علوم زیستی ورزشی _ بهار ۱۳۹۳
دورۀ۶، شمارۀ ۱ – ص : ۴۱- ۵۶
تاریخ دریافت : ۲۰ / ۱۲ /۹۱
تاریخ پذیرش : ۱۹ / ۰۴ / ۹۲

تأثیر دو نوع فعالیت بدنی بر پاسخ VEGF-A سرمی مردان غیرورزشکار

۱. علی اصغر رواسی _ ۲. مهدی یادگاری[۱] _ ۳. سیروس چوبینه

۱.استاد گروه فیزیولوژی ورزش دانشگاه تهران، ۲.دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه مازندران، ۳.استادیار گروه فیزیولوژی ورزش دانشگاه تهران

چکیده

از جمله سازگاری‌های مهمی که در پی تمرینات ورزشی رخ می‌دهد، افزایش چگالی مویرگی یا آنژیوژنز است. فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (VEGF) نقش میتوژنیک برای سلول‌های آندوتلیال دارد و واسطۀ مهمی در فرایند آنژیوژنز به‌شمار می‌رود. هدف از تحقیق حاضر، مقایسۀ تأثیر دو نوع فعالیت بدنی بر پاسخ VEGF-A سرمی در مردان غیرورزشکار بود. به همین منظور ۱۱ مرد غیرورزشکار (میانگین سنی۲۳/۸۰ سال) به‌صورت داوطلبانه انتخاب شدند و به اجرای یک جلسه فعالیت هوازی پیشرونده و تناوبی شدید پرداختند. نمونه‌های خونی قبل، بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرا گرفته شد. از آزمون آماری آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری (Repeated Measures)، برای بررسی تغییرات درون‌گروهی VEGF و از آزمون آمار استنباطی t مستقل برای مقایسۀ داده‌های برآمده از دو نوع فعالیت بدنی استفاده شد. اجرای یک جلسه فعالیت هوازی پیشرونده موجب افزایش VEGF-A سرمی بلافاصله بعد از اجرا شد (۳۱/۴۴ درصد). همچنین دو ساعت بعد از اجرای این فعالیت، سطح VEGF-A سرمی همچنان به افزایش خود ادامه داد و نسبت به سطح استراحتی ۵۹/۹۰ درصد افزایش یافت. بلافاصله بعد از اجرای فعالیت تناوبی شدید، سطح VEGF-A سرمی کاهش یافت (۱۰/۷۴ درصد)، اما دو ساعت بعد از اجرا نسبت به سطح استراحتی، افزایش ۱۳/۲۰درصدی نشان داد. بررسی‌های مقایسه‌ای بین دو فعالیت هوازی پیشرونده و تناوبی شدید نشان داد که اختلاف معناداری بین این دو نوع فعالیت در میزان اثرگذاری بر سطوح VEGF-A سرمی مردان غیرورزشکار، در سه مرحلۀ قبل (P=۰/۲۵۷)، بلافاصله (P=۰/۶۲۰) و دو ساعت بعد از اجرا (P=۰/۷۰۴) وجود ندارد. بر اساس یافته‌های این تحقیق، اجرای یک جلسه فعالیت هوازی پیشرونده و یک جلسه فعالیت تناوبی شدید، به یک اندازه می‌توانند سطوح فاکتور آنژیوژنیکی VEGF-A سرمی مردان غیرورزشکار را تحت تأثیر قرار دهند.

واژه‌های کلیدی

آنژیوژنز، فاکتور رشد آندوتلیال عروقی، فعالیت هوازی پیشرونده، فعالیت تناوبی شدید.

---

۱. نویسندۀ مسئول : تلفن : ۰۹۳۸۷۶۷۷۵۰۱ Email:mehdi.sport313@yahoo.com

مقدمه

ساختار عروقی عضلهٔ اسکلتی برای برآوردن نیازهای عضلهٔ فعال تغییر می‌کند. دو نوع تغییر آرتریوژنز و آنژیوژنز در ساختار عروقی عضلهٔ اسکلتی صورت می‌گیرد که موجب کاهش یا رفع استرس فیزیولوژیکی زمان ورزش می‌شود (۳۶). آرتریوژنز افزایش در تعداد و اندازهٔ رگ‌های انتهایی است (۴). این فرایند شامل بزرگ شدن آرتریت‌های موجود و مستلزم تکثیر سلول‌های عضلات صاف و آندوتلیال رگ‌های خونی است. مهم‌ترین محرک آرتریوژنز نیروی کششی است (۳۶). آنژیوژنز فرایندی چندمرحله‌ای و شامل مهاجرت و تکثیر سلول‌های آندوتلیال و سازمان‌یابی توده‌های سلولی به شکل ساختارهای لوله‌مانند، اتصال ساختارهای لوله‌مانند به همدیگر و در نهایت بلوغ و تشکیل عروق پایدار است (۱۲،۸). فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (vascular endothelial Growth factor : VEGF) از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های اختصاصی آنژیوژنز است. خانوادهٔ فاکتورهای رشد آندوتلیال عروقی شامل گلیکوپروتئین‌های ترشحی به نام‌های VEGF-A، VEGF-B، VEGF-C، VEGF-D، VEGF-E، VEGF-F و فاکتور رشد جفتی (Placenta Growth factor : PIGF) است (۳۷).

این فاکتورهای رشد آندوتلیال عروقی عمل زیستی خود را روی سلول‌های هدف از طریق میان‌کنش با گیرنده‌های تیروزین کینازی موجود در غشای پلاسمایی سلول به انجام می‌رسانند. این گیرنده‌ها پس از اتصال به لیگاند خود به‌صورت دیمر درمی‌آیند و اتوفسفریله می‌شوند که در نهایت این موارد به ایجاد وقایع آبشاری درون‌سلولی منجر می‌شود. تاکنون گیرنده‌های تیروزین کینازی شناخته‌شده در ارتباط با فاکتورهای رشد مذکور عبارتند از: VEGFR-1 (vascular endothelial Growth factor receptor-1)، VEGFR-2، VEGFR-3 و نوروپیلین‌ها (Neuropilins : NRPs) (NRP-2 و NRP-1) (۱۳، ۲۷). VEGF-A فاکتور اصلی در فرایند آنژیوژنز است و اثر خود را از طریق فعال کردن گیرنده‌های (FlT-1) VEGFR-1 و (KDR) VEGFR-2 به انجام می‌رساند (۳۵). VEGF پروتئین ترشحی با حجم مولکولی ۲۵ تا ۴۵ کیلو دالتون است که اغلب توسط سلول‌های آندوتلیال، عضلهٔ صاف، تاندون، پلاکت‌ها، تیموس و عضلهٔ اسکلتی ترشح می‌شود (۱). VEGF در پاسخ به محرک‌هایی مانند هایپوکسی (۲۳) و استرس برشی (نیروی همودینامیکی ناشی از اصطکاک جریان خون با دیوارهٔ عروق) از سلول‌های آندوتلیالی ترشح می‌شود (۳۴). VEGF از طریق تنظیم افزایشی مؤلفه‌های

آنتی آپوپتوتیک[1] (۴۱)، سنتز DNA، تخریب غشای پایه و همچنین فسفریله کردن اجزای چسبندهٔ آندوتلیالی بین‌سلولی و اتصالات محکم، به‌ترتیب زمینهٔ بقا، تکثیر، مهاجرت و نفوذپذیری سلول‌های آندوتلیالی عروقی را فراهم می‌کند و در نهایت موجب تشکیل عروق جدید می‌شود (۲).

اگرچه فعالیت‌های ورزشی توانایی تنظیم سطوح سرمی فاکتورهای آنژیوژنیکی را دارند تا بدین شکل از ایجاد شرایط پاتولوژیکی مانند آرتریواسکلروزیز و آرتریت جلوگیری کنند، هنوز سازوکار مولکولی شروع فرایند توسعهٔ شبکهٔ مویرگی در پاسخ به تمرینات ورزشی به‌خوبی شناخته نشده است (۳۰). از طرفی تأثیر ورزش بر VEGF سرم نتایج متناقضی دارد. چنانکه امیلین و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که به‌دنبال فعالیت ورزشی حاد، مقدارVEGF سرم افزایش می‌یابد (۳۹)، درحالی‌که فرانک[2] و همکاران (۲۰۰۷) به‌دنبال فعالیت ورزشی حاد، عدم تغییر VEGF سرم را گزارش کردند (۱۶).

زاکروفسکا[3] و همکاران (۲۰۰۶) با اجرای یک پروتکل ورزشی ۱۸ دقیقه‌ای بیشینه روی دوچرخهٔ کارسنج (اجرا بالاتر از آستانهٔ لاکتات) با گروه نمونهٔ ۱۸ سالهٔ تمرین‌کرده، افزایش سطوح سرمیVEGF بلافاصله بعد از فعالیت را گزارش کردند، ولی این افزایش ۲ ساعت بعد از اجرا معنادار نبود (۶). در همین راستا سوهر[4] 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} طی دو مرحله) تأثیر معناداری روی سطوح سرمیVEGF بلافاصله، نیم، یک و چهار ساعت بعد از اجرای فعالیت ورزشی نداشت (۳۶) همچنین جیان[5] و همکاران (۲۰۰۴) کاهش غلظت VEGF سرم را متعاقب فعالیت بدنی گزارش کردند (۱۱).

تحقیقاتی که به مقایسهٔ تأثیر فعالیت‌های ورزشی مختلف بر پاسخ VEGF سرمی پرداخته باشند، بسیار محدودند و اطلاعات موجود در این زمینه بسیار ناچیز است. ازاین‌رو هدف از انجام تحقیق حاضر، مقایسهٔ تأثیر دو نوع فعالیت هوازی پیشرونده و تناوبی شدید، بر پاسخ VEGF-A سرمی مردان غیرورزشکار است.

---

1. Anti apoptotic
2. Frank
3. Czarkowska
4. Suhr
5. Jian

روش تحقیق

آزمودنی‌ها

این تحقیق به روش نیمه‌تجربی بود. در این تحقیق ۱۱ مرد غیرورزشکار (کسی که در یک سال گذشته در هیچ برنامهٔ تمرینی منظمی‌شرکت نکرده باشد) سالم و غیرسیگاری داوطلب 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 ۲ ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها بیان شده است.

روش اجرا

از آزمودنی‌ها خواسته شد در روز مشخص برای اندازه‌گیری متغیرهای آنتروپومتریکی (قد، وزن، درصد چربی بدن، شاخص تودهٔ بدنی) و همچنین حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) به آزمایشگاه مراجعه کنند. مقدار VO_{2max} از طریق دستگاه تردمیل و با استفاده از آزمون آزمایشگاهی بالک و ویر اندازه‌گیری شد. همچنین برای تعیین درصد چربی بدن، از روش اندازه‌گیری چربی زیرپوستی (سه‌نقطه‌ای) با استفاده از کالیپر (مارک هارپندن) استفاده شد. یک هفته پس از جمع‌آوری متغیرهای آنتروپومتریک و VO_{2max}، از آزمودنی‌ها درخواست شد به آزمایشگاه مراجعه کنند تا به اجرای یک وهله فعالیت هوازی پیشرونده بپردازند. فعالیت این مرحله، آزمون آزمایشگاهی بالک و ویر بود. ابتدا یک آزمون آزمایشی[1] روی یکی از آزمودنی‌ها اجرا شد و تعدیلات لازم از لحاظ سختی و شدت اجرا به‌عمل آمد. به آزمودنی‌ها توصیه شده بود که ۴۸ ساعت قبل از این روز، از فعالیت شدید خودداری ورزند (۱۷). این آزمون با کمک دستگاه نوارگردان و یک یار کمکی انجام می‌گیرد. سرعت اولیه در این آزمون به مدت یک دقیقه ۳/۴ مایل در ساعت با شیب صفر درصد است. سپس شیب به مقدار ۲ درصد در مدت ۱ دقیقه افزایش می‌یابد. آنگاه به ازای هر دقیقه ۱ درصد به شیب نوارگردان افزوده می‌شود. سرعت به مقدار ۳/۴ مایل بر ساعت به‌صورت ثابت تا انتهای آزمون باقی می‌ماند. آزمون تا زمان واماندگی فرد ادامه می‌یابد. قبل ، بلافاصله و ۲ ساعت بعد از اجرا ، از آزمودنی‌ها به مقدار ۲ میلی‌لیتر خون از سیاهرگ زند اسفلی در حالت نشسته گرفته شد. نمونه‌های خونی قبل از آزمون، بعداز ۳۰ دقیقه استراحت گرفته شدند. از آزمودنی‌ها خواسته شد که تا ۲ ساعت پس از اجرا، از هرگونه فعالیت شدید خودداری کنند. از آنجا که هیپوگلیسمی[2] (زمانی‌که سطح

1. Pilot study
2. Hypoglycemia

گلوکز خون به کمتر از ۷۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر برسد) موجب افزایش VEGF سرمی می‌شود (۶)، برای کاهش اثر هیپوگلیسمی، بلافاصله بعد از اتمام فعالیت، به آزمودنی‌ها کیک شیرینی داده شد. آزمودنی‌ها ۲ ساعت پس از اتمام آزمون، مجاز به نوشیدن آب بودند. یک هفته پس از اجرای آزمون آزمایشگاهی بالک و ویر، بار دیگر از همان آزمودنی‌ها خواسته شد در سالن ورزش حضور یابند تا به اجرای یک وهله فعالیت تناوبی شدید بپردازند. فعالیت مورد استفاده در این مرحله از پژوهش، آزمون میدانی 40 m - maximal shuttel run بود (۱۰). روش اجرا به این صورت بود که آزمودنی باید در هر مرحله، یک مسیر ۲۰ متری را به شکل رفت و برگشتی با حداکثر شدت می‌دوید. زمان اجرای هر مرحله ۳۰ ثانیه و زمان استراحت بین مراحل کار نیز ۳۰ ثانیه بود. در این تحقیق هر آزمودنی شش مرتبه به اجرای این تست پرداخت. قبل، بلافاصله و ۲ ساعت بعد از اجرای فعالیت تناوبی شدید نیز، از آزمودنی‌ها ۲ میلی‌لیتر خون از سیاهرگ زند اسفلی در حالت نشسته گرفته شد.

تجزیه‌وتحلیل آماری

برای تجزیه‌وتحلیل داده‌های تحقیق، از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۱۸ استفاده شد. ابتدا با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف مشخص شد که داده‌های تحقیق طبیعی‌اند. از روش آمار توصیفی برای گزارش میانگین VEGF-A سرمی در مراحل مختلف هر یک از فعالیت‌ها استفاده شد. از آزمون آماری آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری (Repeated Measures)، برای بررسی تغییرات درون‌گروهی VEGF و از آزمون آمار استنباطی t مستقل برای مقایسهٔ داده‌های برآمده از دو نوع فعالیت بدنی استفاده شد. در صورت وجود اختلاف معنادار، از آزمون تعقیبی LSD برای تعیین جایگاه اختلاف استفاده شد. سطح معناداری P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شده بود. داده‌ها به‌صورت (انحراف معیار ± میانگین) گزارش شده‌اند.

نتایج و یافته‌های تحقیق

پاسخ VEGF-A سرمی‌به یک جلسه فعالیت هوازی پیشرونده و فعالیت تناوبی شدید در جدول ۱ نشان داده شده است. تجزیه‌وتحلیل آماری نشان داد که فعالیت هوازی پیشرونده، موجب افزایش VEGF-A سرمی بلافاصله بعد از اجرا شد (۳۱/۴۴ درصد). همچنین دو ساعت بعد از اجرای این فعالیت، سطح VEGF-A سرمی همچنان به افزایش خود ادامه داد و نسبت به سطح استراحتی۵۹/۹۰ درصد افزایش یافت. در مورد فعالیت

تناوبی شدید نیز، مشاهده شد که بلافاصله بعد از اجرا، سطح VEGF-A سرمی کاهش یافت (۱۰/۷۴ درصد)، اما دو ساعت بعد از اجرا نسبت به سطح استراحتی، افزایش ۱۳/۲۰ درصدی از خود نشان داد. همچنین بررسی‌های مقایسه‌ای بین دو فعالیت هوازی پیشرونده و تناوبی شدید نشان داد که اختلاف معناداری بین این دو فعالیت در میزان اثرگذاری بر VEGF-A سرمی مردان غیرورزشکار، در سه مرحلهٔ قبل (P=۰/۱۰۸)، بلافاصله (P=۰/۳۳۹) و دو ساعت بعد از اجرا (P=۰/۵۹۳) وجود ندارد.

جدول ۱. ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها بر حسب (انحراف معیار ± میانگین)

تعداد آزمودنی‌ها	۱۱
سن (سال)	۲۳/۸۰±۳/۲۶
قد (سانتی‌متر)	۱۷۸/۲۰۰±۸/۰۵
وزن (kg)	۷۱/۳۳±۵/۶۶
شاخص تودهٔ بدن (kg/m^2)	۲۲/۵۱±۲/۰۶
٪BF	۱۳/۷۵±۴/۲۸
حداکثر اکسیژن مصرفی (ml/kg.min)	۴۱/۶۳±۲/۳۰

جدول ۲. سطوح VEGF-A سرمی، در سه مرحلهٔ قبل، بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرای فعالیت هوازی پیشرونده (الف) و فعالیت تناوبی شدید (ب)، بر حسب (انحراف معیار ± میانگین)

	قبل از اجرا	بلافاصله بعد از اجرا	۲ ساعت بعد از اجرا
الف) سطوح VEGF-A سرمی (پیکو گرم بر میلی‌لیتر)	۱۳۳/۵۵±۷۴/۴۴	۱۷۵/۵۵±۱۰۶/۲۲	۲۱۳/۷۷±۱۱۳/۵۸
ب) سطوح VEGF-A سرمی (پیکو گرم بر میلی‌لیتر)	۱۷۳/۳۳±۶۸/۸۶	۱۵۴±۷۱/۱۱	۱۹۶/۲۲±۷۴/۸۴

جدول ۳. نتایج کلی آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری

متغیر	فعالیت	F	P
VEGF-A	هوازی پیشرونده	۶/۱۷	۰/۰۱۴
	تناوبی شدید	۰/۹۶۲	۰/۳۹۳

جدول۴. نتایج آزمون آماری t مستقل بین دو گروه هوازی پیشرونده و تناوبی شدید در سه مرحلهٔ قبل، بلافاصله و ۲ ساعت پس از اجرا

متغیر	T1	T2	T3	P1	P2	P3
VEGF-A	-۱/۱۷۷	۰/۵۰۶	۰/۳۸۷	۰/۲۵۷	۰/۶۲۰	۰/۷۰۴

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر، بیانگر افزایش VEGF-A سرمی بلافاصله (۳۱/۴۴ درصد) و دو ساعت بعد از اجرای فعالیت هوازی پیشرونده (۵۹/۹۰درصد) بود که با یافته‌های لیک[1] و همکاران (۲۰۰۹) و ثورل[2] و همکاران (۲۰۰۹) مغایر (۲۰،۳۸) و با یافته‌های شن[3] و همکاران (۲۰۰۹) ، و ویو[4] و همکاران (۲۰۰۹) موافق است (۴۰، ۳۴). لیک و همکاران در تحقیق خود، از رت استفاده کرده و به مدت ۵ هفته آنها را در شرایطی تمرین دادند که PGC1a آنها سرکوب شده بود و متوجه کاهش بیان پروتئین VEGF شدند. مشخص شده است که طی تمرین ورزشی، با کاهش سطوح گلیکوژن عضلات اسکلتی، فسفریله شدن AMPC[5] افزایش می‌یابد که از طریق افزایش PGC1a، سبب افزایش بیان ژنی VEGF می‌شود (۲۰). دلیل اختلاف یافته‌های این تحقیق با نتایج تحقیق ثورل و همکاران، ممکن است تفاوت در زمان خون‌گیری باشد، زیرا در تحقیق آنان خون‌گیری یک ساعت بعد از اجرای فعالیت انجام شده بود. یافتهٔ دیگر تحقیق حاضر، کاهش سطح VEGF-A سرمی، بلافاصله (۱۰/۷۴ درصد) بعد از اجرای فعالیت تناوبی شدید بود که با نتیجهٔ تحقیق سوهر و همکاران[6] (۲۰۰۷) و امیلین و همکاران (۲۰۰۸) مخالف (۳۹،۳۶) و با نتایج تحقیقات جیان و همکاران (۲۰۰۴) و داویس و همکاران[7] (۲۰۰۲) موافق است (۷،۱۶). امیلین و همکاران نشان دادند که مقدار VEGF بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرای فعالیت تغییر نمی‌کند. علت اختلاف نتایج این تحقیق با مطالعهٔ دانزینگ و امیلین ممکن است به مدت و شدت پروتکل‌های ورزشی مورد استفاده مربوط باشد. در دو تحقیق یادشده از پروتکل‌های وامانده‌ساز فزاینده و کوتاه زمان (کمتر از ۲۰ دقیقه) استفاده شده بود، درحالی‌که شدت فعالیت مورد استفاده در تحقیق حاضر، نزدیک به بیشینه و در بین زمان‌های فعالیت، زمان استراحت قرار داده شده بود. فعالیت مورد استفاده در تحقیق حاضر از نوع تناوبی و بی‌هوازی به‌شمار می‌رود. سوهر و همکاران نشان دادند که VEGF متعاقب ۹۰ دقیقه فعالیت دوچرخه‌سواری، وقتی با لرزش همراه بود افزایش پیدا کرد. ازاین‌رو می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت ورزشی تنها

1. Leick
2. Thorell
3. Shen
4. Wu
5. Adenosine monophosphate-activated protein kinase
6. Suhr et al
7. Davis et al

عامل افزایش VEGF در تحقیق آنان نبوده است. ثابت شده است که اجرای فعالیت ورزشی در حالت توأم با لرزش نسبت به اجرای بدون لرزش موجب جریان خون بیشتر در عضلهٔ اسکلتی و در پی آن اعمال استرس مکانیکی بیشتر به جدارهٔ عروق می‌شود.

جیان و همکاران (۲۰۰۴) عنوان کردند که کاهش VEGF سرم به‌دنبال فعالیت حاد، به این معنی نیست که فعالیت ورزشی تولید VEGF را کاهش می‌دهد، اما امکان دارد که این کاهش موقتی VEGF سرمی در پاسخ به فعالیت ورزشی، ناشی از اتصال VEGF به گیرنده‌های موجود روی سلول‌های آندوتلیال باشد، که این اتصال، محرکی برای رخ دادن فرایند آنژیوژنز در عضلهٔ قلبی و اسکلتی است. همچنین کاهش VEGF سرم، ممکن است ناشی از اتصال به دیگر پروتئین‌ها از جمله سولفات هپارین (۳۶) و EPC (۳۲) باشد. در همین راستا نشان داده شده است که آدیپونکتین[1] مقدار VEGF سرم را در افراد با وزن طبیعی کاهش می‌دهد (۱۹). از طرفی کریکتوس و همکاران (۲۰۰۴) عنوان کردند که فعالیت حاد تک‌جلسه‌ای، مقدار آدیپونکتین را افزایش می‌دهد (۱۸). پس احتمال دارد که در این تحقیق، افزایش احتمالی آدیپونکتین، موجب کاهش VEGF سرم، بلافاصله بعد از اجرای فعالیت تناوبی شدید شده باشد. همچنین تحقیقات نشان داده‌اند که ناتریورتیک پپتیدهای ANP[2]، BNP[3] و CNP[4]، نقش عمده‌ای در تنظیم VEGF سرمی ایفا می‌کنند. پپتیدهای ANP و BNP اغلب در قلب قلب و مغز تولید می‌شوند، اما CNP عمدتا از طریق سلول‌های آندوتلیال تولید می‌شود. مدارکی در دسترس است که نشان می‌دهند پپتیدهای ناتریوتیک مانع از تکثیر سلول‌های آندوتلیال می‌شوند. در همین راستا نشان داده شده است که ANP و CNP مانع از تولید VEGF در سلول‌های آندوتلیال می‌شوند (۳۱). از طرفی عنوان شده است که مقدار پپتیدهای ناتریوتیک، در پاسخ به فعالیت حاد افزایش می‌یابد (۱۸). حال این احتمال وجود دارد که یکی از دلایل کاهش VEGF سرمی‌در پاسخ به فعالیت تناوبی شدید، افزایش ANP و CNP باشد.

افزایش بیان VEGF ناشی از اجرای فعالیت ورزشی، ممکن است از طریق چند سازوکار صورت گیرد. در شرایط هایپوکسی و ایسکمی‌ناشی از اجرای فعالیت ورزشی، فاکتور قابل القای(HIF)[5] افزایش می‌یابد (۱۹). این فاکتور با اثرگذاری روی بخشی از ژن VEGF، موجب افزایش بیان آن می‌شود. همچنین با افزایش شدت

1. Adiponectin
2. Atrial natriuretic peptide
3. Brain natriuretic peptide
4. C-type natruretic peptide
5. Hipoxia inducible factor

فعالیت، تجمع لاکتات و آدنوزین افزایش می‌یابد. آدنوزین از طریق فعال‌سازی گیرندهٔ A_2، موجب افزایش غلظت cAMP[1] و متعاقب آن افزایش mRNA VEGF می‌شود (۲). همچنین گزارش شده است که آدنوزین در آزاد شدن VEGF سلولی نقش دارد (۱۵). هنگام فعالیت ورزشی، جریان خون بافتی افزایش می‌یابد و نیروی هیدرودینامیکی- اصطکاکی به جدارهٔ عروقی وارد می‌کند. وارد شدن این نیرو به‌صورت حاد، موجب افزایش بیان اتساع‌کننده‌های عروقی به‌ویژه نیتریک اکساید (NO)[2]، پروستاسیکلین‌ها و پروستانوئیدها می‌شود. عوامل مذکور می‌توانند بیان ژنی VEGF را افزایش دهند. به‌عنوان آخرین یافتهٔ پژوهش حاضر، می‌توان به نبود اختلاف معنادار بین دو فعالیت هوازی پیشرونده و فعالیت تناوبی شدید، در میزان اثرگذاری روی سطوح VEGF-A سرمی‌اشاره کرد. با وجود نبود اختلاف معنادار بین دو نوع فعالیت مورد استفاده در این تحقیق، افزایش ۳۱/۴۴ درصدی و کاهش ۱۰/۷۴ درصدی سطح سرمی VEGF-A به‌ترتیب بلافاصله بعد از اجرای فعالیت هوازی پیشرونده و فعالیت تناوبی شدید شایان توجه است. به‌منظور تحلیل اختلاف میانگین موجود بین این دو نوع فعالیت، می‌توان به موارد احتمالی زیر اشاره کرد.

در شرایط طبیعی، مقادیر گونه‌های اکسیژن فعال‌شده و آنتی‌اکسیدان‌ها در وضعیت متعادلی قرار دارند. زمانی‌که این تعادل در جهت افزایش گونه‌های فعال‌شده، به‌خصوص هنگام اجرای تمرینات ورزشی شدید مختل شود، به ایجاد استرس اکسیداتیو در سلول منجر می‌شود (۲۴). هنگام اجرای فعالیت‌های شدید استقامتی، تولید گونه‌های اکسیژن فعال‌شده افزایش می‌یابد و تصور بر این است که منبع اصلی این گونه مواد، میتوکندری سلول‌های عضلات فعال‌شده است (۲۵). به‌عبارتی فعالیت‌های بدنی طولانی و طاقت‌فرسا، منجر به فعال‌سازی چندین سیستم تولیدکنندهٔ رادیکال آزاد (گونه‌های اکیسژن فعال‌شده) در سلول‌های بدن می‌شوند که به دو منبع اصلی (نشت الکترون از میتوکندری طی تنفس هوازی، آنزیم‌های اگزانتین اکسیداز و NADPH اکسیداز) و فرعی (سلول‌های فاگوسیتی، پارگی پروتئین‌های حاوی آهن و انباشتگی کلسیم) تقسیم می‌شوند (۲۹). تحقیقات زیادی گزارش کرده‌اند که تمرینات کوتاه‌مدت هوازی به‌ویژه زمانی‌که با شدت بالا اجرا شوند، به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد منجر شده و با سرکوب سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، موجب ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شوند (۲۸،۲۲، ۳). در مورد نقش رادیکال‌های آزاد در فرایند افزایش مویرگ، زاهو و همکاران

1. Cyclic AMP
2. Nitric oxide

(۲۰۰۹) با بررسی 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 افزایشROS (Reactive oxygen spices) هماهنگ است. با توجه به مطالب بیان‌شده، یکی از دلایل احتمالی افزایش VEGF-A سرمی متعاقب اجرای فعالیت هوازی پیشرونده، تولید بیشتر رادیکال‌های آزاد نسبت به فعالیت تناوبی شدید است.

از دیگر دلایل احتمالی افزایش VEGF-A سرمی، بعد از اجرای یک جلسه فعالیت هوازی پیشرونده، می‌توان به افزایش بیشتر اینترلوکین‌های مهمی چون اینترلوکین- ۱(IL-1)[1]، اینترلوکین- ۶(IL-6)[2] ، اینترلوکین- ۱۰(IL-10)[3] و TNF-a[4] ناشی از اجرای فعالیت هوازی پیشرونده اشاره کرد. در این راستا اسکولز و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که پس از بروز آسیب‌های سلول عضلانی و تاندونی ناشی از اجرای فعالیت ورزشی، بین ترشح و افزایش اینترلوکین- ۱بتا (IL-B)، عامل نکروزدهندهٔ تومور آلفا (TNF-a)، اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور رشد آندوتلیال عروقی همبستگی مثبتی وجود دارد (۳۳). تحقیقات متعددی در خصوص پاسخ اینترلوکین‌ها به فعالیت‌های ورزشی صورت گرفته است. بونه و همکاران (۲۰۰۵) گزارش کردند که فعالیت ورزشی درمانده‌ساز، مقدار اینترلوکین ۶ را در افراد جوان سالم و سالمند سالم افزایش می‌دهد (۵). از سوی دیگر هلگی[5] و همکاران (۲۰۰۳) عنوان کردند که افزایش اینترلوکین- ۶ رهاشده از عضلات اسکلتی با شدت فعالیت ورزشی، برداشت گلوکز، غلظت آدرنالین پلاسمایی، تودهٔ عضلات درگیر و استقامت فرد رابطهٔ مثبتی دارد (۱۴). در همین راستا گزارش شده است که رابطهٔ معکوسی بین مقدار اینترلوکین- ۶ رهاشده از عضلهٔ اسکلتی در مراحل آخر فعالیت ورزشی و محتوای گلیکوژن عضله در پایان فعالیت وجود دارد. به‌عبارتی هرچه ذخیرهٔ گلیکوژن عضلات در پایان فعالیت ورزشی کمتر باشد، ترشح اینترلوکین-۶ از عضلات اسکلتی در مراحل آخر فعالیت ورزشی بیشتر است (۹). علاوه بر این مک ساوان[6] و همکاران (۲۰۰۴) در گزارش خود عنوان کردند که، پس از اجرای فعالیت ورزشی شدید با مدت زمان کوتاه (فعالیت بی‌هوازی) ، تغییرپذیری ناچیزی در مقدار اینترلوکین- ۶ سرمی مشاهده می‌شود (۲۶). با توجه به گزارش‌های ارائه‌شده، می‌توان نتیجه گرفت که طولانی

1. Interleukin - 1
2. Interleukin - 6
3. Interleukin - 10
4. Tumor necrosis factor-alpha
5. Helge
6. Meksavan et al

بودن مدت زمان اجرای فعالیت ورزشی، عامل مهمی‌در افزایش سطوح پلاسمایی اینترلوکین-۶ به‌شمار می‌رود. با توجه به اینکه در تحقیق حاضر، میانگین زمانی اجرای فعالیت هوازی پیشرونده ۱۸ دقیقه و مدت زمان اجرای فعالیت تناوبی شدید ۶ دقیقه بود، می‌توان نتیجه گرفت که شاید زمان طولانی‌تر فعالیت هوازی پیشرونده، موجب ترشح بیشتر اینترلوکین‌های مختلف از جمله اینترلوکین- ۶ و متعاقب آن افزایش بیشتر VEGF-A سرمی شده باشد. از دیگر دلایل احتمالی افزایش VEGF-A سرمی ناشی از اجرای فعالیت هوازی پیشرونده، می‌توان به افزایش جریان خون عضلات اسکلتی و القای نیروهای برشی (shear strees) بیشتر به جدارهٔ عروق عضلات اسکلتی اشاره کرد.

در همین راستا هلکی و همکاران (۲۰۰۳) گزارش کردند که با افزایش مدت و شدت فعالیت ورزشی، جریان خون عضلات اسکلتی افزایش بیشتری می‌یابد (۱۴). جریان خون نیروی هیدرودینامیکی- اصطکاکی به جدارهٔ عروق وارد می‌کند و در درازمدت موجب تغییرات ساختاری، به‌ویژه افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می‌شود، اما افزایش حاد آن به افزایش بیان اتساع‌کننده‌های عروق به‌ویژه نیتریک اکساید (NO)، پروستاسیکلین‌ها و پروستانوئیدها منجر می‌شود (۱). اتساع‌کننده‌های عروقی می‌توانند، موجب تنظیم افزایشی بیان ژنی VEGF می‌شوند (۲۱).

با توجه به زمان طولانی‌تر فعالیت هوازی پیشرونده نسبت به فعالیت تناوبی شدید، دور از انتظار نیست که بیشتر بودن جریان خون در عضلات به منظور انتقال اکسیژن و کربن دی اکسید و مواد مغذی و همچنین دفع گرمای متابولیکی و مواد زاید از محیط عضله فعال ، باعث رها سازی بیشتر اتساع کننده‌های عروقی شده باشد. همان‌طورکه عنوان شد، این اتساع‌کننده‌ها می‌توانند موجب تنظیم افزایشی بیان ژنی VEGF شوند.

نتایج این تحقیق نشان داد که یک جلسه فعالیت هوازی پیشرونده موجب افزایش VEGF-A سرمی‌بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرا شد. سطوح VEGF-A سرمی‌نیز بلافاصله بعد از اجرای فعالیت تناوبی شدید کاهش یافت، ولی دو ساعت بعد در سطح بالاتری نسبت به مقدار استراحتی قرار گرفت.

به‌طور کلی بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر، اختلاف معناداری بین یک جلسه فعالیت هوازی پیشرونده و تناوبی شدید، در شدت اثرگذاری بر سطوح سرمی VEGF – A وجود ندارد.

منابع و مآخذ

۱. رنجبر،کمال؛ نورشاهی، مریم؛ هدایتی،مهدی؛ طاهری چادرنشین، حسین. (۱۳۹۰). **"بررسی سطوح سرمی فاکتورهای آنژیوژنیکی در پاسخ به یک جلسه فعالیت زیر بیشینهٔ طولانی‌مدت در مردان غیر فعال".** انجمن فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران. ۱۵ (۱) : ص: ۱۲۴-۱۳۲.

۲. طاهری چادر نشین ،حسین؛ نورشاهی،مریم؛ رنجبر،کمال.(۱۳۸۹) . **"پاسخ فاکتور رشدی اندوتلیال عروقی به فعالیت زیر بیشینه وامانده‌ساز و رابطهٔ آن با Vo_{2max} ".** علوم زیستی ورزشی .شمارهٔ ۷ : ص: ۵۹-۷۵.

3. Belviranlı M, Gökbel H. (2006). "**Acute exercise induced oxidative stress and antioxidant changes".** Eur J Gen Med Vol. 3;pp: 126-31.

4. Brown M, Hudlicka O. (2003). "**Modulation of physiological angiogenesis in skeletal muscle by mechanical forces: involvement of VEGF and metalloproteinases".** Angiogenesis 6;pp: 1-14.

5. Cosio-lima l, schuler p, reynolds k, taylor l, kellog g, et al. (2008). "P**reliminary syudy of the effects of age and type-2 diabetes on the release of interleukin (IL)-6, IL-10, TNF- alpha, and cortisol in respose to acute exercise".**

6. Dantz D, Bewersdorf J, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Jelkmann W, et al. (2002). "**Vascular endothelial growth factor: a novel endocrine defensive response to hypoglycemia".** Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 87;pp: 835-40.

7. Davis PG, Wideman L, Bloomer RJ, Consitt LA, Weaver RA, You T. (2002). "**Acute Effect of Prolonged Cycle Ergometer Exercise on Plasma Vascular Endothelial Growth Factor".** Medicine & Science in Sports & Exercise 34:S30.

8. Ferrara N. (2002). "**VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors".** Nature Reviews Cancer 2; pp: 795-803.

9. Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, et al. (2003). "**Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients**

with chronic heart failure". Journal of the American College of Cardiology 42; pp: 861-868.

10. Glaister M, Hauck H, Abraham CS, Merry KL, Beaver D, et al. (2009). "**Familiarization, reliability, and comparability of a 40-m maximal shuttle run test".** Journal of Sports Science and Medicine 8; pp: 77-82.
11. Gu JW, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair T(2004). "**Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers".** BMC physiology Vol. 4;P: 2.
12. Gualandris A, Rusnati M, Belleri M, Nelli EE, Bastaki M, et al. (1996). "**Basic fibroblast growth factor overexpression in endothelial cells: an autocrine mechanism for angiogenesis and angioproliferative diseases".** Cell growth & differentiation: the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research Vol. 7; p: 147.
13. Gupta K, Zhang J. (2005). "**Angiogenesis: a curse or cure?"** Postgraduate medical journal 81; pp: 236-42.
14. Helge JW, Stallknecht B, Pedersen BK, Galbo H, Kiens B, Richter EA. (2003). "**The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle".** The Journal of physiology 546; pp: 299-305.
15. Höffner L, Nielsen JJ, Langberg H, Hellsten Y. (2003). "**Exercise but not prostanoids enhance levels vascular endothelial growth factor and other proliferative agents in human skeletal muscle interstitium".** The Journal of physiology Vol. 550; pp: 217-225.
16. Jensen L, Pilegaard H, Neufer PD, Hellsten Y. (2004). "**Effect of acute exercise and exercise training VEGF splice variants in human skeletal muscle".** American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 287; pp: R397-R402.
17. Kraus RM, Stallings III HW, Yeager RC, Gavin TP. (2004). "**Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men".** Journal of Applied Physiology 96; pp: 1445-50.
18. Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. (2004). **"Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans" .**Diabetes Care Vol. 27; pp: 629-30.

19. Lang K, Ratke J. (2009). "**Leptin and Adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration".** Cell Communication and Signaling Vol. 7;p: 27.
20. Leick L, Hellsten Y, Fentz J, Lyngby SS, Wojtaszewski JFP, et al. (2009). "**PGC-1α mediates exercise induced skeletal muscle VEGF expression in mice".** American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism 297; pp: E92-E103.
21. Loufrani L, Henrion D. (2008). "**Role of the cytoskeleton in flow (shear stress)-induced dilation remodeling in resistance arteries".** Medical and Biological Engineering and Computing 46; pp: 451-60.
22. Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M, Belcastro A. (1987). "**Are indices of free radical damage related to exercise intensity".** European Journal of applied physiology and occupational physiology 56; pp: 313-6.
23. Lundby C, Calbet JAL, Robach P. (2009). "**The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia".** Cellular and molecular life sciences 66; pp: 3615-23.
24. MacArdle W, Katch F, Katch V. (2007). "**Exercise Physiology: Energy, Nutrition, & Human erformance".** System 6:4.
25. Margaritis I, Palazzetti S, Rousseau AS, Richard MJ, Favier A. (2003). "**Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise-induced antioxidant response".** Journal of the American College of Nutrition 22; pp:147-156.
26. Meksawan K, Venkatraman JT, Awad AB, Pendergast DR. (2004). "**Effect of dietary fat intake and exercise on inflammatory mediators of the immune system in sedentary men and women".** Journal of the American College of Nutrition Vol. 23;pp: 331-340.
27. Otrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. (2007) ."V**ascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review".** Blood Cells, Molecules, and DiseasesNo. 38; pp: 258-268.
28. Poulsen HE, Loft S, Vistisen K. (1996). "**Extreme exercise and oxidative DNA modification".** Journal of sports sciences Vol .14; pp: 343-6.

29. Powers SK, Jackson MJ. (2008). "**Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production".** Physiological reviews 88; pp: 1243-1276.
30. Prior BM, Yang H, Terjung RL. (2004). "**What makes vessels grow with exercise training?"** Journal of Applied Physiology 97; pp: 1119-28.
31. Ribatti D, Conconi MT, Nussdorfer GG. (2007). "**Nonclassic endogenous novel regulators of angiogenesis".** Pharmacological reviews No.59; pp: 185-205.
32. Rullman E, Rundqvist H, Wågsäter D, Fischer H, Eriksson P, et al. (2007). "**A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle".** Journal of Applied Physiology 102; pp: 2346-51.
33. Schulze-Tanzil G, Al-Sadi O, Wiegand E, Ertel W, Busch C, et al. (2011). "**The role of pro-inflammatory and immunoregulatory cytokines in tendon healing and rupture: new insights".** Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports Vol. 21; pp: 337-51.
34. Shen M, Gao J, Li J, 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: 10-28.
35. Shibuya M, Claesson-Welsh L. (2006). "**Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis".** Experimental cell research Vol. 312; pp: 549-60.
36. Suhr F, Brixius K, de Marées M, Bölck B, Kleinöder H, et al. (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; No. 103; pp: 474-83.
37. Suto K, Yamazaki Y, Morita T, Mizuno H. (2005). "**Crystal structures of novel vascular endothelial growth factors (VEGF) from snake venoms".** Journal of Biological Chemistry 280: pp:2126-31
38. 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; pp: 481-8.

39. Van Craenenbroeck EMF, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K, Goovaerts I, et al. (2008). "**A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects".** Relation with lipid profile. Journal of Applied Physiology 104; pp: 1006-13.
40. Wu G, Rana JS, Wykrzykowska J, Du Z, Ke Q, et al. (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 Vol .296; pp: H389-H95.
41. Zachary I, Gliki G. (2001). "**Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family".** Cardiovascular research Vol. 49; pp: 568-81.