علوم زیستی ورزشی - زمستان ۱۳۹۶
دورهٔ۹، شمارهٔ ۴، ص: ۵۴۱ – ۵۲۹
تاریخ دریافت : ۲۴ / ۰۴ /۹۶
تاریخ پذیرش : ۲۰ / ۰۸ / ۹۶

نقش پاسخ‌های هورمونی اورکسین-A و HIF-1 در بروز کوه‌گرفتگی حاد (AMS)

بیان فیاضی [۱] - وحید تادیبی*[۲]- ناصر بهپور[۳] - مهدی هدایتی[۴]

۱.دانشجوی دکتری، دانشکدهٔ علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه -ایران
۲و۳. دانشیار، دانشکدهٔ علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه رازی، کرمانشاه -ایران۴. دانشیار، دانشکدهٔ علوم پزشکی، گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران-ایران

چکیده

کوه‌گرفتگی حاد که ناشی از صعود سریع به ارتفاعات بیش از ۲۵۰۰ متر است، شرایط پاتوفیزیولوژیکی پیچیده‌ای دارد. بنابراین، هدف این مطالعه بررسی عامل‌های مرتبط با هایپوکسی در افراد حساس به کوه‌گرفتگی حاد است. به این منظور ۲۱ فرد سالم با میانگین سنی ۸/۵± ۳۱/۷ سال در این مطالعه شرکت کردند. نمونه‌گیری خون به‌صورت ناشتا در سطح دریا، یک ساعت پس از صعود سریع به ارتفاع (۳۵۵۰ متر) توسط تله‌کابین و ۲۴ ساعت پس از صعود، از سیاهرگ بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد و سپس میزان ارکسین-A و HIF-1 به روش الایزا اندازه‌گیری شد. همچنین، میزان کوه‌گرفتگی حاد توسط پرسشنامهٔ لیک لوئیس در شش ساعت پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع ارزیابی شد. آزمون لیک لوئیس نشان داد که ۱۱ نفر از آزمودنی‌ها پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع دچار کوه‌گرفتگی حاد شدند (LLS≥۴). نتایج نشان داد که میزان ارکسین و HIF-1 در سطح دریا در افراد مبتلا به کوه‌گرفتگی حاد بیشتر از افراد مقاوم به کوه‌گرفتگی حاد بود؛ اما، میزان پاسخ ارکسین و HIF-1 تقریباً در افراد حساس به کوه‌گرفتگی بیشتر از افراد مقاوم به کوه‌گرفتگی بود. نتایج نشان داد که سطح ارکسین-A و HIF-1 در سطح دریا ارتباط معکوسی با کوه‌گرفتگی حاد دارد. پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع میزان افزایش ارکسین-A و HIF-1 در افراد حساس به کوه‌گرفتگی حاد نسبت به افراد مقاوم به کوه‌گرفتگی حاد به میزان چشمگیری بیشتر است.

واژه‌های کلیدی

ارکسین-A، فاکتور القاشوندهٔ ناشی از هایپوکسی HIF-1، کوه‌گرفتگی حاد.

---

* نویسندهٔ مسئول : تلفن: ۰۸۳۳۴۲۷۹۲۶۵ Email: vahidtadibi@razi.ac.ir

مقدمه

امروزه گرایش صعود به ارتفاعات جهت انجام فعالیت‌های ورزشی در حال افزایش است. متأسفانه با افزایش صعود به ارتفاعات و نداشتن آگاهی از بیماری‌های ناشی از ارتفاع، ناراحتی کوه‌گرفتگی حاد[1](AMS)، ادم مغزی و ادم ریوی در ارتفاع شیوع بیشتری یافته است (۲،۱). کوه‌گرفتگی حاد مهم ترین و شایع‌ترین اختلال فیزیولوژیکی است که در ارتفاع روی می‌دهد. AMS پس از صعود سریع به ارتفاعات بالای ۲۵۰۰ متر بروز می‌یابد. مطالعات قبلی مهم‌ترین عامل بروز AMS را کاهش فشار اکسیژن می‌دانند (۳).

AMS معمولاً با علائمی مانند سردرد، اختلالات معده و روده، مختل شدن خواب، ضعف، اختلالات سوخت‌وسازی و کاهش اشتها تشخیص داده می‌شود (۴). این علائم ۲ تا ۳ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع بروز می‌یابند. در همین زمینه نشان داده شده است که عدم درمان به‌موقع AMS موجب ادم ریوی و ادم مغزی می‌شود و ادامهٔ این شرایط ممکن است به مرگ بینجامد (۵،۶). بعضی افراد نسبت به بروز AMS حساسیت بیشتری در مقایسه با دیگران دارند. شناخت افراد حساس به AMS می‌تواند روشی سودمند برای جلوگیری از آسیب‌های کشندهٔ بعدی باشد. هنوز راهبرد دقیقی برای پیش‌بینی AMS مشخص نیست (۷). در بعضی مطالعات از امتیاز لیک لوئیس[2](LLS) (۸) و میزان اشباع اکسیژن خون شریانی (۹) به‌عنوان روش‌های استاندارد برای پیش‌بینی به میزان حساسیت ابتلا به AMS نام برده شده است.

تاکنون مکانیسم دقیق فیزیولوژیکی بروز AMS مشخص نیست؛ اما، احتمال دارد که ناشی از اختلالات اندوتلیال (به‌ویژه در مغز و شش) در شرایط هایپوکسی باشد. در همین زمینه جولیان[3] و همکاران نشان دادند که هایپوکسی موجب فراخوانی عامل‌های وازوژنیک[4] و در نهایت بروز AMS می‌شود (۱۰). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که فاکتور القاشوندهٔ ناشی از هایپوکسی (HIF-1)[5] نقش مهمی در بیماری‌های ارتفاع دارد(۱۱). HIF-1 مهم‌ترین فاکتور نسخه‌برداری در شرایط هایپوکسی است که به‌عنوان فاکتور تنظیم‌کنندهٔ هموستاز اکسیژن[6] عمل می‌کند (۱۲). این اعتقاد وجود دارد که HIF-1

1. Acute Mountain Sickness
2. Lake Louise Score (LLS)
3. Julian
4. Vasogenic
5. Hypoxia inducible factor-1
6. oxygen homeostasis

سنسور هایپوکسی است که پاسخ سلول به هایپوکسی را کنترل می‌کند (۱۳). در واقع پروتئین‌های مرتبط با HIF-1 به‌طور ذاتی بیماری‌های ناشی از ارتفاع را تنظیم می‌کند (۱۱). یکی از مهم‌ترین هورمون‌هایی که میزان HIF-1 را تنظیم می‌کند، ارکسین-A است. ارکسین یک نوروپپتید از هیپوتالاموس و مسئول سازگاری حیاتی حس و هماهنگی، اشتها و متابولیسم است (۱۴). همچنین، ارکسین-A نقش کلیدی در چرخهٔ خواب و بیداری دارد (۱۵).

هنگام بیداری از سلول‌های عصبی ارکسین ترشح شده و با تعامل با گیرنده‌های خودش موجب بیداری می‌شود؛ اما، برای تغییر این روند از بیداری به خواب گیرنده‌های ارکسین مسدود می‌شوند و اجازهٔ هیچ‌گونه فعالیتی به آن داده نمی‌شود. ارکسین اثر خود را از طریق گیرنده‌های خود که گیرندهٔ ارکسین۱ (OX_1R) و ارکسین ۲ (OX_2R) نام دارد، اعمال می‌کند. این گیرنده‌ها به پروتئین‌های جفت‌شدهٔ G غشای پلاسمایی متصل‌اند و با فعال‌سازی مسیر درون‌سلولی کلسیم، اعمال خود را انجام می‌دهند (۱۶).

در شرایط AMS سطوح ارکسین A دستخوش تغییراتی خواهد شد که مبتلایان به بی‌اشتهایی و اختلال خواب دچار می‌شوند. از آنجا که ارکسین در شرایط هیپوکسی تغییر می‌کند و AMS نیز به‌دلیل تغییرات ناشی از کاهش اکسیژن به‌وجود می‌آید، شاید بتوان این تئوری را مطرح کرد که با تغییراتی که در سطوح ارکسین در شرایط هیپوکسی ایجاد می‌شود، می‌توان بروز AMS را تشخیص داد (۱۶).

از آنجا که پاسخ تنفسی کاهش‌یافته به هیپوکسی از عوامل مستعد بودن ابتلا به AMS است، فرضیهٔ ما در این پژوهش این است که ارکسین A با توجه به ارتباطی که با HIF-1 دارد، با بروز AMS نیز مرتبط است. در شرایط هیپوکسی مسیر تولید ATP از مسیر هوازی بر اثر کمبود اکسیژن به مسیر بی-هوازی و گلیکولیز تبدیل می‌شود. در مسیر بی‌هوازی تولید انرژی، میزان گلوکز کاهش می‌یابد؛ از آنجا که سوخت اصلی نورون‌های عصبی گلوکز است، هنگام کمبود دریافت انرژی میزان ارکسین A افزایش و با تحریک HIF-1 میزان قند خون نیز افزایش می‌یابد. ارکسین سنسور گلوکز محسوب می‌شود؛ با کاهش گلوکز خون کاهش، میزان ترشح ارکسین افزایش می‌یابد. در نتیجه، این اطلاعات استدلال می‌کنند که HIF-1 وابسته به ارکسین عامل کلیدی برای تنظیم انرژی سوخت‌وساز سلولی بدن است (۱۸،۱۷). ارکسین واسطهٔ فعال شدن HIF-۱ و آشکار شدن نتایج آن در افزایش جذب گلوکز و فعالیت بالاتر گلیکولیتیک است. این یافته‌ها بر این مسئله دلالت دارند که HIF-۱ به‌عنوان یک فاکتور مهم رونویسی در تنظیم هورمون واسطه، از گرسنگی و بی‌خوابی عمل می‌کند. در شرایط هیپوکسی ارکسین

ترشح می‌شود که با ترشح آن هر دو بیان ژن HIF-1α و همچنین کاهش در پروتئین VHL[1] ناشی از سلول‌های تحریک‌شده صورت می‌گیرد. در شرایط نورموکسی پروتئین VHL مانع از ترشح HIF-1α می‌شود؛ به‌دلیل کاهش استفاده از مسیر گلیکولیز، اما در شرایط هیپوکسی با ترشح ارکسین برای فعال-سازی HIF-1α و استفاده از مسیر گلیکولیز میزان ترشح VHL را کاهش می‌دهد (۱۹، ۱۸).

براساس نتایج مطالعات پژوهشی ارکسین-A موجب تحریک و فعال شدن HIF-1 و دیگر ژن‌های هدف آن می‌شود. این تعامل در نهایت موجب افزایش مصرف گلوکز در فرآیند گلیکولیز می‌شود که در شرایط هایپوکسی در سلول‌های مختلف دیده می‌شود. اما، هنوز ارتباط بین ارکسین-A و AMS مشخص نیست. با توجه به موارد ذکرشده در بالا، ما در این پژوهش برای اولین بار به ارزیابی میزان تغییرات ارکسین-A و HIF-1 در افراد حساس و مقاوم به AMS در سطح دریا و همچنین پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع پرداختیم.

روش‌شناسی

بدین منظور ۲۱ فرد سالم با میانگین سنی ۸/۵±۳۱/۷ سال و شاخص تودهٔ بدنی۳/۱±۲۳/۵ داوطلبانه در این مطالعه شرکت کردند.[2] کلیهٔ آزمودنی‌ها سالم بودند و سابقهٔ مصرف سیگار نداشتند و از سلامت قلبی- عروقی کامل برخوردار بودند. شایان ذکر است که در طول بررسی‌ها کلیهٔ آزمودنی‌ها هیچ نوع دارویی مصرف نمی‌کردند. تمامی آزمودنی‌ها ساکن شهر تهران بودند (ارتفاع از سطح دریا به‌طور میانگین ۱۱۹۰ متر) و سابقهٔ صعود به ارتفاع بیش از ۳۰۰۰ متر را در یک ماه پیش از شروع مطالعه نداشتند. ویژگی‌های آزمودنی‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. مشخصات آنتروپومتریکی آزمودنی‌ها

متغیر	NO- AMS	AMS
تعداد	n=۱۰	n=۱۱
سن(years)	۳۶/۵±۱/۵۸	۳۶/۹±۱/۶۹
وزن(kg)	۶۷/۶۵±۲/۲۱	۷۰/۵۵±۳/۹۵
قد(m)	۱/۷۲±۲۸/۰	۱/۷۵ ±۰/۳
BMI (kg/m^2)	۲۳/۴±۱/۰۹	۲۳/۱±۱/۴

داده‌ها به‌صورت Mean±SEM گزارش شده است.

1. Von Hippel-Lindau (VHL)

این پژوهش با هدف بررسی سطوح ارکسین A، HIF-1 و استعداد ابتلا به AMS انجام گرفته است. بدین منظور، پس از بررسی داوطلبان و تأیید صلاحیت آنها از نظر معیارهای ورود به تحقیق، ۲۱ داوطلب انتخاب شدند و در پژوهش شرکت کردند. پس از آشنایی آزمودنی‌ها با روش و هدف پژوهش و اخذ رضایت‌نامه، نمونه‌گیری خون اولیه به مقدار ۶ سی‌سی از ورید زند اسفلی در ساعت ۹ صبح در حالت ناشتا، در آزمایشگاه سبز واقع در خیابان تهرانپارس برای همهٔ آزمودنی‌ها انجام گرفت.

در روز بعد آزمودنی‌ها ساعت ۷ صبح از ایستگاه ۱ توچال به‌وسیلهٔ تله‌کابین به ایستگاه ۷ در ارتفاع ۳۵۵۰ متری منتقل شدند که این انتقال حدود ۳۰ تا ۴۵ دقیقه به طول انجامید و در هتل توچال در همین ارتفاع اقامت کردند. ۳۰-۲۰ دقیقه پس از ورود به ارتفاع ۳۵۵۰ متری و استراحت در آن ارتفاع، هر یک ساعت اشباع اکسیژن خون سرخرگی و ضربان قلب توسط پالس‌اکسی‌متر پایش و ثبت شد. نمونه‌گیری دوم خون در ساعت ۹ صبح یعنی پس از یک ساعت استراحت برای اندازه‌گیری سطوح ارکسین A و HIF-1 انجام گرفت. برای ارزیابی و ثبت علائم AMS دقیقاً ۶ ساعت و ۱۲ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع صورت گرفت. افراد دارای LLS≥4، به‌عنوان افراد حساس به AMS تشخیص داده شدند. تمامی افراد شب را در کمپ توچال گذراندند. همچنین صبح روز بعد به‌منظور ارزیابی وضعیت شب گذشتهٔ آزمودنی‌ها، پرسشنامهٔ لیک لوئیس را تکمیل کردند. روز بعد از اقامت در ارتفاع، نمونه‌گیری مرحلهٔ سوم در حالت ناشتا در ساعت ۹ صبح انجام گرفت. پس از نمونه‌گیری سوم و تکمیل پرسشنامه در ارتفاع ۳۵۵۰ متری، آزمودنی‌ها از طریق تله‌کابین به سطح تهران انتقال داده شدند. شایان ذکر است که تغذیهٔ همهٔ آزمودنی‌ها در روز صعود تا روز بعد یکسان بود.

غلظت سرم HIF-1 با استفاده از کیت الایزا (ZellBio, Germany) با میزان حساسیت ۰/۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر و غلظت سرم ارکسین-A با استفاده از کیت الایزا (ZellBio, Germany) با میزان حساسیت ۲/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر براساس دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد.

روش آماری

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۱ صورت گرفت. پس از تأیید نرمال بودن داده‌ها توسط آزمون شاپیرو-ویلک[1] از آزمون T مستقل برای مقایسهٔ سطح فاکتورهای مورد نظر در سطح دریا و از تحلیل آماری اندازه‌های تکراری[2] با عامل بین‌گروهی LLS برای ارزیابی تفاوت بین‌گروهی در سه

1. Shaprio-wilk
2. Repeated Measure

مرحلهٔ قبل، ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع استفاده شد. همچنین، برای نشان دادن تغییرات درون‌گروهی از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر و برای تعیین محل اختلاف از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. علاوه‌بر این، از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی رابطهٔ بین متغیرها با سطح معناداری $P \leq ۰/۰۵$ استفاده شد.

مطالعهٔ حاضر توسط کمیتهٔ اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رازی کرمانشاه با کد KUMS.REC.1396.255تصویب و در تاریخ ۱۳۹۶/۰۴/۲۸ به ثبت رسیده است.

نتایج

نتایج آنالیز آماری نشان داد که از ۲۱ نفر شرکت‌کننده ۱۱ نفر مبتلا به AMS شدند (۵۲ درصد شرکت‌کنندگان) و در گروه افراد حساس به AMS و مابقی آزمودنی‌ها در گروه افراد مقاوم به AMS (N0-AMS) قرار گرفتند. در جدول ۱ مشخصات آنتروپومتریکی دو گروه نشان داده شده است. رایج‌ترین اختلالات گزارش‌شده توسط آزمودنی‌ها به‌ترتیب اختلال در خواب (۷۲ درصد)، سردرد (۶۶ درصد)، اختلالات معده روده‌ای (۳۴ درصد)، خستگی (۲۰ درصد) و سرگیجه (۱۳ درصد) بود.

سطح دریا

میزان سطح ارکسین-A در افراد مقاوم به AMS در سطح دریا pg/ml ۱۵۲/۴ ± ۱۲۵۵/۹ و در افراد حساس به AMS ۵۱±۴۳۲/۸ بود. میزان ارکسین-A بین دو گروه در سطح دریا به‌طور معناداری متفاوت بود (T=۵/۶ ، P=۰/۰۰۰۱). از طرفی سطح HIF-1 در گروه افراد مقاوم به AMS ng/ml ۲/۳±۱۳/۷ و در افراد حساس به AMS ۰/۳±۲/۷ بود. سطح HIF-1 بین دو گروه در سطح دریا به‌طور معناداری متفاوت بود (T=۹/۴ ، P=۰/۰۰۰۱).

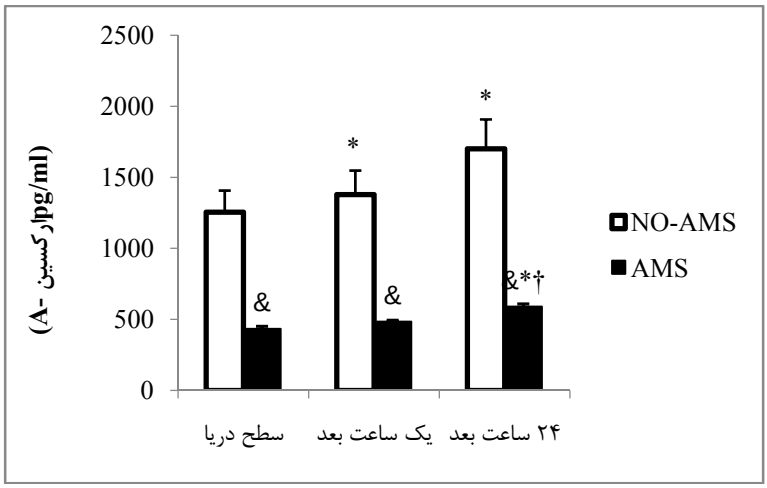
ارتفاع (۱و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع)

ارکسین-A

نتایج آنالیز آماری نشان داد که تعامل معناداری بین سطح ارکسین-A در سه مرحلهٔ قبل، ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن و میزان LLS وجود ندارد (Time*group; ۳/۷ , P=۰/۰۵۹ =$F_{2,34}$). همان‌طورکه در شکل ۱ نشان داده شده است، سطح ارکسین-A در افراد مقاوم به AMS پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع به‌طور معناداری تغییر کرد (F= ۱۰/۱,P=۰/۰۰۱). سطح ارکسین-A در ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع به‌ترتیب به مقدار ۹٪ و ۳۵٪ به‌طور معناداری

نسبت به سطح دریا افزایش یافت (به‌ترتیب P=۰/۰۲، P=۰/۰۱۳). تفاوت معناداری در سطح ارکسین-A در ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع وجود نداشت (P=۰/۰۶).

در گروه حساس به AMS نیز سطح ارکسین-A در پاسخ به در معرض قرار گرفتن به ارتفاع به‌طور معناداری تغییر یافت (F= ۱/۶۰,P=۰/۰۰۱). در این گروه سطح ارکسین-A در یک و ۲۴ ساعت پس از فعالیت نسبت به سطح دریا به‌طور معناداری به مقدار ۱۴٪ و ۳۶٪ افزایش پیدا کرد (به‌ترتیب P=۰/۰۰۰۱، P=۰/۰۱). سطح ارکسین-A در افراد حساس به AMS در یک ساعت پس از ارتفاع نسبت به ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع به‌طور معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۰۰۱). همچنین، سطح ارکسین-A در ۱ و ۲۴ ساعت پس از فعالیت در افراد حساس به AMS و افراد مقاوم به AMS متفاوت بود (به‌ترتیب P=۰/۰۰۱، P=۰/۰۰۳).



شکل ۱. تغییرات ارکسین-A در پاسخ به در معرض قرار گرفتن در ارتفاع در افراد حساس و مقاوم به AMS. داده‌ها به‌صورت Mean±SEM گزارش شده است. سطح معناداری P≤ ۰/۰۵

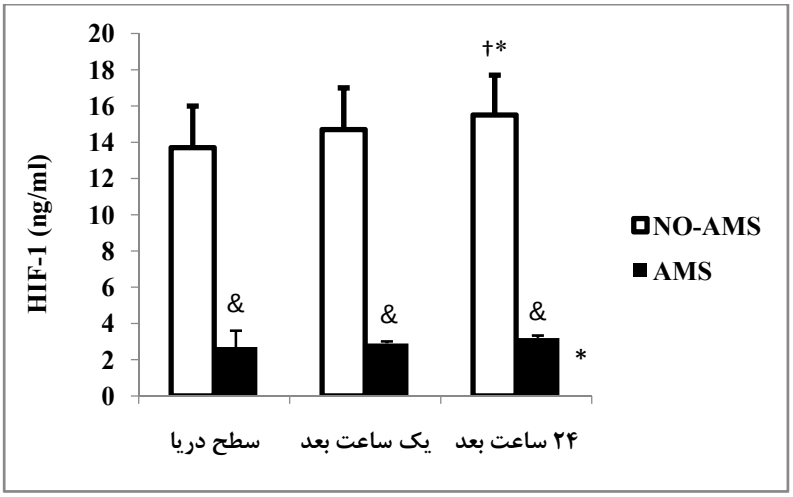
* نشانهٔ تفاوت معنادار نسبت به سطح دریا، † نشانهٔ تفاوت معنادار نسبت به ۱ ساعت پس از در معرض قرارگرفتن به ارتفاع، & نشانهٔ تفاوت معنادار نسبت به گروه NO-AMS

HIF-1

نتایج آنالیز آماری نشان داد که تعامل معناداری بین سطح HIF-1 در سه مرحلهٔ قبل، ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن و میزان LLS وجود ندارد (Time*group; ۶۷/۳ ,P= ۰/۰۵۲ =$F_{2,34}$). سطح HIF-1 در افراد مقاوم به AMS در ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع به‌طور معناداری تغییر کرد (F= ۵۸/۷,P=۰/۰۰۹). HIF-1 به‌ترتیب در ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع نسبت به سطح پایه به‌طور معناداری به‌ترتیب به مقدار ۷٪ و ۱۳٪ افزایش یافت. میزان HIF-1 در ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع به‌طور معناداری نسبت به یک ساعت پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع بیشتر بود (P=۰/۰۴).

همان‌طورکه در شکل ۲ نشان داده شده است، در گروه حساس به AMS نیز سطح HIF-1 در پاسخ به در معرض قرار گرفتن در ارتفاع به‌طور معناداری تغییر یافت (F= ۵/۴,P=۰/۰۲). در این گروه سطح HIF-1 در یک و ۲۴ ساعت پس از فعالیت نسبت به سطح دریا به مقدار ۷٪ و ۱۸٪ افزایش پیدا کرد (به‌ترتیب P=۷/۰ ، P=۰/۰۱). سطح HIF-1 در افراد حساس به AMS در یک ساعت پس از ارتفاع نسبت به ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع تفاوت معناداری نداشت (P=۵/۰). همچنین سطح HIF-1 در ۱ و ۲۴ ساعت پس از فعالیت در افراد حساس به AMS نسبت به افراد مقاوم به AMS به‌طور معناداری کمتر بود (P=۰/۰۰۰۱).

در جدول ۲ میزان همبستگی بین ارکسین-A و HIF-1 در مراحل مختلف تحقیق با میزان LLS نشان داده شده است. نتایج نشان داد که در سطح دریا، ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع ارتباط معنادار معکوسی با میزان LLS وجود دارد.



شکل ۲. تغییرات HIF-1 در پاسخ به در معرض قرار گرفتن به ارتفاع در افراد حساس و مقاوم به AMS. داده‌ها به‌صورت Mean±SEM گزارش شده است. سطح معناداری P≤ ۰/۰۵.

* نشانهٔ تفاوت معنادار نسبت به سطح دریا، † نشانهٔ تفاوت معنادار نسبت به ۱ ساعت پس از در معرض قرارگرفته به ارتفاع، & نشانهٔ تفاوت معنادار نسبت به گروه NO-AMS

جدول ۲. همبستگی بین ارکسین-A و HIF-1 با LLS در سه مرحلهٔ مختلف پژوهش

	شاخص	همبستگی پیرسون	P value
ارکسین-A	سطح دریا	-۰/۸۳	۰/۰۰۰۱
	۱ ساعت بعد	-۰/۸۱	۰/۰۰۰۱
	۲۴ ساعت بعد	-۰/۷۷	۰/۰۰۰۱
HIF-1	سطح دریا	-۰/۷۸	۰/۰۰۰۱
	۱ ساعت بعد	-۰/۸۰	۰/۰۰۰۱
	۲۴ ساعت بعد	-۰/۸۱	۰/۰۰۰۱

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از این مطالعه ارزیابی نقش احتمالی هورمون‌های HIF-1 و ارکسین-A در پاتولوژی AMS بود. به‌طور کلی نتایج این پژوهش نشان داد که میزان پایهٔ HIF-1 و ارکسین-A در افراد حساس به AMS نسبت به افراد مقاوم نسبت به AMS به‌طور چشمگیری کمتر بود. همچنین، براساس نتایج در راستای شیوع اختلال در خواب و سردرد در افراد حساس به AMS، میزان افزایش HIF-1 و ارکسین-A در پاسخ به در معرض قرار گرفتن در ارتفاع ۳۵۵۰ متری نسبت به افراد مقاوم به AMS بیشتر بود. اگرچه

میزان HIF-1 و ارکسین-A در سطح دریا در افراد مقاوم به AMS بیشتر بود، پاسخ HIF-1 و ارکسین-A در یک ساعت پس از در معرض قرار گرفتن در ارتفاع در افراد حساس به AMS نسبت به افراد مقاوم به AMS بیشتر بود.

با توجه به جست‌وجوهای صورت‌گرفته، تاکنون مطالعه‌ای یافت نشد که پاسخ ارکسین-A به ارتفاع را در افراد حساس به AMS ارزیابی کرده باشد. اما، برخلاف یافته‌های این پژوهش، دینگ[1] و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که میزان HIF-1 بین افراد مقاوم به AMS و افراد مبتلا به AMS در ارتفاع ۴۶۰۰ متری تفاوت معناداری وجود ندارد (۱۲). علت اصلی تفاوت بین یافته‌های این پژوهش با یافته‌های دینگ و همکاران مشخص نیست، اما، این تفاوت ممکن است ناشی از تفاوت‌های فردی، تفاوت میزان ارتفاع، مدت ماندگاری در ارتفاع و تفاوت در سازگاری افراد به ارتفاع باشد. در این مطالعه اختلال در خواب شایع‌ترین شاخص AMS بود. مکانیسم مولکولی پاتوفیزیولوژیکی ابتلا به AMS همانند مکانیسم مقاومت نسبت به این تغییرات هنوز مشخص نیست. در همین زمینه، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ارکسین-A و گیرنده‌های آن (گیرندهٔ نوع یک و گیرندهٔ نوع دو) نقش کلیدی در اختلال در خواب و تنظیم چرخهٔ خواب و بیداری[2] ایفا می‌کند (۲۰). براساس شواهد سلول‌های عصبی ارکسین را در شرایط عدم تعادل انرژی مانند کاهش گلوکز(همان‌طورکه در ارتفاع روی می‌دهد)، فعال می‌کند. هنگامی‌که تعادل منفی در انرژی رخ می‌دهد و دسترسی به مواد غذایی کاهش می‌یابد، ارکسین موجب افزایش انرژی مصرفی می‌شود. همچنین به افزایش بیداری و هوشیاری منجر می‌شود (۱۵).

در همین زمینه نشان داده شده است که تزریق ارکسین-A به موش‌های آزمایشگاهی خواب را مهار می‌کند و بیداری را افزایش می‌دهد (۲۱). از طرفی، زیلونگ[3] و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که هایپوکسی موجب افزایش بیان ارکسین-A و گیرنده‌های آن در مغز می‌شود. بنابراین، افزایش ارکسین-A ممکن است، موجب AMS شود (۲۲). با توجه به موارد مذکور، این احتمال وجود دارد که افزایش بیشتر ارکسین-A در پاسخ به ارتفاع عاملی مهم در بی‌خوابی پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع باشد. از طرف دیگر، ارکسین از طریق افزایش نسخه‌برداری HIF-1α و کاهش VHL، موجب افزایش فعالیت HIF-1 می‌شود (۲۳). HIF-1 که اصلی‌ترین عامل تنظیم‌کنندهٔ نسخه‌برداری بیش از ۷۰ ژن

1. Ding
2. wakefulness
3. Zilong

است، نقش مهمی در آپوپتوزیس، آنژیوژنز، متابولیسم، تکثیر سلولی و نفوذپذیری غشا ایفا می‌کند. این احتمال وجود دارد که پروتئین‌های واکنش‌دهنده به HIF-1 مانند VEGF و اندوتلین۱- از طریق افزایش نفوذپذیری غشای سلول‌های مغز در توسعهٔ AMS نقش داشته باشد. در همین زمینه پینجاب[1] و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که پروتئین‌های مرتبط با HIF-1 (VEGF، VEGFR، اندوتلین و اریتروپویتین) در توسعهٔ AMS نقش کلیدی دارند (۱۱).

مطالعات قبلی نشان دادند که افزایش حجم مغز در ارتفاع موجب افزایش فشار مغزی و کاهش ظرفیت بافری داخل جمجمه می‌شود که این تغییرات در نهایت موجب بروز AMS می‌شود. از طرف دیگر جولیان[2] و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که مقاومت نسبت به AMS در ارتفاع ممکن است بخشی از آن ناشی از پاسخ‌های دفاعی ضدالتهابی و کاهش نفوذپذیری غشا باشد (۲۴). با توجه به محدود مطالعات پژوهشی صورت‌گرفته هنوز مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی AMS به‌خوبی شناخته نشده و در این زمینه به مطالعات بیشتری نیاز است. به‌طور خلاصه نتایج این پژوهش نشان داد که افزایش ارکسین-A و HIF-1 بعد از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع موجب AMS می‌شود. سطح ارکسین-A و HIF-1 در سطح دریا ارتباط معکوسی با AMS دارد. پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع میزان افزایش ارکسین-A و HIF-1 در افراد حساس به AMS نسبت به افراد مقاوم به AMS به میزان چشمگیری بیشتر است. بنابراین، میزان تغییرات هورمون‌های مذکور در پاسخ به در معرض قرار گرفتن به ارتفاع عاملی کلیدی در بروز AMS باشد.

از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر، عدم کنترل حالات و شرایط روحی و روانی آزمودنی‌ها هنگام صعود و شب‌مانی در ارتفاع و عدم کنترل خوراکی و میزان استراحت و فعالیت در روزهای پیش از صعود بود. اما، تغذیهٔ همهٔ آزمودنی‌ها در روز صعود تا روز بعد یکسان بود. با توجه به یافته‌های این پژوهش و به‌علت در دسترس نبودن تحقیقات کافی در این خصوص، توصیه می‌شود که در این زمینه تحقیقات بیشتری صورت گیرد.

---

1. Painschab
2. Julian

تشکر و قدردانی

این پژوهش بخشی از پایان‌نامهٔ بیان فیاضی با عنوان «نقش پاسخ‌های هورمونی در بروز کوه‌گرفتگی حاد (AMS)» با راهنمایی دکتر وحید تادیبی است. نویسندگان مراتب تشکر خود را از تمامی عزیزانی که در جمع‌آوری اطلاعات و انجام هرچه بهتر این مطالعه ما را یاری فرمودند، اعلام می‌دارند.

منابع و مآخذ

1. Rodway GW, Hoffman LA, Sanders MH. High-altitude-related disorders—Part I: Pathophysiology, differential diagnosis, and treatment. Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care. 2003;32(6):353-9.
2. Roach RC, Hackett PH. Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness. Journal of Experimental Biology. 2001;204(18):3161-70.
3. Liu B, Huang H, Wu G, Xu G, Sun B-D, Zhang E-L, et al. A signature of circulating microRNAs predicts the susceptibility of acute mountain sickness. Frontiers in physiology. 2017;8.
4. Liao W-T, Liu B, Chen J, Cui J-H, Gao Y-X, Liu F-Y, et al. Metabolite modulation in human plasma in the early phase of acclimatization to hypobaric hypoxia. Scientific reports. 2016;6.
5. Grissom CK, Zimmerman GA, Whatley RE. Endothelial selectins in acute mountain sickness and high-altitude pulmonary edema. Chest. 1997;112(6):1572-8.
6. Lanfranchi PA, Colombo R, Cremona G, Baderna P, Spagnolatti L, Mazzuero G, et al. Autonomic cardiovascular regulation in subjects with acute mountain sickness. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005;58(6):H2364.
7. Chen H-C, Lin W-L, Wu J-Y, Wang S-H, Chiu T-F, Weng Y-M, et al. Change in oxygen saturation does not predict acute mountain sickness on Jade Mountain. Wilderness & environmental medicine. 2012;23(2):122-7.
8. Wu J, Gu H, Luo Y. Differences between the “Chinese AMS Score” and the Lake Louise score in the diagnosis of acute mountain sickness. Medicine. 2016;95(21).
9. Karinen HM, Peltonen JE, Kähönen M, Tikkanen HO. Prediction of acute mountain sickness by monitoring arterial oxygen saturation during ascent. High altitude medicine & biology. 2010;11(4):325-32.
10. Julian CG, Subudhi AW, Hill RC, Wilson MJ, Dimmen AC, Hansen KC, et al. Exploratory proteomic analysis of hypobaric hypoxia and acute mountain sickness in humans. Journal of Applied Physiology. 2014;116(7):937-44.
11. Painschab MS, Malpartida GE, Dávila-Roman VG, Gilman RH, Kolb TM, León-Velarde F, et al. Association between serum concentrations of hypoxia inducible factor responsive proteins and excessive Erythrocytosis in high altitude Peru. High altitude medicine & biology. 2015;16(1):26-33.

12. Ding H, Liu Q, Hua M, Ding M, Du H, Zhang W, et al. Polymorphisms of hypoxia-related genes in subjects susceptible to acute mountain sickness. Respiration. 2011;81(3):236-41.
13. Droma Y, Ota M, Hanaoka M, Katsuyama Y, Basnyat B, Neupane P, et al. Two hypoxia sensor genes and their association with symptoms of acute mountain sickness in Sherpas. Aviation, space, and environmental medicine. 2008;79(11):1056-60.
14. Liu XH, Morris R, Spiller D, White M, Williams G. Orexin a preferentially excites glucose-sensitive neurons in the lateral hypothalamus of the rat in vitro. Diabetes. 2001;50(11):2431-7.
15. Xu T-R ,Yang Y, Ward R, Gao L, Liu Y. Orexin receptors: multi-functional therapeutic targets for sleeping disorders, eating disorders, drug addiction, cancers and other physiological disorders. Cellular signalling. 2013;25(12):2413-23.
16. Tsujino N, Sakurai T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. Pharmacological reviews. 2009;61(2):162-76.
17. Yuan L-b, Dong H-l, Zhang H-P, Zhao R-n, Gong G, Chen X-m, et al. Neuroprotective effect of orexin-A is mediated by an increase of hypoxia-inducible factor-1 activity in rat. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2011;114(2):340-54.
18. Kline DD, Peng Y-J, Manalo DJ, Semenza GL, Prabhakar NR. Defective carotid body function and impaired ventilatory responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-inducible factor 1α. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002;99(2):821-6.
19. Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. The Journal of clinical investigation. 2013;123(9):3664.
20. Sokołowska P, Urbańska A, Biegańska K, Wagner W, Ciszewski W, Namiecińska M, et al. Orexins protect neuronal cell cultures against hypoxic stress: an involvement of Akt signaling. Journal of Molecular Neuroscience. 2014;52(1):48-55.
21. Bourgin P, Huitrón-Reséndiz S, Spier AD, Fabre V, Morte B, Criado JR, et al. Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. Journal of Neuroscience.2005. 20(20). PP: 60-77.
22. Liu Z, Jiang L, Zhu F, Fu C, Lu S, Zhou J, et al. Chronic intermittent hypoxia and the expression of orexin and its receptors in the brains of rats. Sleep and Biological Rhythms. 2014;12(1):22-9.
23. Sikder D, Kodadek T. The neurohormone orexin stimulates hypoxia-inducible factor-1 activity. Genes & development. 2007;21(22):2995-3005.
24. Julian CG, Subudhi AW, Wilson MJ, Dimmen AC, Pecha T, Roach RC. Acute mountain sickness, inflammation, and permeability: new insights from a blood biomarker study. Journal of Applied Physiology. 2011;111(2):392-9.