

Original Paper

Effect of 4 weeks ischemic preconditioning on VEGF, lactate response and fatigue index after intensive exercise

***Amin Farzaneh Hesari (Ph.D)**, Corresponding Author, Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran. E-mail: af.hessari@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-3477-8286

Abstract

Background and Objective: Acute ischemic preconditioning improves exercise performance. This study was done to determine the effect of four weeks of ischemic preconditioning on vascular growth factor (VEGF), lactate metabolism and fatigue indices.

Methods: In this clinical trial study, twenty inactive young men were randomly divided into experimental (n=10) and control (n=10) groups. Subjects in the experimental group received ischemic preconditioning (consisted of four 5-minute cycles of ischemia, followed by five minutes of reperfusion) for four weeks prior to training. Blood samples were taken at rest in order to measure VEGF. 48 hours prior to and after the last intervention session, subjects performed an anaerobic Wingate test and rated the perceived exertion immediately and blood lactate was measured before, immediately, 5, 10 and 15 min after the Wingate test.

Results: 4-week IPC treatment significantly increased VEGF in comparison to the control group (138.2 ± 8.2 vs 160.1 ± 10.3) ($P < 0.05$). Rating of perceived exertion (6.4 ± 0.5 vs 6 ± 0.1) and lactate accumulation in 15 min after exercise was significantly lower in the experimental group in comparison to controls (4.1 ± 0.8 vs 5.6 ± 1.2) ($P < 0.05$). There was no significant difference between groups for power output (745.2 ± 131.6 vs 769.7 ± 148.6) and fatigue index (50.58 ± 7.2 vs 46.2 ± 11.8).

Conclusion: Four weeks of ischemic preconditioning increase VEGF and reduce rating of perceived exertion and blood lactate after intensive exercise in inactive young men.

Keywords: Ischemia, Reperfusion, VEGF, Fatigue

Received 19 Nov 2019

Revised 31 Dec 2019

Accepted 19 Jan 2020

Cite this article as: Farzaneh Hesari A. [Effect of 4 weeks ischemic preconditioning on VEGF, lactate response and fatigue index after intensive exercise]. J Gorgan Univ Med Sci. 2020 Summer; 22(2): 9-17. [Article in Persian]

اثر چهار هفته اعمال پیش شرطی سازی ایسکمی بر عامل رشد اندوتلیال عروقی، لاکتات سرم و شاخص خستگی بعد از فعالیت شدید: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

ORCID ID: 0000-0003-3477-8286

* دکتر امین فرزانه حصاری، استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: اعمال حاد پیش شرطی سازی ایسکمی منجر به بهبود عملکرد ورزشی می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر چهار هفته اعمال پیش شرطی سازی ایسکمی بر عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) پاسخ لاکتات سرم و شاخص خستگی بعد از فعالیت شدید انجام شد.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی، ۲۰ مرد جوان غیرفعال به صورت تصادفی در دو گروه ۱۰ نفری مداخله و کنترل قرار گرفتند. گروه مداخله به مدت ۴ هفته قبل از تمرینات، مداخله پیش شرطی سازی ایسکمی که شامل سه دور ۵ دقیقه‌ای انسداد با ۵ دقیقه جریان مجدد بود را اجرا نمود. نمونه خونی برای اندازه‌گیری VEGF سرمی در حالت استراحت انجام شد. ۴۸ ساعت قبل و بعد از مداخله، آزمون بی‌هوایی و ینگیت اجرا و میزان درک فشار بلافاصله و لاکتات سرم در زمان‌های بلافاصله، ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه بعد از آزمون و ینگیت اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: چهار هفته اعمال پیش شرطی سازی ایسکمی منجر به افزایش سطح استراحتی VEGF ($138/2 \pm 8/2$) نسبت به گروه کنترل ($160/1 \pm 10/3$) شد ($P < 0/05$). میزان درک فشار ($6/4 \pm 0/57$ در مقابل $6 \pm 0/1$) و غلظت لاکتات سرم در زمان ۱۵ دقیقه بعد فعالیت در گروه مداخله نسبت به کنترل ($5/6 \pm 1/2$ در مقابل $4/1 \pm 0/8$) کاهش آماری معنی‌داری داشت ($P < 0/05$)؛ ولی تفاوت آماری معنی‌داری در برونده توان ($745/2 \pm 131/6$ در مقابل $769/7 \pm 148/6$) و شاخص خستگی ($46/2 \pm 11/08$ در مقابل $50/58 \pm 7/2$) بین دو گروه مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** چهار هفته پیش شرطی سازی ایسکمی منجر افزایش عامل رشد اندوتلیال عروقی و کاهش میزان درک فشار و لاکتات سرم بعد از فعالیت شدید در مردان جوان غیرفعال می‌شود.

کلید واژه‌ها: ایسکمی، جریان مجدد، عامل رشد اندوتلیال عروقی، خستگی

* نویسنده مسؤول: دکتر امین فرزانه حصاری، پست الکترونیکی af.hessari@gmail.com

نشانی: ساری، جاده فرح آباد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن ۰۱۱-۳۳۰۳۲۸۹۱

وصول مقاله: ۱۳۹۸/۸/۲۸، اصلاح نهایی: ۱۳۹۸/۱۰/۱۰، پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۱۰/۲۹

مقدمه

ایسکمی میزان انفارکتوس قلبی را کاهش داده و آسیب سلول کاردیایک بعد از ایسکمی متعاقب را به تأخیر می‌اندازد (۲). در واقع مواجهه یک بافت با دوره‌های کوتاه‌مدت ایسکمی منجر به مقاوم شدن در مقابل آسیب سلولی به‌وجود آمده بوسیله ایسکمی طولانی مدت بعدی و فشار ناشی از جریان مجدد می‌شود. همچنین، برخی از محققان IPC را برای محافظت از بافت‌های دیگر (مغز، کلیه و کبد) در مقابل عدم عملکرد، آسیب و مرگ سلولی به‌کار برده‌اند و نتایج مطالعات آنها بهبود در کارآیی نیازهای انرژی بافت، متابولیسم و تعادل یونی را نشان داده است (۳).

در مطالعات بعدی نشان داده شد که IPC ممکن است اثرات مثبت بر عملکرد عضله اسکلتی و در نتیجه عملکرد ورزشی داشته باشد. بر این اساس، Griffin و همکاران نشان دادند IPC منجر به بهبود برونده توان در ۳ دقیقه دوچرخه سواری شدید می‌شود (۴). بهبود عملکرد هوایی دوچرخه سواری ۵ کیلومتر بعد از اعمال IPC

بررسی اثرات پیش شرطی سازی ایسکمی در دنیای ورزش موضوعی است که در سال‌های اخیر مورد توجه تعدادی از محققان قرار گرفته است. این توجهات بر این اساس است که انقباضات عضلانی متناوب و کاهش جریان خون در نتیجه فعالیت‌های ورزشی شدید یا طولانی مدت، منجر به هیپوکسی و اسیدوز می‌شود که شبیه اثرات ناشی از ایسکمی است. پیش شرطی سازی ایسکمی (Ischemic Preconditioning: IPC) پدیده‌ای درونزاد است که در اثر ایسکمی‌های آسیب زنده اما در حد زیرکشنده در سلول‌ها به‌وجود آمده و باعث القای پاسخ‌های سازشی و حفاظتی در برابر آسیب ایسکمی شدید بعدی می‌شود (۱). پیش شرطی سازی ایسکمی ابتدا در حیطه پزشکی و برای محافظت سلول‌های قلبی علیه آسیب‌های ایسکمی ناشی از سکته قلبی و انفارکتوس مورد مطالعه قرار گرفت. نشان داده شده است که اعمال پیش شرطی سازی

اندوتلیال عروقی (VEGF)، پاسخ لاکتات سرم و شاخص خستگی بعد از فعالیت شدید انجام شد.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی با طرح پیش آزمون - پس آزمون بود که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری طی سال ۱۳۹۷ انجام شد. جامعه آماری شامل کلیه دانشجویان تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری بودند که در نیمسال اول ۹۸-۱۳۹۷ مشغول به تحصیل بودند.

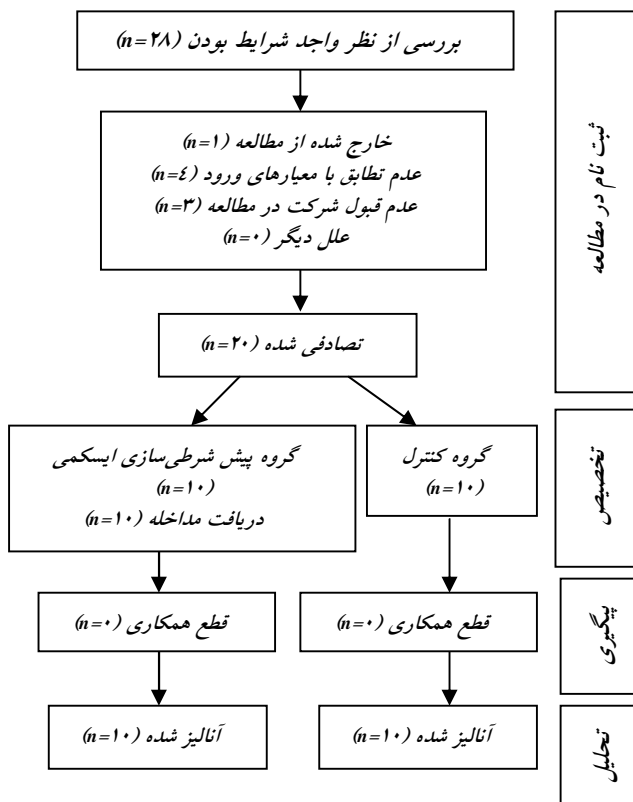
این مطالعه مورد تایید مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT20170927036459N2) و کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری (IR.IAU.SARI.REC.1396.6) قرار گرفته است.

نمونه‌گیری بر اساس فراخوانی از بین دانشجویان داوطلب واجد شرایط انجام شد. بر این اساس، ۲۰ مرد جوان غیرفعال (با میانگین سنی $21/14 \pm 2/28$ سال، وزن $78/15 \pm 6/19$ کیلوگرم و قد $176/49 \pm 8/34$ سانتی‌متر) به صورت هدفمند انتخاب و به طور تصادفی ساده (پرتاب سکه) در دو گروه مداخله (۱۰ نفر) و کنترل (۱۰ نفر) قرار گرفتند (شکل یک).

در مطالعه Seeger و همکاران گزارش شد (۵). در مطالعه Cocking و همکاران IPC منجر به افزایش زمان دوچرخه سواری بیشینه شد (۶). Kraus و همکاران نشان دادند که میانگین توان و اوج توان بعد از پیش شرطی سازی ایسکمی در دو اندام فوقانی، بالاتر از گروه کنترل است (۷). در مقابل، عملکرد اسکیت سرعت در مطالعه Richard و Billaut بعد از اعمال IPC تغییری نکرد (۸). Turnes و همکاران اثر IPC بر عملکرد قایقرانی را مشاهده نکردند (۹). Griffin و همکاران در مطالعه دیگری نشان دادند که اعمال IPC به صورت موضعی یا در اندام دورتر تاثیری بر عملکرد سرعتی ندارد (۱۰).

اکثر مطالعاتی که به تاثیر IPC بر عملکرد و اجرای ورزشی پرداخته‌اند؛ اثر حاد IPC را بررسی کرده‌اند (۶-۹) و کمتر مطالعه‌ای اثرات مزمن آن را بررسی کرده است. یک مطالعه نشان داد که هفت روز اعمال IPC عملکرد اندوتلیال و جریان خون پوست را بهبود می‌بخشد (۱۱). علاوه بر این، یکی از مهم‌ترین سازگاری‌هایی که با تمرینات ورزشی اتفاق می‌افتد؛ افزایش جریان خون است که باعث می‌شود تأمین مواد سوخت‌وسازی اندام‌ها و دفع مواد زائد بهتر صورت گیرد. یکی از تغییراتی که هنگام فعالیت ورزشی در ساختار عروقی عضله اسکلتی برای رفع شرایط استرسی رخ می‌دهد؛ فرایند آنژیوژنز است. افزایش چگالی مویرگی عضله اسکلتی و قلبی همراه با رشد مویرگ‌های جدید، با عنوان آنژیوژنز یاد می‌شود (۱۲). مهم‌ترین عامل درگیر در فرایند آنژیوژنز، عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) است که در پاسخ به محرک‌هایی از قبیل هایپوکسی از سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شود. پیدایش و تکوین عروق جدید، قابلیت برای تنظیم پاسخ‌های فیزیولوژیکی از طریق افزایش جریان خون محیطی و فراهمی اکسیژن است (۱۳). با توجه به این که پیش شرطی سازی ایسکمی ممکن است با راه‌اندازی مکانیسم‌های درون سلولی باعث بهبود جریان خون و در نتیجه اکسیژن رسانی بهتر در برابر افزایش نیاز متابولیکی شود؛ مشخص نیست که آیا این VEGF مسؤول بخشی از این مکانیسم است؟

محقق با بررسی تحقیقات موجود، به مطالعه‌ای که سازگاری ناشی از اعمال طولانی مدت IPC بر عملکرد ورزشکاران را بررسی کند؛ دست نیافته است. از طرفی مکانیسم سازگاری مزمن ایجاد شده مشخص نیست و بر این اساس آنژیوژنز به عنوان یک کاندید احتمالی در این رابطه مدنظر قرار گرفت. لذا محقق به دنبال آن است که آیا اعمال IPC برای چندین هفته باعث نوعی سازگاری در فرآیند آنژیوژنز می‌شود که بر اجرای حاد فعالیت ورزشی و خستگی متعاقب آن اثر داشته باشد؟ لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر چهار هفته اعمال پیش شرطی سازی ایسکمی بر عامل رشد



شکل ۱: نمودار کارآزمایی بالینی

معیارهای ورود به مطالعه شامل داشتن شاخص توده بدنی بین ۲۰ تا ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، دامنه سنی ۱۸ تا ۲۵ سال و داشتن سطح سلامت عمومی جسمانی و روانی بود. معیارهای عدم ورود به

آزمایش پایلوت، چند نفر از آزمودنی‌ها با دور اندام متفاوت توسط دستگاه اولتراسونوگرافی (مدل LOGIQ400) مورد مطالعه قرار گرفتند. در نقطه حداکثر فشار انسداد و قطع نبض، جریان خون شریان توسط دستگاه سونوگرافی اندازه‌گیری گردید که نشان‌دهنده قطع جریان خون بود (۱۵). مداخله پیش‌شرطی‌سازی ایسکمی در سه دور پنج دقیقه‌ای انسداد با پنج دقیقه رپرفیوژن انجام شد (۱۶و۴). به منظور کنترل اثر هایپرتروفی احتمالی بر میزان فشار معین، دور ران در پیش‌آزمون، هفته دوم و چهارم اندازه‌گیری شد.

برای اندازه‌گیری برون‌توان بیشینه و شاخص خستگی، از آزمون بی‌هوایی وینگیت ۳۰ ثانیه بر روی دوچرخه موناک (مدل ۸۹۴) استفاده شد. نحوه اجرای آزمون به این صورت بود که بعد از گرم کردن، میزان بار مورد نیاز آزمون متناسب با وزن آزمودنی‌ها (۷۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) تنظیم شد و آزمون با تمام تلاش به مدت ۳۰ ثانیه رکاب زد. متغیرهای اوج توان بی‌هوایی و شاخص خستگی حاصل از آزمون ثبت شد (۱۷).

برای اندازه‌گیری VEGF، ۴۸ ساعت قبل و بعد از چهار هفته اعمال IPC، از هر آزمودنی ۵ میلی‌لیتر خون از ورید قدامی بازویی و بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی اخذ شد. نمونه‌های خونی بلافاصله به آزمایشگاه فرستاده شدند تا مطابق با دستورالعمل کیت تخصصی مورد استفاده، سرم آن با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد فریز شدند. غلظت VEGF با استفاده از کیت الیزا ساخت کشور چین (شرکت لایف ساینس) و با دقت ۰/۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد.

سطح لاکتات سرم با استفاده از نمونه خونی به دست آمده از نوک انگشت وسط و با استفاده از دستگاه لاکتومتر (مدل ۱۵۰۰، YSI آمریکا) در زمان‌های قبل، بلافاصله، ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه بعد از آزمون وینگیت اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری فشار درک شده از آزمون درک فشار بزرگ که شامل شدت امتیازدهی ۱۰ رتبه‌ای بود؛ استفاده شد. بعد از آزمون وینگیت، از شرکت‌کنندگان خواسته شد تا به طور شفاهی شماره مترادف با ادراک خود از فشار وارده را در یک مقیاس ۱۰ امتیازی، با دامنه‌ای از صفر (هیچ فشاری) تا ۱۰ (نهایت فشار) بیان کنند (۱۸).

برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از روش‌های آماری توصیفی و استنباطی استفاده شد که آمار توصیفی برای تعیین میانگین و انحراف معیار مورد استفاده قرار گرفت. نرمال بودن توزیع داده‌ها نیز از طریق آزمون گولموگراف - اسمیرنوف مورد بررسی قرار گرفت. برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها از آزمون t مستقل، برای بررسی تغییرات درون هر گروه از آزمون t زوجی و برای بررسی تغییرات لاکتات سرم در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری از روش تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر و آزمون تعقیبی بون فرونی

مطالعه شامل مصرف هر نوع دارو، ابتلا به بیماری‌های مزمن، سابقه ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی، فشارخون بیشتر از ۱۴۰/۱۰۰، اعتیاد به هرگونه دخانیات و هرگونه مداخله درمانی مؤثر بر نتایج آزمایشگاهی، بود. کلیه شرکت‌کنندگان اطلاعات مکتوب در خصوص پژوهش را دریافت نمودند و پس از مطالعه، از آنان درخواست شد رضایت‌نامه کتبی شرکت آگاهانه در مطالعه را امضا نمایند. همچنین پژوهش حاضر زیر نظر پزشک متخصص و متخصصان فیزیولوژی ورزشی انجام گردید.

به‌منظور یکسان‌سازی میزان فعالیت بدنی، تمامی آزمودنی‌ها در کلاس‌های عملی مشترک (پینگ‌پنگ، والیبال و فوتبال) شرکت داشتند که مدت، شدت و نوع تمرینات برای تمامی آزمودنی‌ها مشابه بود. هر جلسه تمرین شامل ۱۵ دقیقه گرم کردن، ۶۰ دقیقه آموزش و اجرای تکنیک و تاکتیک و ۱۵ دقیقه سرد کردن بود. هر یک از کلاس‌های مذکور دو روز در هفته اجرا شد. علاوه بر این، آزمودنی‌ها فعالیت دیگری غیر از کلاس‌های عملی مذکور نداشتند. در چند جلسه توجیهی آزمودنی‌ها با هدف اجرای تحقیق، نحوه اجرای آزمون‌ها و ملاحظات تمرینی آشنا شدند. یک هفته قبل از اعمال پیش‌شرطی‌سازی ایسکمی، اندازه‌های آنترپومتریک، فشارخون و پیش‌آزمون به عمل آمد. پیش‌آزمون شامل میزان VEGF، آزمون بی‌هوایی وینگیت ۳۰ ثانیه و متعاقب آن اندازه‌گیری شاخص‌های خستگی و لاکتات سرم بعد از آزمون بود. سپس گروه مداخله به مدت ۴ هفته و هفته‌ای سه جلسه مداخله IPC را قبل از تمرینات دریافت نمود. به این صورت بود که ۲۰ دقیقه قبل از شروع تمرینات عملی، IPC در پاها اعمال شد. در طول ۴ هفته، گروه کنترل تمرینات عملی مشابه با گروه مداخله را انجام داد؛ ولی ۲۰ دقیقه قبل از شروع تمرینات، مانند گروه مداخله کاف فشار به دور پاها بسته شد؛ ولی هیچگونه فشاری اعمال نشد. بعد از ۴ هفته تمرین با مداخله IPC، مجدداً آزمودنی‌های هر دو گروه پس از آزمون را مشابه با پیش‌آزمون انجام دادند.

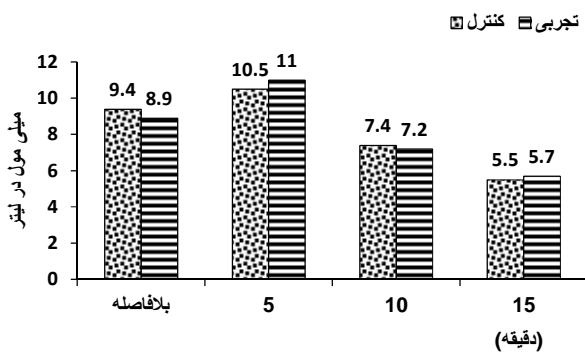
به‌منظور تعیین فشار مناسب کاف برای محدود کردن جریان خون برای هر آزمودنی، حداکثر فشار انسداد برای چند آزمودنی با حجم ران متفاوت محاسبه گردید. برای این منظور، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا به‌صورت طاقباز خوابیده و کاف فشار دور قسمت پروگزیمال پاها بسته شد. کاف به اندازه ۵۰ میلی‌متر جیوه برای ۳۰ ثانیه باد شد و سپس میزان باد به‌صورت متناوب ۴۰ میلی‌متر جیوه اضافه شد تا زمانی که نبض شریانی در قسمت قوزک داخلی پا مشهود نباشد. مجدداً فشار کاف به‌صورت متناوب به اندازه ۱۰ میلی‌متر جیوه کم شد تا نبض دوباره برقرار شود. بالاترین فشاری که در آن نبض شریانی مشخص نبود؛ به عنوان حداکثر فشار انسداد تعیین شد (۱۴). همچنین، برای اطمینان از فشار مناسب، در یک

جدول ۱: میانگین و انحراف استاندارد شاخص های آنتروپومتریکی در گروه های مورد مطالعه

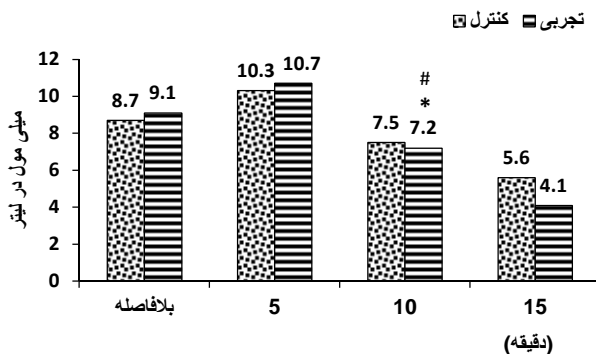
متغیرها	کنترل	مداخله	P-value
سن (سال)	۱۹/۲±۱/۳	۱۹/۱±۱/۶	۰/۳۱۳
قد (متر)	۱۷۷/۸±۴/۶	۱۷۶/۲±۵/۲	۰/۴۱۱
وزن (کیلوگرم)	۸۳/۲±۸/۷	۸۱/۴±۶/۱	۰/۲۷۱
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۶/۵±۳/۶	۲۵/۴±۲/۴	۰/۳۷۴

سطح معنی داری $P < 0/05$

بلافاصله و ۵ دقیقه بعد از آزمون کاهش آماری معنی داری داشت که این کاهش در هر دو گروه مشاهده شد ($P < 0/05$) (نمودارهای ۱ و ۲).



نمودار ۱: مقایسه لاکتات سرم بلافاصله و در دقایق ۵، ۱۰ و ۱۵ بعد از آزمون وینگیت قبل از ۴ هفته اعمال IPC

نمودار ۲: مقایسه لاکتات سرم بلافاصله و در دقایق ۵، ۱۰ و ۱۵ بعد از آزمون وینگیت بعد از ۴ هفته اعمال IPC* تفاوت معنی دار بین قبل و بعد از اعمال ایسکمی ($P < 0/05$) # تفاوت معنی دار بین گروه کنترل و تجربی ($P < 0/05$)

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، چهار هفته اعمال IPC منجر به کاهش پاسخ لاکتات سرم و میزان درک فشار بعد از فعالیت شدید گردید. از طرفی، سطح VEGF سرمی بعد از ۴ هفته اعمال IPC افزایش معنی داری یافت. از آنجا که هدف از مطالعه حاضر بررسی سازوکارهای مرتبط با اثرات موضعی و سیستماتیک IPC نبود؛ لذا فقط می توان در باره مکانیسم های احتمالی پیش شرطی سازی ایسکمی بر اساس نتایج سایر مطالعات و مبانی نظری بحث کرد. به

استفاده شد. محاسبه با استفاده از نرم افزار SPSS-20 در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

یافته ها

شاخص های آنتروپومتریکی دو گروه کنترل و مداخله در جدول یک و نتایج آزمون شاپیروویلک برای بررسی نرمال بودن متغیرها در جدول ۲ مشاهده می شود. نتایج متغیرهای تحقیق در مراحل پیش آزمون و پس آزمون در جدول ۳ نشان داده شده است. در پیش آزمون تفاوت آماری معنی داری برای سطوح VEGF، برون ده توان، شاخص خستگی و میزان درک فشار بین گروه ها وجود نداشت. مقایسه گروه ها در پس آزمون نشان داد که میزان VEGF سرمی افزایش و میزان درک فشار کاهش آماری معنی داری در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل داشت ($P < 0/05$). برای حداکثر برون ده توان و شاخص خستگی آزمون وینگیت در پس آزمون بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد. نتایج آزمون t زوجی نشان داد که گروه مداخله از پیش آزمون به پس آزمون VEGF افزایش آماری معنی دار و میزان درک فشار کاهش آماری معنی داری داشت ($P < 0/05$) (جدول ۳).

جدول ۲: نتایج آزمون شاپیروویلک برای نرمال بودن متغیرها

متغیرها	آماره آزمون شاپیروویلک
VEGF	۰/۹۱۴
اوج توان	۰/۹۷۶
شاخص خستگی	۰/۹۱۲
میزان درک فشار	۰/۷۴۹
لاکتات سرم پایه	۰/۸۴۱
لاکتات سرم بلافاصله	۰/۸۸۹
لاکتات سرم ۱۵ دقیقه بعد	۰/۸۴۷

سطح معنی داری $P < 0/05$

نتایج تحقیق نشان داد که غلظت لاکتات سرم در تمام زمان های بعد از فعالیت وینگیت نسبت به حالت استراحت در هر دو گروه مداخله و کنترل افزایش آماری معنی داری داشت ($P < 0/05$). مقایسه گروه ها نشان داد که غلظت لاکتات سرم ۱۵ دقیقه بعد از فعالیت وینگیت در گروه مداخله به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0/041$) و در هیچ یک از زمان های دیگر تفاوت آماری معنی داری بین گروه ها مشاهده نشد. مقایسه درون گروهی نشان داد که میزان لاکتات سرم ۱۵ دقیقه بعد از آزمون نسبت به مقدار آن

جدول ۳: میانگین و انحراف استاندارد تغییرات فاکتور رشد اندوتلیال، حداکثر برون‌ده توان، شاخص خستگی و میزان درک فشار در پیش‌آزمون و پس‌آزمون گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	گروه‌ها	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	تفاوت میانگین‌ها	P-value درون‌گروهی	P-value پیش‌آزمون	P-value پس‌آزمون
فاکتور رشد اندوتلیال (pg/ml)	کنترل مداخله	۱۳۴/۵±۷/۳ ۱۴۱/۷±۸/۹	۱۳۸/۲±۸/۲ ۱۶۰/۱±۱۰/۳	۳/۸±۱/۲ ۱۸/۳±۳/۵	۰/۲۶۸ ۰/۰۴۱#	۰/۴۱۹	۰/۰۱۱*
حداکثر برون‌ده توان (وات)	کنترل مداخله	۷۲۱/۸±۱۴۵/۶ ۷۱۰/۸±۱۱۵/۶	۷۴۵/۲±۱۳۱/۲ ۷۶۹/۷±۱۴۸/۶	۲۳/۲±۴/۲ ۷۵/۲±۲۱/۱	۰/۲۰۷ ۰/۰۸۹	۰/۲۶۳	۰/۲۷۴
شاخص خستگی (درصد)	کنترل مداخله	۴۶/۲±۹/۷ ۴۷/۷±۸/۷	۴۹/۴±۱۱/۰۸ ۵۰/۵±۷/۲	۳/۱±۰/۶ ۲/۷±۰/۸	۰/۱۱۲ ۰/۱۴۸	۰/۳۲۵	۰/۳۴۵
میزان درک فشار	کنترل مداخله	۷±۰/۸ ۶/۵±۰/۵	۶/۴±۰/۵۳ ۶±۰/۱	-۰/۶±۰/۴ -۰/۵±۰/۳	۰/۳۳۷ ۰/۲۸	۰/۱۰۹	۰/۰۰۴*

P < ۰/۰۵ درون‌گروهی؛ * P < ۰/۰۵ بین‌گروهی

اما افزایش مزمن نیروی برشی سبب تغییرات ساختاری، به‌ویژه افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می‌شود (۱۳). نیروی برشی در سطح داخلی سلول‌های اندوتلیال باعث فعال کردن کانال‌های یونی به‌ویژه کانال‌های پتاسیمی می‌شود که موجب تولید افزایش یافته نیتریک اکسید می‌شود (۲۳). این تغییرات موجب فعال‌سازی گیرنده‌های تیروزین کینازی عوامل رشد به‌ویژه VEGFR-2 و فسفریله شدن گیرنده Tie2 می‌شود که با افزایش mRNA و پروتئین گیرنده‌های مکانیکی یعنی اینتگرین فعال‌سازی می‌شوند. با فعال‌سازی و اتصال آنها به لیگاندهای ویژه در خارج سلول فرایند رونویسی آنژیوژنز تحریک می‌شود (۲۴).

افزایش فاکتور ناشی از هایپوکسی (HIF-1) به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل تنظیم کننده فرایند نسخه‌برداری و بیان ژن VEGF شناخته می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که HIF-1 حتی در شرایط عدم وجود هیپوکسی توسط عواملی مانند نیتریک اکساید فعال می‌گردد (۲۵). علاوه بر این، مشخص شده فشارهای مکانیکی تولیدی ناشی از عضلات باعث تحریک آزادسازی نیتریک اکساید می‌شود و متعاقب آن در فعال‌سازی مسیر سیگنالی VEGF نقش کلیدی ایفا می‌کند. VEGF یک عامل مؤثر در رشد، تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال است و نقش زیادی در ایجاد آنژیوژنز و عروق جانبی دارد. مطالعات نشان داده‌اند که ایسکمی اندام با افزایش سریع سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در گردش خون و القای سریع حرکت این سلول‌ها همراه است (۲۶).

تحریک سیستمیک یا شاخص‌های در گردش خون فعال‌شده به‌وسیله IPC توضیح محتمل‌تری از اثرات دورتر IPC بر عملکرد شریانی است. برای مثال IPC منجر به افزایش عامل رشد اندوتلیال عروقی و سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیالی می‌شود که ممکن است عملکرد اندوتلیال در مناطق دورتر را بهبود بخشد (۱۹). علاوه بر این، ایسکمی بافت و نیروی برشی هر دو به‌طور مخالف در IPC محرک اصلی رهایی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیالی از مغز استخوان به گردش خون هستند. مکانیسم احتمالی دیگر کاهش مقادیر

نظر می‌رسد که رگ‌زایی مکانیسم اصلی برای اثرات بلندمدت اعمال ایسکمی باشد. رگ‌زایی فرآیندی است که عملکرد اندوتلیوم را به سوی تولید عروق خونی جدید یا شاخه‌زدن به عروق خونی قبلی سوق می‌دهد. رگ‌زایی نوعی سازگاری فیزیولوژیک است که افزایش نیازهای متابولیکی بافت را جبران می‌کند (۱۱). در پیشینه تحقیق، مطالعات محدودی وجود دارند که اثر اعمال مزمن IPC را بررسی کرده باشند. در این رابطه، تنها مطالعه به‌وسیله Jones و همکاران انجام شده است که اثر اعمال هفت روز پیش‌شرطی‌سازی ایسکمی بر عملکرد و جریان خون اندوتلیال سیستمی را بررسی کردند (۱۱). در این تحقیق IPC در چهار دور ۵ دقیقه‌ای در یک بازو و به مدت هفت روز اعمال و دست‌مقابل به عنوان کنترل در نظر گرفته شد. عملکرد اندوتلیال شریان بازویی و جریان خون ساعد قبل و بعد از اعمال ایسکمی اندازه‌گیری گردید و مشخص گردید عملکرد اندوتلیال بازویی و جریان خون ساعد بعد از هفت روز اعمال IPC افزایش معنی‌داری داشت (۱۱). در مطالعه Roseguini و همکاران استفاده از فشار پانومتریک بر روی عضلات با افزایش بیان عامل رشد اندوتلیال عروقی را در عضلات اسکلتی موش در پی داشت (۱۹). اکبرنژاد و همکاران افزایش VEGF در پاسخ به یک جلسه فعالیت مقاومتی کم شدت همراه با محدودیت جریان خون و فعالیت مقاومتی شدید را نشان دادند (۲۰).

در رابطه با چگونگی سازوکارهای مرتبط با رگ‌زایی باید اظهار داشت که نیروی برشی (shear stress) یک محرک فیزیولوژیک عمده برای بهبود عملکرد هدایت شریانی و جریان خون عروق کوچک پوست است. نیروی برشی ایجاد شده در طول رپرفیوژن ممکن است تا حدودی در سازگاری مشاهده شده در اندام دچار IPC مشارکت داشته باشد (۲۱). نیروی برشی به‌طور عمده سبب آرتروژنز (افزایش قطر و ضخامت آرتریول‌ها) و آنژیوژنز (افزایش چگالی مویرگی) می‌شود (۲۲). به نظر می‌رسد که افزایش حاد و فوری نیروی برشی بیشتر موجب ترشح اتساع‌کننده‌های عروقی به‌ویژه نیتریک اکساید می‌شود و از این طریق عروق متسع می‌شوند؛

آستانه بحرانی برسد تا اثرات IPC آشکار شود (۲۹ و ۷). به خصوص این که این فعالیت‌ها با مصرف کمتر ATP و کاهش کمتر سطح انرژی همراه بوده است (۲۹). این مطالب این موضوع را پیشنهاد می‌کند که وقتی شدت و مدت فعالیت به یک آستانه مطلوب برسد؛ ممکن است اثرات مفید IPC بیشتر آشکار شود. آستانه‌ای که هنوز به روشنی مشخص نیست (۳۰). علاوه بر این، ممکن است اثر IPC بر سازوکارهای سیستم انرژی هوازی بیشتر باشد. بهر حال، تایید سازوکارهای ذکر شده نیاز به مطالعات بیشتر دارد. علاوه بر این، سطح فعالیت و آمادگی آزمودنی‌ها، و مدت زمان بین اعمال IPC و شروع فعالیت ممکن است از دلایل احتمالی تفاوت مطالعات باشد. در مطالعه Lalonde و Curnier (۲۷) و Turnes و همکاران فاصله زمانی بین اعمال IPC و شروع فعالیت ۵ دقیقه بود (۹). در حالی که در تحقیق Kraus و همکاران ۴۵ دقیقه بود (۷).

نتایج تحقیق نشان داد که اوج توان و حداقل توان در گروه مداخله به ترتیب از ۷۱۰/۸ به ۷۶۹/۷ وات و ۵۹۴/۴ به ۶۲۵/۹ وات و در گروه کنترل به ترتیب از ۷۲۱/۸ به ۷۴۵/۲ وات و ۶۰۳/۷ به ۶۲۱/۳ وات به دست آمد که نشان می‌دهد عملکرد هر دو گروه در آزمون وینگیت تفاوت چندانی با هم نداشتند. همچنین نتایج نشان داد که چهار هفته اعمال IPC بر شاخص خستگی آزمون وینگیت اثری نداشت. از آنجایی که در فرمول محاسبه شاخص خستگی در آزمون وینگیت اوج توان و حداقل توان به کار برده می‌شود و با توجه به این که IPC منجر به عدم تغییر در اوج توان و حداقل توان در گروه مداخله نشده است؛ عدم بهبود شاخص خستگی منطقی به نظر می‌رسد. مکانیسم اثر محافظتی IPC، پروتئین Gi را مورد هدف قرار می‌دهد که منجر به فعال‌سازی کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری فسفات (ATP) در سلول‌ها می‌شود. این موضوع امکان تجمع کلسیم را می‌دهد. به طوری که PH درون سلولی به وسیله نیاز اکسیژن تغییر نمی‌کند و منجر به بهبود فسفوریلاسیون و توسعه توان بیشینه می‌شود (۹). از آنجا که آزمون وینگیت ۲۴ ساعت بعد از آخرین اعمال IPC انجام شد؛ این امکان وجود دارد که این مدت زمان منجر به تضعیف فعال‌سازی آبشار سیگنالینگ IPC شده باشد.

در مطالعه حاضر چهار هفته اعمال IPC منجر به کاهش میزان درک فشار بعد از یک فعالیت ورزشی شدید شد. کاهش فشار درک شده بعد از فعالیت شدید ممکن است به دلیل انقباض عضلانی کارآمدتر ناشی از IPC باشد که منجر به بار کار بیشتر می‌شود. علاوه بر این، IPC احتمالاً حساسیت بدن به خستگی را کاهش داده و منجر به اجرای طولانی‌تر می‌گردد. این طور بیان می‌شود که سیستم عصبی مرکزی بر اساس دریافت بازخوردها از ارگان‌های مختلف سطح فعالیت را تنظیم کرده و از طریق گروه‌های

رادیکال‌های آزاد اکسیژن و التهاب است که به دلیل بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانی (افزایش فعالیت سوپر اکسیداز) و یا کاهش تولید فشار اکسایشی ناشی از IPC است. اگرچه مطالعات بیشتری نیاز است تا مکانیسم‌هایی که به وسیله آنها IPC عملکرد عروق را بهبود بخشیده بررسی کند. این احتمال است که مسیرهای سیستمیک در اثرات IPC مشارکت کند (۱۱).

در مطالعه حاضر شرکت در کلاس عملی تربیت بدنی منجر به عدم تغییر معنی‌دار VEGF شد. تحقیقات نشان داده‌اند که شدت فعالیت یکی از عوامل مهم در افزایش VEGF است. عوامل مختلف وابسته به شدت فعالیت بر میزان تولید VEGF تاثیر گذار هستند که از مهم‌ترین آنها می‌توان هیپوکسی، فشار تنشی، انقباض و کشش عضله و اختلال سوخت و سازی را نام برد. علاوه بر این، با کاهش سطوح گلیکوژن عضلانی طی فعالیت، AMPK فسفریله شده و فعال می‌گردد و از طریق افزایش PGC1 α سبب افزایش بیان ژن عامل رشد اندوتلیال می‌شود (۲۲). از آنجا که ماهیت کلاس‌های عملی در تحقیق حاضر آموزشی بود و بنابراین شدت فعالیت انجام شده بسیار پایین بود؛ به نظر می‌رسد که منجر به تحریک و فعال‌سازی فاکتورهای درگیر در تولید VEGF نشد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اعمال ۴ هفته IPC بر عملکرد بی‌هوازی (برونده توان بیشینه) اثر ندارد. یافته‌های پژوهش حاضر با برخی مطالعات (۲۷ و ۲۸) مطابقت دارد. Thompson و همکاران نشان دادند که IPC اثری بر برونده توان تولید شده در اجرای دوی سرعتی ورزشکاران تمرین کرده ندارد (۲۸). Richard و همکاران نیز گزارش کردند اجرای اسکیت سرعت در نتیجه اعمال IPC تغییری نداشته است (۸). در مقابل Griffin و همکاران (۴)، Seeger و همکاران (۵) و Cocking و همکاران (۶) نشان دادند که IPC عملکرد ورزشی را بهبود داده است. از دلایل احتمالی تفاوت در نتایج مطالعات، می‌توان به شدت، مدت و سیستم‌های انرژی درگیر فعالیت‌های استفاده شده اشاره نمود. مشابه با تحقیق حاضر، Lalonde و Curnier در تحقیق خود از یک آزمون وینگیت ۳۰ ثانیه استفاده کرد که سیستم غالب انرژی در آن سیستم گلیکولیز بی‌هوازی است (۲۷). در صورتی که در تحقیق Kraus و همکاران (۷) چهار آزمون وینگیت ۳۰ ثانیه‌ای استفاده شد و نکته جالب این که IPC بر اوج برونده توان آزمون وینگیت چهارم اثر داشت. با توجه به پروتکل فعالیت، در اجرای چهار آزمون وینگیت، سیستم انرژی هوازی نقش بیشتری ایفا می‌کند. این موضوع بر این نکته مهم دلالت دارد که احتمالاً مدت و شدت فعالیت در مطالعه حاضر به اندازه‌ای نبود تا باعث تجمع متابولیت‌ها برای شروع آبشار بیوشیمیایی مرتبط با IPC شود. تحقیقات نشان داده‌اند که تجمع متابولیت‌هایی مانند آدنوزین، برادی کینین و اپوئیدها باید به حد

عوامل آزاد شده در ورزش مانند اسیدلاکتیک در عضلات می گردد که این نیز به نوبه خود مانع از پیدایش خستگی و افزایش عملکرد عضلانی می گردد.

از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به عدم بررسی مکانیسم‌های احتمالی نظیر تغییر در شبکه مویرگی و یا عملکرد اندوتلیالی اشاره نمود که منجر به سازگاری بلندمدت IPC و اثر آن بر عملکرد ورزشی شده باشد. همچنین، حجم کم نمونه در گروه‌های تحقیق ممکن است در عدم معنی‌داری نتایج آزمون‌های آماری اثرگذار بوده باشد. علاوه بر این، یکی از محدودیت‌های ذکر شده در تحقیقات گذشته استفاده از فشار مطلق ۲۲۰ میلی‌متر جیوه و یا کمی بالاتر از فشار سیستول برای تمام آزمودنی‌ها با محیط و حجم ران متفاوت به منظور انسداد جریان خون حین دوره‌های ایسکمی بود. با توجه به این که برای ایجاد فشار لازم برای انسداد جریان خون در هر فرد باید محیط عضو را در نظر گرفت؛ بنابراین استفاده از یک فشار مطلق ممکن است برای همه مناسب نباشد. در این تحقیق، فشار لازم برای انسداد به صورت فردی به کار برده شد و از شاخص بالینی عدم وجود نبض در اندام تحتانی برای اطمینان از انسداد جریان خون استفاده شد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که اعمال چهار هفته پیش‌شرطی‌سازی ایسکمی می‌تواند سطح استراحتی VEGF سرمی را افزایش و تجمع لاکتات سرم و میزان درک فشار بعد از فعالیت شدید را در مردان جوان غیرفعال کاهش دهد؛ ولی بر برون ده توان بیشینه و شاخص خستگی آزمون بی‌هوازی وینگیت اثری نداشت.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همه افرادی که در انجام این تحقیق همکاری نمودند؛ تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- Candilio L, Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischemic conditioning: a clinical trial's update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011 Sep-Dec; 16(3-4): 304-12. DOI: 10.1177/1074248411411711
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986 Nov; 74(5): 1124-36. DOI: 10.1161/01.cir.74.5.1124
- Gustafsson BI, Friman S, Wallin M, Heiman J, Delbro DS. Effect of remote preconditioning on mild or severe ischaemia-reperfusion injury to rat liver. *Transplant Proc.* 2006 Oct; 38(8): 2708-709. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.07.044
- Griffin PJ, Ferguson RA, Gissane C, Bailey SJ, Patterson SD. Ischemic preconditioning enhances critical power during a 3 minute all-out cycling test. *J Sports Sci.* 2018 May; 36(9): 1038-43. DOI: 10.1080/02640414.2017.1349923
- Seeger JPH, Timmers S, Ploegmakers DJM, Cable NT, Hopman MTE, Thijssen DHJ. Is delayed ischemic preconditioning as effective on running performance during a 5km time trial as acute IPC? *J Sci Med Sport.* 2017 Feb; 20(2): 208-12. DOI:

آوران عضلانی IV و ، از خستگی محیطی و تغییرات متابولیک درون سلولی آگاه می‌شود (۳۱). IPC ممکن است سطح آستانه را که در آن سیستم عصبی مرکزی فعالیت را به وسیله کاهش حساسیت آوران‌های IV محدود می‌کند؛ تغییر دهد و در مقابل، انتقال عصبی و تعداد واحدهای حرکتی فراخوان‌شده و در نتیجه نیروی تولیدی را افزایش دهد (۳۲).

در مطالعه ما اجرای پیش‌شرطی‌سازی ایسکمی منجر به کاهش بیشتر لاکتات سرم بعد از اجرای آزمون وینگیت شد. در این رابطه در مطالعه Bailey و همکاران (۳۳) حین فعالیت زیر بیشینه در گروه مداخله IPC نسبت به گروه کنترل کمتر بود. مومنی و همکاران نشان دادند که اعمال IPC منجر به کاهش سطح لاکتات سرم بعد از فعالیت فزاینده می‌شود (۳۴). در مقابل de Groot و همکاران نشان دادند که میزان لاکتات سرم ۲ دقیقه بعد از یک آزمون بیشینه پیش‌رونده بین دو شرایط اجرای IPC و کنترل تفاوتی نشان نداد (۱۶). اثرات IPC بر متابولیسم لاکتات سرم ممکن است به افزایش پاک شدن بعد از فعالیت و یا کاهش تولید لاکتات سرم حین فعالیت و یا هر دو مرتبط باشد. IPC ممکن است عملکرد عروق را بهبود ببخشد که جریان خون را برای حذف و انتقال لاکتات به بافت‌های دیگر برای مصرف و استفاده تنظیم کند و دفع لاکتات را افزایش دهد (۳۵). Pang و همکاران نشان دادند که پیش‌شرطی‌سازی سبب حفظ ذخایر ATP طی دوره‌های ایسکمی و نگهداری آن برای زمان طولانی‌تری و همچنین افزایش تولید آدنوزین و هیپرامی در بافت می‌گردد (۳۱). به علاوه ایسکمی ایجاد شده طی پیش‌شرطی‌سازی سبب افزایش فعالیت پیرووات دهیدروژناز شده که این امر سبب افزایش متابولیسم هوازی به دنبال پیش‌شرطی‌سازی می‌شود (۳۲). بنابراین این دو عامل یعنی افزایش فعالیت پیرووات دهیدروژناز و پرخونی ناشی از پیش‌شرطی‌سازی، سبب کاهش سطح خونی

10.1016/j.jsams.2016.03.010

- Cocking S, Wilson MG, Nichols D, Cable NT, Green DJ, Thijssen DHJ, et al. Is There an Optimal Ischemic-Preconditioning Dose to Improve Cycling Performance? *Int J Sports Physiol Perform.* 2018 Mar; 13(3): 274-82. DOI: 10.1123/ijsp.2017-0114
- Kraus AS, Pasha EP, Machin DR, Alkatan M, Kloner RA, Tanaka H. Bilateral upper limb remote ischemic preconditioning improves peak anaerobic power. *The Open Sports Medicine Journal.* 2015; 9: 1-6. DOI: 10.2174/1874387001509010001
- Richard P, Billaut F. Time-Trial Performance in Elite Speed Skaters After Remote Ischemic Preconditioning. *Int J Sports Physiol Perform.* 2018 Nov; 16:1-9. DOI: 10.1123/ijsp.2018-0111
- Turnes T, de Aguiar RA, de Oliveira Cruz RS, Salvador AF, Lisbôa FD, Pereira KL, et al. Impact of ischaemia-reperfusion cycles during ischaemic preconditioning on 2000-m rowing ergometer performance. *Eur J Appl Physiol.* 2018 Aug; 118(8): 1599-607. DOI: 10.1007/s00421-018-3891-2
- Griffin PJ, Hughes L, Gissane C, Patterson SD. Effects of local versus remote ischemic preconditioning on repeated sprint running

performance. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019 Feb; 59(2): 187-94. DOI: 10.23736/S0022-4707.18.08400-1

11. Jones H, Hopkins N, Bailey TG, Green DJ, Cable NT, Thijssen DHJ. Seven-day Remote Ischemic Preconditioning Improves Local and Systemic Endothelial Function and Microcirculation in Healthy Humans. *Am J Hypertens*. 2014 Jul; 27(7): 918-25. DOI: 10.1093/ajh/hpu004

12. Olfert IM, Howlett RA, Wagner PD, Breen EC. Myocyte vascular endothelial growth factor is required for exercise-induced skeletal muscle angiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Oct; 299(4): R1059-67. DOI: 10.1152/ajpregu.00347.2010

13. Loufrani L, Henrion D. Role of the cytoskeleton in flow (shear stress)-induced dilation and remodeling in resistance arteries. *Med Biol Eng Comput*. 2008 May; 46(5): 451-60. DOI: 10.1007/s11517-008-0306-2

14. Scott BR, Loenneke JP, Slattery KM, Dascombe BJ. Exercise with blood flow restriction: an updated evidence-based approach for enhanced muscular development. *Sports Med*. 2015 Mar; 45(3): 313-25. DOI: 10.1007/s40279-014-0288-1

15. Farzaneh Hesari A, Hosseini Kakhk A, Hamedinia MR. [The Effects of Ischemic Preconditioning in Different Limbs on Performance in Judo Athletes]. *Sport Physiology*. 2016, 8(22): 31-48. [Article in Persian]

16. de Groot PC, Thijssen DH, Sanchez M, Ellenkamp R, Hopman MT. Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Jan; 108(1): 141-46. DOI: 10.1007/s00421-009-1195-2

17. Saghebjo M, Zahed Abolhasani M, Bahari Fard R, Yaghubi A. [The Acute Effects of Different Static and Dynamic Stretch protocols on the Wingate Power Test Performance]. *Olympics*. 2013, 21(3): 73-86. [Article in Persian]

18. Arazi H, Heidari N. Rating of perceived exertion and blood lactate responses during special judo fitness test in Iranian elite and non-elite judo players. *Medicina Dello Sport*. 2013 Dec; 66(4): 523-30.

19. Roseguini BT, Mehmet Soyulu S, Whyte JJ, Yang HT, Newcomer S, Laughlin MH. Intermittent pneumatic leg compressions acutely upregulate VEGF and MCP-1 expression in skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Jun; 298(6): H1991-2000. DOI: 10.1152/ajpheart.00006.2010

20. Akbarnejad A, Yari M, Mohamadi M, Rajabi A. [Comparison of the low-intensity resistance exercise with blood flow restriction and high intensity resistance exercise on serum levels of VEGF-A in adolescent athletes]. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2018; 14(27): 99-110. [Article in Persian]

21. Jones H, Green DJ, George K, Atkinson G. Intermittent exercise abolishes the diurnal variation in endothelial-dependent flow-mediated dilation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Feb; 298(2): R427-32. DOI: 10.1152/ajpregu.00442.2009

22. Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. *Pflugers Arch*. 2009 Mar; 457(5): 963-77. DOI: 10.1007/s00424-008-0563-9

23. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shearstress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest*. 2005 Jan; 85(1): 9-23. DOI: 10.1038/labinvest.3700215.

24. Kimura M, Ueda K, Goto C, Jitsuiki D, Nishioka K, Umemura T, et al. Repetition of ischemic preconditioning augments endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-derived nitric oxide and endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Jun; 27(6): 1403-10. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.143578

25. Semenza GL, Agani F, Booth G, Forsythe J, Iyer N, Jiang BH, et al. Structural and functional analysis of hypoxia-inducible factor 1. *Kidney Int*. 1997 Feb; 51(2): 553-55. DOI: 10.1038/ki.1997.77

26. Zhang Y, Wu YX, Hao YB, Dun Y, Yang SP. Role of endogenous opioid peptides in protection of ischemic preconditioning in rat small intestine. *Life Sci*. 2001 Jan; 68(9): 1013-19. DOI: 10.1016/s0024-3205(00)01004-3

27. Lalonde F, Curnier DY. Can Anaerobic Performance Be Improved by Remote Ischemic Preconditioning? *J Strength Cond Res*. 2015 Jan; 29(1):80-85. DOI: 10.1519/JSC.0000000000000609

28. Thompson KMA, Whinton AK, Ferth S, Spriet LL, Burr JF. Ischemic Preconditioning: No Influence on Maximal Sprint Acceleration Performance. *Int J Sports Physiol Perform*. 2018 Sep; 13(8): 986-90. DOI: 10.1123/ijssp.2017-0540

29. Gibson N, White J, Neish M, Murray A. Effect of ischemic preconditioning on land-based sprinting in team-sport athletes. *Int J Sports Physiol Perform*. 2013 Nov; 8(6): 671-76. DOI: 10.1123/ijssp.8.6.671

30. Jean-St-Michel E, Manhiot C, Li J, Tropak M, Michelsen M, Schimidt M, et al. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2011; 43(7): 1280-86. DOI: 10.1249/mss.0b013e318206845d

31. Pang CY, Yang RZ, Zhong A, Xu N, Boyd B, Forrest CR. Acute ischaemic preconditioning protects against skeletal muscle infarction in the pig. *Cardiovasc Res*. 1995 Jun; 29(6): 782-88.

32. Mansour Z, Bouitbir J, Charles AL, Talha S, Kindo M, Pottecher J, et al. Remote and local ischemic preconditioning equivalently protects rat skeletal muscle mitochondrial function during experimental aortic cross-clamping. *J Vasc Surg*. 2012 Feb; 55(2): 497-505.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.07.084

33. Bailey TG, Birk GK, Cable NT, Atkinson G, Green DJ, Jones H, Thijssen DH. Remote ischemic preconditioning prevents reduction in brachial artery flow-mediated dilation after strenuous exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Sep; 303(5): H533-38. DOI: 10.1152/ajpheart.00272.2012

34. Momeni M, Nikseresht A, Akbari Z, Daneshi A, Pourkhalili K. [Delayed Effects of Remote Limb Ischemic Preconditioning on Maximum Oxygen Consumption, Lactate Release and Pulmonary Function Tests in Athletes and non-Athletes]. *Iran South Med J*. 2016; 19(5): 819-31. DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.5.819 [Article in Persian]

35. Riksen NP, Smits P, Rongen GA. Ischaemic preconditioning: from molecular characterisation to clinical application--part I. *Neth J Med*. 2004 Nov; 62(10): 353-63.