

اثر تمرین استقامتی در شرایط هایپوکسی - نورموباریک و شرایط طبیعی بر غلظت VEGF سرمی، هموگلوبین و هماتوکریت خون

مریم نورشاهی PhD

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

حسین طاهری چادر نشین * MSc

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

مهدی پیروز MSc

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

اهداف: قرارگیری اولیه در شرایط هایپوکسی سطح فاکتور رشد آندوتلیال عروقی، هموگلوبین و هماتوکریت خون را افزایش می‌دهد. هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرین در شرایط هایپوکسی - نورموباریک و شرایط طبیعی بر سطح VEGF سرمی و فاکتورهای خونی هموگلوبین و هماتوکریت بود.

روش‌ها: این پژوهش نیمه تجربی در دانشجویان دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. از بین داوطلبان واجد شرایط ۲۴ مرد غیرفعال که حداقل در ۶ ماه منتهی به مطالعه سابقه هیچ‌گونه فعالیت منظم نداشتند به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند. شاخص توده بدنی، چربی زیرپوستی، حداکثر اکسیژن مصرفی و ضربان قلب بیشینه در دو مرحله اندازه‌گیری و آزمودنی‌ها براساس حداکثر اکسیژن مصرفی در ۳ گروه ۸ نفره هایپوکسی، نورموباریک و کنترل قرار داده شدند. از تحلیل واریانس دوطرفه و آزمون تقییبی بونفرونی به کمک نرم‌افزار SPSS 16 برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: ۸ هفته تمرین در شرایط هایپوکسی - نورموباریک باعث افزایش معنی‌دار غلظت VEGF سرمی گروه هایپوکسی نسبت به دو گروه دیگر شد. افزایش معنی‌دار غلظت هموگلوبین و هماتوکریت در گروه هایپوکسی فقط نسبت به گروه کنترل مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: تمرین استقامتی در شرایط هایپوکسی سطح VEGF سرمی را نسبت به تمرین در شرایط نورموباریک بیشتر افزایش می‌دهد. تمرین استقامتی در شرایط هایپوکسی - نورموباریک موجب افزایش هموگلوبین و هماتوکریت خون می‌شود.

کلیدواژه‌ها: هایپوکسی، نورموباریک، آنژیوژنز، فاکتور رشد عروقی اندوتلیال، هموگلوبین، هماتوکریت

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۱۴

تاریخ پذیرش: ۹۱/۷/۱۹

* نویسنده مسئول: kh.taheri_62@yahoo.com

مقدمه

ورزشکاران و مربیان، اغلب تمرین در ارتفاع را با توجه به هدف

بهبود عملکرد در سطح دریا یا اجرای کارآمد در ارتفاع، در تمرینات می‌گنجانند [۱]. سازگاری‌های عمده‌ای متعاقب تمرین در ارتفاعات صورت می‌گیرد که عمل در ارتفاع یا سطح دریا را افزایش می‌دهد [۲]. این سازگاری‌ها با توجه به مقدار فعالیت، مدت‌زمان حضور در ارتفاع و میزان ارتفاع، فرق می‌کند [۳، ۴]. از طرفی، تمرین ورزشی در شرایط نورموباریک (اکسیژن طبیعی) موجب رخداد سازگاری‌هایی مانند افزایش چگالی و تعداد عروق (آنژیوژنز) در عضله اسکلتی می‌شود [۵-۱۰].

آنژیوژنز به دو صورت جوانه‌زدن و دونیمه‌شدن موجب ایجاد رگ جدید می‌شود [۱۱]. جوانه‌زدن به شاخه‌دارشدن و بیرون‌زدگی یک مویرگ جدید از مویرگ قبلی اشاره دارد؛ تکثیر بیش از حد سلول‌های اندوتلیال لازمه این رخداد است [۸]. برعکس، دونیمه‌شدن به شکافت مویرگ از داخل (تقسیم طولی مویرگ) و تبدیل یک مویرگ به دو مویرگ اطلاق می‌شود [۵]. فاکتورهای رشدی زیادی در فرآیند آنژیوژنز درگیرند، اما بیشتر مطالعات، فاکتور رشد عروقی اندوتلیال (VEGF) را مهم‌ترین فاکتور رشد درگیر در این فرآیند ذکر می‌کنند [۵، ۱۰]. VEGF گلیکوپروتئینی ۴۵ کیلودالتونی است [۶] که از میوسیت‌های عضلانی ترشح می‌شود [۷]. این گلیکوپروتئین از طریق اتصال به گیرنده‌های VEGFR1 و VEGFR2 واقع در سلول‌های اندوتلیال پیامدهی خود را انجام می‌دهد [۱۲]. تخریب ژن VEGF عضله اسکلتی موش صحرایی موجب نقص و کاهش مویرگی‌شدن عضله اسکلتی می‌شود [۱۳]. از طرفی در شرایط فیزیولوژیک، غلظت VEGF خون تقریباً متناسب با میزان ترشح آن است [۱۲]. بنابراین، در این مطالعه از VEGF سرمی به‌عنوان فاکتور رشد درگیر در مویرگی‌شدن عضله اسکلتی نام برده می‌شود.

هایپوکسی از طریق تنظیم افزایشی VEGF به‌عنوان یکی از مهم‌ترین و قوی‌ترین محرک‌های آنژیوژنز در عضله اسکلتی شناخته می‌شود [۱۴]. پایین‌آمدن فشار اکسیژن در سلول‌های اندوتلیال از طریق سیگنال منفی، موجب تکثیر، مهاجرت سلول اندوتلیال و تشکیل لوله می‌شود؛ درحالی‌که برگشت فشار اکسیژن به مقادیر عادی یا بالا، بیان VEGF و فعال‌سازی سلول اندوتلیال را کاهش می‌دهد [۱۱، ۱۴]. افزایش VEGF سرمی تحت شرایط هایپوکسی متعاقب فعالیت دوچرخه‌سواری توسط سوهر و همکاران گزارش شده است [۱۰]. از طرفی تمرین ورزشی، به نوبه خود موجب افزایش بیان VEGF سرمی می‌شود. در این راستا، کراس و همکاران گزارش می‌کنند که یک جلسه تمرین هوازی تا سرحد خستگی باعث افزایش VEGF سرمی می‌شود [۶].

هایپوکسی به موقعیت‌های کلینیکی یا محیطی اطلاق می‌شود که هوامتوستاز اکسیژن بافتی را به مخاطره می‌اندازد و در این شرایط سلول‌های هسته‌دار قادرند به کمبود اکسیژن پاسخ دهند [۳]. در شرایط هایپوکسی، افزایش چشمگیری در فاکتور قابل‌القای

ضربان قلب بیشینه همزمان با VO_2max اندازه گیری شد. برای تمرین در شرایط هایپوکسی از دستگاه شبیه ساز ارتفاع (GO_2 ؛ استرالیا) و دوچرخه کارسنج (Monark؛ سوئد) استفاده شد.

آزمودنی ها براساس VO_2max در سه گروه ۸ نفره تمرین در شرایط هایپوکسی، تمرین در شرایط نورموباریک و کنترل قرار داده شدند. برنامه تمرینی در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش دانشگاه شهید بهشتی به اجرا درآمد. برنامه تمرینی برای ۲۴ جلسه (سه جلسه در هفته) و با شدت ۵۵ تا ۷۵٪ ضربان قلب بیشینه و هر جلسه ۴۵ دقیقه طرح ریزی شده بود. یک جلسه تمرینی برای گروه هایپوکسی شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰٪ حداکثر ضربان قلب در شرایط نورموباریک و سپس ۳۰ دقیقه رکاب زدن در شرایط هایپوکسی روی دوچرخه کارسنج با شدت ۶۶٪ حداکثر ضربان قلب (معادل ۵۵٪ VO_2max) بود. در پایان آزمودنی ها به مدت پنج دقیقه و با شدت ۵۰٪ حداکثر ضربان قلب سرد کردن را انجام دادند. هر دو هفته یک بار ۵٪ به میزان شدت تمرین افزوده شد. برنامه تمرینی برای گروه هایپوکسی در شرایط ۱۲٪ اکسیژن انجام شد [۷]. جلسه تمرینی برای گروه نورموباریک شبیه گروه هایپوکسی بود با این تفاوت که فعالیت آنها در شرایط نورموباریک و اکسیژن طبیعی انجام شد. گروه کنترل در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکردند. نمونه های خونی ۷۲ ساعت قبل از اولین و ۷۲ ساعت بعد از آخرین جلسه برنامه تمرینی، بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، از سیاهرگ آنتی کوبیتال گرفته شدند. در آزمایشگاه بلافاصله فاکتورهای هموگلوبین و هماتوکریت اندازه گیری و نمونه ها به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ (Ependourffe؛ آلمان) شدند. برای سنجش VEGF از کیت الایزا (USCNI Life Science Ins.؛ ایالات متحده و چین) استفاده شد. حساسیت این کیت ۱۹/۸ پیکوگرم در میلی لیتر و ضریب تغییرات درون آزمودنی ها ۷/۱ بود.

بعد از تعیین نرمال بودن داده ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف از تحلیل واریانس دوطرفه برای مقایسه سه گروه و برای تعیین محل تفاوت از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS 16 انجام شد.

جدول ۱) میانگین مشخصات توصیفی آزمودنی های گروه های تمرینی و کنترل

گروه ← شاخص	هایپوکسی	نورموباریک	کنترل
سن (سال)	۲۴/۵۲±۲/۱۰	۲۳/۳۶±۱/۵۰	۲۴/۲۰±۲/۷۰
شاخص توده بدنی (kg/m^2)	۲۳/۷۱±۲/۰۵	۲۴/۲۱±۱/۰۴	۲۳/۶۰±۱/۸۲
حداکثر اکسیژن مصرفی (ml/kg/min)	۴۴/۷۶±۲/۹۳	۴۲/۳۶±۳/۷۲	۴۵/۷۱±۲/۶۹
چربی زیر پوستی (درصد)	۱۲/۸۷±۱/۹۲	۱۳/۴۸±۱/۸۷	۱۲/۶۱±۱/۵۳

هایپوکسی (HIF) رخ می دهد [۳، ۱۱]. به نظر می رسد که فعال سازی HIF، سازگاری هایی را آغاز می کند (بیان ژن اریتروپویتین، بیان ژن هموگلوبین و بیان ژن هماتوکریت) که اثرات منفی در معرض قرارگیری با هایپوکسی را کاهش می دهد [۲، ۱۵، ۱۶]. در این راستا، لاندیابی و همکاران نشان می دهند که هشت هفته استراحت مطلق در شرایط هایپوکسی موجب افزایش معنی دار غلظت هماتوکریت و هموگلوبین می شود [۱۷]. همچنین کینار و همکاران بیان می کنند که ۴ هفته تمرین ورزشی (۹۰ دقیقه در جلسه، ۵ مرتبه در هفته) در شرایط طبیعی، موجب افزایش سطوح هموگلوبین و هماتوکریت خون می شود [۱۸].

همان طور که عنوان شد، هایپوکسی یکی از مهم ترین محرک های بیان VEGF، هموگلوبین و هماتوکریت است و از طرفی تمرین ورزشی به نوبه خود در افزایش سطوح سرمی این فاکتورها نقش دارد. از طرفی، تاکنون پژوهشی اثر تمرین استقامتی توأم با شرایط هایپوکسی را بر سطوح سرمی فاکتورهای ذکر شده مورد بررسی قرار نداده است. بنابراین، هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرین در شرایط هایپوکسی - نورموباریک و شرایط طبیعی بر سطح VEGF سرمی و فاکتورهای خونی هموگلوبین و هماتوکریت بود.

روش ها

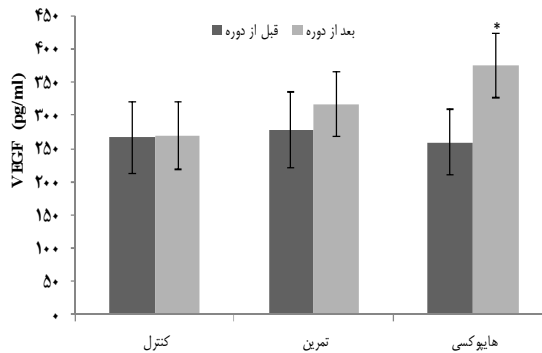
این پژوهش نیمه تجربی در بازه زمانی فروردین ماه تا اسفندماه ۱۳۸۸ در دانشجویان دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. از بین داوطلبان واجد شرایط ۲۴ مرد غیرفعال که حداقل در ۶ ماه منتهی به مطالعه سابقه هیچ گونه فعالیت منظم نداشتند [۱۹] به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند. هیچ یک از آزمودنی ها سابقه بیماری قلبی - عروقی، هایپرلیپیدمی، پرفشاری خون، سرطان، تومور، مصرف سیگار یا هر نوع داروی دیگر نداشتند. پس از توضیحات اولیه در خصوص هدف، نحوه اجرای آزمون و خطرات احتمالی آن، آزمودنی ها پرسش نامه پزشکی و رضایت نامه را تکمیل کردند. ویژگی های آنتروپومتریک مانند شاخص توده بدنی، قد (Seca؛ آلمان)، وزن (Seca؛ آلمان) و چربی زیر پوستی (Bioelectrical Impedance؛ کره جنوبی) و ویژگی های فیزیولوژیک مانند حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max) و ضربان قلب بیشینه در دو مرحله (۷۲ ساعت قبل از اولین جلسه و ۷۲ ساعت بعد از آخرین جلسه دوره تمرینی) در مرکز قابلیت های جسمانی کمیته ملی المپیک اندازه گیری شدند. اندازه گیری VO_2max با آزمون بروس تبدیل شده و با استفاده از دستگاه گاز آنالایزر مدل ۲ (Quark؛ ایتالیا) و دستگاه ترمیدیل (Cosmed؛ آلمان) انجام شد. ضوابط رسیدن به VO_2max ضربان قلب بالای ۹۰٪ ضربان قلب بیشینه (سن - ۲۲۰)، نسبت تبادل تنفسی بالای ۱/۱ و به فلات رسیدن اکسیژن مصرفی علی رغم افزایش شدت تمرین بودند. رسیدن به ۲ معیار از ۳ معیار فوق برای متوقف کردن پروتکل کافی بود [۶].

۸ هفته تمرین در شرایط هایپوکسی- نورموباریک موجب تفاوت معنی‌دار بین غلظت هموگلوبین در دو گروه هایپوکسی و نورموباریک نشد ($p=0/712$)، اما موجب تفاوت معنی‌دار بین گروه هایپوکسی و گروه کنترل شد ($p=0/003$; نمودار ۲).
 ۸ هفته تمرین در شرایط هایپوکسی- نورموباریک موجب تفاوت معنی‌دار بین غلظت هماتوکریت در دو گروه هایپوکسی و نورموباریک نشد ($p=0/930$)، اما موجب تفاوت معنی‌دار بین گروه هایپوکسی و گروه کنترل شد ($p=0/001$; نمودار ۳).

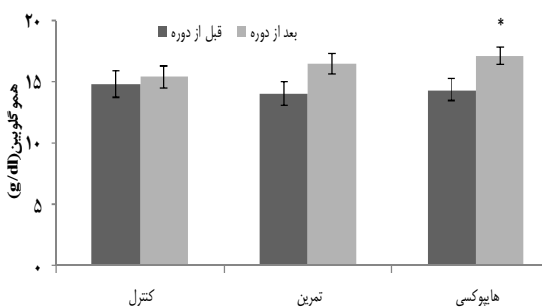
بحث

همان‌طور که نتایج این پژوهش نشان داد، اجرای ۸ هفته تمرین استقامتی در شرایط هایپوکسی- نورموباریک، موجب افزایش غلظت VEGF سرمی در گروه هایپوکسی می‌شود و این افزایش نسبت به گروه نورموباریک و کنترل معنی‌دار بود. سارتو و همکاران نیز افزایش بیان VEGF متعاقب ۸ هفته تمرین هوازی در بیماران قلبی را گزارش می‌کنند و علت این افزایش را وضعیت کلینیکی بیماران (کاهش برون‌ده قلبی و کاهش تراکم مویرگی عضله اسکلتی) که موجب افزایش شرایط هایپوکسی و ایسکیمی در بدن می‌شود بیان می‌کنند. با این وجود، آزمودنی‌های آنها، داروهای استاتین و بتابولکر مصرف می‌کردند که موجب افزایش بیان VEGF می‌شوند [۲۰]. همچنین، سوهر و همکاران افزایش بیان VEGF سرمی متعاقب یک جلسه فعالیت دوچرخه‌سواری در شرایط هایپوکسی (اکسیژن معادل ارتفاع ۲۵۰۰ متری) را گزارش می‌کنند. آنها برای تعیین شدت فعالیت از VO_{2max} که تحت شرایط هایپوکسی به دست آمده بود، استفاده کردند [۱۰]. آسانو و همکاران، همسو با نتایج مطالعه حاضر، افزایش سطوح VEGF سرمی را متعاقب ۲۱ روز تمرین شنا در ارتفاع ۱۸۸۶ متری گزارش می‌نمایند [۱۴].

در مقابل، تنگ و همکاران عنوان می‌کنند که قرارگیری حاد در شرایط هایپوکسی هیچ تاثیری بر سطح پروتئین VEGF قلب، عضله اسکلتی (عضلات دوقلو، نعلی، کف پای، ساقی- قدامی) و کبد ندارد و درجه‌ای که هایپوکسی موجب بیان و افزایش سطح VEGF می‌شود، به‌طور چشمگیری بین گونه‌ها و بافت‌های مختلف حیوانی متفاوت است [۱۱]. به نظر می‌رسد که دلیل نتایج مغایر مطالعه تنگ و همکاران، استفاده از موش‌های صحرائی باشد که به مدت ۲ ساعت در معرض هایپوکسی شدید (اکسیژن ۶٪) قرار داشتند. پروتئین VEGF متناسب با سطح شدت هایپوکسی تغییر می‌کند و به‌نظر می‌رسد، هر چه سطح و شدت هایپوکسی افزایش یابد (دسترس‌ی اکسیژن کاهش یابد)، سطوح VEGF بیشتر افزایش می‌یابد. با وجود این، باید در نظر داشت که با افزایش ارتفاع یا افزایش سطح هایپوکسی، شدت فعالیت ورزشی کاهش می‌یابد. این کاهش فعالیت به نوبه خود موجب کاهش سطوح VEGF سرمی



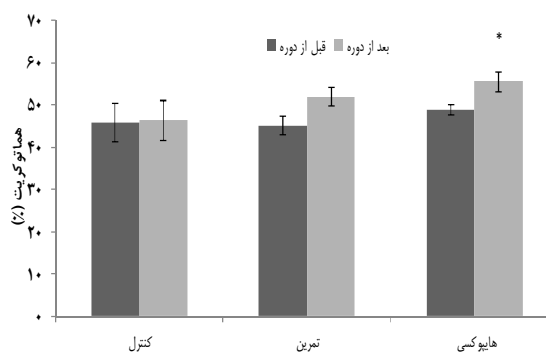
نمودار ۱) VEGF در گروه‌های هایپوکسی و نورموباریک و کنترل (*نشانه تفاوت معنی‌دار گروه هایپوکسی با گروه کنترل است)



نمودار ۲) هموگلوبین خون در گروه‌های هایپوکسی و نورموباریک و کنترل (*نشانه تفاوت معنی‌دار گروه هایپوکسی با گروه کنترل است)

نتایج

۳ گروه از نظر شاخص‌های توصیفی تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۱).
 ۸ هفته تمرین در شرایط هایپوکسی- نورموباریک باعث افزایش ۴۴٪ غلظت VEGF سرم گروه هایپوکسی شد و این افزایش نسبت به دو گروه نورموباریک ($p=0/001$) و کنترل ($p=0/001$) معنی‌دار بود (نمودار ۱).



نمودار ۳) هماتوکریت خون در گروه‌های هایپوکسی و نورموباریک و کنترل (*نشانه تفاوت معنی‌دار گروه هایپوکسی با گروه کنترل است)

افزایش غلظت هموگلوبین و هماتوکریت خون می‌شود. با وجود این، پژوهش ذکرشده روی موش صحرایی انجام شده و به آنها اریتروپویتین تزریق شده است [۲۳]. پژوهش هینیک و همکاران به صورت تلاومی در ارتفاعات ۲۰۵۰ متری انجام گرفت و براساس نتایج آنها، تمرین ورزشی در این شرایط موجب افزایش هموگلوبین خون در مردان و زنان می‌شود [۲۲].

در مقابل، نتایج پژوهش حاضر با نتایج دهنرت و همکاران [۲۴]، هارتمانن و همکاران [۲۵] و رولتز و همکاران [۲۶] مخالف است. دلیل مخالفت با نتایج رولتز و همکاران و همچنین دهنرت و همکاران، تفاوت در نوع آزمودنی و مدت زمان قرارگیری در شرایط هایپوکسی است. رولتز و همکاران به مدت ۳ هفته و دهنرت به مدت ۲ هفته از ورزشکاران استقامتی کار حرفه‌ای در پژوهش استفاده کرده بودند. پاسخ افراد غیرفعال که در مطالعه حاضر از آنها استفاده شد، به تمرین در شرایط هایپوکسی نسبت به ورزشکاران محسوس‌تر است [۲۷، ۲۸]. از طرفی، طول دوره تمرینی نیز از عوامل اثرگذار بر پاسخ افراد محسوب می‌شود. دلیل مخالفت با نتایج هارتمانن و همکاران، پایین بودن ارتفاع (۱۰۰۰ تا ۱۸۲۲ متر)، کوتاه بودن طول دوره قرارگیری با هایپوکسی (یک هفته) و متفاوت بودن نوع برنامه تمرینی (اسکی) است. به طور کلی، سطوح هموگلوبین و هماتوکریت خون در شرایط هایپوکسی با توجه به بلندی ارتفاع [۲۵]، دوره زمانی تمرین در شرایط هایپوکسی، نوع و سطح آمادگی جسمانی آزمودنی‌ها تغییر می‌کند [۲۴، ۲۶].

کاهش فشار سهمی اکسیژن در ارتفاعات موجب پایین آمدن دسترسی بافت‌ها به اکسیژن می‌شود و در پی آن، ترشح HIF در سلول‌های حساس به اکسیژن افزایش می‌یابد و باعث تحریک و آزاد شدن اریتروپویتین از کلیه‌ها می‌شود [۲۹، ۳۰]. این هورمون باعث تحریک مغز قرمز استخوان و تولید گلبول‌های قرمز و هموگلوبین بیشتر در جریان خون می‌شود [۱۵، ۱۶، ۲۳، ۲۷].

در این پژوهش سطح هموگلوبین و هماتوکریت گروه هایپوکسی نسبت به گروه نورموباریک بالاتر بود. تمرین ورزشی موجب افزایش ترشح اریتروپویتین می‌شود [۲۹]؛ ولی در شرایط تمرین توام با هایپوکسی این افزایش بالاتر است [۲۸، ۳۰]. این رخداد ممکن است دلیل بالابودن غیرمعمول دار هموگلوبین گروه هایپوکسی نسبت به گروه نورموباریک باشد. هماتوکریت، بخش سلولی خون را تشکیل می‌دهد [۱۵، ۱۶]. از طرفی، پس از یک دوره تمرین ورزشی، حجم پلاسما افزایش می‌یابد و موجب کاهش کاذب هماتوکریت خون می‌شود [۱۵، ۳۰]. محققان معتقدند که بالابودن هموگلوبین گروه هایپوکسی، علت بالابودن هماتوکریت گروه هایپوکسی نسبت به گروه نورموباریک است.

متاسفانه در پژوهش حاضر حجم پلاسما به دلایل محدودیت‌های موجود اندازه‌گیری نشد و اطلاع نداریم که این افزایش هماتوکریت گروه هایپوکسی با کاهش حجم پلاسما همراه بوده است یا خیر. هر

می‌شود [۳، ۴]. در پژوهش آتمانز و همکاران نیز که نتایج مغایری با مطالعه حاضر دارد، آزمودنی‌ها هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند و فقط برای ۱۵۰ دقیقه در شرایط هایپوکسی قرار گرفتند [۸]. آفرت و همکاران نیز در پژوهش خود از موش صحرایی استفاده کردند و از طرفی میزان VEGF را از طریق سنجش mRNA تنها در انتهای دوره تمرینی (۸ هفته) بررسی کردند [۷]. بنابراین، این احتمال وجود دارد که تغییر در بیان ژن، خیلی زودتر در برنامه تمرینی ۸ هفته‌ای رخ داده باشد.

در پژوهش حاضر سطح VEGF سرمی گروه نورموباریک نسبت به گروه کنترل، به طور غیرمعمول داری بالاتر بود. به نظر می‌رسد مجموعه‌ای از محرک‌های تمرینی مانند استرس ناشی از اصطکاک جریان خون با دیواره عروقی، انقباض و کشش عضلانی در تولید و آزاد شدن VEGF دخیل باشند [۵]. با وجود این، VEGF سرمی گروه هایپوکسی نسبت به دو گروه نورموباریک و کنترل، به طور معنی‌داری بالاتر بود. در بیشتر پژوهش‌ها، دو مکانسیم اصلی که هایپوکسی از طریق آنها موجب افزایش بیان VEGF می‌شود، ذکر شده است. در شرایط هایپوکسی، تجمع آدنوزین در عضله اسکلتی صورت می‌گیرد. آدنوزین به نوبه خود از طریق فعال‌سازی گیرنده خود یعنی A₂، موجب بالارفتن غلظت cAMP می‌شود که این افزایش در ادامه موجب افزایش سطح mRNA پروتئین VEGF می‌شود [۲۱]. تغییر عمده دیگر در شرایط هایپوکسی، کم‌اکسیژنی است که باعث تحریک HIF می‌شود. HIF در ادامه از طریق فعال‌سازی مسیر PI₃K/Akt یا مسیر MEK/ERK موجب القا و بیان ژنی پروتئین VEGF می‌شود [۵، ۹]. آزمودنی‌هایی که به طور مرتب در شرایط هایپوکسی تمرین می‌کنند، ممکن است مقادیر بالاتری از ذخایر VEGF در سلول‌های پارانشیال اندوتلیال و میوسیت‌های عضله اسکلتی داشته باشند، چون سلول‌های آنها به دفعات، کمبود اکسیژن را احساس می‌کنند که منجر به تولید و ذخیره‌سازی مقدار بیشتری VEGF می‌شود [۱۰]. با وجود این، باید توجه داشت که VEGF فاکتور رشدی پلئوتروپیک است و دارای گیرنده روی انواع سلول‌ها و بافت‌هاست [۹]. افزایش سطح VEGF سرمی ممکن است نقش‌هایی فراتر از آنژیوژن داشته باشد، زیرا تحقیقات نشان می‌دهند که عروق خونی در فاصله زمانی ۴ هفته تشکیل می‌شوند، درحالی‌که دوره پژوهش حاضر ۸ هفته بود و همچنان سطح VEGF سرمی در انتهای این دوره بالا بود [۱۱].

نتایج این پژوهش نشان دادند که ۸ هفته تمرین در شرایط هایپوکسی - نورموباریک موجب افزایش معنی‌دار هموگلوبین و هماتوکریت در گروه هایپوکسی نسبت به گروه کنترل می‌شود که با نتایج هینیک و همکاران [۲۲] و سانچس‌گومار و همکاران [۲۳] موافق و همسو بود. براساس نتایج سانچس‌گومار و همکاران، شرایط هایپوکسی (۱۲ ساعت در روز با اکسیژن ۱۲٪)، موجب

2009;587(8):1755-67.

14- Asano M, Kaneoka K, Nomura T, Asano K, Sone H, Tsurumaru K, et al. Increase in serum vascular endothelial growth factor levels during altitude training. *Acta Physiol Scand*. 1998;162(4):455-9.

15- Wirnitzer KC, Faulhaber M. Hemoglobin and hematocrit during an 8 day mountainbike race: A field study. *J Sports Sci Med*. 2007;6(2):265-6.

16- Li X, Hu Y, Li W, Tian Z, Wei P, Zhang L, et al. Effects of intermittent hypoxia training on hematological indices and aerobic performance. *J Exerc Sci Fit*. 2004;2(1):47-50.

17- Lundby C, Pilegaard H, Andersen JL, Hall G, Sander M, Calbet JAL. Acclimatization to 4100m does not change capillary density or mRNA expression of potential angiogenesis regulatory factors in human skeletal muscle. *J Exp Biol*. 2004;207(22):3865-71.

18- Cinar V, Mogulkoc R, Baltaci AK. Calcium supplementation and 4-week exercise on blood parameters of athletes at rest and exhaustion. *Biol Trace Elem Res*. 2010;134(2):130-5.

19- Urso ML, Pierce JR, Alemany JA, Harman EA, Nindl BC. Effects of exercise training on the matrix metalloproteinase response to acute exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2009;106(5):655-63.

20- Sarto P, Balducci E, Balconi G, Fiordaliso F, Merlo L, Tuzzato G, et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Fail*. 2007;13(9):701-8.

21- Takagi H, King GL, Robinson GS, Ferrara N, Aiello LP. Hypoxic induction of VEGF is mediated by adenosine through A2 receptors and elevation of cAMP in retinal pericytes and endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(11):2165-76.

22- Heinicke K, Heinicke I, Schmidt W, Wolfarth B. A three-week traditional altitude training increase hemoglobin mass and red cell volume in elite biathlon athletes. *Int J Sports Med*. 2005;26(5):350-5.

23- Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello VE, Domenech E, Nascimento AL, Pallardo FV, Gomez-Cabrera MC, et al. Effect of intermittent hypoxia on hematological parameters after recombinant human erythropoietin administration. *Eur J Appl Physiol*. 2009;107(4):429-36.

24- Dehnert C, Hutler M, Liu Y, Menold E, Netzer C, Schick R. Erythropoiesis and performance after two weeks of living high and training low in well trained triathletes. *Int J Sports Med*. 2002;23(8):56-61.

25- Hartmann S, Krafft A, Huch R, Breyman C. Effect of altitude on thrombopoietin and the platelet count in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2005;93(1):115-7.

26- Roels B, Bentley DJ, Coste O, Mercier J, Millet GP. Effects of intermittent hypoxic training on cycling performance in well-trained athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2007;101(3):359-68.

27- Bning D, Cristancho E, Serrato M, Reyes O, Mora M, Coy L, et al. Hemoglobin mass and peak oxygen uptake in untrained and trained female altitude residents. *Int J Sports Med*. 2004;25(8):561-8.

28- Friedmann B, Frese F, Menold E, Kauper F, Jost J, Bartsch P. Individual variation in the erythropoietic response to altitude training in elite junior swimmers. *Br J Sports Med*. 2005;39(3):148-53.

29- Schwandt HJ, Heyduck B, Gunga HG, Rocker L. Influence of prolonged physical exercise on the erythropoietin concentration in blood. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1991;63(6):463-6.

30- Zivny J, Travnick T, Neuwirt J. Effect of exercise on production of erythropoietin in normal and hypoxic rats. *Am J Physiol*. 1971;220(2):329-32.

31- Robach P, Dechaux M, Jarrot S, Vaysse J, Schneider JC, Mason NP, et al. Operation Everest III: Role of plasma volume expansion on VO₂max during prolonged high-altitude exposure. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):29-37.

چند که رویاچ و همکاران نشان می‌دهند که تمرین ورزشی توام با شرایط هایپوکسی، موجب کاهش حجم پلاسما می‌شود [۳۱]. اما یک فرض این است که افزایش VEGF در شرایط هایپوکسی از طریق افزایش نشت‌پذیری عروقی، موجب انتقال حجم بالایی از پلاسمای خون به فضای خارج سلولی می‌شود [۵، ۹]. این رخداد متعاقباً باعث کاهش حجم پلاسما و برآورد بالاتر هماتوکریت خون می‌شود. پژوهش حاضر در دانشجویان غیرفعال انجام شد و پیشنهاد می‌شود که تحقیقات دیگری در این زمینه روی گروه‌هایی با آمادگی جسمانی متفاوت انجام شود.

نتیجه‌گیری

تمرین در شرایط هایپوکسی - نورموباریک باعث افزایش VEGF سرمی می‌شود. بنابراین، تمرین در شرایط هایپوکسی می‌تواند جایگزین مناسبی برای تمرین در ارتفاعات باشد.

منابع

- 1- Nummela A, Rusko H. Acclimatization to altitude and normoxic training improve 400-m running performance at sea level. *J Sports Sci*. 2000;18(6):411-9.
- 2- Stray GJ, Robert F, Chapman C, Levine BD. Living high training low altitude training improves sea level performance in male and female elite runners. *J Appl Physiol*. 2001;91(3):1113-20.
- 3- Lundby C, Calbet JAL, Robach P. The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(22):3615-23.
- 4- Mounier R, Pialoux V, Schmitt L, Richalet JP, Robach P, Coudert J, et al. Effects of acute hypoxia tests on blood markers in high-level endurance athletes. *Eur J Physiol*. 2009;106(5):713-20.
- 5- Egginton S. Activity-induced angiogenesis. *Eur J Physiol*. 2009;457(5):963-77.
- 6- Kraus RM, Howard WS, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *J Appl Physiol*. 2004;96(4):1445-50.
- 7- Olfert IM, Breen EC, Mathieu-Costello O, Wagner PD. Chronic hypoxia attenuates resting and exercise-induced VEGF, f It-1 and f lk-1 mRNA levels in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2001;90(4):1532-8.
- 8- Oltmanns MK, Gehring H, Rudolf S, Schultes B, Hackenberg C, Schweiger U, et al. Acute hypoxia decreases plasma VEGF concentration in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(3):434-9.
- 9- Zachary I, Glick G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res*. 2001;49(3):568-81.
- 10- Suhr F, Brixius K, de Marees M, Bolck B, Kleimoder H, Achtzehn S, et al. Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *J Appl Physiol*. 2007;103(2):474-83.
- 11- Tang K, Xia FC, Wagner PD, Breen EC. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;170(1):16-22.
- 12- Stefanini MO, Wu FTH, Gabhann FM, Popel AS. A compartment model of VEGF distribution in blood, healthy and diseased tissues. *BMC Syst Biol*. 2008;19(2):1-25.
- 13- Olfert IM, Howlett RA, Tang K, Dalton ND, Gu Y, Pettersen KL, et al. Muscle-specific VEGF deficiency greatly reduces exercise endurance in mice. *J Physiol*.