



اثر تمرین تناوبی شدید و تداومی متوسط بر رگزایی در رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد

حکیمه اکبری^{۱*}، سیروس چوبینه^۲، علی اکبرنژاد قره‌لو^۳، نسیم نادری^۳

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی - دانشکده تربیت بدنی - دانشگاه تهران - تهران - ایران.

۲- دانشیار فیزیولوژی ورزشی - دانشکده تربیت بدنی - دانشگاه تهران - تهران - ایران.

۳- استاد پژوهشکده قلب و عروق - مرکز آموزشی تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی تهران - تهران - ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۰۸، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۱/۰۶

چکیده

مقدمه: انفارکتوس میوکارد یکی از مهمترین علل مرگ و میر در جهان است. هدف این پژوهش بررسی تأثیر دو نوع برنامه تمرینی تناوبی شدید و تداومی متوسط بر برخی عوامل آنژیوژنیک در رت‌ها بعد از القای انفارکتوس میوکارد تجربی است.

مواد و روش‌ها: ۴۰ سر رت نر ویستار ۱۰-۱۲ هفته با میانگین وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم خریداری شدند. سپس تحت عمل جراحی برای انسداد سرخرگ کرونری چپ (LAD) قرار گرفتند. برای ارزیابی MI از اکوکاردیوگرافی استفاده شد. رت‌ها به چهار گروه، کنترل (بدون تمرین)، شم و دو گروه تمرینی با ۴۲ دقیقه دویدن روی تردمیل ۸ هفته و ۵ روز در هفته، تمرین تناوبی شدید (۴ دقیقه با ۹۰-۱۸۵ و ۳ دقیقه با ۴۰-۵۰ درصد VO_{2max})، تمرین تداومی متوسط (با شدت ۶۰-۶۵٪ VO_{2max})، تقسیم شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی رت‌ها بی‌هوش و قلب آن‌ها تحت شرایط استریل جدا شد. برای ارزیابی بیان پروتئین‌های $eNOS$ ، $VEGF$ ، $CD34$ از روش ایمنوهیستوشیمی و برای ارزیابی عامل فون ویلبراند (vWF) از روش وسترن بلات استفاده شد. بعد از جمع‌آوری داده‌ها، برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون تحلیل واریانس یک سویه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد.

نتایج: نتایج تحلیل واریانس یک سویه نشان داد که تفاوت معناداری بین چهار گروه شم، کنترل، تمرین تناوبی شدید و تداومی متوسط در شاخص $CD34$ ($F = 11.0/4, P < 0.001$) وجود داشت. بیان پروتئین $eNOS$ ($F = 97/0.5, P < 0.001$)، $VEGF$ ($F = 138/9, P < 0.001$) بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود داشت. بیان پروتئین $eNOS$ و $VEGF$ در تمرین تناوبی شدید و تمرین تداومی متوسط افزایش یافت ولی تفاوت بین دو گروه معنادار نبود. شاخص vWF به عنوان شاخص نشانگر افزایش سلول‌های اندوتلیال و مویرگ‌زایی در اثر تمرین تناوبی شدید نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت ولی vWF بین دو گروه تمرینی تفاوت معنادار نداشت و گروه تمرین تداومی نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری را نشان نداد ($F = 6/220, P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: چنین نتیجه‌گیری می‌شود که هم HIIT و هم MICT می‌توانند با افزایش آنژیوژنز و خون‌رسانی بیشتر، به بهبود انفارکتوس میوکارد کمک کنند اما به نظر می‌رسد که HIIT در این زمینه مؤثرتر است.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس میوکارد، آنژیوژنز، تمرین تناوبی شدید، $CD34$ ، $VEGF$.

*نویسنده مسئول: دانشگاه تهران، دانشکده تربیت بدنی، تلفن: ۰۹۱۲۷۳۲۰۹۹۵، شماره: ۰۹۱۲۷۳۲۰۹۹۵، Email: akbari.ha12@gmail.com

ارجاع: اکبری حکیمه، چوبینه سیروس، اکبرنژاد قره‌لو علی، نادری نسیم. اثر تمرین تناوبی شدید و تداومی متوسط بر رگزایی در رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۰؛ ۱۶(۱): ۵۱-۶۰.

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی دلیل اصلی مرگ و میر در جوامع مدرن است و انفارکتوس میوکارد (MI) از شایع‌ترین علل آن می‌باشد (۱). شیوع این عارضه در کشور ما، در حال افزایش بوده و براساس آمارهای رسمی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، بیش از ۴۴ درصد مرگ و میرها، ناشی از این بیماری است (۲). ایسکمی میوکارد با انسداد شریان‌های کرونری به وجود می‌آید و با وضعیت‌های بالینی همچون آنژین صدری، ضربان‌های نامنظم، نارسایی قلبی، انفارکتوس میوکارد یا مرگ ناگهانی تظاهر می‌کند. این امر منجر به مرگ سلول‌های میوسیت به دلیل از دست دادن جریان خون، کم خونی و ایسکمی می‌شود (۳). مؤثرترین درمان بالینی برای این بیماران، درمانی است که باعث شود جریان طبیعی خون در عضله قلبی برقرار شود (۴). عوامل گوناگونی از جمله هایپوکسی، نیروهای همودینامیکی، متابولیت‌ها، اتساع کننده‌های عروق، انقباض عضلانی، برخی سایتوکاین‌ها و انواع کشش، بر امکان ایجاد عروق جدید در فرایندی به نام آنژیوژنز در بافت قلب مؤثر هستند؛ لذا رگ‌سازی مجدد در بافت قلب، برای ارتقای عملکرد قلبی و عروقی بیماران، مزیتی سازشی به شمار می‌رود که می‌تواند به ارتقای کیفیت زندگی بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد کمک می‌کند (۵).

عامل رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF) به منزله قوی‌ترین و مهم‌ترین عامل مؤثر بر آنژیوژنز، باعث افزایش مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال و تشکیل شبکه عروقی می‌شود و برای تمایز سلول‌های اندوتلیال و جوانه زدن مویرگ‌های جدید از عروق قلبی (آنژیوژنز) ضروری است (۶). همچنین، eNOS منبع اصلی تولید نیتریک اکساید در سلول‌های اندوتلیالی عروق است و هنگام فعالیت ورزشی و در پاسخ به جریان خون زیاد یا تنش برشی فعال می‌شود. هایپوکسی باعث فعال شدن eNOS و در نهایت تولید نیتریک اکساید (NO) از ال-آرژنین توسط سلول‌های گوناگون می‌شود. در مراحل اولیه آنژیوژنز، تنظیم افزایشی VEGF و VEGFR-2 به تنش برشی و آزادسازی NO وابسته است (۷، ۸). آنژیوژنز سازوکاری سازشی است که تحت تأثیر عوامل گوناگونی تشدید یا سرکوب می‌شود. علاوه بر این، اخیراً محققین نشان دادند که یکی از عوامل تأثیرگذار بر عملکرد مورفولوژی عروق، سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال می‌باشند که می‌تواند وقوع بیماری‌های قلبی عروقی را پیش‌بینی کنند (۹، ۱۰). خون محیطی بزرگسالان حاوی رده ویژه‌ای از سلول‌های مشتق شده از مغز استخوان می‌باشد که سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال نامیده می‌شوند (۱۱). سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال توانایی بازگرداندن فعالیت از دست رفته به ارگان‌های ایسکمیک را دارا می‌باشند که به نظر می‌رسد این عمل از طریق القا و

تعدیل تشکیل عروق خونی جدید و رگ‌زایی در نواحی با اکسیژن پایین و یا از طریق تحریک اندوتلیالی‌زاسیون مجدد در عروق آسیب دیده انجام می‌شود (۱۲). سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال انواع مختلفی از مارکرها را در سطح خود بیان می‌کنند که از جمله آنها می‌توان به CD34 اشاره کرد (۱۳).

با این حال، فعالیت بدنی منظم با تعدیل در سیستم هموستاز منجر به کاهش خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی می‌شود و در واقع رابطه معکوسی بین ورزش و میزان مرگ و میر وجود دارد (۱۴). نقش فعالیت بدنی منظم در سلامتی به خوبی اثبات شده است و به تازگی، تمرین تناوبی شدید (HIIT) با حداقل صرف زمان، برای غلبه بر مشکل فرصت شرکت در تمرین توصیه شده است. این تمرین محرکی قوی برای سازگاری‌های قلبی عروقی و عضلانی است و باعث افزایش اکسیژن مصرفی بیشینه (VO_{2max})، سوخت و ساز، افزایش عملکرد ورزشی، کاهش استفاده از کربوهیدرات و اتکا به چربی، بهتر شدن عملکرد انسولین، کاهش فشارخون در بیماران قلبی و پرفشاری خون و باعث بهتر شدن آمادگی قلبی عروقی می‌شود. در ارتباط با تأثیر فعالیت استقامتی بر فرایند آنژیوژنز، قبلاً مطالعات گسترده‌ای انجام شده است که اغلب به تأثیر مثبت فعالیت‌های استقامتی بر آنژیوژنز اشاره دارد (۱۵، ۱۶). گزارش شده است هنگام HIIT، هایپوکسی ایجاد می‌شود و این هایپوکسی ممکن است موجب افزایش سطوح میوگلوبین شود (۱۷، ۱۸). همچنین، رابطه مثبت و معناداری بین HIIT و نیروی کشش دیده شده است (۱۹). همچنین، HIIT باعث افزایش نیتریک اکساید در عضله قلبی بیماران قلبی می‌شود. نیتریک اکساید اتساع کننده عروقی قوی است (۲۰). ورزش می‌تواند یک محرک فیزیولوژیک برای رهایی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال از مغز استخوان محسوب شود. از سازوکارهای مطرح در رابطه با بهبود عملکرد اندوتلیال در اثر تمرین ورزشی، افزایش عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) است (۲۱). تمرین ورزشی با ایجاد هایپوکسی در عضلات اسکلتی موجب افزایش بیان ژن VEGF می‌شود و نقش مهم این شاخص در فراخوانی و لانه‌گزینی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در عروق خونی ثابت شده است (۲۲). علاوه بر تأثیرگذاری کلی تمرینات ورزشی، شدت تمرینات نیز عامل مهمی در بهبود وضعیت سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال عروقی است. در برخی تحقیقات، تأثیرات مثبت HIIT بر افزایش سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال نشان داده شده است. تسای و همکاران (۲۰۱۶) در پژوهش خود به مقایسه تأثیر دو نوع برنامه‌ی تمرین تداومی با شدت متوسط و HIIT بر سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال عروق پرداختند. برنامه‌های تمرینی به مدت ۶ هفته و هر هفته ۵ جلسه اجرا شد. نتایج

بعد از لیگاسیون مشاهده شد. سپس قفسه سینه، لایه‌های عضلانی و پوست با استفاده از نخ بخیه پرولن ۰/۵ در سه لایه دوخته شد و پوست حیوان با نخ بخیه پرولن ۰/۳ بخیه زده شد. زمانی که رت‌ها به هوش آمدند آنها از دستگاه ونتیلاتور جدا شدند. بعد از گذشت ۴۸ ساعت رت‌ها مجدداً بیهوش شدند و با دستگاه اکو v7 پروب s10 (مگاهرتز)، اکو جهت تعیین انفارکتوس میوکارد انجام شد. در ضمن سفازولین و ترامادول به عنوان آنتی‌بیوتیک و مسکن روزی دوبار یک روز قبل از شروع جراحی و به مدت ۳ روز بعد از جراحی تزریق شد (۲۷). ۴۸ ساعت پس از القای تجربی MI، برای ارزیابی و تأیید آن از اکوکاردیوگرافی استفاده شد. براساس $FS \leq 35\%$ حاصل از اکوکاردیوگرافی (۲۸)، رت‌ها به چهار گروه تمرین تناوبی شدید (HIIT)، تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT)، کنترل و گروه شم (کنترل جراحی بدون القای MI به طوری که تنها قفسه سینه باز و سپس بخیه زده شده است) تقسیم شدند. سپس رت‌ها براساس دستورالعمل استراحت و مراقبت ECPVA مورد مراقبت قرار گرفتند. غذای مخصوص و آب در محیط زندگیشان قرار داده شد. آنها در محلی با دمای ۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۶۰-۴۰٪ و با حفظ سیکل شبانه روزی (۱۲ ساعت شب و ۱۲ ساعت روز) نگهداری شدند. در گروه کنترل و شم رت‌ها آزادانه در محل نگهداری حرکت کردند.

بعد از یک هفته استراحت گروه‌های تمرینی ۵ روز در هفته به منظور آشنایی با نوارگردان ساخت شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان تمرین کردند. رت‌ها ابتدا بر روی نوار قرار گرفتند تا با محیط آشنا شوند. سپس رت‌ها با سرعت ۶ متر در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه روی تردمیل شروع به دویدن کردند و به تدریج به ۱۲ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در پایان هفته دوم آشناسازی رسید. در این مدت رت‌ها با نحوه تمرین تناوبی بر روی دستگاه در سرعت پایین آشنا شدند. بعد از دو هفته VO_{2max} تعیین شد. با توجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم اندازه‌گیری VO_{2max} مانند دستگاه تجزیه و تحلیل گازهای تنفسی، توان هوازی رت‌ها با توجه به پژوهش‌های انجام شده از پروتکل غیرمستقیم ولی با دقت زیاد استفاده شد. شدت برنامه تمرینی برحسب VO_{2max} و از ارتباط VO_{2max} با سرعت و شیب دستگاه نوارگردان به دست آمد (۲۸، ۲۹). توان هوازی رت‌ها بعد از دو هفته آشناسازی اولیه با نوارگردان ارزیابی شد. بعد از گرم کردن اولیه آزمون با سرعت اولیه 6 m/min شروع شد. سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه به میزان $(m/min) 8/1 - 2$ (03/0 m/s) افزایش یافت تا رت‌ها به مرحله واماندگی رسیدند. با توجه به اینکه پژوهش‌ها ارتباط بالایی بین سرعت نوارگردان و VO_{2max} رت‌ها را نشان می‌دهد، از این رو می‌توان با توجه به سرعت دویدن میزان VO_{2max} رت‌ها را به دست آورد. بعد از به دست آوردن سرعت و زمان آزمون میانگین آنها و

تحقیق نشان داد که HIIT بر افزایش تعداد و عملکرد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال تأثیرگذار می‌باشد (۲۳). براساس نتایج بدست آمده، می‌توان فرض کرد که تنش برشی تکراری به وسیله HIIT می‌تواند فعالیت نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی را افزایش دهد و ارتباط مستقیمی بین سطوح نیتریک اکساید و سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در تحقیقات گزارش شده است (۲۴، ۲۵). از سوی دیگر، تمرینات تناوبی با شدت متوسط نیز می‌تواند عاملی مؤثر در بهبود وضعیت اکسیداتیو و افزایش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی افراد فعال باشد و از این طریق منجر به افزایش نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی و در نهایت افزایش سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال شود (۲۶).

با این حال، تاکنون مطالعات کمتری به بررسی متغیرهای فوق‌الذکر در یک پژوهش واحد پرداخته‌اند تا منجر به درک بهتر نقش هر کدام در این رابطه شود و هنوز مشخص نیست که آیا در این زمینه تفاوتی بین تمرینات تناوبی شدید (HIIT) و تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT) وجود دارد یا خیر؟ لذا هدف از پژوهش حاضر، مقایسه تأثیر HIIT و MICT بر بیان VWF، eNOS، VEGF، CD34 و عضله قلبی رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد بود.

مواد و روش‌ها

این پژوهش با کد اخلاق ۳۰۳ به موافقت کمیته اخلاق پژوهشگاه علوم ورزشی ایران رسیده است. پژوهش از نوع بنیادی و روش انجام آن تجربی است. ۴۰ رت نر ویستار در سن ۱۰-۱۲ هفته با میانگین وزنی 25 ± 275 گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری و پس از یک هفته نگهداری در محیط آزمایشگاه تحت عمل جراحی برای انسداد سرخرگ کرونری چپ (LAD) قرار گرفتند. ابتدا حیوان با کتامین و زایلازین D بیهوش و قسمت سینه اصلاح و با الکل ۷۰٪ محل جراحی ضدعفونی شد. سپس حیوان به حالت خوابیده به پشت بر روی تخت مخصوص جراحی رت ثابت و دست‌ها و پاهای حیوان بسته شد. سپس با استفاده از اتوسکوپ شماره ۳ و آنژیوکت سبز حیوان اینتوبه و به دستگاه ونتیلاتور (intermed Bear) متصل شد (نسبت دم به بازدم ۱ به ۲ و ۸۰ تا ۹۰ نفس در دقیقه با حجم ml8). قفسه سینه در فضای بین دنده‌های سوم و چهارم با استفاده از قیچی به طول ۱۰ میلی‌متر برش داده شد. با این برش رگ LAD به صورت یک spike ضرباندار قرمز روشن که در قسمت میانی دیواره قلب از زیر دهلیز چپ تا رأس قلب جریان دارد مشخص شد. رگ LAD به کمک نخ بخیه پلی پروپیلن ۰/۶ به اندازه ۱ تا ۲ میلی‌متر پائین‌تر از نوک دهلیز چپ بسته و با زدن دو گره در این نقطه کاملاً بسته شد. انفارکتوس دیواره قدامی بطن چپ به وسیله تغییر رنگ ناگهانی (بیرنگ شدن) میوکارد تأیید شد. افزایش میزان ST نیز

ab6994، رقیق شده در بافر TBS انکوبه شد (رقت آنتی بادی ۱/۳۰۰۰) کاغذ نیتروسلولوز را با استفاده از بافر TBS برای چندین بار شستشو داده شد. در این مرحله کاغذ نیتروسلولوز با محلول سوبسترا (DAB) به مدت ۱-۲ ساعت در دمای اتاق انکوبه شد تا باند مورد نظر نمایان شود. در مرحله آخر پس از نمایان شدن باند می توان کاغذ را با آب مقطر شستشو داد. برای کمی سازی تصاویر و سترن بلات از نرم افزار Image J استفاده شد.

برای ارزیابی پروتئین های CD34 از روش ایمونوهیستوشیمی استفاده شد. درصد پروتئین ها براساس نسبت بیان پروتئین در مساحت ۹,۶ میلی متر مربع بیان می شود.

وسایل مورد نیاز برای این کار شامل: پارافرمالدهید ۴ درصد، اسیدکلریدریک ۲ نرمال، بافر بورات، PBS، سرم بز ۱۰ درصد، آنتی بادی اولیه رقیق شده با PBS به صورت ۱ به ۱۰۰ (secondary rb (FITC): ab6717, secondary ms (FITC): ab6785, secondary rb (hrp): ab6721)، آنتی بادی ثانویه رقیق شده با PBS ۱ به ۲۰۰: (CD34: Propidium Iodide، VEGF: sc7269 و ab81289، eNOS: ab76198)

برای توصیف داده ها از آمار توصیفی استفاده شد. برای مقایسه گروه ها ابتدا طبیعی بودن داده ها با استفاده از آزمون شاپیروویلیک تعیین شد و سپس از آزمون آنالیز واریانس یک سویه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد، سطح معنی داری $\alpha \leq 0/05$ در نظر گرفته شد. برای آنالیز آماری داده ها از نرم افزار آماری SPSS استفاده شد.

نتایج

میانگین وزن، کسر تزریقی و کسر کوتاه شدگی پس از القای تجربی MI در رت های نر ویستار در جدول ۱ ارائه شده است. همانطور که در جدول ملاحظه می شود، میانگین کسر تزریقی پس از MI در گروه های تمرینی و کنترل کاهش یافته است و کسر کوتاه شدگی کمتر از ۳۵٪ در همه گروه های القای تجربی MI قابل مشاهده است. میانگین کسر تزریقی و کسر کوتاه شدگی در رت های گروه شم به ترتیب ۸۴,۰۳ و ۴۷,۳۸ است. پس از القای MI کسر تزریقی و کسر کوتاه شدگی کاهش یافت.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که بین مقادیر CD34، VEGF، eNOS و VWF چهار گروه تفاوت معنادار بود (به ترتیب $P=0/001$ ، $P=0/001$ ، $P=0/001$ و $P=0/001$) نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که CD34 در گروه شم و هر دو گروه تمرینی به طور معنادار بیشتر از گروه کنترل و در گروه HIIT به طور معنادار بیشتر

با توجه به میانگین به دست آمده برنامه ورزشی طراحی شد. ۴۸ ساعت بعد رت ها در دو گروه HIIT و MICT 5 روز در هفته به مدت ۸ هفته بر روی تردمیل با شیب ۰ درجه دویدند. گروه HIIT، ۵ دور ۴ دقیقه ای با ۸۵ تا ۹۰ درصد VO_{2max} با ۳ دقیقه استراحت فعال بین دورها با شدت ۴۰ درصد VO_{2max} دویدند. در گروه MICT، رت ها ۳۵ دقیقه با ظرفیت ۶۰ تا ۶۵ درصد VO_{2max} به صورت متوالی بر روی نوارگردان موتوردار دویدند. در هر جلسه تمرینی قبل و بعد از تمرین اصلی، ۵ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با ۵۰ درصد VO_{2max} اجرا شد (۲۸). پروتکل های تمرینی قبل از شروع مطالعه با انجام مطالعات مقدماتی بر روی ۴ رت از نظر میانگین شدت، مدت و مسافت یکسان سازی و مورد تأیید قرار گرفت. ۴۸ ساعت بعد از اجرای پروتکل رت ها تشریح شدند و بعد از انجماد، بافت برداری با استفاده از روش ایمونوفلورسانت و میکروسکوپ الکترونی اندازه گیری آغاز شد. قسمتی از بافت برای انجام ایمونوهیستوشیمی در فرمالین قرار گرفت و بخشی دیگر برای انجام و سترن بلات در یخچال ۸۰- نگهداری شد. برای ارزیابی بیان پروتئین های CD34، VEGF و eNOS روش ایمونوهیستوشیمی مورد استفاده قرار گرفت. برای سنجش تغییرات میزان سلول های اندوتلیال عامل فون ویلبراند (vWF) روش و سترن بلات استفاده شد.

برای سنجش پروتئین های vWF از روش و سترن بلات استفاده شد. در این روش درصد پروتئین مورد نظر در بافت در مقایسه با پروتئین β -Actin سنجیده و بیان می شود.

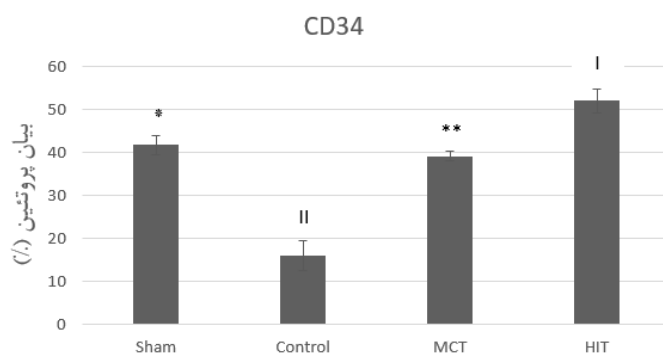
در این روش ابتدا پروتئین های سلولی از بافت ایسکمی قلب استخراج شدند. سپس بر روی ژل پلی آکریل آمیدران به مدت ۲-۳ ساعت در ولتاژ ۱۰۰ ران شد. پس از ران کردن ژل برای مرحله انتقال آماده شد. در مرحله انتقال، ابتدا کاغذ نیترو سلولوز را به اندازه مورد نیاز بریده و به همراه پدهای دستگاه و اسفنج ها در داخل بافر ترانسفر قرار گرفت. سپس کاغذ نیترو سلولوز را به همراه ژل و اسفنج ها و پدهای دستگاه بصورت ساندویچی سوار کرده و در داخل تانک قرار داده و به مدت ۱ ساعت در ۳۵۰ آمپر الکتروفورز شد. پس از انتقال کاغذ نیتروسلولوز را با استفاده از بافر TBS به مدت ۵-۱۰ دقیقه شستشو داده شد. در این مرحله کاغذ نیترو سلولوز به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق در بافر (TBS یا بلاکینگ) غوطه ور شد. کاغذ نیتروسلولوز را با استفاده از بافر TBS برا چندین بار شستشو داده شد. سپس کاغذ نیترو سلولوز را به مدت ۱-۲ ساعت در دمای اتاق با آنتی بادی اولیه OrB10314 (Biorbyt) رقیق شده در بافر TBS انکوبه شد (رقت آنتی بادی ۱/۱۰۰۰) کاغذ نیتروسلولوز را با استفاده از بافر TBS برا چندین بار شستشو داده شد. سپس کاغذ نیترو سلولوز را به مدت ۱-۲ ساعت در دمای اتاق با آنتی بادی ثانویه vWF:

در نهایت، نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که مقادیر VWF تنها در گروه HIIT در مقایسه با گروه کنترل به طور معنادار بیشتر بود ($P < 0.05$) و بین مقادیر VWF دو گروه تمرینی با هم و گروه‌های MICT و شم با گروه کنترل تفاوت معنادار نبود ($P > 0.05$).

از گروه MICT بود ($P < 0.05$). همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که VEGF و eNOS در گروه شم و هر دو گروه تمرینی به طور معنادار بیشتر از گروه کنترل بودند ($P < 0.05$) اما تفاوت معناداری بین دو گروه تمرینی وجود نداشت، هر چند که کمی در گروه HIIT نسبت به گروه MICT بیشتر بودند که به لحاظ آماری معنادار نبود ($P > 0.05$).

جدول ۱- میانگین وزن، کسر کوتاه‌شدگی و کسر تزریقی در گروه‌های مختلف پژوهش

متغیرها و گروه‌ها	کسر کوتاه‌شدگی (%)	کسر تزریقی (%)	وزن قبل از جراحی (g)
تمرین تناوبی شدید	۲۶/۷۸±۳/۲۹	۵۴/۰۵±۴/۷۶	۲۶۹±۲۵
تمرین تداومی متوسط	۲۴/۰۰±۴/۸۵	۵۳/۱۷±۶/۹۲	۲۶۱±۱۹
کنترل	۲۸/۹۷±۲/۹۶	۵۲/۰۲±۵/۲۳	۲۷۸±۲۲
شم	۴۷/۳۸±۳/۸۱۱	۸۴/۰۳±۳/۲۴	۲۸۲±۱۳



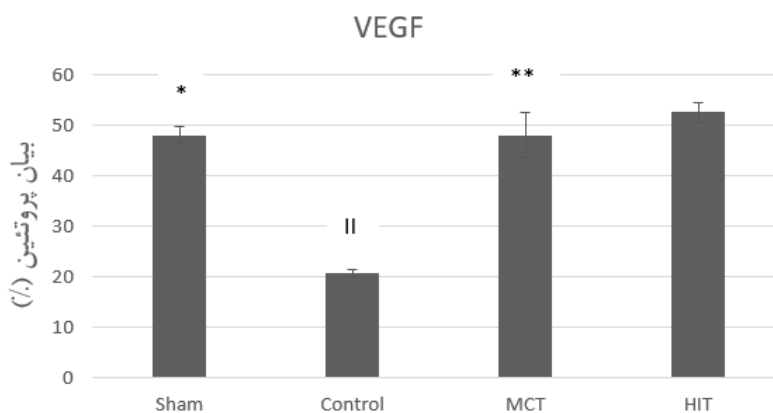
شکل ۱- میانگین مقادیر بیان پروتئین CD34 بافت قلبی گروه‌های مورد مطالعه.

*: نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه کنترل و شم

** : نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه تمرین تداومی متوسط با گروه کنترل

I: نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه تمرین تناوبی شدید با تمرین تداومی متوسط

II: نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه تمرین تناوبی شدید با کنترل



شکل ۲- میانگین مقادیر بیان پروتئین VEGF بافت قلبی گروه‌های مورد مطالعه

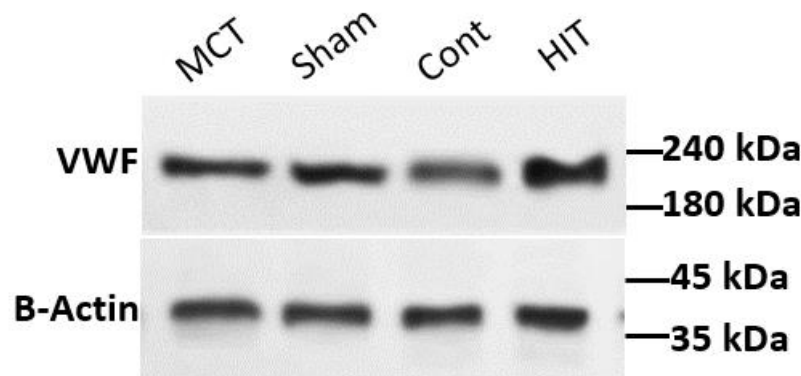
*: نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه کنترل و شم

** : نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه تمرین تداومی متوسط با گروه کنترل

II: نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه تمرین تناوبی شدید با کنترل



شکل ۳- میزان بیان پروتئین eNOS در بافت قلبی گروه‌های مورد مطالعه. تصاویر ارائه شده از رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی ردیف اول وجود آنتی‌ژن eNOS بر روی سطح تلوسیت‌ها و ردیف دوم رنگ آمیزی DAPI جهت نشان دادن هسته سلول‌ها، Scale bar=20μm



شکل ۴- میزان بیان پروتئین vWF در بافت قلبی گروه‌های مورد مطالعه. در روش وسترن بلات پروتئین vWF با بتا اکتین (به عنوان پروتئین ثابت سلول) مقایسه می‌شود.

بررسی اثر ۵ هفته تمرین تردمیل بر بیان VEGF در عضلات قلبی موش‌های صحرایی دیابتی پرداختند. نتایج نشان داد VEGF به صورت معنی‌داری در گروه دیابتی غیرفعال نسبت به گروه کنترل سالم غیرفعال کاهش یافت اما تمرین تردمیل در هر دو گروه دیابتی و کنترل سالم افزایش معنی‌داری در سطوح VEGF نشان داد (۳۱). در مقابل، دوگان و همکاران (۲۰۱۴) نتایجی در تضاد با یافته‌های حاضر گزارش کردند (۳۲). یزدانی و همکاران (۲۰۲۰) با مقایسه تمرین HIIT و MICT بر عوامل آنژیوژنز قلبی در رت‌های مدل دیابتی عنوان کردند که هر دو نوع تمرین منجر به افزایش عوامل پیش‌ساز آنژیوژنز و مهار عوامل ضد آنژیوژنزی شد ولی این اثرات در گروه MICT افزایش بیشتری داشت و

بحث

براساس یافته‌های پژوهش حاضر، ۸ هفته تمرین باعث افزایش عوامل آنژیوژنز در رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد شد، اما اثر HIIT از اثر MICT بیشتر بود. به طوری که هر دو نوع تمرین باعث افزایش معنادار VEGF و eNOS شدند و تفاوت معناداری بین دو نوع تمرین در این زمینه مشاهده نشد. اما اثر HIIT بر CD34 و VWF به طور معنادار بیشتر بود. در مورد VEGF، یافته‌های حاضر با نتایج جونز و همکاران (۲۰۱۲) که اثر ۱۲ هفته‌ای تمرین را در بیماران عروق محیطی بررسی کردند همسو بود (۳۰). ارکات و همکاران (۲۰۱۵) در تحقیق خود به

ایجاد وازودیله شدن در توسعه و بازسازی رگ‌های جدید مؤثر است. شواهد نشان می‌دهد در بعضی شرایط، آدنوزین ممکن است واسطه‌ای برای ۵۰ تا ۷۰ درصد آنژیوژنز القا شده با هیپوکسی باشد (۴۱). کشش حاصل از HIIT نیز عضلات را در طولی بلندتر از طول استراحتی قرار می‌دهد و این کشش مقادیر MMP را افزایش می‌دهد (۴۲). متالوپروتیناز از این سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شود و غشای پایه را در منطقه مذکور از طریق ورود کلسیم به داخل سلول و دیپلاریزه کردن آن و فعال شدن کانال پتاسیمی وابسته به ولتاژ و ورود کلسیم به داخل سلول و هایپرپلاریزه شدن سلول تجزیه کرده و سلول‌های اندوتلیال اقدام به مهاجرت و تکثیر می‌کنند (۴۳). در نهایت، تمامی عوامل با افزایش VEGF و اتصال آن به گیرنده‌های ویژه خود روی سلول اندوتلیال، پیام‌هایی را فعال می‌کنند که موجب تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود (۸). در نهایت، VEGF از راه تنظیم افزایشی عناصر آنتی‌آپوپتوزی، DNA را سنتز می‌کند و با تخریب غشای پایه و فسفریله شدن اجزای چسبنده اندوتلیالی بین سلولی و اتصالات محکم به ترتیب زمینه بقا، تکثیر، مهاجرت و نفوذپذیری سلول اندوتلیالی را موجب می‌شود (۷).

از سوی دیگر، لوک و همکاران (۲۰۱۲) در پژوهش خود نشان دادند که هشت هفته تمرینات استقامتی و قدرتی تأثیر معناداری بر شاخص CD34 بیماران قلبی عروقی نداشته است. آنها اظهار داشتند که در بیمارانی با سطح آمادگی قلبی تنفسی پایین، پاسخ مطلوب‌تری به تمرینات مشاهده شده است، در حالی که، به منظور بهبود شاخص سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در بیمارانی که از سطح آمادگی قلبی تنفسی مطلوب‌تری برخوردار بودند، می‌بایست تمرینات جسمانی با شدت و مدت بیشتری انجام شود (۴۴). جو و همکاران (۲۰۲۰) عنوان کردند که فعالیت بدنی مقدار NO و نشانگرهای سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال (CD34/CD117, CD34/KDR) را افزایش داد و این افزایش در گروه HIIT نسبت به گروه MICT بیشتر بود (۴۵). این اثر شدت تمرین، ممکن است یکی از دلایلی باشد که اثر بیشتر HIIT را در مقایسه با MICT بر CD34 در پژوهش حاضر توجیه کند. اما در یافته‌هایی متضاد با یافته‌های حاضر، بروک و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که مقادیر CD34 پس از یک دوره تمرینی حاد کاهش یافته است. آنها اظهار داشتند که ممکن است سلول‌های CD34 جریان خون محیطی به واسطه افزایش برخی کموکاین‌ها و سایتوکاین‌ها به دیگر شاخص‌های سلول‌های پیش‌ساز تغییر پیدا کنند (۴۶). نکته قابل توجه این است که فعالیت بدنی باعث کاهش کاتکولامین‌ها و در نتیجه بهتر شدن جریان خون و در نهایت منجر به کاهش فعالیت انعقادی و مهار آزادسازی VWF از اندوتلیال‌ها می‌شود (۴۷). هیلبرگ (۲۰۰۰) نشان داد که تمرینات ورزشی در زنان یائسه باعث کاهش VWF شد (۴۸). البته

فیروز میوکارد کمتر بود (۳۳). هولواوی و همکاران (۲۰۱۵) نیز به مقایسه HIIT و تمرین استقامتی بر نشانه‌های ناتوانی قلبی و تغییر ساختار عضله قلبی در رت‌ها پرداختند. در پژوهش مذکور VEGF و eNOS بررسی شد و نتایج حاکی از عدم تأثیر معنادار HIIT بر فرایند آنژیوژنز بود (۳۴). دلیل تفاوت در نتایج مختلف، می‌تواند تفاوت در شدت و مدت تمرین و نیز نمونه‌های مورد بررسی باشد. گو و همکاران (۲۰۰۶) گزارش کردند که تمرین استقامتی باعث افزایش ۲۶ درصد چگالی مویرگی می‌شود که با ۱/۷ برابر شدن VEGF همراه است (۳۵). در مدل موش‌های صحرایی در اثر ایسکمی، تمرینات ورزشی با فعال کردن مجدد VEGF قلبی مسیرهای آنژیوژنز را فعال می‌کند. این امر منجر به افزایش شبکه مویرگی کرونری و افزایش پرفیوژن خونی میوکاردی می‌شود. بهبود سراسری عملکرد بطن چپ و سیگنال‌های انقباضی میوسیت‌ها در پاسخ به تحریک آدرنرژیک از موارد دیگری است که در نهایت از تضعیف منفی ریمدلینگ قلبی جلوگیری می‌کند. بهبود معنی‌دار سیستمی همودینامیک و عملکرد فیزیکی آن بیانگر یک اثر مثبت تمرین ورزشی بر بیماران قلبی عروقی است (۳۶).

به نظر می‌رسد HIIT با ایجاد هیپوکسی باعث القای عوامل مؤثر در بیان ژن‌های VEGF می‌شود و به این وسیله آنژیوژنز را تحریک می‌کند. عامل القا شونده با هیپوکسی در شرایط هیپوکسی هیدروکسیله نشده و پایدار مانده و به هسته مهاجرت کرده و باعث القای عوامل مؤثر در رگرایی می‌شود (۱۷). همچنین، هیپوکسی ناشی از (37) HIIT باعث آزادسازی سیتوکاین‌ها می‌شود و با ورود به سلول‌های اندوتلیال به زنجیره عروقی‌زایی توسط عامل ریلکس کننده مشتق از اندوتلیال (EDRF) به نام نیتریک اکساید وارد شده است که بر اثر بیش تنظیمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲ (FGF-2) تحریک می‌شود. از طرفی، افزایش فوری نیروی کشش ناشی از HIIT بیشتر از طریق فعال‌سازی کانال‌های یونی، به ویژه کانال‌های پتاسیمی، موجب ترشح اتساع کننده‌های عروقی، به ویژه نیتریک اکساید، شده است که باعث تنظیم افزایشی VEGF و VEGFR-2 می‌شود (۳۸). در اثر HIIT افزایش سازگاری‌های عضلانی، به ویژه کاهش تخریب کراتین فسفات و افزایش گلیکوژن‌ها، رخ می‌دهد. همچنین، هورمون‌های آنابولیکی و آدنوزین افزایش می‌یابد که باعث تحریک بیان ژن VEGF می‌شود (۳۹). از طرفی، در اثر HIIT و دفسفریله شدن AMP به وسیله اکتو-۵ نوکلئوتیداز، از بافت‌های هیپوکسی در فضای خارج سلولی مجاور سلول پارانشیمی، آدنوزین تولید می‌شود که نقش مهمی در روند آنژیوژنز دارد (۴۰). آدنوزین خارج سلولی ایجاد شده در اثر HIIT، گیرنده‌های آدنوزین را فعال می‌کند و به دنبال آن از سلول پارانشیم، VEGF آزاد می‌شود (۴۱). همچنین، آدنوزین به واسطه تنظیم عوامل رشد پرو و آنتی‌آنژیوژنی دیگر، باعث تحریک تکثیر سلول‌های اندوتلیوم عروقی می‌شود یا با

References

- Pagidipati NJ, Gaziano TA. Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement. *Circulation* 2013;127:749-56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128413
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *NEJM* 2013;368:1279-90. doi:10.1056/NEJMoA1800389
- Sugiyama A, Hirano Y, Okada M, Yamawaki H. Endostatin Stimulates Proliferation and Migration of Myofibroblasts Isolated from Myocardial Infarction Model Rats. *IJMS* 2018;19:741. doi:10.3390/ijms19030741
- Oneal WT, Griffin WF, Kent SD, Virag JAI. Cellular pathways of death and survival in acute myocardial infarction. *J Clin Exp Cardiol* 2012;6:1-9. doi:10.4172/2155-9880.S6-003
- Nourshahi M, Ranjbar K. The stimulus of angiogenesis during exercise and physical Activity. *Quarterly of the Horizon of Medical Sciences* 2003;18:286-96.
- Gavin TP, Stallings III HW, Zwetsloot KA, Westerkamp LM, Ryan NA, Moore RA, et al. Lower capillary density but no difference in VEGF expression in obese vs lean young skeletal muscle in humans. *J Appl Physiol* 2005;98:315-21. doi:10.1152/jappphysiol.00353.2004
- Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *J Physiol Rev* 2004;79:1283-316. doi:10.1091/mbc.1.8.555
- Mooren F, V.K., Molecular and cellular exercise physiology. 2004: Human Kinetics.
- MudyanadzoTA. Endothelial progenitor cells and cardiovascular correlates. *Cureus* 2018;10:e3342. doi 10.7759/cureus.3342
- Shaik MV, Shaik M, Gangapatnam S. Analysis of endothelial progenitor subpopulation cells, oxidative DNA damage, and their role in coronary artery disease. *Biomed Biotechnol Res J* 2018;2:136-41. doi:10.4103/bbrj.bbrj_41_18
- Murasawa S, AsaharaT. Endothelial progenitor cells for vasculogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:36-42. doi:10.1152/physiol.00033.2004
- Fathi F, Baghban Eslaminezhad M, Khadem Erfan M, Yuki Asahara T. Cellular and molecular evaluation of endothelial progenitor cells after selective isolation from peripheral blood and comparison of their transection by lipofection and electroporation. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2006;3:121-31.
- Lee PS, Poh KK. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *World J Stem Cells* 2014;6(3):355-66. *World J Stem Cells* 2014;6:355-66. doi:10.4252/wjsc.v6.i3.355
- Jahangard T, Torkaman G, Ghoosheh B, Hedayati M, Dibaj A. The effect of short-term aerobic training on coagulation and fibrinolytic factors in sedentary healthy postmenopausal women. *IJEM* 2009;3:273-83. doi:10.1016/j.maturitas.2009.09.003
- Gu JW, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair TH. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. *J BMC Physiol* 2004;16:2. doi:10.1186/1472-6793-4-2
- Van Hinsbergh VW, Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis matrix metalloproteinases in the lead. *J Cardiovascular Research* 2008;78:203-12. doi:10.1093/cvr/cvm102
- Laursen PB, Jenkins DG. The scientific basis for high-intensity interval training optimizing training programmes and maximizing performance in highly trained endurance athletes. *J Sports Med* 2002;32:53-73. doi:10.2165/00007256-200232010-00003
- Truijens MJ, Toussaint HM, Dow J, Levine BD. Effect of high-intensity hypoxic training on sea-level swimming performances. *J Appl Physiol* 2002;94:733-43. doi:10.1152/jappphysiol.00079.2002
- Padilla J, Harris RA, Rink LD, Wallace PJ. Characterization of the brachial artery shear stress following walking exercise. *J Vasc Med* 2008;13:105-11. doi:10.1177/1358863x07086671

استرگارد و همکاران اثر ۱۰ هفته تمرین هوازی را بر مارکرهای بیوشیمیایی عروقی از جمله VWF در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی کردند و نشان دادند که فعالیت ورزشی باعث بهبود مقاومت به انسولین در این افراد می‌شود اما تغییر معناداری در VWF آنها ایجاد نکرد (۴۹). اشید و همکاران نیز یافته‌های مشابهی گزارش کردند (۵۰). تمرین تناوبی شدید و تداومی متوسط هر دو منجر به افزایش سلول‌های CD34+ سلول‌های بنیادی که به عنوان پیش‌ساز سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال هستند، می‌شود. vWF در پی افزایش VEGF افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده افزایش رهاسازی و فعالیت سلول‌های اندوتلیال است. میزان بیان vWF در گروه تمرین تناوبی شدید نسبت به کنترل افزایش معناداری را نشان داد که به مفهوم اثر این نوع تمرین بر افزایش مویرگ‌زایی است، هر چند بین دو گروه تمرینی پژوهش و گروه کنترل با تمرین تداومی متوسط تفاوت معناداری مشاهده نشد، وجود تناقض یافته‌ها بخصوص در مورد CD34 و VWF، می‌تواند ناشی از ویژگی پروتئین اتصال محکم VE کادهرین یا اجسام ویبل پالاد عامل فون ویلبراند (vWF)، به عنوان مارکر سلول اندوتلیال شناخته می‌شوند، باشد که تنها سلول‌های اندوتلیال بالغ را شناسایی می‌کند. (۵۱) با این حال، با توجه به تناقض یافته‌ها در مورد CD34 و VWF و از آنجا که پژوهش‌های زیادی به خصوص در مورد اثر HIIT در این زمینه انجام نشده است، نیاز است مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد. لذا، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی، در کنار عوامل محرک و مهاری آئریوژن، تراکم مویرگی نیز سنجیده شود تا بتوان با اطمینان بیشتری از این شیوه تمرینی برای ارتقای سطح زندگی و بهبود عملکرد دستگاه قلب و عروق بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد بهره گرفت. چنین نتیجه‌گیری می‌شود که هم HIIT و هم MICT می‌توانند با افزایش آئریوژن و خون‌رسانی بیشتر، به بهبود انفارکتوس میوکارد کمک کنند اما به نظر می‌رسد که HIIT در این زمینه مؤثرتر است و پیشنهاد می‌شود از HIIT با توجه به اینکه مدت زمان کمتری صرف آن می‌شود، استفاده شود. در هر صورت، بهتر است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود تا بتوان با اطمینان بیشتری اظهار نظر کرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت‌بدنی دانشگاه تهران اجرا گردید لذا از کلیه اساتید گروه فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت‌بدنی دانشگاه تهران و همکاران محترم پژوهشی و از کارکنان و اساتید بیمارستان قلب و عروق شهید رجایی که در اجرای این پژوهش ما را یاری رساندند تقدیر و تشکر می‌نمایم. این پژوهش با کد ۳۰۳ در کمیته اخلاق پژوهشگاه علوم ورزشی ایران تأیید شده است.

20. Weston KS, Wisløff U, Coombes J, Highintensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2014;48:1227-34. doi:10.1136/bjsports-2013-092576
21. Silva JF, Rocha NG, Nóbrega AC. Mobilization of endothelial progenitor cells with exercise in healthy individuals: a systematic review. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:182-91. doi:10.1590/S0066-782X2012000200012
22. Adams V, Lenk K, Linke A, Lenz D, Erbs S, Sandri M, et al. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Iranian women's national teams of basketball players. Exercise Physiology* 2012;5:35-48.
23. Tsai HH, L.C., Lin YH, Hsu CC, Wang JS, Highintensity interval training enhances mobilization/functionality of endothelial progenitor cells and depressed shedding of vascular endothelial cells undergoing hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 2016;116:2375-88. doi:10.1007/s00421-016-3490-z
24. Ramos JS, Lin CP, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS, The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2015;45:679-92. doi:10.1007/s40279-015-0321-z
25. Vion AC, Ramkhalawon B, Loyer X, Chironi G, Devue C, Loirand G, et al. Shear stress regulates endothelial microparticle release. *Circ Res* 2013;112:1323-33. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.300818
26. Rezaei S, Homae M, Azarbayjani MA, Farzanegi P. Effect of interval training intensity on gene expression of endothelial progenitor cells and cardiac stem cells in aged rats. *SJIMU* 2018;26:27-37.
27. Wu Y, Yin X, Wijaya C, Huang M, McConnell BK, Acute Myocardial Infarction in Rats. *JoVE* 2011;48:e2464. doi:10.3791/2464
28. 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. *Cardiovasc Res* 2013;99:55-64. doi:10.1093/cvr/cvt080
29. Høydal MA, Wisløff U, Ole J. Kemic. OJ, Ellingsen. Ø, Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2007;14:753-60. doi:10.1097/HJR.0b013e3281eacef1
30. Jones WS, Duscha BD, Robbins JL, Duggan NN, Regensteiner JG, Kraus WE, et al, Alteration in angiogenic and anti-angiogenic forms of vascular endothelial growth factor-A in skeletal muscle of patients with intermittent claudication following exercise training. *Vasc Med* 2012;17:94-100. doi:10.1177/1358863X11436334
31. Ranjbar K, Nazem F, Nazari A, Gholami M, Nezami AR, Ardakanizade M, et al, Synergistic effects of nitric oxide and exercise on revascularisation in the infarcted ventricle in a murine model of myocardial infarction. *Excli J* 2015;14:1104-15. doi:10.17179/excli2015-510
32. Duggan C, Xiao L, Wang CY, McTiernan A. Effect of a 12-month exercise intervention on serum biomarkers of angiogenesis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:648-57. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1155
33. Yazdani F, Shahidi F, Karimi P. The effect of 8 weeks of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on cardiac angiogenesis factor in diabetic male rats. *Journal of Physiology and Biochemistry* 2020;76:291-99. doi:10.1007/s13105-020-00733-5
34. Holloway TM, Bloemberg D, da Silva ML, Simpson JA, Quadrilatero J, Spriet LL. High intensity interval and endurance training have opposing effects on markers of heart failure and cardiac remodeling in hypertensive rats. *PLoS One* 2015;10:e0121138. doi:10.1371/journal.pone.0121138
35. Gu JW, Shparago M, Tan W, Bailey AP. Tissue endostatin correlates inversely with capillary network in rat heart and skeletal muscles. *Angiogenesis* 2006;9:93-9. doi:10.1007/s10456-006-9035-z
36. Leosco D, Rengo G, Iaccarino G, Golino L, Marchese M, Fortunato F, et al. Exercise promotes angiogenesis and improves β -adrenergic receptor signalling in the post-ischaemic failing rat heart. *CVR* 2007;78:385-94. doi:10.1093/cvr/cvm109
37. Hamzehzadeh Brojeni E, Naghibi S. The Effect of High Intensity Interval Training (HIIT) on aerobic and anaerobic some indicators of Vasc Biol 2004;24:684-90. doi:10.1161/01.ATV.0000124104.23702.a0
38. Hudlicka O, Brown MD. Adaptation of skeletal muscle microvasculature to increased or decreased blood flow role of shear stress nitric oxide and vascular endothelial growth factor. *J Vasc Res* 2009;46:504-12. doi:10.1159/000226127
39. Prior BM, Yang H, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* 2004;97:1119-28. doi:10.1152/jappphysiol.00035.2004
40. Koos BJ. Adenosine A2a receptors and O2 sensing in development. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301:601-22. doi:10.1152/ajpregu.00664.2010
41. Ribatti D, Crivellato E, Mast cells, angiogenesis, and tumour growth. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:2-8. doi:10.1016/j.bbadis.2010.11.010
42. Nazari M, Kordi MR, Choobineh S. The effect of High Intensity Interval Training (HIIT) on gelatinase-A (MMP-2) serum levels and muscle damage indices in young sedentary. *J Arak Medical University* 2015;18:78-86.
43. Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med* 2003;3:643-51. doi:10.2174/1566524033479465
44. Luk TH, Dai YL, Siu CW, Yiu KH, Chan HT, Lee SW, et al. Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2012;830-9. doi:10.1177/1741826711415679
45. Jo,EA, Cho KI, Park JJ, Im DS, Choi JH, Kim BJ. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training on Epicardial Fat Thickness and Endothelial Function in Hypertensive Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2020. 18. doi:10.1089/met.2018.0128
46. Van Craenenbroeck EM, Bruyndonckx L, Van Berckelaer C, Hoymans VY, Vrints CJ, Conraads VM. The effect of acute exercise on endothelial progenitor cells is attenuated in chronic heart failure. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:2375-9. doi:10.1007/s00421-011-1843-1
47. Paton CM, Nagelkirk PR, Coughlin AM, Cooper JA, Davis GA, Hassouna H, et al, Changes in von willebrand factor and fibrinolysis following a post exercise cool down. *EUR J APPL Physiol* 2004;92:328-33. doi:10.1007/s00421-004-1098-1
48. Hilberg T, Nowacki PE, Muller-Berghaus G, Gabriel HH. Change in blood coagulation and fibrinolysis associated with maximal exercise and physical conditioning in women taking low dose oral contraceptives. *J Sci Med Sport* 2000;3:383-90. doi:10.1016/s1440-2440(00)80005-5
49. Astergard T, Nyholm B, Troels K, Lars M, Ingerslev J, Keld E, et al, Endothelial function and biochemical vascular markers in first-degree relatives of type 2 diabetic patients: the effect of exercise training. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006;55:1508-15. doi:10.1016/j.metabol.2006.06.024
50. Scheede-Bergdahl C, Olsen DB, Reving D, Boushel R, Dela F, Cardiovascular disease markers in type 2 diabetes: the effects of a moderate homebased exercise training programme. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2009;6:291-6. doi:10.1177/1479164109341689
51. Baumann CI, Gaziano TA, Li W, Ferkowicz MJ, Yoder MC, Fleming WH. PECAM-1 is expressed on hematopoietic stem cells throughout ontogeny and identifies a population of erythroid progenitors. *Blood* 2004;104:1010-1016. doi:10.1182/blood-2004-03-0989



The Effects of High Intensity Interval Training and Moderate Continue Training Exercise Training Programs on Angiogenesis in Rats with Myocardial Infarction

Hakimeh Akbari (Ph.D. Student)^{1*}, Ali Akbarnejad Ghare lu (Ph.D.)², Nasim Naderi (Ph.D.)³

1- Dept. of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.

2- Dept. of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.

3- Professor of Heart Failure and Transplantation Heart Research Center Rajaie Cardiovascular, Medical and Research Center, Tehran, Iran.

Received: 26 March 2021, Accepted: 28 December 2020

Abstract:

Introduction: Myocardial Infarction is one of greatest cause of death in the worldwide. Exercise and Physical activity can reduce the myocardial infarction induced pathologic hypertrophy and dysfunction, and it is a treatment intervention after MI. The mechanism of exercise-induced benefits and angiogenesis in ischemic heart disease remains poorly defined. This study was designed to compare the effects of eight weeks of high intensity interval training and moderate intensity continuous training on telocytes and some of angiogenic factors in rats with myocardial infarction.

Methods: 40 male Wistar rats weighing 250 to 300 grams were assigned into four groups: Two experimental group run 42 minutes on a treadmill, five days per week for eight weeks; HIIT (each interval four minutes with intensity of 85-90 and three minutes of active recovery with 40% VO_{2max}) and MICT (running with intensity 60-65% VO_{2max}), the control group (without training intervention) and Sham (surgery control). The expression of protein expression of vWF was investigated by Western Blotting test. To investigate protein expression of CD34, VEGF and eNOS used immunohistochemical technique. Data were analyzed using SPSS (version 26) with one way ANOVA ($p \leq 0.05$).

Results: The results of one-way ANOVA showed that there were significant differences between the four groups of sham, control, HIIT and MICT in Vimentin index ($P < 0.0001$), c-Kit ($P < 0.0001$), PDGFR β ($P < 0.0001$) and CD34 ($P < 0.0001$). The markers of telocyte are more expressed in HIIT than MICT and control groups. The expression of protein of VEGF index ($F = 97.05$, $P < 0.0001$), eNOS ($F = 138.9$, $P < 0.0001$) was significantly different between the groups. Angiogenic factors increased HIIT and MICT, but the difference between the two groups was not significant. vWF index also increased as a result of HIIT, vWF ($P < 0.005$).

Conclusion: It is concluded that both HIIT and MICT can help improve myocardial infarction by increasing angiogenesis and blood flow, but HIIT seems to be more effective in this regard.

Keywords: Myocardial infarction, Angiogenesis, High intensity interval training, VEGF, CD34.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: H. Akbari, Email: akbari.ha12@gmail.com

Citation: Akbari H, Akbarnejad ghare lu A, Naderi N. The effects of high intensity interval training and moderate continue training exercise training programs on angiogenesis in rats with myocardial infarction. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2021;16(1):51-60.