علوم زیستی ورزشی _ زمستان ۱۳۹۴
دورهٔ۷، شمارهٔ ۴ ، ص : ۵۱۹ – ۵۴۰
تاریخ دریافت : ۲۲ / ۱۲ / ۹۱
تاریخ پذیرش : ۰۵ / ۰۵ / ۹۲

تأثیر فعالیت متناوب با شدت بالا در شرایط هایپوکسی نورموباریک و نورموکسی بر پاسخ فاکتور رشد اِندوتلیال عروقی سرم در مردان غیرفعال

علی اصغر رواسی[۱]- یعقوب مهری الوار [۲*] – سجاد احمدی زاد[۳] – سجاد حسنوند[۴]
۱.استاد دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران ۲و۴. کارشناس ارشد فیزیولوژی و تغذیهٔ ورزشی دانشگاه تهران، تهران، ایران ۳. عضو هیأت علمی فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی وعلوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران،ایران

چکیده

هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر فعالیت متناوب با شدت بالا (HIE) در شرایط هایپوکسی و نورموکسی بر پاسخ VEGF سرم مردان غیرفعال است. به این منظور ۹ مرد جوان غیرفعال (سن ۵±۲۴/۵۰ سال، قد ۴/۶±۱۷۴/۲۲ سانتی‌متر، وزن ۴/۵±۷۰/۷۵ کیلوگرم و حداکثر بازده کاری (Wmax) در شرایط هایپوکسی ۲۹/۰۴±۱۸۵ و در شرایط نورموکسی ۳۱/۸±۲۰۰/۰) به‌عنوان آزمودنی انتخاب شدند. آزمودنی‌ها، پروتکل فعالیت متناوب با شدت بالا را در شرایط هایپوکسی نورموباریک (۱۵/۳ تا ۱۵/۵درصد اکسیژن تقریباً برابر ارتفاع ۲۵۰۰ متر) و همین پروتکل را در شرایط نورموکسی در دو هفتهٔ مجزا اجرا کردند. نمونه‌های خونی قبل، بلافاصله و ۲ ساعت پس از فعالیت گرفته شد. نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر نشان داد که بین شرایط محیطی مختلف (هایپوکسی و نورموکسی)، در میزان اثرگذاری بر سطوح VEGF سرمی مردان غیرفعال اختلاف معنادار وجود ندارد (P=۰/۴۵۲). مداخلات تمرینی و مطالعات بسیاری برای مشخص شدن مویرگ‌زایی در بدن نیاز است؛ اگرچه سطوح بالای VEGF پس از فعالیت متناوب با شدت بالا ممکن است به افزایش آنژیوژنز و مویرگ‌زایی منجر شود. به هر حال برای مشخص شدن محرک‌ها و سازوکارهایی که برای رشد عروق جدید در تمرینات با شدت بالا گزارش شده، به تحقیقات بیشتری نیاز است.

واژه‌های کلیدی

آنژیوژنز، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، فعالیت تناوبی با شدت بالا، هیپوکسی.

---

* نویسندهٔ مسئول : تلفن : ۰۹۱۸۷۶۹۸۲۷۵ Email : yaghoob.alvar@ut.ac.ir

مقدمه

پیدایش و تکوین عروق جدید، قابلیتی برای تنظیم پاسخ‌های فیزیولوژیک از طریق افزایش جریان خون محیطی و فراهمی اکسیژن است (۳۹). در حین اجرای فعالیت بدنی، جریان خون عضلات اسکلتی ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می‌یابد (۲۱). حمل این مقدار خون به عضلات اسکلتی، مستلزم رخداد دو فرایند آنژیوژنز[1] و آرتریوژنز[2] است (۳۹). آنژیوژنز به معنای افزایش چگالی مویرگی عضلهٔ اسکلتی و قلبی، و آرتریوژنز به معنای بزرگ شدگی آرتریول ها هم از لحاظ قطر و هم از لحاظ ضخامت جداره است (۳). محرک‌های مختلفی در حین فعالیت‌های ورزشی، آنژیوژنز و آرتریوژنز را موجب می‌شوند که از مهم‌ترین آنها می‌توان به هایپوکسی، نیروهای همودینامیکی، کشش و انقباض عضلانی اشاره کرد (۳). عقیده بر آن است که آنژیوژنز به‌وسیلهٔ فاکتورهای مختلف و فعالیت‌های آنژیوگرافی از طریق فاکتورهای تحریک‌کننده و مهارکننده تنظیم می‌شوند (۱۳). آنژیوژنز به دو روش جوانه زدن و دونیمه شدن رگ تکامل‌یافته صورت می‌گیرد. جوانه زدن به شاخه‌دار شدن و بیرون‌زدگی مویرگ جدید از مویرگ‌های قبلی اشاره دارد، درحالی‌که دونیمه شدن رگ تکامل‌یافته به شکاف مویرگ از داخل (تقسیم طولی مویرگ) و تبدیل یک مویرگ به دو مویرگ اشاره دارد. تکثیر، تمایز و مهاجرت سلول‌های اِندوتلیال مویرگی (در هر دو روش) لازمهٔ تشکیل عروق جدیدند (۵۸). فاکتورهای آنژیوژنیکی عمده‌ای شناسایی شده‌اند که از بین آنها، فاکتور رشد اِندوتلیال عروقی (VEGF)[3] قوی‌ترین میتوژن مخصوص سلول‌های اِندوتلیال شناخته شده است (۱۸). مهم‌ترین فاکتور درگیر در فرایند آنژیوژنز،VEGF است. این فاکتور یک گلیکوپروتئین ۳۵ تا ۴۵ کیلودالتونی با ایزوفرم‌های مختلف است که در پاسخ به محرک‌هایی مانند هایپوکسی[4] و شیر استرس[5] (۸) نیروی همودینامیکی ناشی از اصطکاک بین جریان خون و دیوارهٔ عروقی از سلول‌های اِندوتلیال ترشح می‌شود و از طریق اتصال به گیرندهٔ VEGF R-2[6] واقع در سلول‌های اِندوتلیال، پیام‌دهی خود را انجام می‌دهد (۲۴،۷) و اغلب در عضلات اسکلتی به‌خصوص هنگام فعالیت عضله مشاهده می‌شود (۱). عوامل دیگری نیز در این فرایند درگیرند. هنگام فعالیت ورزشی به‌دنبال افزایش در قطر عروق، جریان خون به عضلات افزایش می‌یابد. VEGF موجب تغییراتی

1. Angiogenesis
2. Arteriogenosis
3. Vascular endothelial growth factor
4. Hypoxia
5. Shear Stress
6.VEGF Receptor

در ماتریکس خارج‌سلولی و تکثیر سلول‌های اِندوتلیال می‌شود (۶). در واقع VEGF از طریق تنظیم افزایشی مؤلفه‌های آنتی‌آپوپتوتیک، سنتز DNA، تخریب غشای پایه و فسفریله کردن اجزای چسبندهٔ اِندوتلیال بین‌سلولی و اتصالات محکم، به‌ترتیب زمینهٔ بقا، تکثیر، مهاجرت و نفوذپذیری سلول اِندوتلیال عروقی را فراهم می‌سازد و در نهایت موجب تشکیل عروق جدید می‌شود (۵۸).

آنژیوژنز، نوعی سازگاری حیاتی با تمرینات ورزشی است، که این‌گونه فعالیت‌ها موجب کاهش فشار اکسیژن داخل‌سلولی و تحریک این فرایند می‌شود. عاملی که موجب تحریک این پدیده به‌وسیلهٔ تمرینات ورزشی می‌شود، کاهش فشار سهمی اکسیژن است (۶،۲). کاهش فشار اکسیژن (هایپوکسی)، موجب تولید محرک وابسته به هایپوکسی[1] می‌شود که این عامل نیز VEGF را تحریک می‌کند و تأثیر اصلی آن افزایش این فاکتور است. کاهش فشار سهمی اکسیژن، موجب تحریک سلول‌های اِندوتلیال و در ادامه تکثیر، تقسیم و تشکیل لوله می‌شود؛ زمانی‌که فشار سهمی اکسیژن متوسط تا معمولی یا بالاست، کاهش مقدار بیان VEGF و کاهش فعالیت سلول اِندوتلیال رخ می‌دهد (۴۴). در حضور هایپوکسی، افزایش مشخصی در فاکتور نسخه‌برداری، فاکتور وابسته به هایپوکسی (mRNA و پروتئینی) که تحریکات نسخه‌برداری مربوط به ژن VEGF را نشان می‌دهد، وجود دارد (۴۴). نقش اولیهٔ هایپوکسی در آنژیوژنز به عضلات فعالی که فشار سهمی O2 در آنها ممکن است پایین باشد، بر می‌گردد. این عامل در فرایند آرتریوژنز - که آندوتلیوم درگیر در عروق آرتریول با فشار سهمی اکسیژن خون بالا تأمین می‌شود- درگیر نمی‌شود. اهمیت هایپوکسی به‌عنوان یک عامل مشهود برای شروع آنژیوژنز در عضلات فعال در حین تمرین ورزشی مستند و مستحکم است (۴۴،۳۹،۲۰).

نتایج تحقیقات در زمینهٔ بررسی تأثیر ورزش روی VEGF متناقض است؛ چنانکه کرانبرگ و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که به‌دنبال فعالیت ورزشی حاد، مقدار VEGF سرم افزایش می‌یابد (۵۱). در همین زمینه، سوهر[2] و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که ۹۰ دقیقه فعالیت دوچرخه‌سواری در دوچرخه‌سواران حرفه‌ای (۱۰ دقیقه با ۵۰ درصد VO_2max، ۱۰ تناوب ۳ دقیقه‌ای با ۸۰ تا ۸۵ درصد VO_2max و ۵ دقیقه سرد کردن با ۵۰ تا ۶۵ درصد VO_2max در طی دو مرحله) تأثیر معناداری بر سطوح سرمی VEGF بلافاصله، نیم، یک و چهار ساعت بعد از پروتکل فعالیت ورزشی نداشت (۴۶).

1. Hypoxia-Inducible Factor
2. Suher

پاتریک وال و همکاران (۲۰۱۰) تأثیر اسید پایهٔ سلولی و شدت‌های مختلف تمرینی (HIE[1]و HVT[2]) را بر پاسخ VEGF و BGFG[3] بررسی کردند (۵۴). با توجه به اینکه افزایش چگالی مویرگی در عضلات اسکلتی و همین طور بافت عضلهٔ قلب، از مقدمات مهم توسعهٔ توان هوازی و پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها به‌شمار می‌رود، شناخت صحیح فعالیت‌های ورزشی که به بهترین شکل ممکن، موجب بروز پدیدهٔ آنژیوژنز می‌شوند، اهمیت بسزایی دارد. آنژیوژنز به‌وسیلهٔ عامل‌های مختلفی از جمله فاکتور رشد اِندوتلیال عروقی (VEGF) صورت می‌گیرد. افزایش چگالی مویرگی از طریق افزایش سطح انتشار، افزایش زمان تبادل بین خون و بافت و کاهش مسافت انتشار اکسیژن، موجب افزایش اختلاف اکسیژن خون سرخرگی–سیاهرگی، متعاقباً افزایش VO2max و به تعویق افتادن خستگی و تداوم اجرای ورزشی با شدت بالاتر می‌شود (۴۱،۱۵). ازاین‌رو شناخت روش‌های تمرینی مناسب و محیط‌های فعالیتی بهتر برای تحریک هرچه بیشتر فرایندهای آنژیوگرافی، برای ورزشکاران اهمیت بسیاری دارد. نتایج این تحقیق می‌تواند ابعاد درمانی جدیدی را برای بیماران ورم نخاعی و مغزی، بیماری‌های عروق کرونری و همچنین بیماری‌هایی که بر اثر انسداد رگ‌ها در نتیجهٔ لخته‌های خون به‌وجود می‌آید، فراهم آورد. به‌طور خلاصه بیشتر تحقیقات انجام‌گرفته در این زمینه بیشتر روی ورزشکاران یا افراد دارای بیماری‌های ارتفاع و در شرایط هایپوکسی طولانی‌مدت صورت پذیرفته است. در این تحقیق فعالیت ورزشی با شدت بالا در شرایط هایپوکسی و نورموکسی و تأثیر آن بر پاسخ فاکتورهای درگیر در آنژیوژنز در افراد معمولی بررسی شد.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی و با هدف تأثیر فعالیت متناوب با شدت بالا (HIE) در شرایط هایپوکسی نورموبارک و نورموکسی بر پاسخ متغیرهای هماتولوژی مردان غیرفعال انجام گرفت. جامعهٔ آماری پژوهش، کلیهٔ دانشجویان دانشگاه تهران بود. گزینش آزمودنی‌ها به‌صورت داوطلبانه و در دسترس بود. از بین آنها ۹ نفر از دانشجویان غیرفعال سالم (در یک سال گذشته در هیچ برنامهٔ ورزشی منظمی شرکت نکرده بودند)، برای شرکت در فعالیت بدنی در شرایط خاص دعوت به‌عمل آمد. ابتدا به

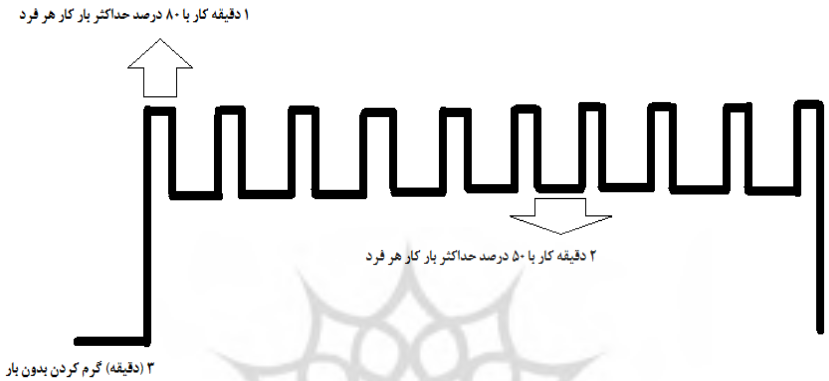
1 . High Interval Intensity Training
2 . High Volume Training
3 . Basic fibroblast growth factor

دانشجویان اطلاعاتی دربارهٔ چگونگی اجرای پژوهش و نحوهٔ انجام مراحل آن داده شد. سپس یک پرسشنامه دربارهٔ سطح سلامتی و میزان فعالیت بین آنها توزیع شد، پس از معلوم شدن صحت سلامت آنها، رضایت‌نامهٔ شرکت در آزمون از آنها گرفته شد. حداکثر بازده کاری[1] به‌وسیلهٔ دوچرخهٔ کارسنج مونارک[2] (ساخت سوئد) و برای اعمال شرایط هایپوکسی از چادر مخصوص هایپوکسی ساخت استرالیا استفاده شد. اکسیژن درون آن برابر ۱۵/۳ تا ۱۵/۵ درصد تنظیم شد که معادل ۲۵۰۰ متر ارتفاع شبیه‌سازی شده بود. ۲ سی‌سی خون در زمان‌های مختلف (قبل، بلافاصله و دو ساعت پس از اجرای فعالیت با شدت بالا) از ورید بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد. پیش از شروع پژوهش برای به‌دست آوردن حداکثر بازده کاری (Wmax) هر آزمودنی در دو شرایط هایپوکسی و نورموکسی، از دوچرخهٔ کارسنج مونارک ساخت سوئد استفاده شد. برای به‌دست آوردن حداکثر بازده کاری (W_{max})، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا ۵ دقیقه (به‌منظور گرم کردن) روی دوچرخهٔ کارسنج رکاب بزنند، سپس ۷۵ وات بار کار اضافه شد و در ادامه به‌ازای هر دو دقیقه ۳۰ وات، بار کار اضافه شد. این روند ادامه داشت تا هنگامی‌که آزمودنی نتوانست تعداد پدال را در ۷۰ تکرار بر دقیقه حفظ کند. بیشترین بار کاری را که توانستند به مدت دو دقیقه طی آزمون حفظ کنند، W_{max} نامیده شد که از آن به‌منظور محاسبهٔ بار کار نسبی برای اجرای پروتکل تمرینی استفاده شد (شکل۱)(۳۱). حداکثر بازده کاری هر فرد در هر دو شرایط (هایپوکسی نورموباریک و نورموکسی) به‌صورت جداگانه تعیین شد.

شکل ۱. پروتکل تعیین حداکثر بار کاری هر فرد

1 . Maximum Workload
2 . Monark

پس از یک هفته استراحت برای از بین بردن تأثیر آزمون تعیین Wmax، پروتکل تمرینی در شرایط هایپوکسی (اکسیژن درون آن برابر ۱۵/۳ تا ۱۵/۵ درصد برابر با ۲۵۰۰ متر ارتفاع) و نورموکسی (شرایط طبیعی)، شامل ۱۰ تکرار ۱ دقیقه‌ای با شدت ۸۰ درصد Wmax که بین هر کدام از این تکرارها برای بازگشت به حالت اولیه، ۲ دقیقه با شدت فعالیت ۵۰ درصد Wmax بود، انجام گرفت (شکل۲) (۳۱) (زمان کل فعالیت ورزشی ۳۰ دقیقه).



شکل ۲. پروتکل تمرینی هر فرد

برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. کلیهٔ عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۱۸ انجام گرفت و سطح معناداری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج و یافته‌های پژوهش

میانگین و انحراف معیار مشخصات آزمودنی‌های پژوهش (سن، قد، وزن، شاخص تودهٔ بدن و درصد چربی) در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. مشخصات آزمودنی‌ها

ویژگی	مقادیر اندازه‌گیری‌شده
سن (yr)	۲۴/۶۶±۰/۵۰
وزن (kg)	۷۲/۹۶±۴/۹۹
قد (cm)	۱۷۴/۸۰±۵/۳۵
شاخص تودهٔ بدن (kg/m^2)	۲۴/۳۲±۲/۴۰
درصد چربی	۱۹/۷۴±۵/۰۲

جدول ۲. نتایج آمار تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر، برای متغیر (VEGF) در شرایط مختلف محیطی

	گروه	وضعیت پایه	بلافاصله پس از فعالیت شدید	۲ ساعت پس از فعالیت شدید	مقایسهٔ درون‌جلسه‌ای
VEGF (pg/ml)	جلسهٔ هایپوکسی	۲۱۰/۴۴±۸۹/۳۴	*۲۹۱/۷۸±۸۸/۷۲	۲۲۱/۵۵±۶۶/۰۹	F=۴/۰۴ *P=۰/۰۴۷ df=۲
	جلسهٔ نورموکسی	۲۲۲/۱۱±۹۶/۴۶	۲۵۴/۶۷±۹۰/۰۴	۲۱۱/۳۳±۵۹/۷۵	F=۲/۰۱ P=۰/۱۶۶ df=۲
مقایسهٔ بین شرایط	اثر زمان	P=۰/۰۰۷	df= ۲	F=۵/۸۴۷	
	تعامل زمان و شرایط	P=۰/۴۵۲	df=۲	F=۰/۸۱۳	

★ **اختلاف معنادار**

با توجه به نتایج جدول، ارزش P محاسبه‌شده، بیشتر از ۰/۰۵ است (P > ۰/۰۵)، این بدان معناست که تغییرات در اختلاف مقادیر سرمی VEGF در شرایط هایپوکسی نسبت با شرایط نورموکسی، افزایش غیرمعناداری داشت. آنالیز آماری داده‌ها (جدول ۲) نشان داد که بین سطوح سرمی VEGF در مراحل قبل، بلافاصله و دو ساعت پس از اجرای فعالیت متناوب با شدت بالا در شرایط هایپوکسی، اختلاف معناداری وجود دارد (P=۰/۰۴۷). نتیجهٔ آزمون آماری LSD نشان داد که اختلاف معناداری بین مراحل قبل از اجرا و بلافاصله پس از یک جلسه فعالیت متناوب با شدت بالا در شرایط هایپوکسی وجود دارد (P=۰/۰۰۵) و بین مراحل قبل از اجرا و ۲ ساعت بعد از اجرا (P=۰/۷۲۹) و همچنین بین مراحل بلافاصله بعد از اجرا و دو ساعت بعد از یک جلسه فعالیت متناوب با شدت بالا در شرایط هایپوکسی (P=۰/۱۰۵)، اختلاف معناداری وجود ندارد.

جدول ۳. آزمون تعقیبی LSD، برای تعیین محل اختلاف

زمان خون‌گیری	وضعیت پایه	بلافاصله پس از فعالیت شدید	۲ ساعت پس از فعالیت شدید
وضعیت پایه	-	۰/۰۰۵*	۰/۷۲۹
بلافاصله بعد از فعالیت شدید	۰/۰۰۵*	-	۰/۱۰۵
۲ ساعت بعد از فعالیت شدید	۰/۷۲۹	۰/۱۰۵	-

بحث و نتیجه‌گیری

پیش از پرداختن به موضوع بحث و بررسی، باید خاطرنشان کرد در زمینهٔ تأثیر فعالیت بدنی با شدت بالا در شرایط محیطی مختلف (هایپوکسی نورموباریک و نورموکسی) بر فاکتورهای درگیر در آنژیوژنز (VEGF) پژوهش‌های اندکی صورت گرفته است، به‌گونه‌ای که تاکنون در داخل کشور پژوهشی در این زمینه صورت نگرفته است، ازاین‌رو از این نظر می‌توان این پژوهش را پژوهش جدیدی تلقی کرد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مقادیر سرمی VEGFدر اجرای یک جلسه فعالیت ورزشی متناوب با شدت بالا در شرایط هیپوکسی، افزایش معنادار (۰/۰۴۷) و یک جلسه فعالیت ورزشی متناوب با شدت بالا در شرایط نورموکسی، افزایش غیرمعناداری (۰/۱۶۷) را نشان داد. با وجود نبود اختلاف معنادار بین دو شرایط محیطی مختلف (هایپوکسی و نورموکسی) مورد استفاده در این تحقیق، افزایش ۳۸ و ۱۴ درصدی سطح سرمی VEGF، به‌ترتیب بلافاصله پس از اجرای یک وهله فعالیت متناوب با شدت بالا (HIE) در شرایط هایپوکسی و یک وهله فعالیت متناوب با شدت بالا (HIE) در شرایط نورموکسی، درخور توجه است. در ضمن دو ساعت پس از فعالیت میزان VEGF در هر دو شرایط کاهش داشت، ولی به سطوح اولیه قبل از فعالیت نرسید. به‌منظور تحلیل اختلاف میانگین مشاهده‌شده در سطوح VEGF سرمی در این دو شرایط محیطی، بعد از اشاره به چند تحقیق مرتبط می‌توان به موارد احتمالی زیر اشاره کرد.

نتایج تحقیق حاضر با نتایج ویو و همکاران (۲۰۰۹)، شن و همکاران (۲۰۰۹)، گاون[1] و همکاران (۲۰۰۴)، نمت[2] و همکاران (۲۰۰۲)، هلستن[3] و همکاران (۲۰۰۸) و همچنین رولمن[4] و همکاران (۲۰۰۷) موافق و همسوست. گاون و همکاران در تحقیق خود پاسخ فاکتورهای رشدی آنژیوژنز (VEGF و گیرنده‌های آن KDR و FLT-1) به یک جلسه فعالیت را ارزیابی کردند. پروتکل تمرینی شامل یک ساعت رکاب زدن روی دوچرخه با شدت ۵۰٪VO_2max بود. نتایج نشان داد که یک جلسه فعالیت موجب افزایش ژن VEGF در دو و چهار ساعت بعد از ورزش شد (۹). نمت و همکاران در پژوهش خود فرض کردند، فعالیت مختصر یک گروه عضلانی کوچک، به تغییرات موضعی، به‌جای تغییرات سیستمیکی، در فاکتورهای درگیر در آنژیوژنز منجر می‌شود. آزمودنی‌های جوان، فلکشن یکطرفهٔ مچ در

1 .Gavin
2 .Nemet
3 .Hellsten
4.Rullman

دست غیربرتر را انجام دادند. براساس نتایج تحقیق، VEGF در هر دو بازو به‌طور معناداری افزایش یافت (۳۲). هلستن و همکاران به بررسی تأثیر ۹۰ دقیقه تمرین اکستنشن زانو، بر روی پروتئین VEGF بین‌بافتی، ژن VEGF و MMP-2 جوانان سالم پرداختند. نتایج نشان داد که پروتئین VEGF بین‌بافتی افزایش یافت، اما میزان ژن MMP-2 و VEGF بدون تغییر باقی ماند (۱۴). رولمن و همکاران در تحقیقی، اثر یک جلسه فعالیت استقامتی بر روی VEGF -A، MMP-9 و MMP-2 عضلات اسکلتی افراد را بررسی کردند. نمونه‌های خونی قبل، حین فعالیت و دو ساعت پس از فعالیت، از سرخرگ و سیاهرگ رانی به‌دست آمد. نتایج نشان داد که ژن VEGF بلافاصله و ۱۲۰ دقیقه پس از فعالیت به‌ترتیب دو و شش برابر افزایش یافت (۴۲). این نتایج با یافته‌های سوهر و همکاران (۲۰۰۷) (۴۶)، ثورل و همکاران (۲۰۰۹) (۵۰)، لیک و همکاران (۲۰۰۹)(۲۴)، وود و همکاران (۲۰۰۹)(۵۶)، داویس و همکاران (۲۰۰۲)(۵) و همچنین هیسکوک[1] و همکاران (۲۰۰۳) مخالف است (۱۶). می‌توان گفت که احتمالاً دلیل مخالفت این یافته با نتیجهٔ تحقیق داویس و همکاران، مربوط به نوع آزمودنی‌ها، تعداد کم آزمودنی‌ها، نوع پروتکل تمرینی و اندازه‌گیری VEGF پلاسمایی به‌جای VEGF سرمی باشد. در تحقیق داویس و همکاران از شش دوچرخه‌سوار تمرین‌کرده به‌عنوان آزمودنی استفاده شده بود، درحالی‌که آزمودنی‌های تحقیق حاضر افراد غیرفعال بودند (۵). هیسکوک و همکاران، بالانس سرخرگی ـ وریدی VEGF در هفت مرد فعال را در پاسخ به یک جلسه فعالیت مقاومتی (اکستنشن زانویی) طولانی‌مدت بررسی کردند. خون‌گیری قبل، در طی و بعد از فعالیت، از هر دو پا به‌عمل آمد. نتایج نشان داد که پروتئین VEGF سرخرگی– وریدی کاهش یافت (۱۶). تعداد کمتر آزمودنی‌ها و تفاوت در نوع و شدت پروتکل ورزشی مورد استفاده و از همه مهم‌تر تجزیه‌وتحلیل VEGF که در تحقیق حاضر از سرم استفاده شده است، می‌تواند از دلایل احتمالی تفاوت نتایج تحقیق هیسکوک با یافتهٔ پژوهش حاضر باشد. سوهر و همکاران (۴۶) که تأثیر لرزش کوتاه‌مدت و هایپوکسی در طی تمرین با شدت بالا (HIT) را بر سطوح تنظیم‌کننده‌های آنژیوژنز بررسی و افزایش غیرمعنادار

VEGF سرم را مشاهده کردند که ممکن است تحت عامل نوع آزمودنی‌ها و زمان اجرای آزمون نیز باشد. زمان اجرای فعالیت در این تحقیق بالا (۹۰ دقیقه) بود. زمان فعالیت بسیار شدید، وقت کافی برای باند شدن VEGF به سایر گیرنده‌های آن یعنی VEGF -2 را افزایش می‌دهد و این عامل خود می‌تواند یکی از دلایل کاهش VEGF پس از فعالیت ورزشی باشد.

1 . Hiscock

در تحقیق حاضر، فعالیت با شدت بالا در شرایط هایپوکسی و نورموکسی بود و با توجه به اینکه در چنین پروتکل‌هایی به‌دلیل افزایش پلکانی شدت فعالیت، آزمودنی علاوه‌بر کسر شدید اکسیژن به‌صورت فیزیولوژیکی در شرایط کمبود اکسیژن در شرایط هایپوکسی نیز قرار گرفته بود، تجمع متابولیک‌هایی چون اسیدلاکتیک و آدنوزین افزایش می‌یابد. آدنوزین از طریق فعال‌سازی گیرندهٔ A_2 موجب افزایش غلظت cAMP و متعاقب آن افزایش سطوح mRNA VEGF می‌شود. همچنین گزارش شده است که آدنوزین نقش مستقیم در آزادسازی VEGF سلولی دارد (۱۷) و با وجود هایپوکسی اعمال‌شده در تحقیق حاضر، همان‌طورکه گفته شد، در شرایط هایپوکسی که غلظت HIF-1 افزایش می‌یابد، نقش کلیدی در افزایش بیان VEGF بازی می‌کند. پس می‌توان نتیجه گرفت که هایپوکسی یکی از عوامل اصلی افزایش VEGF بلافاصله بعد از فعالیت پژوهش حاضر است که در سایر تحقیقات از این نوع شرایط محیطی استفاده نشده است و شاید دلیل اختلاف با نتایج سایر تحقیقات همین موضوع عنوان شده باشد.

والتر و همکاران (۲۰۰۱) در تحقیقی روی کوهنوردان، سطح VEGF را در ۱۴ کوهنورد در ارتفاع پایین ۴۹۰ متر و ۲۴ ساعت بعد که به ارتفاع بالا رسیدند، ۴۵۵۹ متر اندازه‌گیری کردند (۵۵). در ارتفاع بالا VEGF در خون سرخرگی و مخلوط سیاهرگی افزایش یافته بود. درحالی‌که در ارتفاع پایین سطح VEGF سرخرگی و سیاهرگی نسبت به خون سرخرگی در ارتفاع بالا پایین‌تر بود. غلظت VEGF رگ‌های ششی در ارتفاع بالا پایین‌تر بود. غلظت VEGF رگ‌های ششی در ارتفاع پایین بدون تغییر مانده بود. سطح VEGF در ۹ کوهنورد که نشانه‌های بیماری حاد کوهنوردی را داشتند، با دیگر آزمودنی‌ها که نشانه‌های این بیماری را نداشتند مشابه بود. نتایج نشان داد که غلظت VEGF نمی‌تواند تحت تأثیر بیماری‌های کوه قرار گیرد (۵۵).

لاندبی و همکاران (۲۰۰۴) تحقیقی به‌منظور بررسی مجاورت طولانی‌مدت با ارتفاع بر روی دانسیتهٔ مویرگی و VEGF انجام دادند. بدین منظور سطح VEGF و دانسیتهٔ مویرگی را به‌وسیلهٔ بافت‌برداری از عضلهٔ پهن جانبی در دو گروه از افراد، گروه سطح دریا هشت نفر و گروه مقیم ارتفاع بالاتر از ۴۱۰۰ متر هفت نفر، دو و هشت هفته پس از مجاورت با ارتفاع ۴۱۰۰ متر، VEGF را در بومیان سرخ‌پوست آیمارا اندازه‌گیری کردند. نتایج نشان داد که مجاورت با هایپوکسی طولانی‌مدت برای گروه سطح دریا موجب افزایش VEGF نشده بود و مقدار آن در هر دو گروه مشابه بود. در گروه مقیم سطح دریا کل جرم بدن و سطح تارهای عضلانی و مویرگی بدون تغییر در طی دورهٔ سازگاری باقی مانده بود. نسبت مویرگ‌ها به

نسبت تارهای عضلانی در گروه مقیم ارتفاع بالا نسبت به گروه سطح دریا پایین‌تر بود. این نتایج نشان می‌دهد که عضلات انسان و دانسیتهٔ مویرگی به‌طور معناداری پس از هشت هفته مجاورت با ارتفاع بالا تغییر چندانی نکرد (۲۶).

از جمله مهم‌ترین متغیری که باید در مورد آن بحث کرد نوع شرایط محیطی است. نشان داده شده است که در شرایط ایسکمی و هایپوکسی، افزایش چشمگیری در عامل قابل القای هایپوکسی (HIF-1) رخ می‌دهد (۳۶). فعال‌سازی HIF-1 سازگاری‌های عملکردی (بیان ژنی اریتروپوئیتین، بیان ژنی VEGF، بیان ژنی آنزیم‌های گلیکولیتیک و غیره...) را آغاز می‌کند که این عوامل می‌توانند تأثیرات منفی قرارگیری در معرض هایپوکسی را کاهش دهند (۳۳).

عامل رشدی قابل القای هایپوکسی، بعد از ترشح می‌تواند عناصر واکنش‌دهنده به هایپوکسی (HRE) را که روی ژن‌های هدف در هسته قرار گرفته‌اند، شناسایی کند (۲۶). واکنش بین HIF-1 و HRE سرانجام رونویسی ژن‌های هدف (ژن مربوط به VEGF) را آغاز می‌کند. به‌طور کلی هایپوکسی از طریق تنظیم افزایشی VEGF یکی از مهم‌ترین و قوی‌ترین محرک‌هایی است که آنژیوژنز عضلهٔ اسکلتی را موجب می‌شود (۴۹). ویو و همکاران نشان دادند که هنگام اجرای فعالیت ورزشی، بیان پروتئین VEGF در بافت دچار انفارکتوس و عضلهٔ اسکلتی در حالتی که جریان خون مسدود شده است، افزایش می‌یابد (۵۸).

در این تحقیق چون آزمودنی‌های هر دو شرایط هایپوکسی و نورموکسی یکسان بودند (همگنی در هر دو شرایط صورت گرفته است)، می‌توان تأثیر هایپوکسی را بر میزان بازده کاری هر گروه مشخص کرد و با توجه با داده‌های مربوط به هر دو گروه برای میانگین حداکثر بازده خروجی که در شرایط هایپوکسی ۱۸۵ و در شرایط نورموکسی ۲۰۰ وات بوده است و با در نظر گرفتن محدودیت‌های تحقیق می‌توان گفت که شرایط محیطی در حداکثر بازده خروجی نیز تأثیر داشته است. از طرفی این خود می‌تواند دلیلی بر افزایش بیشتر متغیر وابستهٔ تحقیق در شرایط هایپوکسی به نسبت شرایط نورموکسی باشد، زیرا همان‌طورکه گفته شد، اعتقاد بر این است که در شرایط هایپوکسی که غلظت HIF-1 افزایش می‌یابد و نقش کلیدی در افزایش بیان VEGF دارد، عاملی اصلی در به‌دست آوردن نتایج تحقیق حاضر باشد.

در تحقیق حاضر در هر دو شرایط محیطی پروتکل فعالیتی، از نوع فعالیت با شدت بالا بود؛ و این نوع فعالیت‌ها موجب افزایش کلی در جریان خون عضلهٔ اسکلتی می‌شود که افزایش نیروهای کششی و

استرس برشی را در پی دارد. این دلایل در مورد شدت تمرین می‌توانند دلیلی بر افزایش میانگین متغیر تحقیق ما بدون در نظر گرفتن شرایط هایپوکسی باشد. در کل فشارهای مکانیکی ممکن است نقش تعیین‌کننده‌ای در آنژیوژنز به‌وسیلهٔ افزایش تولید VEGF داشته باشند.

ورزشکاران با تمرین بالا پیوسته در معرض این شرایط هایپوکسی موضعی به‌دلیل برنامهٔ تمرینی‌شان قرار می‌گیرند. این اطلاعات می‌تواند به فرضی منجر شود که تمرین منظم ورزشکاران با تمرین بالا ممکن است موجب ظرفیت بیشتر VEGF که در سلول‌های اِندوتلیال، سلول‌های پارانشیمال یا حتی در ECM[1] به‌وسیلهٔ پلی‌ساکارید سولفات پروتئوگلیکان در بافت‌های ورزشکاران که مورد استرس قرار گرفته‌اند، باشد. یک جلسه تمرین با شدت بالا و نیز در مطالعهٔ حاضر، منابع VEGF می‌توانند وارد گردش خون شوند. با احتمال بیشتری می‌توان گفت که این آزادسازی VEGF بیشتر در ورزشکاران با تمرین بالا ممکن است نتیجه‌ای از ناحیهٔ سطح مقطع بیشتر مویرگ‌ها در این بافت عضلهٔ اسکلتی باشد (۳۹). این مسئله ممکن است به تولید انواع سلول تولیدکنندهٔ VEGF (ECs، سلول‌های پارانشیمال) که می‌توانند خیلی سریع مولکول‌های VEGF را آزاد کنند، منجر شود. به هر حال بحث مداومی در مورد سازوکارهای زیر وجود دارد. بررسی تحقیقات نتایج متناقضی را در مورد پاسخ VEGF سرمی به یک وهله فعالیت ورزشی نشان می‌دهند و این تناقض در مراحل زمانی مختلف بعد از فعالیت نیز وجود دارد (۱۲). از طرف دیگر، نشان داده شده که تأمین اکسیژن غیرکافی در بافت عضلهٔ اسکلتی در طی فعالیت ورزشی، به بالا رفتن سطوح VEGF mRNA یا پروتئین در بافت‌های عضلانی تحت فشار منجر می‌شود (۴۹،۲۳،۲۰،۱۶).

این افزایش سطوح VEGF mRNA یا پروتئین می‌تواند به تشکیل عروق جدید به‌همراه غلظت شیمیایی VEGF منجر شود. در مقایسه با سلول‌های اِندوتلیال، سلول‌های پارانشیمال[2] در عروق منبع غنی از VEGF هستند، بنابراین نقش اساسی در تشکیل و غلظت VEGF دارند (۳۹).

در شرایط هایپوکسی تحریک صرفاً با FGF-2 عامل رشد برای القای رگ‌زایی در شرایط invitro در یک ماتریکس فیبرین کافی است. هایپوکسی حداقل دو مسیر انتقال سیگنال در سلول‌های تحریک‌شده با FGF-2 را فعال می‌کند: مسیر NF-kB و مسیر ERK1/2. هر دو مسیر ممکن است در اثر تحریک‌کنندگی از شرایط هایپوکسی در تشکیل توبول درگیر شوند. مطالعات متعددی نشان دادند که

1 . Extracellular Matrix
2 . Parenchymal Cells

تمام عوامل رشد آنژیوژنز مانند VEGF و FGF-2، می‌توانند به بهبود جریان خون در اندام‌های ایسکمیک و عضلهٔ قلبی منجر شوند (۶۸،۱۰) .همچنین در پژوهش کارون و همکاران (۲۰۰۱) مشاهده شد که FGF-2 موجب توبول مویرگی در شرایط هایپوکسی شد، اما در شرایط نورموکسی، این اتفاق رخ نداد (۲۲).

در اوایل بیان ژن FLT-1 اما نه FLK-1 در پاسخ به فعالیت ورزشی، نشان داده شد که ممکن است تفاوتی در نقش‌های مربوطهٔ خود داشته باشد. Flk-1 برای تمایز و واسکولوژنز سلول اِندوتلیال جنین ضروری است، درحالی‌که FLT-1 در سازمان عروق در حال توسعه حیاتی است (۲۴). هر دو بیان ژن Flk-1 و Flt-1 می‌تواند با شرایط هایپوکسی افزایش یابد، و نشان می‌دهد که هر دو گیرنده ممکن است برای رگ‌زایی امری حیاتی باشند. علاوه‌بر این، هر دو گیرنده با سیستم‌های انتقالی سیگنالی درون سلول مختلف همراه می‌شوند و کاهش میانگین فاکتور رشد عروقی در زمان‌های پس از فعالیت ورزشی در تحقیق حاضر ممکن است به‌دلیل افزایش این گیرنده‌ها باشد که در مباحث زیر نیز به بحث گذاشته شده است.

اثر کمبود اکسیژن در بیان ژن عامل رشد در MPs (ماکروفاژها) ممکن است فعال شدن فعالیت اتصالی با DNA با یک جایگاه مانند HIF-1 را درگیر کند. بر پایهٔ نتایج، پیشنهاد می‌شود که رگ‌زایی در شرایط هایپوکسی دو جزء سلولی کلیدی را درگیر می‌کند: MPs، که تولیدکنندهٔ محرک رگ‌زایی در شرایط هایپوکسی است، توسط یک سازوکار بالقوهٔ درگیرکنندهٔ محرک اکسیژن، و ECs میکرو واسکولار با کمبود اکسیژن، که پیوندهای عامل رشد عملکردی را حفظ می‌کند؛ اما در شرایط هایپوکسی خودبه‌خود تکثیر نمی‌یابد. با توجه به نتایج پژوهش‌های گذشته و یافته‌های پژوهش حاضر، می‌توان به این نتیجه رسید که افزایش فاکتورهای آنژیوگرافی بیشتر تحت تأثیر شرایط هایپوکسی نسبت به شرایط نورموکسی هستند و این تغییر شرایط محیطی بر این عوامل رگ‌زایی تأثیر می‌گذارد (۴۰).

از دیگر دلایل احتمالی افزایش بیشتر VEGF سرمی متعاقب فعالیت‌های شدید، می‌توان به ترشح اینترلوکین‌های مهمی چون اینترلوکین-۱ (IL-1)، اینترلوکین-۶ (IL-6) اینترلوکین-۱۰(IL-10) و TNF-α اشاره کرد. در این زمینه اسکولز[1] و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که پس از بروز آسیب‌های سلول عضلانی و تاندونی ناشی از فعالیت ورزشی، بین ترشح و افزایش اینترلوکین۱ بتاا (IL-β)[2]، عامل

1 . Schulze
2 . Interleukin-1 β

نکروزدهندهٔ تومور آلفا (TNF-α)[1]، اینترلوکین-۶[2] (IL-6) و فاکتور رشد اِندوتلیال عروقی، همبستگی مثبتی وجود دارد (۴۳).

افزایش IL-6 سرم به مدت و شدت فعالیت، تودهٔ عضلانی درگیر و ظرفیت استقامتی فرد بستگی دارد. در شرایط فعالیت بدنی نشان داده شده که IL-6 افزایش یافته است. پاسخ IL-6 به شدت ورزش حساس‌تر است که به‌صورت غیرمستقیم نشان‌دهندهٔ تودهٔ عضلانی درگیر در فعالیت انقباضی است (۳۶-۳۴). سطوح IL-6 در شرایط طبیعی پایین است، اما در صدمات مغزی، هایپوکسی، عفونت، بیماری‌های مشخص و فعالیت‌های بدنی افزایش می‌یابد (۵۲). در عضلهٔ اسکلتی در حال استراحت محتوای IL-6 بسیار کم است. در پاسخ به ورزش، IL-6 سرم بلافاصله پس از فعالیت شروع به افزایش می‌کند (۳۷).

شرایط هایپوکسی نیز موجب تولید IL-6 در سلول‌های اِندوتلیال می‌شود. قرار گرفتن در معرض ارتفاع، IL-6 سرم را افزایش می‌دهد. بنابراین IL-6 مانند دیگر سایتوکاین‌ها یک پروتئین حاضر و به‌وسیلهٔ تعدادی از استرس‌های فیزیولوژی و پاتولوژی برانگیخته می‌شود (۳۵). اهمیت هایپوکسی به‌عنوان یک عامل مشهود برای بیان IL-6 در عضلات فعال در حین تمرین ورزشی مستند و مستحکم است. تحقیقات در سال ۲۰۰۷ نشان داد که تمرینات شدید در شرایط هایپوکسی بر روی موش موجب افزایش IL-6 نسبت به گروه کنترل شد؛ و نیز تمرینات ۶۰ دقیقه‌ای روی دوچرخهٔ ارگومتر در شرایط هایپوکسی حاد و مزمن موجب بیان بیشتر IL-6 نسبت به سطح دریا شد (۲۶).

به‌نظر می‌رسد در این تحقیق با اعمال فعالیت شدید در شرایط هایپوکسی که شاید بتواند موجب افزایش شمار سلول‌های ایمنی شود، به‌دلیل افزایش جابه‌جایی لنفوسیت‌های سالخورده به درون خون باشد که در شرایط هورمون‌های استرس‌زای کاتکولامینی نیز است. همان‌طورکه اشاره شد، همبستگی مثبتی بین افزایش سیستم ایمنی و فاکتور اِندوتلیال رشد عروقی وجود دارد؛ با توجه به توضیحات بالا و سایر عوامل موجود، افزایش عوامل سیستم ایمنی می‌تواند عامل تغییر میانگین متغیر باشد، البته چون در شرایط هایپوکسی میزان افزایش عوامل درگیر در سیستم ایمنی بیشتر است، احتمال دارد که افزایش بیشتر فاکتور اِندوتلیال عروقی به این دلیل باشد.

آندوتلیوم نقش بسیار حیاتی در تنظیم اتساع و انقباض عروق توسط عوامل گشادکننده‌های تولیدی نیتریک اکسید (NO)، پروستاسیکلین (PGI2)، عامل هیپرپلاریزاسیون مشتق‌شده از اندوتلیوم

1 .Tumor necrosis factor-a
2 . Interleukin-6

(EDHF)] و عوامل منقبض‌کننده‌های تولیدی [اندوتلین-۱ (ET-1)، عامل فعال‌کنندهٔ پلاکت (PAF)] بازی می‌کند. فعالیت بدنی بیان عروقی eNOS هم در حیوانات و هم در انسان را افزایش می‌دهد. اهمیت این پدیده در بیماران با بیماری عروق کرونری ثابت و نارسایی قلبی مزمن تأیید شده است. چندین گزارش ارتباط دگرتنظیمی ناشی از فعالیت ورزشی بیان eNOS به‌شدت با تغییرات فرکانس و شدت نیروهای فیزیکی درون عروق، به‌خصوص استرس برشی را نشان داده است. فعالیت ورزشی ایجادشدهٔ ضربان قلب، برون‌ده قلب و استرس برشی عروق را افزایش می‌دهد که به افزایش بیان eNOS منجر می‌شود (۳۰).

افزایش تولید (ROS) ناشی از فعالیت ورزشی، سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان را تحریک می‌کند، که موجب سازگاری بیولوژیکی مطلوب در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی می‌شود. بیان ژن به در دسترس بودن اکسیژن توسط سازوکارهای مختلف، تنظیم رونویسی ژن از طریق عامل رشدی قابل القای هایپوکسی (که رونویسی ژن‌های مختلف را تنظیم می‌کند)، از جمله درگیر شدن در رگ‌زایی، بازسازی عروق، کنترل ROS، واکنش‌های وازوموتور و التهاب تنظیم می‌شود. در شرایط طبیعی، مقادیر گونه‌های اکسیژن فعال‌شده و آنتی‌اکسیدان‌ها، در وضعیت متعادل قرار دارند. زمانی‌که این تعادل در جهت افزایش گونه‌های فعال‌شده، به‌خصوص هنگام اجرای فعالیت‌های ورزشی شدید مختل شود، موجب ایجاد استرس اکسیداتیو در سلول می‌شود (۲۹). هنگام تمرینات شدید استقامتی (هوازی)، تولید گونه‌های اکسیژن فعال‌شده افزایش می‌یابد و تصور بر این است که منبع اصلی این‌گونه مواد، میتوکندری سلول‌های عضلات فعال‌شده است (۲۸). در مورد نقش رادیکال‌های آزاد در فرایند افزایش مویرگ، زاهو[1] و همکاران (۲۰۰۹) با تحقیق در سطح کشت سلولی گزارش کردند که متعاقب انفارکتوس میوکارد، افزایش مویرگ به‌طور عمده در هفتهٔ اول فعال می‌شود که از لحاظ زمانی و مکانی با افزایش ROS هماهنگ است (۶۰).

با توجه به مطالب بیان‌شده، احتمالاً از جمله دلایل افزایش VEGF سرمی متعاقب فعالیت متناوب شدید، تولید بیشتر رادیکال‌های آزاد ناشی از اجرای این فعالیت باشد. از طرف دیگر، شرایط هایپوکسی نسبت به شرایط نورموکسی عاملی بالقوه به‌منظور افزایش بیشتر رادیکال‌های آزاد است. در کل می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت شدید به‌تنهایی موجب افزایش رادیکال‌های آزاد می‌شود که این افزایش به بیشتر شدن تولید VEGF در تحقیق حاضر منجر شد. در مقایسهٔ بین دو شرایط محیطی چون

1 .Zaho

هایپوکسی نیز، در تولید بیشتر رادیکال‌های آزاد مؤثرتر است و عامل افزایش بیشتر VEGF نسبت به شرایط نورموکسی است.

در مورد عوامل تأثیرگذار بر کاهش VEGF سرمی، می‌توان به افزایش گیرنده‌های VEGF (sVEGF R-1 و sVEGF R-2) به‌دنبال فعالیت ورزشی اشاره کرد (۵۶). همچنین سوماتوستاتین[1] یکی دیگر از دلایل سرکوب VEGF سرمی در پاسخ به فعالیت ورزشی محسوب می‌شود. سوماتوستاتین هورمونی است که مانع رشد سلول و فرایند آنژیوژنز می‌شود. سوماتوستاتین دارای دو فرم فعال ۱۴ و ۲۸ است. همچنین این پروتئین پنج گیرنده دارد که در بیشتر بافت‌های بدن موجودند. یکی از این گیرنده‌ها sst2-R[2] است که روی سلول‌های اِندوتلیال نیز قرار دارد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که اتصال سوماتوستاتین به گیرندهٔ sst2-R، مانع تولید VEGF در سلول‌های اِندوتلیال می‌شود (۲۹). پس این امکان نیز وجود دارد که در این تحقیق، افزایش سوماتوستاتین در پاسخ به فعالیت تناوبی شدید، از دیگر عوامل کاهش و عدم افزایش معنادار VEGF سرمی باشد.

همچنین عنوان شده است که استرس برشی به‌طور عمده از طریق تنظیم افزایشی mRNA و پروتئین گیرنده‌های انتقال مکانیکی، یعنی اینتگرین‌های جمع‌شده در محل چسبندگی موضعی بر روی سطح آبلومینال سلول اِندوتلیال و فعال‌سازی و اتصال آنها به لیگاندهای ویژه در ماتریکس خارج‌سلولی عمل می‌کند (۱۹).

دو گیرندهٔ اینتگرینی درگیر در فرایند آنژیوژنز $\alpha_7\beta_3$ و $\alpha_7\beta_5$ هستند که در سلول‌های اِندوتلیال بیان می‌شوند (۴۵). براساس این فرضیه، استرس برشی با ایجاد آشفتگی در ستون‌های اسکلتی سلول، در محل اتصال چسبندهٔ موضعی، سلول اِندوتلیال را دچار تغییر کرده و اینتگرین را فعال می‌کند و بدین ترتیب سبب تولید پیام‌های درون‌سلولی می‌شود که در نهایت رونویسی ژن‌های درگیر در فرایند افزایش مویرگی را موجب می‌شوند (۱۹).

به‌طور کلی، علل کاهش VEGF در پاسخ به فعالیت حاد، به‌خوبی مشخص نیست. رولمن و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند که کاهش VEGF سرم به‌دنبال فعالیت حاد به این معنا نیست که فعالیت ورزشی میزان تولید VEGF را کاهش می‌دهد، اما امکان دارد که این کاهش موقتی VEGF در پاسخ به فعالیت ورزشی، ناشی از اتصال VEGF به گیرنده‌های موجود روی سلول‌های اِندوتلیال باشد، که این

1. Somatostatin
2. Somatostatin2-Receptor

اتصال محرکی برای رخ دادن فرایند آنژیوژنز در عضلهٔ قلبی و عضلهٔ اسکلتی است. همچنین کاهش VEGF می‌تواند ناشی از اتصال به سایر پروتئین‌ها از جمله سولفات هپارین[1] و EPC[2] باشد (۴۲).

نتیجه‌گیری کلی

این پژوهش نیز همسو با سایر پژوهش‌ها در این زمینه نشان داد، اجرای فعالیت با شدت بالا شیوهٔ مؤثری برای افزایش فاکتورهای درگیر در آنژیوژنز افراد جوان غیرفعال است. در تحقیق حاضر اختلاف معناداری بین دو شرایط پیدا نشد و می‌توان نتیجه گرفت که یک جلسه فعالیت شدید در ارتفاع ۲۵۰۰ به نسبت سطح دریا به افزایش آنژیوژنز منجر نمی‌شود، ولی ممکن است با توجه به افزایش اختلاف میانگین میزان VEGF درگیر در آنژیوژنز بین دو شرایط، ارتفاعات بالاتر احتمالاً به فرایند آنژیوژنز منجر شود. مداخلات تمرینی و مطالعات بسیاری برای مشخص شدن مویرگ‌زایی در بدن نیاز است. اگرچه سطوح بالای VEGF بعد از تمرینات با شدت بالا ممکن است به افزایش آنژیوژنز و مویرگ‌زایی منجر شود. به هر حال برای مشخص شدن محرک‌ها و سازوکارهای مورد نیاز برای رشد عروق جدید در تمرینات با شدت بالا، به مطالعات بیشتری نیاز است.

منابع و مآخذ

1. Amaral, S. Sanchez, L. Chang, A. Rossoni, L. Michelini, L (2008). Time course of training-induced microcirculatory changes and of VEGF expression in skeletal muscles of spontaneously hypertensive female rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 41(5), 424-431.
2. Bloor, C. M. (2005). Angiogenesis during exercise and training. Angiogenesis,8(3), 263-271.
3. Brown, M. D., & Hudlicka, O. (2003). Modulation of physiological angiogenesis in skeletal muscle by mechanical forces: involvement of VEGF and metalloproteinases. Angiogenesis, 6(1), 1-14.
4. Celik, I., Sürücü, O., Dietz, C., Heymach, J. V., Force, J., Höschele, I. Kisker, O. (2005). Therapeutic efficacy of endostatin exhibits a biphasic dose-response curve. Cancer research, 65(23), 11044-11050.

1 . Heparin sulfate
2 . Endothelial progenitor cell

5. Davis, P. G., Wideman, L., Bloomer, R. J., Consitt, L. A., Weaver, R. (2002). Acute effect of prolonged cycle ergometer exercise on plasma vascular endothelial growth factor. Medicine & Science in Sports & Exercise,34(5),30-40
6. Egginton, S. (2009). Invited review: activity-induced angiogenesis. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 457(5), 963-977.
7. Ferrara, N., Gerber, H. P., & LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. Nature medicine, 9(6), 669-676.
8. Gavin, T. P., Drew, J. L., Kubik, C. J., Pofahl, W. E., & Hickner, R. C. (2007). Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. Acta physiologica, 191(2), 139-146.
9. Gavin, T. P., Robinson, C. B., Yeager, R. C., England, J. A., Nifong, L. W., & Hickner, R. C. (2004). Angiogenic growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. Journal of Applied Physiology, 96(1), 19-24.
10. Goto, F. K. K. J., Goto, K., Weindel, K., & Folkman, J. (1993). Synergistic effects of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on the proliferation and cord formation of bovine capillary endothelial cells within collagen gels. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 69(5), 508-517.
11. Gu, J. W., Shparago, M., Tan, W., & Bailey, A. P. (2006). Tissue endostatin correlates inversely with capillary network in rat heart and skeletal muscles.Angiogenesis, 9(2), 93-99.
12. Gustafsson, T., & Kraus, W. E. (2001). Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. Front Biosci, 6, D75-D89.
13. Hellsten, Y., Rufener, N., Nielsen, J. J., Høier, B., Krustrup, P., & Bangsbo, J. (2008). Passive leg movement enhances interstitial VEGF protein, endothelial cell proliferation, and eNOS mRNA content in human skeletal muscle.American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 294(3), R975-R982.
14. Hepple, R. T., Hogan, M. C., Stary, C., Bebout, D. E., Mathieu-Costello, O., & Wagner, P. D. (2000). Structural basis of muscle O2 diffusing capacity: evidence from muscle function in situ. Journal of Applied Physiology, 88(2), 560-566.
15. Hiscock, N., Fischer, C. P., Pilegaard, H., & Pedersen, B. K. (2003). Vascular endothelial growth factor mRNA expression and arteriovenous balance in response to prolonged, submaximal exercise in humans. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 285(4), H1759-H1763
16. Höffner, L., Nielsen, J. J., Langberg, H., & Hellsten, Y. (2003). Exercise but not prostanoids enhance levels of vascular endothelial growth factor and other proliferative agents in human skeletal muscle interstitium. The Journal of physiology, 550(1), 217-225.
17. Islami, D., Bischof, P., & Chardonnens, D. (2003). Modulation of placental vascular endothelial growth factor by leptin and hCG. Molecular human reproduction, 9(7), 395-398.

18. Jalali, S., del Pozo, M. A., Chen, K. D., Miao, H., Li, Y. S., Schwartz, M. A. Chien, S. (2001). Integrin-mediated mechanotransduction requires its dynamic interaction with specific extracellular matrix (ECM) ligands.Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(3), 1042-1046.
19. Jensen, L., Bangsbo, J., & Hellsten, Y. (2004). Effect of high intensity training on capillarization and presence of angiogenic factors in human skeletal muscle.The Journal of physiology, 557(2), 571-582.
20. Keong, C. C., Singh, H. J., & Singh, R. (2006). Effects of palm vitamin e supplementation on exercise-induced oxidative stress and endurance performance in the heat. Journal of sports science & medicine, 5(4), 629-639
21. Kroon, M. E., Koolwijk, P., van der Vecht, B., & van Hinsbergh, V. W. (2001). Hypoxia in combination with FGF-2 induces tube formation by human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix: involvement of at least two signal transduction pathways. Journal of cell science, 114(4), 825-833.
22. Laufs, U., Werner, N., Link, A., Endres, M., Wassmann, S., Jürgens, K. Nickenig, G. (2004). Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. Circulation, 109(2), 220-226.
23. Leick, L., Hellsten, Y., Fentz, J., Lyngby, S. S., Wojtaszewski, J. F., Hidalgo, J., & Pilegaard, H. (2009). PGC-1α mediates exercise-induced skeletal muscle VEGF expression in mice. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 297(1), E92-E103.
24. Lundby, C., Calbet, J. A., & Robach, P. (2009). The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia. Cellular and molecular life sciences, 66(22), 3615-3623.
25. Lundby, C., Pilegaard, H., Andersen, J. L., van Hall, G., Sander, M., & Calbet, J. A. (2004). Acclimatization to 4100 m does not change capillary density or mRNA expression of potential angiogenesis regulatory factors in human skeletal muscle. Journal of experimental biology, 207(22), 3865-3871
26. Lundby, C., & Steensberg, A. (2004). Interleukin-6 response to exercise during acute and chronic hypoxia. European journal of applied physiology, 91(1), 88-93
27. Margaritis, I., Palazzetti, S., Rousseau, A. S., Richard, M. Favier, A. (2003). Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise-induced antioxidant response. Journal of the American College of Nutrition,22(2), 147-156.
28. McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2010). Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance. Lippincott Williams & Wilkins.
29. McCawley, L. J., & Matrisian, L. M. (2001). Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore!. Current opinion in cell biology, 13(5), 534-540.
30. Morton, J. P., & Cable, N. T. (2005). The effects of intermittent hypoxic training on aerobic and anaerobic performance. Ergonomics, 48(11-14), 1535-1546
31. Mounier, R., Pialoux, V., Schmitt, L., Richalet, J. P., Robach, P., Coudert, J. Fellmann, N. (2009). Effects of acute hypoxia tests on blood markers in high-level endurance athletes. European journal of applied physiology, 106(5), 713-720.

32. Nemet, D., Hong, S., Mills, P. J., Ziegler, M. G., Hill, M., & Cooper, D. M. (2002). Systemic vs. local cytokine and leukocyte responses to unilateral wrist flexion exercise. Journal of Applied Physiology, 93(2), 546-554
33. Ostrowski, K., Schjerling, P., & Pedersen, B. K. (2000). Physical activity and plasma interleukin-6 in humans–effect of intensity of exercise. European journal of applied physiology, 83(6), 512-515
34. Pedersen, B. K., Steensberg, A., & Schjerling, P. (2001). Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. The Journal of physiology, 536(2), 329-337.
35. Pedersen, B. K., & Toft, A. D. (2000). Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. British Journal of Sports Medicine, 34(4), 246-251.
36. Plomgaard, P., Penkowa, M., & Pedersen, B. K. (2005). Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles. Exerc Immunol Rev, 11(4), 53-63.
37. Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiological reviews, 88(4), 1243-1276.
38. Prior, B. M., Yang, H. T., & Terjung, R. L. (2004). What makes vessels grow with exercise training?. Journal of Applied Physiology, 97(3), 1119-1128.
39. Rehn, M., Veikkola, T., Kukk-Valdre, E., Nakamura, H., Ilmonen, M., Lombardo, C. R. Vuori, K. (2001). Interaction of endostatin with integrins implicated in angiogenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences,98(3), 1024-1029.
40. Richardson, R. S., Wagner, H., Mudaliar, S. R. D., Henry, R., Noyszewski, E. A., & Wagner, P. D. (1999). Human VEGF gene expression in skeletal muscle: effect of acute normoxic and hypoxic exercise. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 277(6), H2247-H2252.
41. Rullman, E., Rundqvist, H., Wågsäter, D., Fischer, H., Eriksson, P., Sundberg, C. J. Gustafsson, T. (2007). A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle. Journal of applied physiology,102(6), 2346-2351.
42. Schulze-Tanzil, G., Al-Sadi, O., Wiegand, E., Ertel, W., Busch, C., Kohl, B., & Pufe, T. (2011). The role of pro-inflammatory and immunoregulatory cytokines in tendon healing and rupture: new insights. Scandinavian journal of medicine & science in sports, 21(3), 337-351.
43. Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D., & Keshet, E. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis.Nature, 359(6398), 843-845.
44. Silva, R., D'Amico, G., Hodivala-Dilke, K. M., & Reynolds, L. E. (2008). Integrins The keys to unlocking angiogenesis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 28(10), 1703-1713.
45. Suhr, F., Brixius, K., de Marées, M., Bölck, B., Kleinöder, H., Achtzehn, S. Mester, J. (2007). Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. Journal of Applied Physiology, 103(2), 474-483.

46. Suto, K., Yamazaki, Y., Morita, T. Mizuno, H. (2005). Crystal Structures of Novel Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) from Snake Venoms INSIGHT INTO SELECTIVE VEGF BINDING TO KINASE INSERT DOMAIN-CONTAINING RECEPTOR BUT NOT TO fms-LIKE TYROSINE KINASE-1.Journal of Biological Chemistry, 280(3), 2126-2131.
47. Takahashi, K., Saishin, Y., Saishin, Y., Silva, R. L., Oshima, Y., Oshima, S. Campochiaro, P. A. (2003). Intraocular expression of endostatin reduces VEGF-induced retinal vascular permeability, neovascularization, and retinal detachment. The FASEB journal, 17(8), 896-898.
48. Tang, K., Breen, E. C. Gerber, H. P., Ferrara, N. Wagner, P. D. (2004). Capillary regression in vascular endothelial growth factor-deficient skeletal muscle. Physiological genomics, 18(1), 63-69.
49. Thorell, D., Borjesson, M., Larsson, P., Ulfhammer, E., Karlsson, L. DuttaRoy, S. (2009). Strenuous exercise increases late outgrowth endothelial cells in healthy subjects. European journal of applied physiology, 107(4), 481-488.
50. Van Craenenbroecka, E. M., Vrintsa, C. J., Hainea, S. E., Vermeulenc, K., Goovaertsa, I., Van Tendeloob, V. F. Emeline Van Craenenbroeck, M. D. (2008). A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. J AppiPhysiol2008, 104, 1006-13.
51. Van Wagoner, N. J. Benveniste, E. N. (1999). Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes. Journal of neuroimmunology, 100(1), 124-139.
52. Vu, T. H., & Werb, Z. (2000). Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. Genes & development, 14(17), 2123-2133.
53. Walter, R., Maggiorini, M., Scherrer, U., Contesse, J. Reinhart, W. H. (2001). Effects of high-altitude exposure on vascular endothelial growth factor levels in man. European journal of applied physiology, 85(1-2), 113-117.
54. Wood, R., Sanderson, B., Askew, C., Walker, P., Green, S. Stewart, I. (2006). Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth factor to exercise in patients with peripheral arterial disease. Clinical Science,111, 401-409.
55. Wu, G., Rana, J. S., Wykrzykowska, J. Du, Kang, P. Laham, R. J. (2009). Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 296(2), H389-H395.
56. Wu, L. W., Mayo, L. D., Dunbar, J. Kessler, K. Baerwald, M. Jaffe, E. Donner, D. B. (2000). Utilization of distinct signaling pathways by receptors for vascular endothelial cell growth factor and other mitogens in the induction of endothelial cell proliferation. Journal of Biological Chemistry,275(7), 5096-5103.
57. Zachary, I. Gliki, G. (2001). Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family.Cardiovascular research, 49(3), 568-581.

58. Zhao, W, Zhao T, Chen, Y, Ahokas, R. Sun, Y. (2009). Reactive oxygen species promote angiogenesis in the infarcted rat heart. International journal of experimental pathology, 90(6), 621-629.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی