قرار گیرد. انفارکتوس میوکارد (MI) با بستن شریان کرونری نزولی قدامی چپ (LAD) به وسیله نخ بخیه پلی پروپیلن ۰/۶ در ناحیه ۲ میلی‌متر پائین‌تر از منشا LAD انجام شد. انسداد موفق LAD با تغییرات الکتروکاردیوگرام (ECG) شامل بالا رفتن قطعه ST، تغییر رنگ و کینسیس اپکس و دیواره قدامی- جانبی تائید شد. ۳۰ دقیقه بعد از بسته بودن LAD، ریپرفیوژن انجام شد و جریان خون دوباره به میوکارد تائید شد. سپس قفسه سینه و لایه‌های عضلانی با بخیه زدن بسته شدند. حیوانات بوپرونفرین (۰/۰۵ mg.kg ip) و پماد موضعی تتراسایکلین دریافت کردند. بعد از خارج کردن تراشه، حیوانات در زیر اکسیژن خالص قرار گرفته و گرم نگه داشته شدند تا زمانی که به شکل کامل به هوش بی‌ایند. عمل جراحی شم نیز اجرا شد (حیوانات خوابانیده شده و تنها تحت عمل توراکتومی قرار گرفته و هیچ‌گونه عمل بسته شدن LAD صورت نگرفت).

موش‌های صحرایی نر ویستار پس از جراحی به مدت ۴ هفته دوره ریکاوری را طی کردند. در هفته سوم و چهارم دوره ریکاوری با تردمیل توسط راه رفتن آرام آشنا شدند (با سرعت m/min ۵، به مدت ۵ دقیقه و ۳ روز در هفته). در پایان هفته چهارم آزمون ظرفیت ورزشی از تمامی موش‌های صحرایی نر ویستار توسط آزمون فعالیت ورزشی بیشینه اندازه‌گیری شد (۷).

روش اندازه گیری VO_2max در موش‌های صحرایی نرنژاد ویستار:

بر اساس مطالعه هویدال و همکاران، هر موش صحرایی ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۱۰متر در دقیقه مرحله گرم کردن را سپری می‌کردند، سپس آزمون فزاینده ورزشی آغاز می‌شد، هر دو دقیقه سرعت تردمیل (۰/۰۳ m/sec) به صورت خودکار افزایش می‌یافت، تا زمانی که موش‌های صحرایی قادر به ادامه فعالیت ورزشی نبودند. با توجه به سرعت نهایی به دست آمده در انتهای آزمون بیشینه و بر اساس مطالعه هویدال و همکاران سرعت مورد نظر در شدت‌های برنامه تمرینی به دست آمد (۷).

برنامه تمرینی روی تردمیل طراحی شده ویژه حیوان (ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان. ایران. تهران)، ۳ روز در هفته به مدت ۴۰ دقیقه بود که شامل ۵ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) و ۳۰ دقیقه دویدن تناوبی بود. هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت خیلی بالا (تقریبا ۸۵ تا ۹۰ درصد VO2max) و ۲ دقیقه ریکاوری فعال (تقریبا با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO2max) بود. شدت تمرین در طی هفته‌ها بر اساس پژوهش‌های گذشته (۷) و ارتباط بین سرعت دویدن و VO2max تنظیم شد. بنابراین، شدت تمرینی در هر هفته ۰/۰۲ m/sec افزایش می‌یافت (۷).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

استخراج RNA از بافت نمونه با استفاده از کیت کیاژن (ساخت کشور آلمان) با توجه به دستورالعمل شرکت سازنده استخراج شد. مقادیر لازم بر حسب غلظت RNA استخراج شده (با استفاده از نانودرآپ) تعیین شد. بدین ترتیب به ازای یک میکروگرم RNA استخراج شده یک میکرولیتر DNase (Fermentase,1µl) و یک میکرولیتر بافر10 x اضافه شد و حجم محلول با آب تیمار شده با DEPC به ۱۰ میکرولیتر رسانده شد. محلول حاصل به مدت ۱۵ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی‌گراد خوابانیده شد، سپس به مدت ۱۵ دقیقه در ۶۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد تا آنزیم غیر فعال شود. جهت ساخت cDNA به ۱-۰/۲ میکروگرم RNA استخراج شده ۱ میکرولیتر Oligo dt اضافه شد. حجم نهایی این مرحله باید ۱۲ میکرلیتر باشد. بدین ترتیب اگر RNA غلیظ‌تر بود مقدار کمتری از آن برداشته شد و با آب تیمار شده با DEPC به حجم نهایی ۱۲ میکرولیتر رسانده شد. واکنش به مدت ۵ دقیقه در۷۰+ درجه سانتی گراد قرار داده شد و سپس بلافاصله درون یخ گذاشته شد. به میکروتیوب، ۴ میکرولیتر بافرX5 ، ۲ میکرولیتر dNTP و ۱ میکرولیتر RNasin اضافه شد تا حجم نهایی به ۱۹ میکرولیتر برسد.

محلول واکنش به مدت ۵ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی گراد خوابانیده شد. یک میکرولیتر آنزیم RT به واکنش اضافه شد و به مدت ۱ ساعت در۴۲ درجه سانتی گراد انکوبه شد. برای متوقف کردن واکنش، میکروتیوب به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد قرار داده شد. cDNA حاصل روی یخ قرار داده شد و تا زمان انجام واکنش PCR در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای طراحی پرایمرها ابتدا توالی mRNA مربوط به ژن *VEGF*، *Apelin* و *APJ* با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. پرایمرها توسط نرم افزارکامپیوتری Allel ID ساخته شد و سپس هر پرایمر توسط نرم افزار BLAST جهت اطمینان از یکتا بودن محل جفت شدن پرایمرها مورد ارزیابی قرار گرفت. پرایمرها توسط شرکت سیناکولن ساخته شد. در این پژوهش از ژن بتااکتینین به عنوان کنترل داخلی استفاده شد.

هر واکنش PCR با استفاده از(PCR master mix Applied Biosystems) و SYBR Green در دستگاه (Applied Biosystems, Sequence) 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 ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. برای تمامی ژن‌های مورد مطالعه نیز ژن رفرنس یعنی بتا اکتینین جهت به دست آوردن دمای مناسب Anneling گرادیان دمائی انجام گردید. هم چنین جهت بررسی efficiency پرایمرها، منحنی استاندارد اختصاصی هر ژن (سری های رقیق شده DNA) رسم گردید. نمودار Melting نیز جهت بررسی صحت واکنش های PCR انجام شده 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. ژن مرجع تقریبا برابر بود. با استفاده از قرار دادن داده‌ها در فرمول های ΔΔCt و ۲−ΔΔCt میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمال سازی شد.

تجزیه و تحلیل آماری

توصیف کمی داده‌ها با استفاده از شاخص‌های پراکندگی مرکزی از قبیل میانگین و انحراف استاندارد انجام شد و جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و جهت بررسی تجانس واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. هم چنین برای بررسی تغییرات معنی‌داری هریک از متغیرهای پژوهش، بین گروه‌های مختلف، از روش آنالیز واریانس یک راهه و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار آماری از آزمون تعقیبی بونفرونی جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معناداری برای تمام محاسبات P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه تجربی در کمیته اخلاق پژوهش پژوهشگاه علوم ورزشی ایران، طبق منشور و موازین اخلاق پژوهش وزارت علوم و فناوری بررسی و با کد IR.SSRI.REC.1396.134 تصویب و بر اساس راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

نتایج

در انتهای مطالعه (پس از مداخلات مربوطه) وزن حیوانات در بین گروه‌های مختلف تفاوت معناداری با یکدیگر داشت (p=۰/۰۱۸). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که وزن بدن در گروه تمرین-ایسکمی نسبت به گروه شم افزایش معنادار پیدا کرد (p=۰/۰۱). وزن قلب بین گروه‌های ایسکمی و شم با گروه تمرین ورزشی تفاوت معناداری را نشان داد (p=۰/۰۰۱). هم چنین بین گروه‌های تمرین-ایسکمی با گروه‌های شم و ایسکمی تفاوت معناداری مشاهده شد (p=۰/۰۰۱). درحالی‌که در وزن قلب بین تمرین-ایسکمی با گروه تمرین ورزشی اختلاف معناداری مشاهده نشد (p=۰/۰۹). نسبت وزن قلب به وزن بدن در بین گروه‌های مختلف تفاوت معناداری با یکدیگر مشاهده نشد (p=۰/۲) .در حالی‌که نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن در گروه تمرین-ایسکمی نسبت به گروه‌های شم و ایسکمی افزایش معناداری را نشان داد (p=۰/۰۰۵). درحالی‌که با گروه تمرین ورزشی اختلاف معناداری مشاهده نشد (p=۰/۰۸) (جدول ۱).

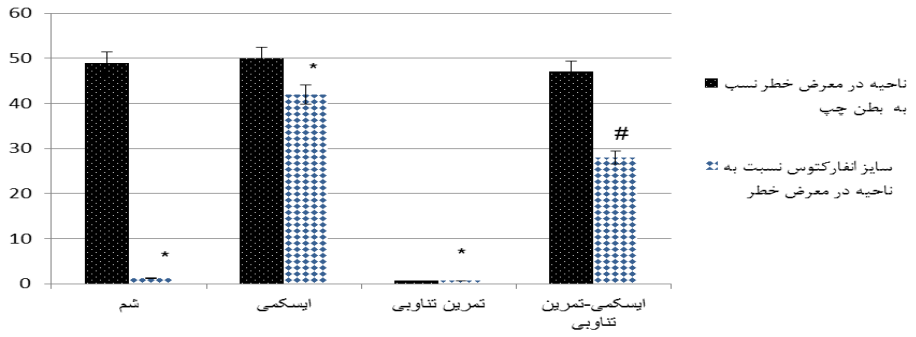
جدول ۱: وزن بدن و وزن قلب در گروه‌های ایسکمی، تمرین-ایسکمی، تمرین و شم.

	ایسکمی	تمرین-ایسکمی	تمرین	شم	P
وزن بدن اولیه (گرم)	۲۲۹/۶ ± ۷/۸	۲۳۲/۲ ± ۷/۶	۲۲۸/۶ ± ۵/۹	۲۱۴/۴ ± ۴/۵	۰/۲۶۳
وزن بدن انتهایی (گرم)	۲۸۷/۶ ± ۴/۹	۳۱۴/۸ ± ۶/۲ †	۲۸۷ ± ۷/۳	۲۷۰/۸ ± ۱۳/۴	۰/۰۱۸
وزن قلب (میلی‌گرم)	۹۹۲ ± ۴۴/۸#	۱۲۹۲ ± ۴۰/۶ †	۱۱۰۸ ± ۵۵/۲	۹۵۰ ± ۲۰/۹ #	۰/۰۰۱
وزن قلب به وزن بدن (میلی‌گرم به گرم)	۳/۴ ± ۰/۱	۳/۹ ± ۰/۳	۳/۸ ± ۰/۱	۳/۵ ± ۰/۱	۰/۲۶۱
وزن بطن چپ (میلی‌گرم)	۷۱۰/۸ ± ۳۹/۰	۹۹۶/۶ ± ۳۴/۵ †	۸۱۷/۲ ± ۵۶/۴ †	۶۱۸/۲ ± ۲۰/۳	۰/۰۰۱
وزن بطن چپ به وزن بدن (میلی‌گرم به گرم)	۲/۴ ± ۰/۱	۳/۱ ± ۰/۲ †*	۲/۸ ± ۰/۱	۲/۴ ± ۰/۱	۰/۰۰۵

نتایج به صورت میانگین ± میانگین خطای استاندارد بیان شده‌اند.

† P < ۰/۰۵ گروه ها در مقایسه با گروه شم. * P < ۰/۰۵ گروه ها در مقایسه با گروه ایسکمی. # P < ۰/۰۵ گروه ها در مقایسه با گروه تمرین ورزشی

در گروهایی که مدل ایسکمی در آن‌ها القا شد هیچگونه تفاوت معناداری در نسبت ناحیه در معرض خطر به کل ناحیه بطن چپ دیده نشد، که بیانگر آن است که در این گروه‌ها شریان LAD از یک نقطه مشابه بسته شده است. اثر کاردیوپروتکشن تمرین ورزشی با سنجش سایز انفارکتوس بطن چپ در رت‌های پس از MI بررسی شد. تمرین ورزشی منجر به کاهش سایز ناحیه انفارکتوس به ناحیه در معرض خطر در گروه ایسکمی-تمرین ورزشی نسبت به گروه ایسکمی شد (p=۰/۰۰۱) (شکل ۱)



شکل ۱: نسبت ناحیه در معرض خطر به کل ناحیه بطن چپ و سایز ناحیه انفارکتوس در گروه‌های ایسکمی، تمرین-ایسکمی، تمرین و شم
*شم با گروه های ایسکمی- تمرین تناوبی و تمرین تناوبی -ایسکمی (p<۰/۰۵). # گروه ایسکمی با گروه تمرین تناوبی _ایسکمی (p<۰/۰۵).

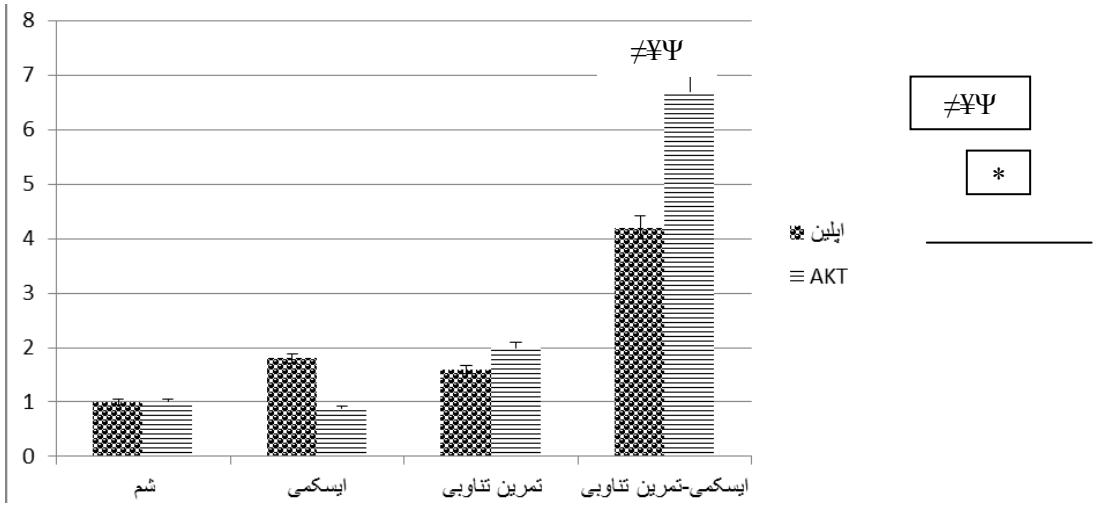
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

آنالیز واریانس یک طرفه انجام شد و با توجه به مقدار F محاسبه شده (۷/۹، ۶۷/۷و ۵۶/۷) و معنی‌دار بودن آن در سطح p=۰/۰۰۱، تفاوت معناداری بین سطوح *HIF-1*، *AKT*، *VEGF*، اپلین و گیرنده اپلین در گروه‌های مختلف پژوهش با ۹۹ ٪ اطمینان تایید شد. با توجه به جدول ۲، نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که اختلاف معناداری بین ۴ گروه در میزان بیان ژن *HIF-1*، *AKT*، *VEGF*، اپلین و گیرنده اپلین وجود دارد.

جدول ۲: نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه در گروه های ایسکمی، تمرین- ایسکمی، تمرین و شم

متغیر	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	سطح معناداری	ضریب اتا
ژن AKT	۱۷۳۴/۱	۳	۵۷۸/۰۶	۱۸/۴	٭۰/۰۰۱	۰/۹۹۹
ژن APELIN	۲۹۱۹۸/۰۰۲	۳	۹۷۳۲/۶	۶۷/۷	٭۰/۰۰۱	۰/۹۱۹
ژن APJ	۲۳۴۶/۷	۳	۷۸۲/۲	۵۶/۷	٭۰/۰۰۱	۰/۸۹
ژن VEGF	۲۲/۲	۳	۷/۴	۷/۹	٭۰/۰۰۲	۰/۵۹۹
ژن HIF1-a	۵۳۴/۵	۳	۱۷۸/۱	۹/۱	٭۰/۰۰۱	۰/۵۶۸

نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد (نمودار ۲) سطح بیان ژن اپلین و *AKT* در گروه تمرین ایسکمی افزایش معناداری به نسبت گروه شم (p=۰/۰۰۱)، ایسکمی (p=۰/۰۰۱). و تمرین ورزشی (p=۰/۰۰۱). داشت. هم چنین نتایج نشان داد که اختلافی بین گروه تمرین تناوبی با گروه ایسکمی میوکارد و گروه شم وجود ندارد (p>۰/۰۵). در واقع تمرینات ورزشی در هنگام مداخله ایسکمی می‌تواند منجر به افزایش بیان ژن اپلین و *AKT* شود اما خود تمرین ورزشی این تغییر را ایجاد نکرد (p>۰/۰۵). از طرفی دیگر نتایج نشان داد که به دنبال مداخله ایسکمی افزایش معناداری در میزان بیان ژن اپلین به نسبت گروه شم مشاهده شد (p=۰/۰۲۵).

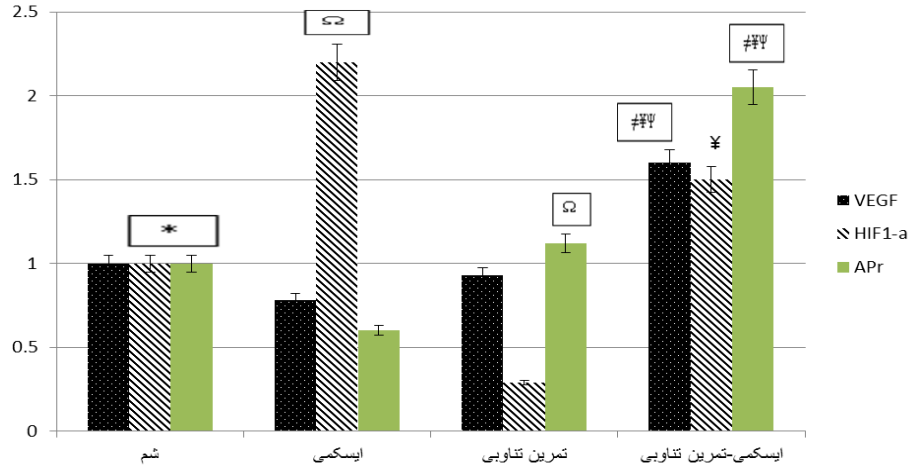


نمودار۲:. میزان تغییرات بیان ژن اپلین و AKT بدنبال مداخلات ایسکمی و ورزش به نسبت گروه شم

علائم مربوط به معناداری بین گروه ها در سطح (p<۰/۰۵).
٭ ایسکمی- شم
تمرین تناوبی – شم
Ω تمرین تناوبی – ایسکمی
Ψ تمرین تناوبی/ ایسکمی _ شم
¥ تمرین تناوبی/ ایسکمی _ تمرین تناوبی
≠ تمرین تناوبی/ ایسکمی _ ایسکمی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد (نمودار ۳) که سطح بیان ژن گیرنده اپلین و *VEGF* در گروه تمرین ایسکمی افزایش معناداری به نسبت گروه شم، ایسکمی و تمرین ورزشی (p>۰/۰۵) داشت. هم چنین نتایج نشان داد که اختلافی بین گروه تمرین تناوبی با گروه ایسکمی میوکارد و گروه شم وجود ندارد (p<۰/۰۵). در واقع تمرینات ورزشی در هنگام مداخله ایسکمی می‌تواند منجر به افزایش بیان بیان ژن گیرنده اپلین و *VEGF* شود. اما خود تمرین ورزشی این تغییر را ایجاد نکرد (p>۰/۰۵). هم چنین در رابطه با متغیر *HIF1-a* نتایج نشان داد که سطح بیان ژن *HIF1-a* در گروه ایسکمی افزایش معناداری به نسبت گروه شم (p=۰/۰۳۱) و تمرین ورزشی (p=۰/۰۰۱) داشت. هم چنین نتایج نشان داد که اختلافی بین گروه تمرین تناوبی با گروه شم وجود ندارد (p>۰/۰۵). اما این اختلاف با گروه ایسکمی- تمرین ورزشی مشاهده شد (p=۰/۰۲۶). در واقع مداخله ایسکمی می تواند منجر به افزایش سطح بیان ژن *HIF1-a* شود اما خود تمرین ورزشی این تغییر را به نسبت گروه شم ایجاد نکرد(p>۰/۰۵).



نمودار۳: میزان تغییرات بیان ژن گیرنده اپلین، VEGF و HIF1-a بدنبال مداخلات ایسکمی و ورزش به نسبت گروه شم

علائم مربوط به معناداری بین گروه ها در سطح (p<۰/۰۵).

* ایسکمی- شم. # تمرین تناوبی – شم . Ω تمرین تناوبی – ایسکمی. Ψ تمرین تناوبی/ ایسکمی _ شم . ¥ تمرین تناوبی/ ایسکمی _ تمرین تناوبی.

≠ تمرین تناوبی/ ایسکمی _ ایسکمی

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اختلاف معناداری بین ۴ گروه در میزان بیان ژن HIF-1، AKT، VEGF، اپلین و گیرنده اپلین وجود دارد. به نظر می رسد نقش تمرینات ورزشی تناوبی شدید در بازتوانی بیماری های قلبی عروقی مشهود و مشخص می باشد. فعالیت های بدنی و ورزشی از طریق کاهش عوامل خطر سکته قلبی نقش مهمی در محافظت در برابر سکتهٔ قلبی ایسکمیک ایفاء می‌کنند. با توجه به اثرات مفید فعالیت های بدنی و ورزشی بر کنترل وزن، فشار خون بالا، پروفایل لیپیدی و دیابت، گزارش شده است که فعالیت ورزشی می تواند به کاهش بروز سکتهٔ قلبی ایسکمیک و نتایج بهتر، پس از بروز سکته قلبی منجر شود (۸). سایز انفارکتوس در رت‌های MI تمرین کرده نسبت به تمرین نکرده کاهش معنا دار (۲/۱۳ ± ۲۷/۸ vs. ۲/۳۳ ± ۴۳/۶) داشته است. به نظر می‌رسد تمرین ورزشی احتمالا از طریق کاهش آنزیم‌های قلبی (CK-MB, LDH)، میزان مرگ سلولی، کاهش سطوح اکسیدان‌ها و افزایش سطوح و ظرفیت آنتی اکسیدانی منجر به کاهش سایز انفارکتوس می شود (۹). تمرینات ورزشی بر اساس مدل تمرین، شدت و مسیرهای متابولیکی ناشی از تمرین ورزشی آثار متفاوتی بر عملکرد انقباضی میوکارد دارند. گرانس و همکاران نشان دادند تمرین مقاومتی نتوانست اختلالات سیستولی در رت‌های MI را کاهش دهد. تمرینات ورزشی هوازی علاوه بر بهبود کسر کوتاه

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

شدگی، نتوانست باعث بهبود دیلاسیون و کاهش سایز انفارکتوس شود. در حالی‌که برخی مطالعات نشان دادند تمرینات ورزشی هوازی با کاهش اختلالات سیستولی و دیاستولی، عملکرد انقباضی قلب را بهبود بخشیده‌اند (۱۰). فعالیت ورزشی ریمودلینگ پاتولوژی بطنی پس از MI را مهار و حتی کاهش می‌دهد. با وجود این، آثار مفید فعالیت ورزشی در بیماری‌های قلبی به حالت‌ها و مدل‌های گوناگون، شدت و مدت آن بستگی دارد. HIIT، با دارا بودن دوره‌های متناوب شدت بالا و پائین، در مقایسه با سایر فعالیت‌های ورزشی قدرتی، استقامتی و تمرینات با شدت متوسط ارجحیت دارد. آثار محافظتی HIIT در مدل‌های انسانی و حیوانی از طریق کاهش معنادار ریمودلینگ پاتولوژیک بطنی گزارش شده است (۱۱).

فعالیت ورزشی آثار مفیدی بر دستگاه قلبی عروقی دارد. یکی از این آثار در رابطه با آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن(reperfusion-ischemia)، کاهش اندازه انفارکتوس میوکارد بعد از فعالیت ورزشی است. این یافته‌ها، محافظت قلبی ناشی از فعالیت ورزشی، پس از بهتر شدن عملکرد قلب و نیز عوامل رگ زایی را یادآوری می کنند (۱۰). نتایج پژوهش حاضر نشان داد سطح بیان ژن *AKT* و اپلین در گروه تمرین ایسکمی افزایش معناداری به نسبت گروه شم (p=۰/۰۰۱)، ایسکمی (p=۰/۰۰۱) و تمرین ورزشی (p=۰/۰۰۱) داشت. تمرینات ورزشی در هنگام مداخله ایسکمی می تواند منجر به افزایش بیان ژن اپلین شود اما خود تمرین ورزشی این تغییر را ایجاد نکرد (p>۰/۰۵). نتایج پژوهش حاضر با نتایج رایت و همکاران (۲۰۰۹) و پتکین و همکاران (۲۰۱۰) موافق و همسوست (۵،۱۲). و با نتایج چاندراسکاران و همکاران (۲۰۱۰) مخالف و ناهسوست (۱۳). رایت و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که اعمال یک برنامه تمرین شنای یک ساعته در موش های سالم، در مقایسه با گروه کنترل، میزان mRNA آپلین بافت قلبی و پلاسمایی را در پاسخ به ورزش، ۴ برابر افزایش می‌یابد (۵). اپلین قلبی به وسیله هیپوکسی بیش بیان ژنی می‌شود. در ایسکمی میوکارد هم اپلین و هم گیرنده آن افزایش بیان ژنی را نشان می‌دهند (۶). به دنبال فعالیت ورزشی همان طور که قبلا اشاره شد با توجه به شدت تمرین میزان خون رسانی به بافت‌های عضلانی افزایش می‌یابد. این افزایش خونرسانی نیازمند سازوکار رگ‌گشایی و رگ‌زایی در این بافت‌ها می‌باشد (۱۴). در پژوهش حاضر نتایج نشان داد که در گروه ایسکمی میزان اپلین افزایش یافته است اما گیرنده آن خیر. در واقع به دنبال ایسکمی میزان بیان ژن گیرنده اپلین کاهش معناداری به نسبت گروه شم داشته است. اما زمانی که مداخله فعالیت ورزشی در گروه ایسکمی ورزش وارد شده است نتایج نشان از افزایش بیان ژن سیستم اپلینرژیک بود (اپلین و گیرنده آن) در واقع نتایج نشان داد هر دوی این عوامل با هم افزایش داشته‌اند. این نتایج نشان می‌دهد که ایسکمی خود می تواند منجر به افزایش اپلین شود. نتایج تحقیقات نشان داده‌اند که افزایش اپلین به دنبال ایسکمی میوکارد و یا انفارکتوس آن خطرناک می باشد. در واقع افزایش این پپتید موجب اختلالاتی در تجمع پلاک‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های عضله صاف می‌شود. در این بیماران اپلین توانایی ایجاد انسداد در عروق کرونر قلبی را دارد (۶). اما ورزش و مداخله تمرین ورزشی گیرنده اپلین را نیز افزایش می‌دهد که یک تعادل سیستم اپلینرژیکی رخ دهد. تا انسداد عروقی بیشتری به دنبال ایسکمی برای بیمار ایجاد نشود. اعتقاد بر این است زمانی که در بیمار مبتلا به ایسکمی، گیرنده اپلین کاهش می‌یابد افزایش سطوح آنژوتانسین II رخ می‌دهد. در واقع این افزایش موجب کاهش بیان ژن گیرنده اپلین می‌شود. و در واقع این تغییرات بیشتر به نقش گیرنده AT-1 بر می گردد (۱۵).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اختلاف معناداری در میزان بیان ژن *AKT* بین گروه تمرین تناوبی با گروه ایسکمی میوکارد و گروه شم وجود ندارد (p>۰/۰۵). *AKT* یا پروتئین کیناز B فعال شده با فسفریله کردن پروتئین‌های BAD و کاسپاز ۹ سبب مهار آپوپتوز می‌شود. *AKT* با تاثیر بر فعالیت و بیان *P21* و *P27* و سیکلین D، سبب پیشرفت سیکل سلولی می‌شود. هم چنین *AKT*، با فسفریله کردن نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی آن را فعال کرده و منجر به مهاجرت سلولی می شود. پروتئین کیناز B (*AKT*) به عنوان واسطه‌های اصلی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

عمل فسفاتیدیل اینوزیتول تری فسفات عمل می‌کنند پروتئین کیناز B فعال با مهار فعالیت مسیرهای پیام رسان مرگ، بقاء سلول را افزایش داده و سایر پروتئین‌ها و کینازهای دخیل در انتقال گلوکز و متابولیسم گلیکوژن را تنظیم می‌کند. که در نهایت منجر به مهاجرت تکثیر و رشد سلولی و در نهایت احتمالا رگ‌زایی می شود (۱۶).

به دنبال فعالیت ورزشی مخصوصا فعالیت ورزشی تناوبی در بیماران مبتلا به ایسکمی میوکارد تغییرات فیزیولوژیکی و همودینامیکی فراوانی رخ می‌دهد. شیر استرس(Shear stress) یا نیروی برشی که در تغییرات سرعت جریان خون و فرآیندهای درگیر در دیواره عروق اتفاق می افتد یک فاکتور مهم تنظیم کننده آنژیوژنز در مداخله تمرینات ورزشی می‌باشد. این نیروی همودینامیکی گیرنده‌های مکانیکی زیادی را در سلول‌های آندوتلیال از جمله اینتگرین، گیرنده‌های پروتئنی G، مولکول‌های چسبنده سلولی، کانال‌های یونی و گیرندهای تیروزین کینازی را فعال می‌کند. نیروی برشی همچنین منجر به فعال‌سازی مسیر های مولکولی زیادی از جمله پروتئین کینازC، FAK (Foukal antigen kinase- کیناز چسبنده سلولی)، GTPases و MAPK (پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن) می شود (۱۷). عوامل اپلین، گیرنده اپلین، *VEGF* و NO نقش بسیار مهمی را در رگزایی ناشی از شیر استرس ایفا می کنند. شیر استرس منجر به فعال‌سازی NO از طریق فعال سازی *AKT* می‌شود که منجر به فسفوریلاسیون *P38* و در نهایت فرایند آنژیوژنز می‌شود (۱۷).

در زمان رخداد ایسکمی و سکته قلبی یا فعالیت‌های ورزشی که هیپوکسی موضعی ایجاد می کنند، نیاز بیشتر عضلات به اکسیژن و تامین انرژی هم چنین نیاز بیشتر به تبادل سایر مواد و متابولیت های دفعی و مصرفی با سایر قسمت های بدن، سبب انتقال بیشتر خون به این بافت‌ها می‌شود (۴). در حالت استراحت ۲۰ درصد برون ده قلبی سهم عضلات می‌باشد که در حین ورزش شدید می‌تواند ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش یابد، که هرچه بافت توسعه عروقی بیشتری داشته باشد، تامین این نیازها بهتر صورت می‌گیرد و عملکرد بافت نیز متناسب با این امر توسعه می‌یابد. چراکه از جمله مهترین عوامل کاهش عملکرد عضلات تجمع متابولیت های ناشی از فعالیت عضلات و کاهش توان عضلات جهت تامین انرژی مورد نیاز فعالیت می‌باشد (۱). از جمله مهم ترین عوامل محرک، آنژیوژنز و آرتریوژنز ناشی از ورزش، که تا کنون بیان شده می‌توان به هایپوکسی ناشی از انقباض عضلانی، نیروهای همودینامیکی (شیر استرس)، انواع کشش‌ها (نظیر کشش چرخه‌ای وکشش ایستاتیکی)، متابولیت‌ها، اتساع کننده‌های عروق و برخی از سایتوکاین‌ها اشاره داشت؛ که البته سهم هریک از این عوامل در آنژیوژنز و آرتریوژنز ناشی از ورزش تا کنون به درستی نمایان نشده است و نشان داده شده است که این عوامل تحریکی در تمرینات با شدت بالا به نسبت تمرینات استقامتی و تداومی بیشتر است (۱۸).

مطالعات بالینی و هم چنین تجربی نشان داده‌اند برنامه تمرینی یکی از موثرترین راهبردهای کاهش پیشرفت کاردیومیوپاتی و کاهش دهنده بروز عوارض قلبی عروقی و مرگ و میرهای ناشی از ایسکمی میوکارد است. فعالیت ورزشی می‌تواند فرایندهای نقصان پذیر ناشی از این نقیصه را جبران کند. با وجود این که تاثیر برنامه تمرینی بر کندی و یا تاخیر کاهش انقباض عضله قلبی ناشی از ایسکمی پذیرفته شده است، اما سازوکارهای مولکولی درگیر در برنامه تمرینی، سازگاری خاصی را ایجاد می‌کند که به عنوان روشی برای درمان ایسکمی پذیرفته می شود. در افراد دچار ضایعات قلبی مانند انفارکتوس قلبی به مرور زمان دچار بدکاری در دیاستول و سیستول شدید می‌شوند که این نشانه ابتلا به کاردیومیوپاتی است و به دلیل تغییرات در بیان و عملکرد ژن‌ها و پروتئین‌های متعددی که در تنظیم این عوامل دخیل هستند اتفاق می افتد (۲). مطالعات گوناگونی اظهار کرده‌اند که اثرات ورزش بر سیستم قلبی-عروقی به شدت یا میزان ورزش بستگی دارد. شدت و مدت فعالیت ورزشی به کار رفته در این مطالعه در مقایسه با مطالعات مشابه، متفاوت است و این تفاوت در تدوین یک برنامه تمرینی تعدیل شده تناوبی با شدت بالا بر اساس جرم بطن چپ رت‌ها و زمان ۸ هفته ای آن مشهود است. افزایش جرم

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

بطن چپ در گروه تمرین و تمرین ایسکمی نشان دهنده سازگاری عضله قلب و مخصوصا بطن چپ به تمرینات ورزشی می‌باشد. هرچند میزان افزایش در جرم بطن چپ در گروه تمرین- ایسکمی بیشتر از سایر گروه‌هاست که این خود ممکن است ناشی از هایپرتروفی کاردیومیوپاتی باشد که نیاز به تحقیقات بیشتر در آینده دارد (۹). هم چنین داده‌های وزن از افزایش اندک و معنادار در رت‌های گروه تمرین-ایسکمی نسبت به سایر گروه‌ها خبر می‌دهد. این افزایش را می توان به دسترسی آزادانه و دایمی رت ها به آب و غذا توجیه نمود. توجیه دیگر برای افزایش وزن در گروه تمرین- ایسکمی و هم چنین افزایش غیرمعنادار در گروه تمرین احتمالا می‌تواند ناشی از هایپرتروفی عضلانی باشد.

عامل دیگری که با تغییرات متابولیک متعاقب پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی ارتباط دارد و نشان داده شده است که پس از ایسکمی دارای اثرات حفاظت عصبی است فاکتور القایی ناشی هایپوکسی 1 -آلفا(*HIF-1α*) است. این آنزیم در شرایط طبیعی توسط هیدروکسیلازهای وابسته به اکسیژن مهار می‌شود. هایپوکسی و AMPK موجب تحریک نسخه برداری *HIF-1α* می شود. مشخص شده است که *HIF-1α* با فعالیت ورزشی افزایش می یابد و در القاء عروق زایی و گلیکولیز نقش دارد. هم چنین افزایش *HIF-1α* کدگذاری ژن های وابسته به هیپوکسی از جمله*VEGF*، GLUT1 و برخی آنزیم‌های گلیکولیزی مانندPFK و LDH را افزایش می‌یابد (۱۹).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطح بیان ژن *HIF1-a* در گروه ایسکمی افزایش معناداری به نسبت گروه شم (p=۰/۰۳۱) و تمرین ورزشی (p=۰/۰۰۱) داشت. هم چنین نتایج نشان داد که اختلافی بین گروه تمرین تناوبی با گروه شم وجود ندارد (p>۰/۰۵). اما این اختلاف با گروه ایسکمی- تمرین ورزشی مشاهده شد (p=۰/۰۲۶) در واقع مداخله ایسکمی می‌تواند منجر به افزایش سطح بیان ژن *HIF1-a* شود اما خود تمرین ورزشی این تغییر را به نسبت گروه شم ایجاد نکرد (p>۰/۰۵). نتایج پژوهش حاضر با نتایج پژوهش میردار و همکاران (۱۳۹۳) مخالف و ناهمسوست. در واقع دلیل اختلاف نتایج پژوهش حاضر با نتایج پژوهش ذکر شده احتمالا به نوع مداخله مربوطه برگردد. در پژوهش حاضر از مداخله ایسکمی و نتایج با گروه شم مقایسه انجام گرفته است، که در گروه تمرین ورزشی کاهش مشاهده شده است. اما در پژوهش میردار و همکاران (۱۳۹۳) مداخله صرفا ورزشی و با گروه کنترل سالم مقایسه انجام شده است.

فاکتور القایی هایپوکسی-۱ تنظیم کننده کلیدی پاسخ های مولکولی به هایپوکسی بوده و به شکل هتروداِیمر ۲ وجود دارد و از زیر واحدهای β و α تشکیل می‌شود. واحد α در شرایط هایپوکسی بیان و علاوه بر این که تنظیم بیان ژن هدف در آنژیوژنز، خون رسانی، متابولیسم انرژی و زنده ماندن سلول ضروری است، می‌تواند تاثیرات مضر پاتوفیزیولوژیکی در بیماری های ایسکمی، دیابت، آترواسکلروزیس، بیماری آلزایمر، بیماری مزمن انسدادی ریه، اختلالات التهابی و سرطان بر جای گذارد. همان طور که نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد در گروه‌هایی که تحت مداخله ایسکمی قرار گرفته‌اند میزان بیان ژن *HIF* افزایش داشته است. در واقع این افزایش میزان *HIF* احتمالا جهت سازگاری عضلات میوکارد با شرایط بی‌هوازی و هیپوکسی (ایسکمی) برگردد (۲۰).

هایپوکسی موضعی یا ایسکمی که در قلب ایجاد می‌شود می‌تواند به عنوان یک سیگنال برای تحریک تشکیل عروق خونی ضروری باشد. در واقع با ایجاد ایسکمی سیگنال‌های سلولی ملکولی از طریق *HIF* تولید و منجر به تنظیم سوخت و ساز و نوزایی عروقی می‌شود که یک مکانیسم جبرانی برای بهبود و رفع این نقیصه (سکته یا انفارکتوس میوکارد) باشد. این یافته‌ها بیان کننده تاثیرات مفید فیزیولوژیکی پروتئین *HIF-1α* است. در شرایط پاتوفیزیولوژیکی معمولاً مهم ترین دلیلی که بافت‌ها دچار هایپوکسی می شوند التهاب و ناکافی بودن جریان خون در گردش و یا ترکیبی از این دو است. در نواحی که دچار التهاب یا ایسکمی می‌شوند هایپوکسی به وجود می‌آید و شرایط برای تخریب و آپوپتوز فراهم شده و غلظت گلوکز نیز در آن نواحی کاهش می‌یابد. اما به نظر می‌رسد با افزایش *HIF-1α* این مساله نیز برطرف می شود (۱۹).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

نتیجه گیری

پژوهش حاضر نشان داد که یک برنامه منظم تمرینی تناوبی شدید، منجر به بهبود عوامل درگیر در رگ زایی و نوزایی عروق عضله قلب خواهد شد تمامی این سازگاری ها به بهبود سیستم قلبی-عروقی و هم چنین کاهش مرگ و میر در نمونه‌های حیوانی منجر می شود که البته برای تایید این موضوع و کمک به جامعه انسانی نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده هست.

سپاسگزاری

بدین وسیله از مدیریت محترم و کارشناسان آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه ایران (سرکار خانم‌ها بیتا کوهنورد پور و لیلا ریاحی‌پور) و سایر کسانی که ما را در انجام مطلوب این پژوهش یاری دادند؛ سپاسگزاری می‌نماییم. این مقاله حاصل رساله دکتری آقای یعقوب مهری الوار تحت عنوان تأثیر تمرین تناوبی خیلی شدید (HIIT) به دنبال ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد عضله قلب بر بیان ژن عوامل تحریکی و مهاری آنژیوژنز موش های صحرایی نر می باشد. مطالعه حاضر از پشتیبانی موسسه یا واحد خاصی برخوردار نبوده است و از نظر مالی توسط دانشجو (یعقوب مهری الوار) پشتیبانی شده است.

تعارض در منافع: وجود ندارد

References:

1. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. ***Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process.*** Int J cardio 2005; 100(2):179-90.
2. Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, et al. ***Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart.*** Cardiovascular Res 2013; 99(1): 55-64.
3. Hattori K, Dias S, Heissig B, Hackett NR, Lyden D, Tateno M, et al***. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 stimulate postnatal hematopoiesis by recruitment of vasculogenic and hematopoietic stem cells***. J Exp Med 2001; 193(9):1005-14.
4. Tempel D, de Boer M, van Deel ED, Haasdijk RA, Duncker DJ, Cheng C, et al. ***Apelin Enhances Cardiac Neovascularization After Myocardial Infarction by Recruiting Aplnr+ Circulating CellsNovelty and Significance***. Circulation Res 2012; 111(5): 585-98.
5. Wright D, Sutherland L. ***Exercise increases apelin expression in white adipose tissue***: 646: 3: 15 PM-3: 30 PM. Med Sci Sports & Exer 2009; 41(5): 38.
6. Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. ***Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease.*** J Mol Cell Cardiol 2005; 39(4): 667-79.
7. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. ***Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training.*** Eur J Cardiovas Prev Rehabil 2007; 14(6): 753-60.
8. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P. ***Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland.*** Hyper 2004; 43(1): 25-30.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

9.Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. ***Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model***. Mol Med Rep 2015; 12(2): 2374-82.

10. Grans CF, Feriani DJ, Abssamra ME, Rocha LY, Carrozzi NM, Mostarda C, Figueroa DM, Angelis KD, Irigoyen MC, Rodrigues B. ***Resistance training after myocardial infarction in rats: its role on cardiac and autonomic function***. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2014 Jul;103(1):60-8..

11. Kemi OJ, Hoydal MA, MacQuaide N, Haram PM, Koch LG, Britton SL, et al. ***The effect of exercise training on transverse tubules in normal, remodeled, and reverse remodeled hearts.*** J Cell Physio 2011; 226(9): 2235-43.

12. Pitkin SL, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. ***Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man***. British J Pharma 2010; 160(7): 1785-95.

13. Chandrasekaran B, Kalra PR, Donovan J, Hooper J, Clague JR, McDonagh TA**.** ***Myocardial apelin production is reduced in humans with left ventricular systolic dysfunction.*** J Card Failure 2010; 16(7): 556-61.

14. Zeng XX, Wilm TP, Sepich DS, Solnica-Krezel L. ***Apelin and its receptor control heart field formation during zebrafish gastrulation.*** Develop Cell 2007; 12(3): 391-402.

15. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T. ***Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: possible role of angiotensin II–angiotensin type 1 receptor system***. J Molecular Cellular Cardio 2006; 41(5):798-806.

16. Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Asaoka Y, Guleng B, Jazag A, et al. ***Absence of PIK3CA hotspot mutations in hepatocellular carcinoma in Japanese patients***. Oncogene 2006; 25(20): 2950-52.

17. Chaanine AH, Hajjar RJ. ***AKT signalling in the failing heart***. Eur J Heart Fail 2011; 13(8): 825-9.

18. Xiao L, He H, Ma L, Da M, Cheng S, Duan Y, et al. ***Effects of miR-29a and miR-101a Expression on Myocardial Interstitial Collagen Generation After Aerobic Exercise in Myocardial-infarcted Rats***. Arch Med Res 2017; 48(1): 27-34.

19. Lundby C, Gassmann M, Pilegaard H. ***Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1α and HIF-2α mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions***. Eur J Applied physio 2006; 96(4): 363-9.

20. Mirdar .Sh .***Effect of 6-week interval training on the levels of lung HIF-1α in the maturing rat.*** Sport Physio 2014. [Persian]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 26| NO 2 | May 2018
Received: 7 Nov 2017
Accepted: 30 Dec 2017

Effect of a period of high-intensity interval training on regulation signaling of factors involved in vascular changes (molecular and tissue) following myocardial ischemia

Alireza Ramezani[*1], Yaghoub Mehrialvar [2], Abaas Ali Gaiini [3],Fershte Golab[4], Riaz Kheratmand[5]

Original Article

Introdution: This study aimed to investigate the effect of a period of high-intensity interval training on regulation signaling of factors involved in vascular changes following myocardial ischemia.

Methods: 28 rats (200-250 g) were randomly assigned into four groups of sham, ischemia, training, and training-ischemia in this study. Myocardial infarction was performed by closing descending coronary artery for 30 minutes. The training program on treadmill was performed for 40 minutes, 3 days a week, for 8 weeks. SPSS software (21) and one way ANOVA were used for statistical analysis. Also, Bonferron's post hoc test was used to determine the difference between groups.

Results: The results showed a significant difference in expression level of HIF-1, AKT, VEGF, apelin, and apelin receptor between the 4 groups ($p = 0.001$). The results of Bonferroni post hoc test showed that expression level of VEGF, apelin, and apelin receptor in training-ischemia group was significantly increased compared to sham, ischemia and exercise training groups. The results also showed that there was no difference between interval training group and myocardial ischemia and sham groups ($p > 0.05$). High-intensity interval training during an ischemic intervention increased AKT expression level, but exercise training itself did not make this change ($p > 0.05$). HIF1-a expression level was significantly increased in ischemia group compared to sham and exercise training groups.

Conclusion: HIIT training improves signaling of the factors involved in vascular changes (molecular) and ultimately reduces myocardial infarction size (tissue) following myocardial ischemia.

Keywords: Myocardial Infarction, Infarction Size, High-Intensity Interval Training, Hypoxia-Induced Factor

Citation: Ramezani AR, Mehrialvar Y, Gaiini AL, Golab F, Riaz Kheratmand R. **Effect of a period of high-intensity interval training on regulation signaling of factors involved in vascular changes (molecular and tissue) following myocardial ischemia.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2018; 26(2): 151-63.

[1]Department of Exercise Physiology, Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran Iran
[2]Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Exercise Science, University of Shahid Rajaei Iran
[3]Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran Iran
[4]Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran Iran
[5]Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran Iran
***Corresponding author: Tel:** 09121309313, **email:** ar0ramezani@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]