



## تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی VEGF و NO بیماران قلبی پس از جراحی بای پس عروق کرونر

روح اله احمدی: دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران، روح الله حق شناس: دانشیار فیزیولوژی ورزش، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران (\* نویسنده مسئول) [rhm@semnan.ac.ir](mailto:rhm@semnan.ac.ir)

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

جراحی بای پس عروق کرونر،

بازتوانی قلبی،

VEGF،

NO

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۷/۱۰

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۱۲/۰۱

**زمینه و هدف:** تمرینات ورزشی با شدت‌های معین در روند بهبود و بازتوانی بیماران قلبی مؤثر است. پژوهش حاضر با هدف تعیین تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی VEGF و NO بیماران قلبی پس از جراحی بای پس عروق کرونر انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه نیمه تجربی ۱۶ بیمار قلبی مرد غیرورزشکار، بعد از عمل CABG با روش نمونه‌گیری در دسترس در بیمارستان فوق تخصصی قلب فاطمه زهرا ساری، بخش بازتوانی قلبی و ریوی انتخاب و به‌طور تصادفی به دو گروه تمرین (n=۸) و کنترل (n=۸) تقسیم شدند. گروه تمرین برنامه تمرینی هوازی را به مدت ۸ هفته، هر هفته ۳ جلسه و هر جلسه ۴۰ الی ۵۰ دقیقه شامل دویدن روی تردمیل با شدت ۶۰ الی ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه به مدت ۱۰ تا ۲۰ دقیقه اجرا کرد. سپس تمرین با کارسج دستی با شدت ۳۰ الی ۵۰ وات به مدت ۸ تا ۱۰ دقیقه و پس از آن تمرین روی دوچرخه ثابت با شدت ۳۰ الی ۵۰ وات به مدت ۸ تا ۱۰ دقیقه اجرا گردید. سطوح سرمی VEGF و NO با روش الایزا اندازه‌گیری و داده‌ها با استفاده از آزمون t وابسته و t مستقل تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که سطوح VEGF، ۵۲/۷۲ درصد ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و NO، ۷۲/۱۹ درصد ( $P < ۰/۰۰۱$ ) به طور معناداری افزایش یافتند، در حالی که در گروه کنترل VEGF، ۰/۲۴ درصد ( $P < ۰/۹۸۲$ ) کاهش غیرمعنادار و NO، ۵/۲۰ درصد ( $P < ۰/۳۴۳$ ) افزایش غیرمعنادار یافتند.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج تحقیق، می‌توان این گونه بیان کرد که با توجه به نقش چندگانه ورزش بر بدن، احتمالاً تمرین هوازی تناوبی علاوه بر این عوامل از طریق اعمال فشار لازم بر سیستم قلبی عروقی از مسیرهای دیگر پیام رسانی مرکزی سلول نیز می‌تواند نقش ایفا کند که در این زمینه نیاز به تحقیق و مطالعه بیشتر احساس می‌شود.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شيوه استناد به این مقاله:

Ahmadi R, Haghshenas R. Effect of Eight Weeks Aerobic Training on Plasma Level of VEGF and NO in Patient's Cardiovascular Disease after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Razi J Med Sci. 2021;28(12):281-289.

\*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Original Article

## Effect of Eight Weeks Aerobic Training on Plasma Level of VEGF and NO in Pa-tient's Cardiovascular Disease after Coronary Artery Bypass Graft Surgery

**Rohollah Ahmadi:** Student of Master of Science Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Semnan University, Semnan, Iran.

**Rouhollah Haghshenas:** Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Semnan University, Semnan, Iran (\* Corresponding author) [rhm@semnan.ac.ir](mailto:rhm@semnan.ac.ir)

### Abstract

**Background & Aims:** Coronary heart disease is the most common disease among cardiovascular diseases and coronary artery bypass graft (CABG) surgery is the first treatment of choice for coronary artery disease. Bypass surgery is a traumatic event, and inflammation is the most common symptom that occurs widely afterwards. The presence of these symptoms reduces patients' quality of life, and evidence suggests that these patients are at risk for new coronary events, readmission, and even death. Failure to treat inflammation has a negative effect on the prognosis of the disease, reducing adherence to its treatment and this may lead to recurrence of the disease in these patients. However, there are modifiable factors such as physical activity that help prevent and treat the disease by regulating the inflammatory process. Studies have shown that the use of exercise interventions is effective in heart patients. Utilization of aerobic activity is considered as a treatment method for the disease and other stressful changes. Each session of exercise leads to the production and release of cytokines from skeletal muscle contraction. One of the challenges that has attracted the attention of sports professionals today is the identification of new training methods on physical factors and physiological factors on performance. Increasing exercise, especially aerobic exercise in cardiovascular patients by reducing plasma lipid and blood glucose levels, reducing oxidative stress and bone density can increase physical function and improve controlled cardiovascular disease and prevent sarcopenia and Osteoporosis is effective. The aim of this study was to determine the effect of eight weeks of aerobic exercise on plasma levels of VEGF and NO in cardiac patients after coronary artery bypass graft surgery.

**Methods:** In quasi experimental design 16 male non-athlete heart patients, after CABG surgery, were selected and randomly divided into two groups of exercise (n=8) and control (n=8). The exercise group performed an aerobic exercise program for 8 weeks, 3 sessions per week and 40 to 50 minutes per session, including running on a treadmill with an intensity of 60 to 75% of maximum heart rate for 10 to 20 minutes. Then the exercise was going on with a manual ergometer with an intensity of 30 to 50 watts for 8 to 10 minutes and then the exercise was performed on a stationary bicycle ergometer. In addition to routine care, the intervention group participated in an 8-week aerobic program. Aerobic exercise for eight weeks (three sessions per week) including 6 to 14 intensity (RPE) intensity training on the Borg pressure scale, for 10 to 20 minutes on a treadmill, then exercise with a manual ergometer at 30 to 50 watts for 8 to 10 minutes and then exercise on a stationary bike with an intensity of 30 to 50 watts for 8 to 10 minutes, under the supervision of a sports medicine specialist, exercise physiologist and nurse. The control group

### Keywords

Coronary Artery Bypass Graft Surgery,  
Cardiac Rehabilitation,  
VEGF,  
NO

Received: 02/10/2021

Published: 20/02/2022

received only daily care under the supervision of a physician for 8 weeks. Blood samples were taken in both groups before and after 8 weeks and their VEGF and NO variables were measured by ELISA. Initial blood sampling was performed 48 hours before the first training session of all subjects in the fasting state in which 5 cc of blood was taken from the brachial vein of the samples. Also, 48 hours after the last training session, 5 cc of blood was taken from the brachial vein of the subjects in order to eliminate the effect of training on all fasting subjects. Subjects were asked to abstain from food for 12 hours before blood sampling until blood sampling. Serum

levels of VEGF and NO were measured by ELISA and the data were analyzed using Paired sample t-test and independent sample t-test ( $\alpha=0.05$ ).

**Results:** The results showed that VEGF, 52.72% ( $p < 0.001$ ) and NO, 72.19% ( $p < 0.001$ ) levels increased significantly. While in VEGF control group, 0.24% ( $p < 0.982$ ) decreased non-significant and NO, 5.20% ( $p < 0.343$ ) increased non-significant.

**Conclusion:** According to the results of the study, eight weeks of moderate-intensity aerobic exercise increases serum VEGF and NO and accelerates the rehabilitation of cardiac patients after coronary artery bypass graft surgery. Among the possible physiological stimuli for oxidant production is known to be increased blood flow in the venous duct, which in its acute effect increases oxidative nitric synthase and modulates vasodilation to balance pressure. These findings reinforce the possibility that because regular exercise repeatedly increases pulse pressure and pulsation, it may increase the bioavailability of nitric oxide. In addition, several studies have focused on the interaction between HSP-90 and endothelial oxidase synthase. HSP-90, which acts as an intracellular protector, is present in most cells, including endothelial cells, and is released in response to various stimuli, including stress and mechanical shock, and the production of free radicals and oxidative damage. Exercise is also a physiological stimulus for HSP90. In this regard, HSP-90 increases endothelial oxidase synthase enzyme in endothelial cells in response to exercise-induced stimulation, and as a result, exercise improves vascular endothelial function.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Ahmadi R, Haghshenas R. Effect of Eight Weeks Aerobic Training on Plasma Level of VEGF and NO in Patient's Cardiovascular Disease after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Razi J Med Sci.* 2021;28(12):281-289.

\*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

## مقدمه

بیماری عروق کرونر قلب شایع‌ترین بیماری در میان بیماری‌های قلبی-عروقی است و عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر (CABG) (Coronary artery bypass surgery) اولین درمان انتخابی بیماری عروق کرونر است (۱، ۲). عمل جراحی بای‌پس، رویدادی آسیب‌زا است و التهاب، شایع‌ترین علائمی است که به‌طور گسترده بعد از آن رخ می‌دهد (۳-۵). وجود این علائم بیماران را با کاهش کیفیت زندگی مواجه ساخته و شواهد نشان می‌دهد که این بیماران در معرض حوادث کرونری جدید، بستری مجدد و حتی مرگ قرار دارند (۶، ۷). عدم درمان التهاب بر پیش‌آگهی بیماری تأثیر منفی داشته، موجب کاهش پایبندی به درمان آن می‌گردد و این مسئله ممکن است منجر به عود مجدد بیماری در این بیماران گردد (۸). با این حال، عوامل قابل اصلاحی مانند فعالیت بدنی وجود دارند که به پیشگیری و درمان این بیماری از طریق تنظیم و تعدیل پروسه التهابی کمک می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند استفاده از مداخله‌های ورزشی در بیماران قلبی اثربخش می‌باشد (۹، ۱۰). بهره‌وری از فعالیت هوازی به عنوان یک روش درمانی برای مقابله با بیماری و دیگر تغییرات پرتنش مورد توجه می‌باشد. هر جلسه از ورزش منجر به تولید و آزادسازی سایتوکاین‌ها از انقباض عضله اسکلتی می‌شود (۸). یکی از چالش‌هایی که امروزه توجه متخصصان ورزش را به خود جلب نموده شناسایی تأثیر روش‌های تمرینی نوین بر عوامل جسمانی و عوامل فیزیولوژیکی بر عملکرد است (۹). افزایش فعالیت ورزشی به ویژه تمرین هوازی در بیماران قلبی و عروقی از طریق کاهش سطوح لیپیدهای پلاسمایی و گلوکز خون، کاهش استرس اکسایشی و همچنین تراکم استخوان می‌تواند موجب افزایش عملکرد بدنی و بهبود بیماری قلبی-عروقی شود و در جلوگیری از سارکوپنی و استئوپروز مؤثر باشد (۱۱-۱۳). تمرین هوازی با شدت‌های مختلف (پایین، متوسط، بالا) انجام می‌گیرد. بنابراین پزشکان و محققان نیاز به یافتن استراتژی‌های بدیع برای روش‌های درمانی مؤثر دارند (۸). تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که تغییر مولکول‌های کلیدی یا مسیرهای پیام‌رسانی می‌تواند بر میزان آسیب اکسایشی و التهاب و در نتیجه وقوع و پیشرفت بیماری مؤثر باشد

(۹). مطالعات قبلی نشان دادند نیتریک اکساید (NO) (Nitric oxide)، دارای عملکرد فیزیولوژیکی مختلفی از جمله اتساع عروقی، مهار مهاجرت و چسبندگی پلاکت-ها و تکثیر عضلات صاف بر سیستم قلبی عروقی است. از طرفی اندوتلین به خاطر اثرات انقباض عروقی قوی و طولانی مدت، ظرفیت بالا در تغییر دادن وضعیت عروقی، اپوپتوز و ارتباط با استرس اکسایشی یکی از میانجی‌گرهای مهم گسترش وضعیت پاتولوژیکی و بیماری‌های قلبی محسوب می‌شود (۱۴، ۱۵). فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) (Vascular endothelial growth factor)، نیز خانواده‌ای از پروتئین‌ها است که نقش محوری در تنظیم رگ‌زایی تومور دارد. VEGF موجب تحریک رشد سلولی و توسعه عروق و در نتیجه منجر به افزایش نفوذپذیری عروقی می‌شود (۱۶) که به میزان غیرطبیعی در انواع مختلف بیماری‌های قلبی افزایش می‌یابد (۱۷). VEGF همچنین نقش مهمی در پیشرفت و حفظ عدم پاسخ‌دهی سیستم ایمنی دارد و گزارش شده است که در نارسایی اولیه پیوند در بیماران CABG نقش دارد (۱۸). چندین سایتوکین سرکوب‌کننده مانند IL-10 و VEGF در محیط‌های کوچک التهابی در رگ‌ها شناسایی شده‌اند و می‌توانند به عنوان یک مانع در برابر پاسخ ایمنی عمل کنند (۹). به نظر مسیر بیان VEGF در بدن، می‌تواند نقش‌های متفاوتی ایجاد نماید و اینکه این بیان از مسیر پاتولوژی صورت گیرد و یا فیزیولوژی، می‌تواند اثرات و نقش‌های متفاوتی در بدن بازی کند. چنانچه مطالعه‌ای در مدل موش سکنه قلبی نشان داد که تزریق mRNA ژن VEGF-A در عضله قلب بیان VEGF-A را میانجی‌گری کرده و در مقایسه با ژن درمانی با پلاسمید DNA در کاهش اندازه انفارکت، افزایش پرفیوژن میوکارد و بهبود بیماری، برتر بود (۱۹). مهار بیان و پیام‌رسانی VEGF در وضعیت التهابی یک استراتژی درمانی امیدوارکننده است. با توجه به اینکه بیماری‌های قلبی از جمله شایع‌ترین بیماری‌های منجر به مرگ به شمار می‌رود، با این حال از آن دسته بیماری‌هایی است که اگر زود تشخیص داده شود، قابل درمان می‌باشد. در خصوص فعالیت هوازی با شدت متوسط در بیماران قلبی-عروقی نشان داده شده است که تمرین هوازی در بیماران CABG منجر به

گروه مداخله علاوه بر مراقبت‌های معمول، در ۸ هفته برنامه هوازی شرکت کردند. تمرینات هوازی به مدت هشت هفته (سه جلسه در هفته) شامل تمرین با شدت ۶ تا ۱۴ (Rating of perceived exertion - RPE) در مقیاس درک فشار بزرگ، به مدت ۱۰ تا ۲۰ دقیقه روی تردمیل، سپس تمرین با ارگومتر دستی با شدت ۳۰ تا ۵۰ وات به مدت ۸ تا ۱۰ دقیقه و پس از آن تمرین روی دوچرخه ثابت با شدت ۳۰ تا ۵۰ وات به مدت ۸ تا ۱۰ دقیقه، تحت کنترل متخصص پزشکی ورزشی، فیزیولوژی ورزش و پرستار انجام شد (۹). گروه کنترل در طول ۸ هفته فقط مراقبت‌های روزمره تحت نظر پزشک را دریافت کرد. در هر دو گروه قبل و بعد از ۸ هفته مداخله خونگیری انجام شد و متغیرهای VEGF و NO آنها به روش الیزا اندازه‌گیری شد. خون‌گیری اولیه در ۴۸ ساعت قبل از اولین جلسه تمرینی از تمامی آزمودنی‌های دو گروه در حالت ناشتا انجام شد که به میزان ۵ سی‌سی از ورید بازویی نمونه‌ها خون گرفته شد. همچنین ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی به منظور حذف تأثیر تمرین از تمامی آزمودنی‌های در حالت ناشتا به میزان ۵ سی‌سی از ورید بازویی نمونه‌ها خون گرفته شد. از آزمودنی‌ها خواسته شد که ۱۲ ساعت قبل از نمونه‌گیری خون تا زمان نمونه‌گیری خون از مصرف مواد غذایی پرهیز کنند.

در این تحقیق برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون شاپیروویلک استفاده شد. جهت بررسی تغییرات درون گروهی در هر گروه، از آزمون t همبسته و جهت بررسی تغییرات بین گروهی از آزمون t مستقل استفاده شد و تمامی تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار Spss نسخه ۲۴ در سطح معناداری ۰/۰۵ انجام شد.

### یافته‌ها

برای بررسی و مقایسه تغییرات درون گروهی از آزمون t زوجی استفاده گردید. این آزمون نشان داد که سطح وزن و شاخص توده بدن در گروه تجربی در دوره بعد از تمرین نسبت به دوره قبل از تمرین کاهش معنادار داشته است (به ترتیب سطح  $P=0/033$ ؛  $P=0/034$ ) و در گروه کنترل در دوره بعد از تمرین نسبت به دوره قبل از تمرین افزایش داشت و افزایش آن معنادار نبوده است (به ترتیب سطح  $P=0/074$ ؛  $P=0/064$ ). همچنین

افزایش VEGF و NO می‌شود (۲۰). گاراداشی (Ghardashi) و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه خود گزارش کردند که یک دوره فعالیت ورزش تناوبی شدید با حجم پایین منجر به بهبودی فعالیت‌های اتونومیکی قلبی در بیماران بای‌پس قلبی گردید (۲۱). بنابراین نظر به اهمیت پیامدهای ناشی از فعالیت ورزشی و ارتباط آن با سلامتی، در پژوهش حاضر محقق به دنبال پاسخ به این سؤال می‌باشد که آیا ۸ هفته تمرین هوازی بر VEGF و NO بیماران قلبی پس از عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر تأثیر معناداری دارد؟

### روش کار

پژوهش حاضر از نوع نیمه آزمایشی با روش نمونه‌گیری در دسترس است که در بیمارستان فوق تخصصی قلب فاطمه زهرا ساری، بخش بازتوانی قلبی و ریوی انجام شد. مجوز اخلاقی لازم از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران دریافت گردید (کد اخلاق ۱۱۶۷، IR.MAZUMS.REC.۱۳۹۸). قبل از انجام پژوهش از مدیریت بیمارستان کسب اجازه شد. جامعه پژوهش از بیمارانی که تحت عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر قرار گرفته‌اند و جهت معاینات بالینی پس از عمل، به مرکز آموزشی درمانی فاطمه زهرا (س) شهرستان ساری مراجعه داشتند به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. سپس از تمام بیماران شرکت‌کننده رضایت‌نامه آگاهانه کتبی گرفته شد. ۲۴ بیمار بر اساس معیارهای ورود زیر وارد مطالعه شدند: (۱) بیمارانی که برای اولین بار تحت عمل جراحی CABG قرار گرفته بودند. (۲) محدوده سنی در دامنه ۴۰-۶۰ سال بود. (۳) حداقل ۲ الی ۶ ماه از عمل جراحی CABG گذشته باشد. (۴) آزمودنی‌ها بر اساس مصاحبه بالینی توسط روان‌پزشک اختلالات بارز روان‌پزشکی همراه شامل اسکیزوفرنیا، اختلال دو قطبی، افکار خودکشی جدی نداشته باشند. از این تعداد ۸ نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه همکاری، مشکلات شخصی حین کار از مطالعه خارج شدند. سپس اطلاعات مربوط به سن، قد، وزن آزمودنی‌ها قبل از انجام مراحل تحقیق ثبت شد و در نهایت بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل (۸ نفر) و تجربی (۸ نفر) تقسیم شدند.

جدول ۱- ویژگی‌های فردی آزمودنی‌های گروه‌های مورد مطالعه

ویژگی	گروه	پیش‌آزمون M ± SD	پس‌آزمون M ± SD	P مقدار	P مقدار
سن	تجربی	۵۱/۱۲ ± ۵/۶۶	-	-	-
	کنترل	۵۴/۰۰ ± ۵/۳۹	-	-	-
قد	تجربی	۱۷۶/۳۷ ± ۵/۱۸	-	-	-
	کنترل	۱۷۳/۸۷ ± ۵/۲۷	-	-	-
وزن	تجربی	۸۲/۲۵ ± ۴/۶۸	۸۱/۲۵ ± ۴/۵۹	*۰/۰۱	*۰/۰۳۳
	کنترل	۸۰/۲۵ ± ۳/۸۴	۸۲/۱۲ ± ۲/۹۹	-	۰/۷۴
شاخص توده بدن	تجربی	۲۶/۴۹ ± ۲/۰۲	۲۶/۱۹ ± ۱/۸۸	*۰/۰۰۹	*۰/۰۳۴
	کنترل	۲۶/۶۱ ± ۲/۰۷	۲۷/۲۱ ± ۱/۶۳	-	۰/۰۶۴

M ± SD: انحراف استاندارد ± میانگین؛ \* در سطح P ≤ ۰/۰۵ معنی‌دار می‌باشد.

جدول ۲- تغییرات درون گروهی و بین گروهی سطوح VEGF و NO در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	زمان گروه‌ها	پیش‌آزمون M ± SD	پس‌آزمون M ± SD	درون گروهی P	بین گروهی P
VEGF	تجربی	۸۲/۰۶ ± ۲۱/۶۵	۱۲۵/۲۳ ± ۱۳/۵۷	*۰/۰۰۰	*۰/۰۰۲
	کنترل	۸۱/۴۲ ± ۱۶/۶۹	۸۱/۲۲ ± ۱۱/۰۸	*۰/۰۰۰	-
NO	تجربی	۳۴/۷۳ ± ۳۵/۷۴	۴۱/۵۸ ± ۳۷/۶۰	۰/۹۸۲	*۰/۰۲۸
	کنترل	۳۵/۷۴ ± ۳/۰۹	۳۷/۶۰ ± ۳۳/۷۰	۰/۳۴۳	-

M ± SD: انحراف استاندارد ± میانگین؛ \* در سطح P ≤ ۰/۰۵ معنی‌دار می‌باشد.

(P=۰/۰۲۸ ؛ P= ۰/۰۰۲).

### بحث

در تحقیق حاضر تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی VEGF و NO بیماران قلبی پس از جراحی بای پس عروق کرونر مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که سطوح VEGF، ۵۲/۷۲ درصد و NO، ۷۲/۱۹ درصد به طور معناداری افزایش یافتند، در حالی که در گروه کنترل VEGF، ۰/۲۴ درصد کاهش غیرمعنادار و NO، ۵/۲۰ درصد افزایش غیرمعنادار یافتند. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که یک دوره برنامه تمرینی هوازی سبب افزایش معنادار میانگین سطوح VEGF در گروه تمرین هوازی بیماران قلبی پس از جراحی بای پس عروق کرونر نسبت به گروه کنترل گردید. اتصال پروتئین VEGF به گیرنده‌های تیروزین کینازی موجود بر سلول‌های اندوتلیال می‌تواند موجب تعدیل سطوح آن گردد (۲۲). ریباتی (Ribatti) و همکاران (سال ۲۰۰۷) در مطالعه خود اظهار داشتند که تغییرات سطوح VEGF تحت تأثیر هورمون سوماتواستاتین است. این هورمون که در عدم تکثیر و

نتایج بررسی بین گروهی نشان داد که بین تغییرات وزن و شاخص توده بدن در بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود دارد (به ترتیب سطح P=۰/۰۱؛ P=۰/۰۰۹).

نتایج بررسی تغییرات VEGF پس از مداخله نشان داد که سطح VEGF در گروه تجربی در دوره بعد از تمرین نسبت به دوره قبل از تمرین به مقدار ۵۲/۷۲ درصد افزایش معنادار داشته است (P<۰/۰۰۱) و در گروه کنترل در دوره بعد از تمرین نسبت به دوره قبل از تمرین ۰/۲۴ درصد کاهش ولی کاهش آن معنادار نبود (P=۰/۹۸۲). همچنین تغییرات سطح NO نشان داد که در گروه تجربی در دوره بعد از تمرین نسبت به دوره قبل از تمرین به مقدار ۷۲/۱۹ درصد افزایش معنادار داشته است (P<۰/۰۰۱) و در گروه کنترل در دوره بعد از تمرین نسبت به دوره قبل از تمرین ۵/۲۰ درصد افزایش ولی افزایش آن معنادار نبود (P=۰/۳۴۳). همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود نتایج بررسی بین گروهی نشان داد که بین تغییرات VEGF و NO در بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود دارد (به ترتیب سطح

بالا یا به عبارتی افزایش نیروهای همودینامیکی (شیر استرس) به طور موضعی اکسید نیتریک را ترشح می‌کنند. شیر استرس بطور عمده سبب آرتیوژنز و آرتیوژنز تقسیم دوتایی می‌شود (۳۰). به نظر می‌رسد که افزایش حاد و فوری شیر استرس بیشتر موجب ترشح اتساع‌کننده‌های عروق به ویژه NO می‌شود و از این طریق عروق متسع می‌شوند. اما افزایش مزمن شیراسترس سبب تغییر ساختاری، به ویژه افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می‌شود. شیراسترس از طریق فعال‌سازی کانال‌های یونی به ویژه کانال‌های پتاسیمی موجب تولید افزایش یافته اکسید نیتریک می‌شود (۳۱). این تغییرات موجب فعال‌سازی گیرنده‌های تیروزین کینازی فاکتورهای رشدی به‌ویژه VEGFR-2 و فسفریله شدن گیرنده Tie-2 می‌شود. نیتریک اکساید از آمینواسید ال-آرژنین توسط انواع مختلف سلولی سنتز می‌شود. منبع اصلی تولید اکسید نیتریک در سلول‌های آندوتلیال عروقی، اکسید نیتریک سنتاز (eNOS) (nitric oxide synthase) است که طی تمرین ورزشی و شیراسترس فعال می‌شود (۳۲). شیراسترس با تأثیر بر حسگرهای مکانیکی (پروتئین کانال‌های یونی و اینتگرین) که در غشای سلول‌های آندوتلیال قرار دارند، از طریق چهار مسیر انتقال پیام مکانیکی یعنی مسیرهای ERK، Ras، Raf، MEK و c-Src، پروتئین شوک گرمایی (HSP-90) (Heat shock protein) و مسیر HIF-1 با افزایش VEGF موجب فعال‌سازی eNOS نهایتاً تولید NO می‌شود (۳۳). از جمله محرک‌های فیزیولوژیک احتمالی برای تولید اکسیدنیتریک افزایش جریان خون در مجرای رگ شناخته شده است که در اثر حاد آن موجب افزایش اکسیدنیتریک سنتاز و تعدیل اتساع عروق برای متعادل سازی فشار است. این یافته‌ها این احتمال را تقویت می‌کند که به دلیل اینکه تمرین منظم به طور مکرر سبب افزایش فشار نبض و پرضربانی می‌شود، در نتیجه می‌تواند در دسترس بودن زیستی اکسید نیتریک را افزایش دهد (۳۰). علاوه بر این، مطالعات متعددی بر تعامل بین HSP-90 و آنزیم اکسیدنیتریک سنتاز آندوتلیالی متمرکز شده‌اند. HSP-90 که به عنوان محافظ داخل سلولی عمل می‌کند، در بیشتر سلول‌ها از جمله سلول‌های آندوتلیال وجود دارند و در پاسخ به

رشد سلول و نیز آرتیوژنز نقش مهمی را ایفا می‌کند، دارای گیرنده‌های مختلفی در اکثر بافت‌های بدن، مانند sst2-R می‌باشد. اتصال سوماتوستاتین به گیرنده sst2-R، در تولید VEGF نقش مؤثری دارد (۲۳). بنابراین به نظر می‌رسد که تغییر در سطوح سوماتوستاتین پس از تمرین ورزشی درازمدت، می‌تواند منجر به تغییر در سطوح VEGF گردد (۲۴). همچنین افزایش چگالی مویرگی در پاسخ به تمرینات ورزشی منجر به فراهم کردن اکسیژن کافی در بافت‌ها می‌گردد و این مورد باعث فعال‌سازی پروتئین سرکوب‌کننده تومور (VHL) (Von Hippel-Lindau tumor suppressor) غیرفعال‌کننده فاکتور قابل‌القای هایپوکسی یک HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor) است، می‌شود. با تغییر در عملکرد HIF-1، بیان VEGF تغییر می‌یابد (۲۵). نتایج برخی از مطالعات بیانگر اثرات تمرینات ورزشی بر افزایش سطوح VEGF است که با نتایج تحقیق حاضر همسو است (۲۶، ۲۷).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرینات تناوبی هوازی به افزایش معنی‌داری نیتریک اکساید منجر شد. این نتایج با یافته‌های کراسو (Krause) و همکاران همخوانی دارد (۲۸). اما با یافته‌های رادووانیک (Radovanovic) و همکاران مبنی بر افزایش یافتن نیتریک اکساید همخوانی ندارد (۲۹). کراسو و همکاران ۱۶ هفته تمرینات هوازی با شدت‌های متفاوت کم ۳۰-۴۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و متوسط ۵۵ تا ۶۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی برای مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه و ۳ جلسه در هر هفته، روی ۲۵ مرد با دامنه سنی ۵۲ سال انجام دادند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که تمرین به عدم تغییر معنی‌داری در ترکیب بدن و آمادگی جسمانی شرکت‌کنندگان منجر شد، اما اجرای تمرینات با شدت متوسط باعث به‌بهبود نیتریک اکساید در مردان شد (۲۸). رادووانیک و همکاران با بررسی اثر چهار هفته تمرینات دوره‌ای قبل از مسابقات جودو در ۱۰ جودوکار زن با دامنه سنی ۲۰ سال با سابقه ورزشی ۱۱ سال به این نتیجه رسیدند که تغییر معنی‌داری در پارامترهای استرس اکسیداتیو همچون مالون دی‌آلدوئید، نیتریک اکساید کاتالاز و کربونیل در پایان دوره نشد (۲۹). آندوتلیوم عروق عضلانی و تارهای عضلانی طی انقباض و در پاسخ به جریان خون

2017;10(5):e002708.

4. Jannati M, Attar A. Analgesia and sedation post-coronary artery bypass graft surgery: a review of the literature. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:773.

5. Giorgini JC, Rubio M, Baldi J, David M, Higa C, Borracci RA, et al. Short-Term Outcomes of Isolated and Combined Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Women. *Rev Argent Cardiol*. 2020;88(5):448-53.

6. Gilani N, Kazemnejad A, Zayeri F, Yazdani J. Comparison of Marginal Logistic Model with Repeated Measures and Conditional Logistic Model in Risk Factors Affecting Hypertension. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2011;21(82):27-35.

7. Kulik A. Quality of life after coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention: what do the trials tell us? *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(6):707-14.

8. Hassankhani H, Soheili A, Vahdati SS, Mozaffari FA, Fraser JF, Gilani N. Treatment Delays for Patients With Acute Ischemic Stroke in an Iranian Emergency Department: A Retrospective Chart Review. *Ann Emerg Med*. 2019;73(2):118-29.

9. Yan HC, Cao X, Das M, Zhu XH, Gao TM. Behavioral animal models of depression. *Neurosci Bull*. 2010;26(4):327-37.

10. Gilani N, Kazemnejad A, Zayeri F, Hadaegh F, Azizi F, Khalili D. Anthropometric indices as predictors of coronary heart disease risk: Joint modeling of longitudinal measurements and time to event. *Iran J Public Health*. 2017;46(11):1546.

11. Tsai CC, Lu MC, Chen YS, Wu CH, Lin CC. Locally administered nerve growth factor suppresses ginsenoside Rb 1-enhanced peripheral nerve regeneration. *Am J Chin Med*. 2003;31(05):665-73.

12. Winzer EB, Woitek F, Linke A. Physical activity in the prevention and treatment of coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007725.

13. Cavalcante SL, Lopes S, Bohn L, Caverro-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Viamonte S, et al. Effects of exercise on endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(11):817-27.

14. Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. *Neurobiol Learn Mem*. 1997;67(2):176-9.

15. Saifi M, Haghshenas R, Ebrahimi M, Jamshidi R. The effect of sour tea consumption on antioxidant capacity response to one session of exhaustive aerobic exercise in non-athlete men. *J Neyshabur Univ Med Sci*. 2019;7(4):135-48.

16. Spiegel D, Loewenstein RJ, Lewis-Fernández R, Sar V, Simeon D, Vermetten E, et al. Dissociative disorders in DSM-5. *Depress Anxiety*.

محرک‌های مختلفی از جمله استرس‌ها و ضربه‌های مکانیکی و تولید رادیکال‌های آزاد و آسیب اکسایشی آزاد می‌شوند و تمرین ورزشی نیز عامل تحریکی فیزیولوژیکی برای HSP-90 است (۳۴). در این راستا، HSP-90 موجب افزایش آنزیم اکسیدنیتریک سنتاز اندوتلیالی در سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به تحریک ایجاد شده در اثر تمرین می‌شود و در نتیجه تمرینات ورزشی در بهبود عملکرد اندوتلیال عروقی تأثیر دارند (۳۵).

### نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط باعث افزایش سرمی VEGF و NO و تسریع در روند بازتوانی بیماران قلبی بعد از عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر می‌شود. البته با توجه به نقش چندگانه ورزش بر بدن، احتمالاً تمرین هوازی تناوبی علاوه بر این عوامل از طریق اعمال فشار لازم بر سیستم قلبی عروقی از مسیرهای دیگر پیام‌رسانی مرکزی سلول نیز می‌توانند نقش ایفا کند که در این زمینه نیاز به تحقیق و مطالعه بیشتر احساس می‌شود.

### تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد دانشگاه سمنان بود. بدین وسیله نویسندگان کمال سپاس و قدردانی خود را از تمامی کسانی که در پیشبرد اهداف این پژوهش کمک نموده‌اند، اعلام می‌دارند.

### References

1. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Ames D. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Soc Anesthesiol*. 2016;125(1):62-71.
2. Montrieff T, Koyfman A, Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2018;36(12):2289-97.
3. Adelborg K, Horváth-Puhó E, Schmidt M, Munch T, Pedersen L, Nielsen PH, et al. Thirty-year mortality after coronary artery bypass graft surgery: a Danish nationwide population-based cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*.



2011;28(12):E17-E45.

17. Jiang C, Salton S. The role of neurotrophins in major depressive disorder. *Translational neuroscience*. 2013;4(1):46-58.

18. Podemska-Jedrzejczak Z, Malinska A, Sujka-Kordowska P, Nowicki M, Puslecki M, Jemielity M, et al. Vascular restenosis in coronary artery bypass grafting might be associated with VEGF-C/VEGFR-3 signaling pathway. *Heart Vessels*. 2018;33(9):1106-20.

19. Zangi L, Lui KO, Von Gise A, Ma Q, Ebina W, Ptaszek LM, et al. Modified mRNA directs the fate of heart progenitor cells and induces vascular regeneration after myocardial infarction. *Nat Biotechnol*. 2013;31(10):898-907.

20. Samadi B, Farzanegi P, Madani Z. Cardiac Rehabilitation Program and Vitamin D Supplement on NO, ET1, VEGF, Anxiety, and Depression Levels in Cardiac Patients after Coronary Artery Bypass Grafting. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2019;28(169):52-64.

21. Ghardashi-Afousi A, Holisaz MT, Shirvani H, Pishgoo B. The effects of low-volume high-intensity interval versus moderate intensity continuous training on heart rate variability, and hemodynamic and echocardiography indices in men after coronary artery bypass grafting: A randomized clinical trial study. *ARYA Atheroscler*. 2018;14(6):260.

22. Gu JW, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair TH. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. *BMC physiol*. 2004;4(1):2.

23. Ribatti D, Conconi MT, Nussdorfer GG. Nonclassic endogenous novel regulators of angiogenesis. *Pharmacol Rev*. 2007;59(2):185-205.

24. Shapiro B, Borer KT, Fig LM, Vinik AI. Exercise-induced hyperphagia in the hamster is associated with elevated plasma somatostatin-like immunoreactivity. *Regul Pept*. 1987;18(2):85-92.

25. Czarkowska-Paczek B, Bartłomiejczyk I, Przybylski J. The serum levels of growth factors: PDGF, TGF-BETA. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(2):189-97.

26. Tsai MS, Kuo ML, Chang CC, Wu YT. The effects of exercise training on levels of vascular endothelial growth factor in tumor-bearing mice. *Cancer Biomarkers*. 2013;13(5):307-13.

27. Mirdar S, Jarrahi M, Hedayati M, Hajizade A, Hamidian G. Effect of swimming during pregnancy on vascular endothelial growth factor level of neonatal rat kidney tissue. *J Gorgan Univ Med Sci*. 2014;16(4).

28. Krause M, Rodrigues-Krause J, O'Hagan C, Medlow P, Davison G, Susta D, et al. The effects of aerobic exercise training at two different intensities in obesity and type 2 diabetes: implications for oxidative stress, low-grade inflammation and nitric oxide production. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(2):251-60.

29. Radovanović D, Stankovic N, Ponorac N, Nurkic M, Bratic M. Oxidative stress in young judokas: Effects of four week pre-competition training period. *Archives Budo*. 2012.

30. Egginton S, Zhou AL, Brown M, Hudlicka O. Unorthodox angiogenesis in skeletal muscle. *Cardiovasc Res*. 2001;49(3):634-46.

31. Cunningham K, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis *Lab Invest*. 2005;85:9-23.

32. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther*. 2004;102(1):87-96.

33. Harrison D, Widder J, Grumbach I, Chen W, Weber M, Searles C. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med*. 2006;259(4):351-63.

34. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ Res*. 2000;87(3):179-83.

35. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1547-59.