علوم زیستی ورزشی ـ زمستان ۱۳۸۹
شمارهٔ ۷ - ص ص : ۷۵- ۵۹
تاریخ دریافت : ۲۷ / ۰۷ / ۸۹
تاریخ تصویب : ۰۲ / ۰۳ / ۹۰

پاسخ فاکتور رشدی آندوتلیال عروقی به فعالیت زیربیشینهٔ وامانده‌ساز و رابطهٔ آن با VO_{2max}

۱.حسین طاهری چادرنشین[۱] – ۲. مریم نورشاهی – ۳.کمال رنجبر
۱و ۳.کارشناس ارشد تربیت بدنی دانشگاه شهید بهشتی، ۲. دانشیار دانشگاه شهید بهشتی

چکیده

هدف از تحقیق حاضر، بررسی پاسخ فاکتور رشدی آندوتلیال عروقی (VEGF) به یک وهله فعالیت زیربیشینهٔ وامانده‌ساز و رابطهٔ آن با VO_2max در وهله‌های زمانی مختلف بود. به این منظور، ۱۲ مرد فعال (میانگین ۲۴ سال) به صورت داوطلبانه انتخاب و فعالیت زیربیشینهٔ وامانده‌ساز را انجام دادند. نمونه‌های خونی قبل، بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرا گرفته شد. از آزمون تحلیل واریانس و همبستگی پیرسون برای آنالیز داده‌ها استفاده شد. فعالیت موجب افزایش معنی‌دار VEGF سرمی بلافاصله (p=۰/۰۰۰۱) و دو ساعت بعد از اجرا (p=۰/۰۰۰۱) شد. از طرفی، همبستگی معنی‌داری بین VO_{2max} وVEGF قبل از اجرا وجود نداشت (p=۰/۳۵۲)، ولی بلافاصله (p=۰/۰۰۶) و دو ساعت بعد از اجرا (p=۰/۰۲۶) همبستگی معنی‌داری مشاهده شد. براساس یافته‌های این تحقیق، انجام یک وهله فعالیت زیربیشینهٔ وامانده‌ساز می‌تواند محرکی برای افزایش فاکتور آنژیوژنیکی VEGF باشد و هرچه آزمودنی توان هوازی بیشتری داشته باشد، احتمالاً آنژیوژنز بیشتری را تجربه می‌کند.

واژه‌های کلیدی

مویرگ عضلهٔ اسکلتی، آنژیوژنز، VEGF سرمی، حداکثراکسیژن مصرفی، فعالیت زیربیشینهٔ وامانده‌ساز.

۱ - نویسندهٔ مسئول : تلفن : ۰۹۱۵۸۰۶۳۹۵۷
Email: kh.Taheri_62@yahoo.com

مقدمه

در بدن انسان متعاقب تمرینات ورزشی تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی عمده‌ای در جهت برطرف ساختن شرایط استرسی ناشی از فعالیت ورزشی و بهبود عملکرد رخ می‌دهد(۹). یکی از مهم‌ترین سازگاری‌های حاصله در سطح عضله اسکلتی و قلبی، افزایش چگالی مویرگی یا آنژیوژنز است (۱).

آنژیوژنز به دو روش جوانه زدن (۲۰) و دو نیمه شدن (۸) رگ تکامل یافته صورت می‌گیرد. جوانه زدن به شاخه‌دار شدن و بیرون‌زدگی مویرگ جدید از مویرگ قبلی اشاره دارد، درحالی‌که دو نیمه شدن رگ تکامل یافته به شکافت مویرگ از داخل (تقسیم طولی مویرگ) و تبدیل یک مویرگ به دو مویرگ اشاره دارد (۸). تکثیر، تمایز و مهاجرت سلول‌های آندوتلیال مویرگی (در هر دو روش) لازمهٔ تشکیل عروق جدید هستند (۳۰) که از طریق مجموعه‌ای از فاکتورهای رشدی صورت می‌گیرند (۲۶). مهم‌ترین فاکتور رشدی درگیر در فرایند آنژیوژنز، فاکتور رشدی آندوتلیال عروقی (VEGF)[1] است (۳، ۹). این فاکتور گلیکوپروتئین ۴۵ کیلودالتونی - است که در پاسخ به محرک‌هایی مانند هایپوکسی (۱۷) و شیر استرس[2] (۹) (نیروی همودینامیکی ناشی از اصطکاک جریان خون با دیوارهٔ عروقی) از سلول‌های آندوتلیالی (۲۲، ۲۸) ترشح می‌شود و از طریق اتصال به گیرندهٔ VEGFR-2[3] واقع در سلول‌های آندوتلیال، پیام‌دهی خود را انجام می‌دهد (۱۵). در ادامه VEGF از طریق تنظیم افزایشی مؤلفه‌های آنتی آپوپتوتیک (۳۰)، سنتز DNA (۳۰)، تخریب غشای پایه (۱) و فسفریله کردن اجزای چسبندهٔ آندوتلیالی بین‌سلولی و اتصالات محکم (۱۷)، به‌ترتیب زمینهٔ بقا، تکثیر، مهاجرت و نفوذپذیری سلول آندوتلیال عروقی را فراهم می‌سازد و در نهایت موجب تشکیل عروق جدید می‌شود. در این زمینه آلفرت و همکاران[4] (۲۰۰۹) نشان دادند که تخریب ژن VEGF عضلهٔ اسکلتی رت موجب نقص و کاهش مویرگی شدن عضلهٔ اسکلتی رت می‌شود (۱۸). از طرفی استفانین و همکاران[5] (۲۰۰۸) نشان دادند که در شرایط فیزیولوژیک غلظت VEGF خون تقریباً متناسب با مقدار ترشح آن است (۲۳). بنابراین، در این تحقیق از VEGF سرمی به عنوان مهم‌ترین فاکتور رشدی درگیر در مویرگی شدن عضلهٔ اسکلتی یاد شده است.

1 - Vascular endothelial growth factor (VEGF)
2 - Shear stress
3 - Vascular endothelial growth factor receptor- 2
4 - Olfert et al
5 - Stefanini et al

یکی از مهم‌ترین محرک‌هایی که به‌نظر می‌رسد در تغییر سطوح VEGF سرمی نقش داشته باشد، فعالیت ورزشی است. 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. در این زمینه زاکروفسکا و همکاران[1] (۲۰۰۶) با ۱۸ دقیقه اجرای بیشینه روی دوچرخهٔ کارسنج (اجرا بالاتر از سطح لاکتات) در آزمودنی-های ۱۸ سالهٔ تمرین‌کرده متوجه افزایش سطوح VEGF سرمی بلافاصله بعد از فعالیت شدند، ولی دو ساعت بعد از اجرا این افزایش معنی‌دار نبود (۵). برعکس، گیو و همکاران[2] (۲۰۰۴) در تحقیق ۱۹ دقیقه‌ای دویدن روی نوارگردان (اوج سرعت ۰/۹۹ ± ۴/۸۵ مایل در ساعت و زمان صرف شده در اوج سرعت ۲/۶۷ ± ۶/۸۶ دقیقه و زمان خاتمهٔ تمرین براساس رسیدن به ۸۰ تا ۹۳ درصد حداکثر ضربان قلب پیش‌بینی) نشان دادند که سطوح سرمی VEGF در فواصل ۳۰ دقیقه، ۲ و ۶ ساعت بعد از فعالیت ورزشی کاهش یافت (۱۱). بنابراین، پاسخ VEGF متعاقب پروتکل‌های تمرینی متفاوت فرق می‌کند (۵، ۱۱). تحقیقات سوهر و همکاران[3] (۲۰۰۷) نشان دادند که ۹۰ دقیقه فعالیت دوچرخه سواری (۱۰ دقیقه با ۵۰ درصد VO_2max، ۱۰ تناوب ۳ دقیقه‌ای با ۸۰ تا ۸۵ درصد VO_2max و ۵ دقیقه سرد کردن با ۵۵ تا ۶۵ درصد VO_2max ـ برای دو مرتبه) تاثیر معنی‌داری روی سطوح VEGF سرمی بلافاصله، نیم، یک و چهار ساعت متعاقب فعالیت ورزشی آزمودنی‌های دوچرخه‌سوار حرفه‌ای نداشت (۲۴). در همین راستا، داویس و همکاران[4] (۲۰۰۲) متعاقب ۱۲۰ دقیقه فعالیت با ۷۰ درصد VO_2max روی دوچرخه کارسنج تفاوت معنی‌داری در غلظت VEGF پلاسمایی بلافاصله و ۶۰ دقیقه بعد از اجرای آزمودنی‌های دوچرخهٔ سوار مشاهده نکردند (۷). بنابراین، فعالیت ورزشی طولانی‌مدت و شدید تا سر حد واماندگی در افراد تمرین کرده موجب تغییر معنی‌داری در سطوح VEGF نمی‌شود. با وجود این مقادیر پایه و استراحتی این آزمودنی‌ها خیلی بالاتر از مقادیر سطح پایهٔ آزمودنی‌های تمرین نکرده است (۷، ۲۴). بر عکس، کراس و همکاران[5] (۲۰۰۴) متعاقب یک ساعت رکاب زدن در شدت ثابت ۵۰ درصد VO_2max، نشان دادند که یک جلسه تمرین هوازی موجب افزایش VEGF سرمی در افراد فعال (شش روز در هفته فعالیت ورزشی) می-شود، درحالی‌که تغییری در سطوح VEGF سرمی افراد غیرفعال به‌وجود نیامد (۱۴).

1 - Czarkowska et al
2 - Gu et al
3 - Suhr et al
4 - Davis et al
5 - Raymond e al

یکی از اصلی‌ترین معیارهای کسب موفقیت در رقابت‌های ورزشی به ویژه ورزش‌های استقامتی، افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) است. یکی از عواملی که این افزایش را موجب می‌شود، آنژیوژنز است. افزایش مویرگی شدن یا آنژیوژنز عضلهٔ اسکلتی موجب افزایش ۱۶ درصدی VO_{2max} می‌شود (۲). در این راستا فیک[1] عنوان می‌دارد که 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 ـ سیاهرگی و افزایش VO_{2max} می‌شود (۱۰). در این زمینه گاوین و همکاران[2] (۲۰۰۵) در تحقیقی بیان کردند که همبستگی زیادی بین حداکثر اکسیژن مصرفی و چگالی مویرگی وجود دارد (۱۰). از طرفی عنوان شده است که VEGF موجب ایجاد و شکل‌گیری روزنه‌هایی در آندوتلیوم مویرگ‌ها و افزایش نشت‌پذیری عروقی می‌شود و از این طریق مدت زمان حضور خون در مویرگ‌ها و تبادل گازهای تنفسی را افزایش می‌دهد (۱). همچنین VEGF قابلیت اتساع و ظرفیت پذیرش مویرگ‌ها را افزایش و از طریق جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها، شکل‌گیری لخته و انسداد عروقی را کاهش می‌دهد. مجموعهٔ این عوامل افزایش جریان خون و انتقال اکسیژن به بافت هدف را افزایش می‌دهند. به نظر می‌رسد تغییرات فیزیولوژیکی ـ ساختاری ناشی از VEGF در بافت عضله اسکلتی که متعاقب هر جلسه فعالیت ورزشی صورت می‌گیرد، در درازمدت روی افزایش VO_{2max} ناشی از سازگاری تمرین استقامتی نقش داشته باشد. با وجود این، تاکنون ارتباط بین VO_{2max} با VEGF سرمی (مهم‌ترین عامل شکل‌گیری مویرگی) متعاقب یک وهله فعالیت ورزشی بررسی نشده است.

آنژیوژنز از یک طرف موجب افزایش اکسیژن‌رسانی به سطح عضلهٔ اسکلتی می‌شود و زمینهٔ اجرای کارامد را فراهم می‌سازد و از طرفی موجب کاهش بروز سکتهٔ قلبی، سکتهٔ مغزی و کاهش پرفشارخونی می‌شود (۱۴). پاسخ VEGF سرمی با توجه به نوع پروتکل تمرینی و وضعیت آمادگی آزمودنی‌ها متفاوت است (۵، ۷، ۱۱، ۲۴). تاکنون پاسخ VEGF سرمی متعاقب یک وهله فعالیت ورزشی زیر بیشینهٔ وامانده‌ساز بررسی نشده و پاسخ آن مشخص نیست. با توجه به اینکه VEGF مهم‌ترین فاکتور آنژیوژنیک درگیر در عروقی شدن بافتی است، هدف از این تحقیق بررسی اثر یک وهله فعالیت ورزشی زیربیشینهٔ وامانده‌ساز روی پاسخ VEGF سرمی و رابطهٔ آن با VO_{2max} در وهله‌های زمانی مختلف است.

1 - Fick
2 - Gavin et al

روش تحقیق

آزمودنی‌ها: در این تحقیق ۱۲ مرد سالم، غیرسیگاری و فعال (حداقل شش ماه فعالیت منظم ۳ جلسه در هفته داشتند) به صورت داوطلبانه انتخاب شدند. پس از توضیحات اولیه در مورد هدف، نحوهٔ اجرای آزمون و خطرهای احتمالی آن، آزمودنی‌ها پرسشنامهٔ پزشکی و رضایت‌نامه را تکمیل کردند. در جدول ۱ ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها ارائه شده است.

روش اجرا: در این مطالعه ابتدا VO_{2max} و اندازه‌های آنتروپومتریکی (قد، وزن و شاخص‌تودهٔ بدنی) آزمودنی‌ها اندازه‌گیری شد. حداکثر اکسیژن مصرفی به وسیلهٔ دوچرخهٔ کارسنج مونارک[1] (ساخت سوئد) و دستگاه گاز آنالیزور کورتکس متالایزر 3B[2] (ساخت آلمان) اندازه‌گیری شد. نحوهٔ کار به این صورت بود که ابتدا آزمودنی‌ها به مدت ۵ دقیقه بدون بار شروع به رکاب زدن کردند. سپس بار کار[3] ۵۰ وات اضافه شد و در ادامه به ازای هر دقیقه ۲۵ وات افزایش یافت تا اینکه فرد به حالت واماندگی رسید. آزمودنی‌ها برای رسیدن به حداکثر تلاش اجرایی به صورت کلامی تشویق شدند. ضوابط رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی عبارتند بودند از: ضربان قلب بالای ۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه (سن - ۲۲۰)، نسبت تبادل تنفسی بالای ۱/۱و به فلات رسیدن اکسیژن مصرفی با وجود افزایش شدت تمرین. رسیدن ۲ معیار از ۳ معیار مذکور برای متوقف کردن پروتکل کافی بود (۱۴).

آزمون آزمایشی (پایلوت استادی) روی یکی از آزمودنی‌ها اجرا شد و تعدیلات لازم از لحاظ سختی و شدت اجرا به‌عمل آمد. حداقل ۵ روز بعد از تعیین $V0_{2max}$ آزمودنی‌ها پروتکل زیربیشینهٔ وامانده‌ساز را روی دوچرخهٔ کارسنج مدل مونارک انجام دادند. از آزمودنی‌ها درخواست شده بود که ۴۸ ساعت قبل از تعیین آزمون VO2max و فعالیت زیربیشینهٔ وامانده‌ساز از فعالیت شدید خودداری کنند. تغییرات روزانه در سطوح VEGF سرمی وجود ندارد. با وجود این به مدت ۱۲ روز ساعت ۱۱ قبل از ظهر فعالیت زیربیشینهٔ وامانده‌ساز انجام گرفت. پروتکل ورزشی به این صورت بود که آزمودنی‌ها ۲۰ دقیقهٔ اول را با سرعت rpm ۶۰، با ۵۰ درصد

1 - Monark
2 - Metalyzer 3B cortex
3 - Workload

VO_{2max} شروع به رکاب‌زدن کردند. در ادامه، ۴۰ دقیقهٔ بعدی را با ۶۵ درصد VO_{2max} رکاب زدند. در نهایت آزمودنی‌ها در بالاترین میزان تحمل کاری تا رسیدن به واماندگی با افزایش بار پیوسته رکاب زدند (۲۰). برای به واماندگی رسیدن آزمودنی‌ها در زمان اجرای تست آزمایشی مشخص شد که اضافه کردن هر یک دقیقه بار به مقدار ۲۵ وات به صورت دستی آزمودنی‌ها را در مدت میانگین ۵ دقیقه به واماندگی می‌رساند. دو سی‌سی خون از آزمودنی‌ها در هر وهلهٔ زمانی قبل، بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرای فعالیت زیربیشینه وامانده‌ساز از سیاهرگ ورید بازویی گرفته شد. خونگیری اولیهٔ آزمودنی‌ها پس از ۳۰ دقیقه استراحت غیرفعال (نشسته روی صندلی) گرفته شد. از آزمودنی‌ها خواسته شد که در فاصلهٔ زمانی دو ساعت بعد از اجرا از انجام هرگونه فعالیت شدید خودداری کنند. چون هیپوگلیسیمی (زمانی‌که سطوح گلوکز خون به کمتر از ۷۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر برسد) موجب افزایش سطوح VEGF سرمی می‌شود (۶)، برای کاهش اثر هیپوگلیسیمی به آزمودنی‌ها یک کیک شیرینی بلافاصله بعد از فعالیت و خونگیری دوم داده شد. نمونه‌های خونی به منظور جداسازی سرم و اندازه-گیری فاکتور اولیهٔ رشد آندوتلیال عروق به آزمایشگاه انتقال داده شدند. خون گرفته‌شده در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد. برای سانتریفیوژ کردن خون از دستگاه اپندورف[1] به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و برای تجزیه و تحلیل داده‌های مربوط به VEGF از کیت الایزا[2] ساخت چین (شرکت لایف ساینس ایالات متحده-چین[3]) استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری: برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۱۶ و از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف[4] برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. مشخص شد که داده‌های تحقیق نرمال هستند. بنابراین برای آزمون ارتباط بین سطوح VEGF سرمی (قبل، بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرا) با حداکثر اکسیژن مصرفی از آزمون ضریب همبستگی پیرسون و برای آزمون معنی‌داری تغییرات سطوح VEGF سرمی از تحلیل واریانس یکطرفهٔ با اندازه های مکرر استفاده شد. سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۵$ تعیین شده بود. داده‌ها به‌صورت (انحراف معیار ± میانگین) گزارش شده‌اند.

1 - Ependourffe
2 - VEGF Elisa Kit
3 - USCN Life Science Institute
4 - Kolmogrov-Smirnov

نتایج و یافته‌های تحقیق

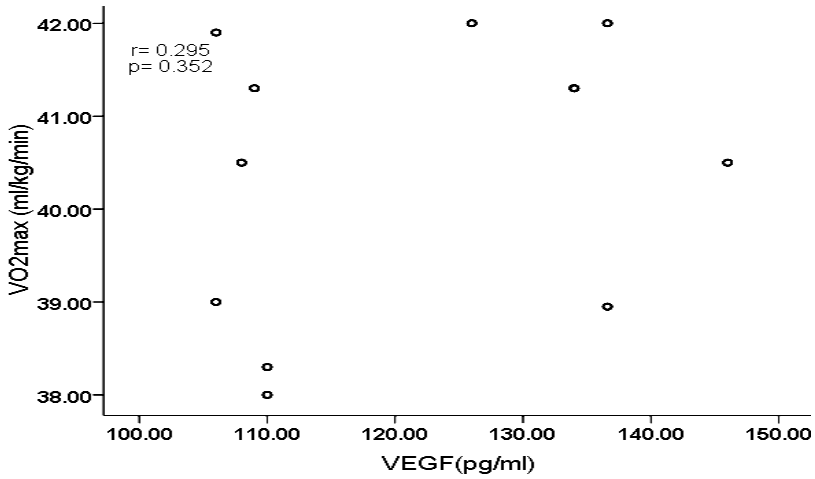
پاسخ VEGF سرمی به فعالیت زیربیشینهٔ وامانده‌ساز در جدول ۱ نشان داده شده است. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که فعالیت ورزشی موجب افزایش معنی‌دار VEGF سرمی بلافاصله (p=۰/۰۰۰۱) و دو ساعت بعد از اجرا شد (p=۰/۰۰۰۱). رابطهٔ VEGF سرمی قبل، بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرا با حداکثراکسیژن مصرفی به ترتیب در شکل ۱ (الف، ب، ج) نشان داده شده است. نتایج نشان داد که همبستگی معنی‌داری بین VO_{2max} و VEGF قبل از اجرا وجود ندارد (p=۰/۳۵۲، r=۰/۲۹۵). برعکس همبستگی معنی‌داری بین VO_{2max} وVEGF بلافاصله (p= ۰/۰۰۶، r= ۰/۷۴۳) و دو ساعت بعد از اجرا (p= ۰/۰۲۶، r= ۰/۶۳۶) مشاهده شد.

جدول۱- سطوح VEGF سرمی در سه حالت قبل، بلافاصله و دو ساعت بعد از فعالیت زیربیشینهٔ وامانده‌ساز (انحراف معیار ± میانگین)

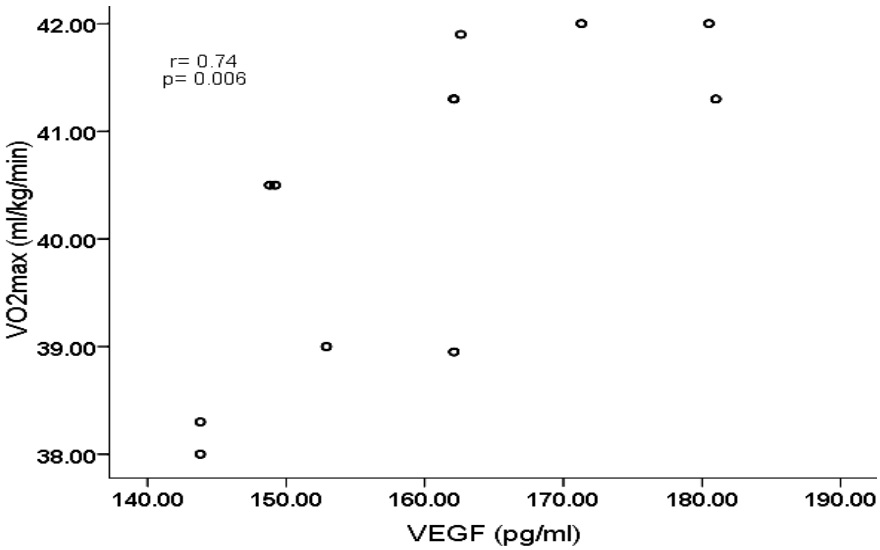
وهله‌های زمانی / عامل رشدی	قبل از اجرا	بلافاصله بعد از اجرا	دو ساعت بعد از اجرا
سطوح VEGF سرمی (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۱۲۱/۸۵ ± ۱۴/۹۸	۱۶۰/۰۲ ± ۱۲/۸۸ *	۱۵۲/۳۵ ± ۱۰/۲۵ *

* تفاوت معنی‌داری نسبت به قبل اجرا.

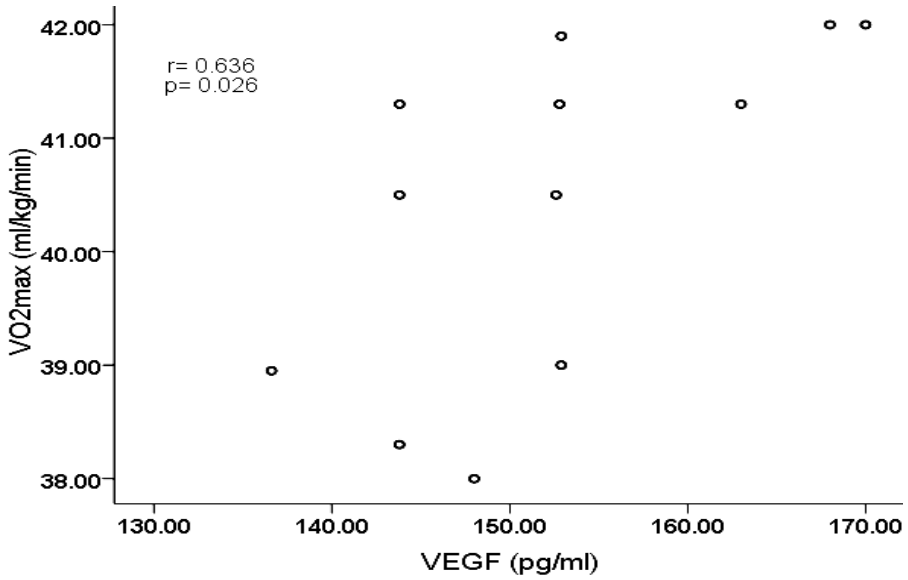
الف


r= 0.295
p= 0.352
VO2max (ml/kg/min)
42.00
41.00
40.00
39.00
38.00
100.00
110.00
120.00
130.00
140.00
150.00
VEGF(pg/ml)

ب


r= 0.74
p= 0.006
VO2max (ml/kg/min)
42.00
41.00
40.00
39.00
38.00
140.00
150.00
160.00
170.00
180.00
190.00
VEGF (pg/ml)

ج



شکل ۲- همبستگی حداکثر اکسیژن مصرفی با VEGF سرمی قبل (الف)، بلافاصله (ب) و دو ساعت بعد از اجرا (ج)

بحث و نتیجه‌گیری

تجزیه و تحلیل‌آماری نشان داد که فعالیت ورزشی زیربیشینهٔ وامانده‌ساز موجب افزایش معنی‌دار VEGF سرمی بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرا شد. نتایج این تحقیق با نتایج تحقیقات ویو و همکاران[1] (۲۰۰۹)، شن و همکاران[2] (۲۰۰۹) و سوهر و همکاران (۲۰۰۷) موافق و همسواست (۲۲، ۲۴، ۲۸). شن و همکاران با حذف دیگر محرک‌های احتمالی، افزایش بیان VEGF را صرفاً تاثیر انقباض عضلانی می‌دانستند، درحالی‌که ویو و همکاران نشان دادند که بیان VEGF در بافت اینفارکته و عضلهٔ اسکلتی در شرایط انسداد جریان خون در حین فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد. بنابراین، ایسکیمی را باید در افزایش بیان پروتئین VEGF نیز دخیل دانست.

1 - Wu et al
2 - Shen et al

سوهر و همکاران نشان دادند که VEGF سرمی متعاقب ۹۰ دقیقه فعالیت دوچرخه‌سواری وقتی توام با لرزش بود، افزایش یافت. بنابراین فعالیت ورزشی تنها عامل افزایش VEGF سرمی در تحقیق آنان نبود. اجرای فعالیت ورزشی در حالت توام با لرزش نسبت به اجرای بدون لرزش موجب افزایش بیشتری در جریان خون عضلهٔ اسکلتی و در پی آن اعمال استرس مکانیکی بیشتری به جدار عروقی می‌شود (۲۴، ۲۹). باوجود این، نتایج این تحقیق با نتایج تحقیقات ثورل و همکاران[1] (۲۰۰۹)، لیک و همکاران[2] (۲۰۰۹)، وود و همکاران[3] (۲۰۰۶) و داویس و همکاران (۲۰۰۲) مغایر است (۷ ، ۱۵، ۲۶، ۲۷). در تحقیق ثورل و همکاران خونگیری پس از یک ساعت پس از فعالیت ورزشی انجام گرفته بود که احتمال دارد علت تفاوت با تحقیق حاضر زمان خونگیری باشد. از آنجا که در طی و متعاقب فعالیت ورزشی بیان گیرنده‌های VEGF به ویژه VEGFR-2 افزایش می‌یابد (۸، ۹، ۱۰)، این امر ممکن است به اتصال VEGF به گیرنده‌های خود و کاهش VEGF سرمی منجر شود (۲۰، ۲۲). دلیل مخالفت با تحقیق لیک این است که وی در تحقیق خود از رت استفاده کرد و آنها را به مدت ۵ هفته در شرایطی که PGC1α[4] آنها را سرکوب کرده بود، تمرین داد و متوجه کاهش بیان پروتئین VEGF شد. مشخص شده است که طی تمرین ورزشی با کاهش سطوح گلیکوژن عضلهٔ اسکلتی فسفریله شدن AMPK[5] افزایش می یابد و از طریق افزایش PGC1α در افزایش بیان VEGF مشارکت می‌کند (۱۵). وود و همکاران عدم تغییر در سطوح VEGF پلاسمایی را متعاقب یک تست ورزشی بیشینه روی تردمیل در بیماران دچار سرخرگی محیطی گزارش کرد. دلیل مغایرت با تحقیق داویس و همکاران احتمالاً در نوع آزمودنی (دوچرخه‌سواران تمرین‌کرده)، تعداد کم آزمودنی (شش نفر)، و اندازه‌گیری VEGF پلاسمایی به جای VEGF سرمی است. فاکتور رشدی آندوتلیال عروقی یکی از مهم‌ترین فاکتورهایی است که تفاوت‌های فردی در آن تأثیر دارد(۷، ۱۴، ۲۳) از این رو لازم است که از یک طرف تعداد آزمودنی‌های تحقیق زیاد باشد و از طرفی طرحی که تفاوت‌های درون آزمودنی را کنترل می‌کند، انتخاب شود. از سویی مقادیر VEGF سرمی متعاقب فعالیت ورزشی از مقادیر VEGF پلاسمایی بیشتر است. فعالیت ورزشی در موش‌ها موجب بیان معنی‌دار VEGF در مغز، ریه و عضلهٔ اسکلتی (راست داخلی، ساقی قدامی) می‌شود (۳، ۲۵). از طرفی پلاکت‌ها (۱۴)، سلول‌های T و

1 - Thorell et al
2 - Leick et al
3 - Wood et al
4 - Peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1α
5 - Adenosine monophosphate–activated protein kinase

مونوسایت‌ها (۲۲) در حین فعالیت ورزشی فعال می‌شوند و مقادیر عمده‌ای VEGF به داخل خون ترشح می‌کنند. بنابراین، اجزای مختلفی در افزایش سطوح سرمی VEGF مشارکت می‌کنند که ممکن است صرفاً ناشی از خود عضلهٔ اسکلتی نباشند. ازاین رو، در تحقیقاتی که هدف آنان فقط بررسی پاسخ آنژیوژنز در عضلهٔ اسکلتی است، بررسی VEGF پلاسمایی نسبت به VEGF سرمی به نظر می‌رسد شاخص دقیق‌تری باشد.

افزایش بیان VEGF متعاقب فعالیت ورزشی از طریق چند سازوکار انجام می‌گیرد. در شرایط هایپوکسی و ایسکیمی ناشی از فعالیت ورزشی فاکتور قابل القای هایپوکسی (HIF)[1] در بدن افزایش می‌یابد. این فاکتور با اثرگذاری روی بخشی از ژن VEGF، موجب افزایش بیان VEGF می‌شود (۱۷). در حین فعالیت ورزشی جریان خون بافتی نیز افزایش می‌یابد و نیرویی هیدرودینامیکی - اصطکاکی به جدار عروقی وارد می‌کند و در درازمدت موجب تغییرات ساختاری به ویژه افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می‌شود. اما افزایش حاد آن موجب افزایش بیان اتساع کننده‌های عروق به ویژه نیتریک اکساید (NO)[2] و پروستاسیکلین‌ها و پروستانوئیدها می‌شود. اتساع کننده‌های عروقی موجب تنظیم افزایشی بیان ژنی VEGF می‌شوند (۱۶). با افزایش شدت تمرین تجمع لاکتات و آدنوزین در بدن افزایش می‌یابد (۴). آدنوزین از طریق فعال سازی گیرندهٔ A2 موجب افزایش غلظت cAMP[3] و در نتیجه افزایش سطوح mRNA VEGF می‌شود (۴). از طرفی نشان داده شده که آدنوزین در آزاد شدن VEGF سلولی دخیل است (۱۳). کشش و انقباض عضلانی نیز به فعال‌سازی تعداد زیادی از سلول‌ها از جمله میوسیت‌های عضلهٔ اسکلتی، سلول‌های ماهواره‌ای، فیبروبلاست‌های بین بافتی، سلول‌های عضلهٔ صاف عروقی، پری سایت‌ها، سلول‌های آندوتلیال و رهایش VEGF به فضای بین‌بافتی و گردش خون منجر می‌شود (۱۲).

محقق چند فرض احتمالی را در مورد تغییرات بیان VEGF بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرا بیان می‌دارد. فعالیت زیربیشینهٔ وامانده‌ساز صورت‌گرفته در این تحقیق از دو مولفهٔ مدت زمان طولانی و رسیدن به واماندگی برخوردار است. نشان داده شده است که ۳۰ دقیقه بعد از اجرای ورزشی رونویسی mRNA VEGF افزایش می‌یابد (۱۳). بنابراین، بخشی از افزایش بیان پروتئین VEGF ممکن است ناشی از افزایش رونویسی ژن

1 - Hypoxia inducible factor (HIF)
2 - Nitric oxide (NO)
3 - Cyclic AMP

VEGF باشد. از طرفی فعالیت وامانده‌ساز با تغییر دستگاه سوخت و سازی بدن وارد مسیر گلیکولیتیک غیرهوازی می‌شود و فشار اکسایشی فراوانی را در بدن به وجود می‌آورد و ممکن است از مسیری مستقل از هایپوکسی بیان ژنی VEGF را افزایش دهد (۱۲). از طرفی آزمودنی‌های این تحقیق افراد فعال بودند. مشخص شده است که افراد فعال علاوه بر تعداد سلول‌های آندوتلیال عروقی بیشتر، VEGF بیشتری در سلول‌های آندوتلیال و میوسیت‌های عضلانی خود ذخیره دارند (۲۴) که با اجرای فعالیت وامانده‌ساز و افزایش غلظت متابولیت‌ها در این شرایط مقادیر زیادی VEGF را به داخل گردش خون رها می‌سازند.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که رابطهٔ معنی‌داری بین VO_{2max} با VEGF قبل از اجرا وجود ندارد. برعکس، رابطهٔ معنی‌داری بین VO_{2max} و VEGF بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرا نشان داده شد. نتایج این تحقیق با نتایج تحقیقات احمتوف و همکاران[1] (۲۰۰۸) و پرایر و همکاران[2] (۲۰۰۶) همسو و موافق است (۲، ۱۹). احمتوف بیان داشت که پلی‌مورفیزم G-634C (ژن VEGF) با دو شاخص عملکرد ورزشی (حداکثر توان و حداکثر اکسیژن مصرفی) در ورزشکاران استقامتی ارتباط دارد. کراس و همکاران طی تحقیقی متوجه شدند که سطوح VEGF سرمی استراحتی افراد فعال نسبت به افراد غیرفعال تفاوت معنی‌داری با هم ندارند (۱۴). از طرفی نشان داده شده است که افراد فعال ذخایر بیشتری از VEGF در سلول‌های آندوتلیال، میوسیت‌ها و دیگر ذخایر خود دارند (۲۴). بنابراین، محقق دلیل عدم معنی‌داری همبستگی بین VO_{2max} و VEGF را ذخیره بودنVEGF در ذخایر خود می‌داند. بنابراین، بهتر است همبستگی در حالت استراحتی با ذخایر VEGF و با سطح مقطع سلول‌های آندوتلیال گرفته شود. در تحقیق حاضر نشان داده شد که افزایش معنی‌داری در آزاد شدن VEGF بلافاصله بعد از اجرای ورزشی وجود دارد. بنابراین، محقق دلیل معنی‌داری همبستگی بین VO_{2max} و VEGF بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرا را آزاد شدن VEGF از ذخایر خود می‌داند. همسو با این تعمیم پرایر بیان داشت که VO_{2max} با VEGF بلافاصله بعد از فعالیت ورزشی همبسته است. هرچند باید این نکته را در نظر داشت که در حین فعالیت ورزشی پلاکت‌ها و سلول‌های T و منوسایت‌ها فعال شده (۱۴، ۲۲) و موجب افزایش VEGF سرمی می‌شوند، ولی در تحقیق حاضر به‌دلیل محدودیت‌های تحقیق مشخص نیست که چه مقدار از این همبستگی ناشی از افزایش آزاد شدن VEGF توسط پلاکت‌ها و سلول‌های T و منوسایت‌ها

1 - Ahmetov et al
2 - Prior et al

باشد. به‌نظر می‌رسد افزایشی که در سطوح VEGF سرمی ناشی از یک وهلهٔ فعالیت ورزشی صورت می‌گیرد، از طریق افزایش نشت‌پذیری عروقی، افزایش قابلیت اتساع و ظرفیت پذیرش مویرگ‌ها و جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها و شکل‌گیری لخته و انسداد عروقی به افزایش جریان خون و انتقال اکسیژن به بافت هدف می‌شود و در درازمدت به افزایش مویرگی شدن بافتی می‌انجامد. این تغییرات فیزیولوژیکی ـ ساختاری ناشی از VEGF در بافت عضلهٔ اسکلتی روی افزایش VO_{2max} ناشی از سازگاری تمرین استقامتی نقش دارد.

محدودیت تحقیق

محدودیت عمدهٔ این تحقیق عدم کنترل تفاوت‌های فردی آزمودنی‌ها بود. فاکتور رشدی آندوتلیال عروقی یکی از مهم‌ترین فاکتورهای رشدی است که از تفاوت‌های فردی تاثیر می‌پذیرد.

نتیجه‌گیری

در این تحقیق نشان داده شد که یک جلسه فعالیت ورزشی زیربیشنهٔ وامانده‌ساز موجب افزایش سطوح VEGF سرمی می‌شود و همبستگی معنی‌داری بین VEGF سرمی و VO_2max وجود دارد. محرک‌های زیادی درحین فعالیت ورزشی موجب تحریک رونویسی و ترشح VEGF می‌شوند. در این تحقیق به‌دلیل ماهیت ویژهٔ پروتکل ورزشی به‌نظر می‌رسد که افزایش VEGF سرمی ناشی از افزایش رونویسی و آزاد شدن VEGF از ذخایر خود باشد. به‌طورکلی، انجام فعالیت‌های زیربیشینهٔ وامانده‌ساز برای کسانی‌که به‌دنبال افزایش رگزایی و بهبود حداکثراکسیژن مصرفی هستند، توصیه می‌شود.

جدول۲ - ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها

تعداد آزمودنی ها	۱۲
سن (سال)	۲۴/۰۰±۱/۵۳
شاخص تودهٔ بدن (kg/m^2)	۲۳/۷۸±۱/۶۵
حداکثر اکسیژن مصرفی (ml/kg.min)	۴۰/۴۲±۱/۴۷
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۸۴ ±۰/۰۳۲
مقدار انرژی مصرفی (کیلوکالری)	۵۰۹/۷۲±۱۳/۳۴
زمان رکاب زدن (دقیقه)	۶۵±۱/۵۰

ویژگی‌های آزمودنی‌ها به صورت (انحراف معیار ± میانگین) بیان شده است.

منابع و مآخذ

1. Aghajanian, A. Wittchen, E.S. Allingham, M.J. Garrett, T.A. Burridge, K. (2008). "Endothelial cell junctions and the regulation of vascular permeability and leukocyte transmigration". J Thromb Haemost 6; PP: 1453–60.

2. Ahmetov, I.I. Khakimullina, A.M. Popov, D.V. Missina, S.S. Vinogradova, O.L. Rogozkin, V.A. (2008). "Polymorphism of the vascular endothelial growth factor gene (VEGF) and aerobic performance in athletes". Fiziologiya Cheloveka. Vol. 34, No. 4; PP: 97–101

3. Amaral, S.L. Sanchez, L.S. Chang, A.J.B.A. Rossoni, L.V. and Michelini, L.C. (2008), "Time course of training-induced microcirculatory changes and of VEGF expression in skeletal muscles of spontaneously hypertensive female rats". Braz J Med Biol Res (2008) 41;PP: 424-431

4. Auchampach, J. A. (2007). " Adenosine Receptors and Angiogenesis". Circ. Res.;101;PP :1075-1077

5. Czarkowska-P, B. Bartlomiejczyk, I. Przybylski, J. (2006). "The Serum Levels of Growth Factors: PDGF, TGF-BETA And VEGF Are Inducesed After Strenuous Physical Exercise". Journal Phsiology And Pharmacology, 57 , 2 ;PP: 189 . 197.

6. Dantz, D. Bewersdorf, J. Fruehwald-Schultes, B. Kern, W. Jelkmann, W. Born, J. Fehm, H.L. and Peters, A. (2002). "Vascular endothelial growth factor: a novel endocrine defensive response to hypoglycemia". J Clin Endocrinol Metab 87;PP: 835–840

7. Davis, P.G. Wideman, L. Bloomer, R.J. Consitt, L.A. Weaver, R.A. You, T. (2002). "Acute effect of Prolonged Cycle Ergometer Exercise on Plasma Vascular Endothelial Growth Factor". Medicine & Science in Sports & Exercise: Volume 34 - Issue 5 - pS30.

8. Egginton, S. (2009). "Activity-induced angiogenesis". Eur J Physiol 457;PP: 963–977.

9. Gavin, T.P. Drew, J.L. Kubik, C.J. Pofahl, W.E. and Hickner, R.C. (2007). "Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression". Acta Physiol 191; PP: 139–146

10. Gavin, T.P. Stallings, H.W. Zwetsloot, K.A. Westekamp, L.M. Ryan, N.A. Moore, R.A. Pofahl, W.E. Hickner, R.C. (2005). "Lower capillary density but no difference in VEGF expression in obese vs. lean young skeletal muscle in humans". J Appl Physiol 98;PP: 315-321

11. Gu, J.W. Gadonski, G. Wang, J. Makey, I. and Adair, T.H. (2004). "Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers". BMC Physiology 4 ;PP: 1-6.

12 . Haas, T.L. (2002). "Molecular control of capillary growth in skeletal muscle". Can. J. Appl. Physiol. 27(5); PP: 491-515

13. Hoffner, 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". J Physiol 550;PP: 217–225

14. Kraus, R.M. Stallings, H.W. Yeager, R.C. and Gavin, T.P. (2004). "Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men". J Appl Physiol 96;PP: 1445–1450.

15. 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". Am J Physiol Endocrinol Metab 297;PP: E92–E103

16. Loufrani, L. and Henrion, D. (2008). "Role of the cytoskeleton in flow (shear stress)-induced dilation and remodeling in resistance arteries". Med Biol Eng Comput. 46(5); PP: 451–60.

17. *Lundby, C. Calbet, J.A.L. Robach, P. (2009). "The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia". Cell. Mol. Life Sci. 66 ;PP: 3615–3623*

18. Olfert, I.M, Howlett, R.A, Tang. Dalton, N.D. Gu, Y. Peterson, K.L. Wagner, P.D. and Breen, E.C. (2009). "Muscle-specific VEGF deficiency greatly reduces exercise endurance in mice". J Physiol 587(8); PP: 1755–1767

19. Prior, S.J. Hagberg, J.M. Paton, C.M. Douglass, L.W. Brown, M.D. McLenithan, J.C. Roth, S.M. (2006). "DNA sequence variation in the promoter region of the VEGF gene impacts VEGF gene expression and maximal oxygen consumption". Am J Physiol Heart Circ Physiol. 290(5); PP:1848-1855

20. Rullman, E. Rundqvist, H. Wa°gsa¨ter, D. Fischer, H. Eriksson, P. Sundberg, C.J. Jansson, E. and Gustafsson, T. (2007). "A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle". J Appl Physiol 102;PP: 2346–2351.

21. Savita R.S. Chandan, K. Sen, K. (2009). "Redox regulation of the VEGF signaling path and tissue vascularization hydrogen peroxide , the common link between physical exercise and coutaneous wound healing". free rad.bio and med, 44;PP: 180-192

22. Shen, M. Gao, J. Li, J. and Su, J. (2009). "Effect of ischaemic exercise training of a normal limb on angiogenesis of a pathological ischaemic limb in rabbits". Clinical Science 117; PP: 201–208

23. Stefanini, M.O. Wu, F.T.H. Feilim, M. Gabhann, F.M. and Popel, A.S. (2008)."A compartment model of VEGF distribution in blood, healthy and diseased tissues". BMC Systems Biology, 2:77 doi:10.1186/1752-0509-2-77

24 . Suhr, F., Brixius, K., de Mare´es, M., Bo¨lck, B., Kleino¨der, H., Achtzehn, S., Bloch, W., and Mester, J. (2007). "Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans". J Appl Physiol 103;PP: 474–483.

25. Tang, K., Xia, F.C., Wagner, P.D., Breen, E.C. (2010). "Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle". Respiratory Physiology & Neurobiology 170 ; PP: 16–22.

26. Thorell, D., Borjesson, M., Larsson, P., Ulfhammer, E., Karlsson, L., DuttaRoy, S. (2009). "Strenuous exercise increases late outgrowth endothelial cells in healthy subjects". Eur J Appl Physiol 107: PP: 481–488.

27. Wood, R.E., Sanderson, B.E., Askew, C.D., Walker, P.J., Green, S. and Stewart, I.B. (2006). "Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth factor to exercise in patients with peripheral arterial disease". Clinical Science 111; PP: 401–409

28. Wu, G., Rana, J.S., Wykrzykowska, J., Du, Z., Ke, Q., Kang, P., Li, J., and Laham, R.J. (2009). "Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction". Am J Physiol Heart Circ Physiol. 296(2); PP: H389–H395.

29. Yue, Z., Mester, J. (2007). "On the cardiovascular effects of whole-body vibration. I. Longitudinal effects: hydrodynamic analysis". Studies Appl Math 119; PP: 95–109

30. Zachary, I., Gliki, G. (2001). "Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family". Cardiovascular Research 49 ; PP: 568–581