

نقش جنسیت در غلظت فاکتور رشد اندوتلیال عروقی سرم و پاسخ آن به

فعالیت ورزشی

مهدی یادگاری^۱، علی اصغر رواسی^{۲*}، عباسعلی گائینی^۳، هاجر پاکمنش^۴، پریناز مصدق زوارق^۵

ص.ص: ۴۸-۶۲

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۵/۱۶

تاریخ تصویب: ۹۹/۱۱/۰۸

چکیده

تفاوت های جنسیتی زیادی در شاخص های ظرفیت عملکردی و پاسخ به استرس ورزشی وجود دارد. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) واسطه مهم در فرایند آنژیوژنز و از عوامل توسعه توان هوازی به شمار می رود. هدف پژوهش حاضر بررسی نقش جنسیت در سطح VEGF سرم و پاسخ آن به فعالیت ورزشی بود. ۱۱ مرد و ۱۱ زن (میانگین سنی $23/80 \pm 1/80$ و $22/63 \pm 1/64$ سال) غیر ورزشکار انتخاب و به اجرای یک جلسه فعالیت هوازی پیشرونده پرداخت اند. نمونه های سرمی قبل، بلافاصله و ۲ ساعت بعد از اجرا جمع آوری و سطوح VEGF سرمی با کیت الایزا اندازه گیری شد. بررسی داده ها با استفاده از آزمون های آماری تحلیل واریانس با اندازه گیری های تکراری و t مستقل انجام شد. یافته ها نشان داد سطح VEGF سرمی زنان در حالت استراحت به طور معناداری از مردان بیشتر بود ($P=0/002$)، در حالی که این اختلاف بلافاصله ($P=0/052$) و دو ساعت بعد از فعالیت ورزشی ($P=0/077$) مشاهده نشد. بر اساس یافته های پژوهش حاضر به نظر می رسد در حالت استراحتی، زنان نسبت به مردان دارای سطح بالاتری از فاکتور رشدی اندوتلیال عروقی هستند اما در پاسخ به استرس ورزشی این مردان هستند که افزایش بیشتری در VEGF سرمی تجربه می کنند.

واژه های کلیدی: آنژیوژنز، جنسیت، فاکتور رشدی، فعالیت هوازی، توان هوازی

۱. دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۲. استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۳. استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

تهران، ایران

۴. کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۵. کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

* ایمیل نویسنده مسئول: ravasiaa@yahoo.com

Role of Gender in Vascular Endothelial Growth Factor level of Serum and its Response to Exercise

Yadegari, M. (Ph.D), Ravasi, A.A. (Ph.D), Gaeini, A.A. (Ph.D)
Pakmanesh, H. (M.Sc) , Mosadegh zavaragh, P. (MA)

Abstract

Men and women have significant differences in performance indicators and their response to exercise stress. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an important mediator in the process of angiogenesis and is one of the factors promoting aerobic capacity. The purpose of the present study was to investigate the role of gender in serum VEGF levels and its response to exercise. For this purpose 11 non- athletes male and 11 non- athletes Female (23/8 , 22/63 years) Were selected and performed a single bout of progressive aerobic exercise. Blood samples was collected before, immediately and 2 hours post exercise and serum VEGF levels were measured by ELISA kit. ANOVA test (Repeated Measures) and independent t test were used to data analysis. The results showed that the serum VEGF level of women at rest was significantly higher than men (P = 0.002), while this difference was not observed immediately (P = 0.052) and two hours after exercise (P = 0.07). According to the findings of the present study, it seems that at rest, women have a higher level of vascular endothelial growth factor than men but in response to exercise stress men experience greater increase in serum VEGF.

Keywords: angiogenesis, aerobic power, aerobic exercise, gender, growth factor

مقدمه

از جمله تفاوت های موجود بین زنان و مردان، تفاوت در ظرفیت های قلبی ریوی یا توان هوازی می باشد که از دوره کودکی تا بزرگسالی به طور پیشرونده ای نمود پیدا می کند. عوامل مختلفی ممکن است زمینه ساز این تفاوت باشد که هنوز به طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته اند، اما بستر عروقی موجود در بافت فعال می تواند یکی از تاثیرگذارترین عوامل باشد. پژوهش ها نشان داده اند میزان VO_2max به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در مردان بزرگسال نسبت به زنان ۱۵ تا ۳۰ درصد بیشتر است (رنجر و همکاران، ۱۳۸۹؛ پلومن و اسمیت^۱، ۲۰۱۳). از مهم ترین سازگاری ها پس از تمرینات ورزشی، افزایش چگالی مویرگی است که در سطح عضله اسکلتی و قلبی صورت می گیرد که این تغییر وابسته به فرایند آنژیوژنز^۲ می باشد (ونکرون بروک^۳، ۲۰۱۰). هرگونه افزایش در شبکه مویرگی عضلات، در تقویت و مبادله اکسیژن بین خون و بافت ها موثر است، زیرا شبکه مویرگی گسترده تر سطح مبادله اکسیژن را افزایش و فاصله طولی بین عضله و رگ ها را کاهش می دهد که در نهایت موجب توسعه توان هوازی می شود (بولاک و همکاران^۴، ۲۰۱۶؛ داولیویرا و همکاران، ۲۰۱۶). عقیده بر آن است که آنژیوژنز به وسیله فاکتورهای مختلفی میانجیگری می شود و فعالیت های آنژیوژنزی از طریق فاکتورهای تحریک کننده و مهار کننده تنظیم می شوند (مینورد و کارومانچی^۵، ۲۰۱۱). از میان عوامل آنژیوژنیک، عامل رشد آندوتلیال عروقی^۶ (VEGF) به عنوان قوی ترین میتوزن ویژه سلول های آندوتلیال شناخته شده است. VEGF وقتی به گیرنده های خود بر روی سلول های آندوتلیال متصل می گردد سیگنال هایی را فعال می سازد که تکثیر، مهاجرت، تمایز سلول ها و همچنین افزایش نفوذ پذیری عروق را به دنبال دارد (نورشاهی و همکاران، ۲۰۱۲).

در رابطه با تاثیر تمرینات ورزشی بر شرایط آنژیوژنزی فیزیولوژیک می توان به تحقیق کراس^۷ و همکاران (۲۰۰۴) اشاره کرد که نشان دادند، یک جلسه فعالیت هوازی وامانده ساز تا سر حد خستگی، به افزایش VEGF پلازما در افراد ورزشکار منجر می شود. همچنین گفته شده است، شدت تمرین نیز بر میزان VEGF موثر است. تمرین استقامتی می تواند محرک رشد عروق خونی جدید (آنژیوژنز) باشد، اما این اثر به نوع و شدت تمرین بستگی دارد. پژوهش ها افزایش در VEGF سرم به دنبال فعالیت ورزشی

1- Plowman & Smith

2 - Angiogenesis

3- Van Craenenbroeck

4. Bulak, etal.

5. Maynord & Karumanchi

6- Vascular endothelial growth factor

7 -Kraus



حاد را گزارش کرده اند (ون کرائنن بروک، ۲۰۰۸)، در حالی که فرانک و همکاران^۱ (۲۰۰۷) به دنبال فعالیت ورزشی حاد، عدم تغییر VEGF سرم را گزارش کردند. در همین راستا یادگاری و همکاران نیز (۱۳۹۶) گزارش کردند یک جلسه فعالیت تناوبی شدید هیچ تاثیر معناداری بر میزان پروتئین سرمی VEGF مردان غیر ورزشکار ندارد. همچنین میردار و همکاران (۱۳۹۶) در یک پژوهش تجربی نشان دادند یک دوره تمرینات تناوبی شدید سبب افزایش حجم عروقی ریه و بیان گیرنده شماره دوم VEGF در بافت پارانشیم ریه می شود.

در زمینه پژوهش های مقایسه ای بین دو جنس، مالامیتسی و همکاران^۲ (۲۰۰۰) عنوان کردند که میزان پروتئین VEGF سرم زنان در طول مدت عمر، بیشتر از مردان است. این در حالی است که اسکات^۳ و همکاران (۲۰۰۵) در یک مطالعه تجربی به این نتیجه رسیدند که میزان VEGF پلازما در سگ های نر، بیشتر از سگ های ماده و نیز فعالیت VEGF در سگ های فعال نر بیشتر از سگ های فعال ماده بود. با دسته بندی یافته های گذشته در این زمینه اینگونه به نظر می رسد که اولاً تاکنون به طور محدود به بررسی سطوح این پروتئین در جنس ماده پرداخته شده است. ثانياً نتایج مقایسه ای بین دو جنس محدود و همان نتایج محدود نیز از تناقض شدید برخوردار هستند. با توجه به شکاف دانشی موجود و نیاز به اطلاعات بیشتر در این زمینه، تلاش محقق در این پژوهش بر آن بود تا به این سوال پاسخ دهد که آیا بین سطوح VEGF سرمی مردان و زنان غیر ورزشکار در حالت استراحت و در پاسخ به فعالیت هوازی پیشرونده تفاوت معناداری وجود دارد یا نه.

۲. روش شناسی تحقیق

۲-۱. آزمودنی ها

این پژوهش از نوع کاربردی و به روش نیمه تجربی بود. در این پژوهش ۱۱ مرد و ۱۱ زن غیر ورزشکار (کسی که در یک سال گذشته در هیچ برنامه تمرینی منظمی شرکت نکرده باشد) سالم و غیر سیگاری به صورت داوطلبانه انتخاب شدند. جامعه آماری تحقیق حاضر را دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه تهران تشکیل دادند. نحوه ی انتخاب آزمودنی ها به صورت تصادفی ساده از میان داوطلبانی بودند که به صورت فراخوان ثبت نام کرده بودند. پس از توضیحات اولیه در مورد هدف، نحوه اجرای آزمون و خطرات احتمالی آن، آزمودنی ها پرسش نامه پزشکی و رضایت نامه را تکمیل کردند. زنان علاوه بر موارد یاد شده، پرسش نامه ی کنترل سیکل ماهانه را نیز تکمیل و افرادی که سیکل ماهانه نامنظمی داشتند حذف شدند. لازم به یادآوری است به منظور کنترل سیکل ماهانه، تمام آزمودنی های زن، روز شانزدهم پس از شروع دوره ی قاعدگی، بر اساس

¹. Frank

² -Malamitsi

³ -Scott

پروتکل اصلی به آزمایشگاه مراجعه کردند. در جدول ۱ ویژگی های توصیفی آزمودنی ها ارائه شده است.

۲-۲. روش اجرا

از آزمودنی ها درخواست شد در روز مشخص برای اندازه گیری متغیرهای آنروپومتریکی (قد، وزن، درصد چربی بدن، شاخص توده بدنی) و همچنین حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) به آزمایشگاه مراجعه نمایند. میزان VO2max از طریق دستگاه تردمیل و با استفاده از آزمون آزمایشگاهی بروس^۱ اندازه گیری شد (۱۵). همچنین برای تعیین درصد چربی بدن، از روش اندازه گیری چربی زیر پوستی (روش سه نقطه ای) با استفاده از کالیپر (مارک هارپندن) استفاده شد. یک هفته پس از جمع آوری متغیرهای آنروپومتریکی و VO2max، از آزمودنی ها درخواست شد به آزمایشگاه مراجعه نمایند تا به اجرای یک وهله فعالیت هوازی پیشرونده بپردازند. فعالیت مورد استفاده، آزمون آزمایشگاهی بالک^۲ بود. ابتدا یک آزمون آزمایشی^۳ روی یکی از آزمودنی ها اجرا شد و تعدیلات لازم از لحاظ سختی و شدت اجرا به عمل آمد. به آزمودنی ها توصیه شده بود که ۴۸ ساعت قبل از روز آزمون، از انجام فعالیت شدید خودداری نمایند (۱۶). این آزمون با کمک یک دستگاه نوارگردان و یک نفر یار کمکی انجام می شود. سرعت اولیه در این آزمون به مدت یک دقیقه ۳/۴ مایل در ساعت با شیب صفر درصد است. سپس شیب نوارگردان به میزان ۲ درصد در طول ۱ دقیقه افزایش می یابد. آنگاه به ازای هر دقیقه ۱ درصد به شیب نوارگردان افزوده می شود. سرعت به میزان ۳/۴ مایل بر ساعت به صورت ثابت تا انتهای آزمون باقی می ماند. آزمون تا زمان واماندگی فرد ادامه می یابد.

قبل، بلافاصله و ۲ ساعت بعد از اجرا، از آزمودنی ها به میزان ۲ میلی لیتر خون از سیاهرگ زند اسفلی در حالت نشسته گرفته شد. نمونه های خونی قبل از آزمون، بعد از ۳۰ دقیقه استراحت در محل آزمون گرفته شدند. از آزمودنی ها خواسته شد که در فاصله زمانی ۲ ساعت پس از اجرا نیز از انجام هرگونه فعالیت شدید خودداری نمایند. از آنجا که هیپوگلیسمی^۴ (زمانی که سطح گلوکز خون به کمتر از ۷۵ میلی گرم بر دسی لیتر برسد) احتمالاً موجب افزایش VEGF سرمی می شود (۲)، برای کاهش اثر هیپوگلیسمی، بلافاصله بعد از اتمام فعالیت، آزمودنی ها یک کیک شیرینی میل کردند. آزمودنی ها در فاصله ۲ ساعت پس از اتمام آزمون، مجاز به نوشیدن آب بودند. سرم نمونه های اخذ شده با سانتیفریوژ (۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه) جداسازی و تا زمان اندازه گیری در دمای ۸۰- درجه

^۱ - Bruce

^۲ - Balke

^۳ - Pilot study

^۴ - Hypoglycemia

سانتیگراد نگه داری شدند. برای تجزیه و تحلیل داده های مربوط به VEGF از کیت الایزا^۱ با حساسیت ۱۹/۸ پیکوگرم و ضریب تغییرات درون آزمونی ۷/۱ استفاده شد.

۲-۳. تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل داده های برآمده از پژوهش از آمار توصیفی و استنباطی با نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ استفاده شد. ابتدا با استفاده از آزمون آماری کلوموگروف اسمیرنوف مشخص شد که داده های پژوهش طبیعی هستند. همچنین برای بررسی برابری واریانس گروه ها از آزمون لون (Levene's Test) استفاده شد. سپس از آزمون آماری آنالیز واریانس با اندازه های تکراری (Repeated Measures)، برای اندازه گیری تغییرات احتمالی درون گروهی و از آزمون آماری t مستقل برای ارزیابی تغییرات احتمالی بین گروهی استفاده شد. از آزمون تعقیبی LSD جهت تعیین محل اختلافات درون گروهی استفاده شد. سطح معنی داری $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شده بود. داده ها به صورت (انحراف معیار \pm میانگین) گزارش شده اند.

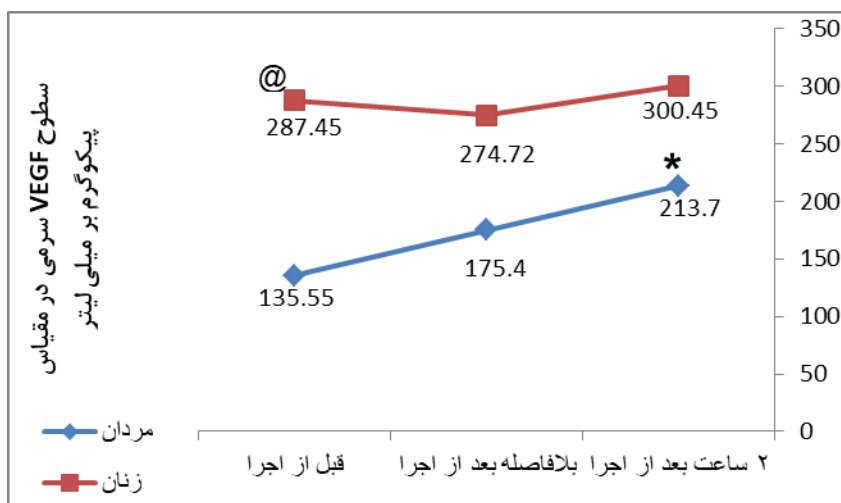
۳. یافته های تحقیق

جدول شماره ۱. ویژگی های توصیفی آزمودنی های غیر ورزشکار بر حسب (میانگین \pm انحراف معیار)

متغیر	زنان	مردان
سن (سال)	۲۲/۶۳ \pm ۰/۸۱	۲۳/۸۰ \pm ۳/۲۶
قد (سانتی متر)	۱۶۲/۴۶ \pm ۶/۷	۱۷۸/۲۰ \pm ۸/۰۵
وزن (kg)	۵۸/۵۱ \pm ۸/۰۵	۷۱/۳۳ \pm ۵/۶۶
شاخص توده بدن (kg/m^2)	۲۴/۱۲ \pm ۲/۴۱	۲۲/۵۱ \pm ۲/۰۶
%BF	۲۳/۷۲ \pm ۶/۱۴	۱۳/۷۵ \pm ۴/۲۸
حداکثر اکسیژن مصرفی ($\text{ml}/\text{kg}\cdot\text{min}$)	۲۸/۳۸ \pm ۴/۰۷	۴۱/۶۳ \pm ۲/۳۰

^۱ -VEGF Elisa Kit

تجزیه و تحلیل آماری نشان داد فعالیت هوازی پیشرونده سبب افزایش غیر معنادار VEGF سرمی مردان بلافاصله بعد از اجرا شد (۳۱/۴۴٪، $P > 0.05$ ، df: ۱۱). در طی ۲ ساعت پس از اجرا، سطح VEGF همچنان به افزایش خود ادامه داد تا این که به طور معناداری نسبت به سطح استراحتی افزایش یافت (۵۹/۹۰٪، $P \leq 0.05$). در گروه زنان سطوح VEGF سرمی بلافاصله بعد از اجرا به میزان ۴/۵۲٪ کاهش یافت ($P > 0.05$ ، df: ۱۱)، اما دو ساعت بعد از اجرا به طور خفیف افزایش یافت و به میزان ۱۰/۴۵٪ بالاتر از سطح استراحتی قرار گرفت که هیچ یک از این تغییرات معنادار نبود ($P > 0.05$). بررسی های مقایسه ای نشان داد که سطوح VEGF سرمی زنان در حالت استراحتی به طور معناداری بیشتر از مردان است (۱۱۲/۵۹٪، $P \leq 0.05$ ، در حالی که این اختلاف معنادار در مراحل بلافاصله بعد از اجرا ($P = 0.052$) و دو ساعت بعد از اجرا ($P = 0.077$) مشاهده نشد (شکل ۱).



شکل شماره ۱. تاثیر یک جلسه فعالیت هوازی پیشرونده بر سطوح VEGF سرمی مردان و زنان غیر ورزشکار. داده ها بر مبنای میانگین \pm انحراف استاندارد و در مقیاس پیکوگرم بر میلی لیتر گزارش شده است. * نماد تفاوت معنادار درون گروهی نسبت به سطح قبل از اجرا. @ نماد تفاوت معنادار بین گروه ۲ ($P \leq 0.05$).

۴. بحث و نتیجه گیری

هدف از اجرای پژوهش حاضر بررسی نقش جنسیت در سطح استراحتی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی سرم و پاسخ آن به فعالیت پیشرونده هوازی بود. اولین یافته برآمده از پژوهش حاضر نشا نگر آن بود که میزان VEGF سرمی مردان بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرای فعالیت افزایش پیدا کرد، به گونه ای که این تغییرات در مرحله بلافاصله و دو ساعت بعد از اجرا نسبت به سطح پایه (قبل از اجرا)، به ترتیب غیر



معنادار و معنادار بودند. این یافته با نتایج تحقیقات گاون^۱ و همکاران (۲۰۰۴) و همچنین رولمن و همکاران^۲ (۲۰۰۷) موافق است. گاون و همکاران در تحقیق خود پاسخ VEGF و گیرنده های آن به یک جلسه فعالیت استقامتی را بررسی کردند و افزایش ژن VEGF در ۲ و ۴ ساعت بعد از فعالیت را مشاهده کردند. رولمن و همکاران در تحقیقی اثر یک جلسه فعالیت استقامتی بر VEGF، MMP-9 و MMP-2 عضلات اسکلتی را مورد مطالعه قرار دادند و گزارش کردند که ژن VEGF بلافاصله و ۱۲۰ دقیقه بعد از فعالیت به ترتیب ۲ و ۶ برابر افزایش یافته است.

از طرفی این یافته با نتایج تحقیقات نورشاهی^۳ و همکاران (۲۰۱۱) و همچنین هیسکوک^۴ و همکاران (۲۰۰۳) مخالف است. احتمالاً دلیل مخالفت این یافته با نتیجه تحقیق داویس و همکاران، مربوط به نوع آزمودنی ها، تعداد کم آزمودنی ها، و اندازه گیری VEGF پلاسمایی به جای VEGF سرمی بوده است. در تحقیق داویس و همکاران از ۶ دوچرخه سوار تمرین کرده به عنوان آزمودنی استفاده شده بود در حالی که آزمودنی های تحقیق حاضر را افراد غیر ورزشکار تشکیل داده بودند. نورشاهی و همکاران در تحقیقی ارتباط لپتین پایه متفاوت، با برخی از شاخص های آنژیوژنیکی (VEGF، MMP-2) سرم در حالت استراحت و در پاسخ به ورزش زیر بیشینه استقامتی را مورد ارزیابی قرار دادند. میزان VEGF سرم در پاسخ به ورزش در هر دو گروه (گروه با سطح لپتین بالا و پایین) به طور معنا داری کاهش یافت و دو ساعت بعد از فعالیت، میزان VEGF در گروه با سطح لپتین پایین، به طور معناداری کمتر از سطح پایه بود. پروتکل های ورزشی متفاوت مورد استفاده در این تحقیق و تحقیق حاضر، احتمالاً می تواند عامل اختلاف نتایج بدست آمده باشد. در تحقیق حاضر، فعالیت مورد استفاده، هوازی پیشرونده و کوتاه زمان بود، به گونه ای که آزمودنی در مدت زمان کمتری (میانگین ۱۸ دقیقه) به واماندگی می رسید. با توجه به این که در چنین پروتکل هایی به دلیل افزایش پلکانی شدت فعالیت، آزمودنی با کسر شدید اکسیژن مواجه می شود، بنابراین تجمع متابولیت هایی چون اسید لاکتیک و آدنوزین افزایش می یابد. آدنوزین از طریق فعال سازی گیرنده A₂ موجب افزایش غلظت cAMP و متعاقب آن افزایش سطوح mRNA VEGF می شود. همچنین گزارش شده است که آدنوزین نقش مستقیم در آزاد سازی VEGF سلولی دارد. فعالیت هوازی پیش رونده می تواند افزایش در جریان خون و در نتیجه افزایش فشار برشی را به دنبال داشته باشد. فشار برشی ناشی از فعالیت، یک تحریک کننده مهم نیتریک اکسید است. نیتریک اکسید که در اثر عملکرد آنزیم نیتریک اکساید سنتاز^۵ eNOS پس از فعال شدن VEGFR-2 ایجاد می شود، یکی از واسطه های اصلی در مهاجرت سلولهای آندوتلیال، در پاسخ به

¹ -Gavin

² -Rullman et al

³ -Nourshahi

⁴ -Hiscock

⁵ - Endothelial nitric oxide synthase

فاکتور رشد آندوتلیال عروقی است. بعلاوه پروتئین های شوکی حرارتی (HSP) در بسیاری از سلول ها از جمله سلول های آندوتلیال، نقش مهمی در هموستاز طبیعی سلول و محافظت سلول ها از آسیب، در پاسخ به محرکهای استرس زا دارند(۲۲). فعالیت هوازی می تواند یک محرک فیزیولوژیکی قوی برای فاکتور HSP-90 باشد. مطالعات متعددی تعامل eNOS با HSP90 را گزارش کرده اند.

در گروه زنان مقادیر سرمی VEGF بلافاصله بعد از اجرای فعالیت ورزشی کاهش (۴/۵۲٪) و ۲ ساعت بعد از فعالیت نسبت به حالت پایه افزایش خفیف نشان داد (۱۰/۴۵٪ درصد). به عبارتی در گروه زنان با اجرای یک جلسه فعالیت ورزشی پیش رونده تغییرات محسوسی در سطح VEGF سرمی مشاهده نشد. به صورت تئوریک این احتمال وجود دارد که رهاسازی VEGF به داخل سرم با فعالیت ورزشی افزایش یافته باشد اما بهبود اتصال VEGF به گیرنده های تیروزین کینازی VEGFR-1 و VEGFR-2 موجود روی سلول های آندوتلیال و سایر پروتئین ها از جمله سولفات هپارین^۲، آلفا ماکروگلوبولین و EPC^۳ که آغازی برای فرایند آنژیوژنز است، از افزایش معنادار آن در سرم جلوگیری کرده باشد. عامل احتمالی دیگر، افزایش گیرنده های محلول VEGF (sVEGFR-1) سرمی به دنبال فعالیت ورزشی است. ماکي و همکاران^۴ (۲۰۱۳) گزارش کردند یک جلسه فعالیت هوازی پیوسته قادر است سطح VEGFR-1 محلول سرمی را افزایش دهد. در این پژوهش گزارش شد عدم تغییر سطح یا کاهش VEGF آزاد سرمی لزوماً به معنای کاهش واقعی آن نیست، بلکه ممکن است نشان از افزایش اتصال آن به گیرنده های محلول و توسعه فرایندهای پروآنژیوژنیک باشد.

همچنین اتصال VEGF به سلول های مغز استخوان برای افزایش فراخوانی (Endothelial EPC progenitor cell) و اتصال به آلفا ماکروگلوبولین می تواند از دلایل عدم افزایش VEGF باشد(۲۷). مشخص شده VEGF نقش مهمی در فراخوانی EPC از مغز استخوان دارد. لازم به ذکر است که میزان EPC متعاقب فعالیت بدنی افزایش می یابد.

در این پژوهش نشان داده شد زنان نسبت به مردان به طور معناداری دارای سطح بالاتری از پروتئین VEGF استراحتی در سرم خود هستند که با یافته رنجبر و همکاران^۵ (۱۳۹۰) مخالف است. آنها در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که میزان VEGF سرم در مردان و زنان غیر ورزشکار در حالت استراحت تفاوتی با هم ندارد. در توجیه این تفاوت می توان به ترشح بیشتر هورمون های استروژن و لپتین در زنان نسبت به مردان اشاره کرد. این در حالی است که گزارش شده هورمون های استروژن و

¹ - Heat shock protein

² - Heparin sulfate

³ - Endothelial progenitor cell

⁴ - Makey

⁵ -Ranjbar et al

لپتین می توانند سبب بیان ژن VEGF از سلولهای آندوتلیالی شوند. در همین راستا نورشاهی^۱ و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند سطوح لپتین و VEGF سرمی پس از یک جلسه فعالیت ورزشی همبستگی معناداری با یکدیگر دارند. در تائید این توصیفات، لئوبیگ و همکاران^۲ (۲۰۱۰) مطرح کردند بین سطوح VEGF سرمی و میزان BMI همبستگی مثبت وجود دارد. یافته هایی دال بر این است که بافت چربی به عنوان یک ارگان اندوکراین فعال در ترشح پروتئین VEGF به شمار می رود. با توجه به بالاتر بودن میزان BMI زنان نسبت به مردان و وجود مستنداتی مبنی بر ترشح پروتئین VEGF از سلول های چربی و همچنین ارتباط مثبت آن با لپتین سرمی، شاید بتوان بخشی از این تفاوت سطح VEGF بین دو جنس را توجیه کرد.

همچنین در این پژوهش یافته های آماری نشان دادند که هیچ تفاوت معناداری در سطوح VEGF سرمی مردان و زنان بلافاصله و ۲ ساعت پس از فعالیت ورزشی وجود ندارد. با توجه به نتایج قبل از اجرا که نشان می دهند سطح سرمی VEGF زنان به طور معناداری بالاتر از مردان است، این احتمال وجود دارد که افزایش بیشتر سطح VEGF سرمی در مردان به دنبال فعالیت ورزشی توانسته است اختلاف معنادار قبل از فعالیت ورزشی در دو جنس را تعدیل نماید.

از آنجایی که بافت اندوتلیال عضلات اسکلتی از عوامل اصلی رها سازی VEGF به داخل سرم در حین و پس از اجرای فعالیت ورزشی است، از دلایل احتمالی این تفاوت در پاسخ دهی، می توان به حجم عضلانی بیشتر مردان نسبت به زنان اشاره کرد. همچنین گولدفارب^۳ و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند که سطوح فاکتورهای آنتی اکسیدانتهی خون زنان در مقایسه با مردان بیشتر است. تراوش الکترون از زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری، آنزیمهای اگزانتین اکسیداز و NADPH اکسیداز منابع اصلی تولید رادیکالهای آزاد و بویژه پراکسید هیدروژن (H_2O_2) هنگام فعالیت ورزشی هستند. رادیکالهای آزاد به ویژه پراکسید هیدروژن موجب پراکسیداسیون غشای لیپیدی، آسیب پروتئین های سلولی، آسیب DNA و نهایتاً مرگ سلولی می شوند (۳۷). با وجود این، نشان داده شده است پراکسید هیدروژن در غلظت های میکرومولار در بیان VEGF مشارکت می کند. بنابراین، این احتمال وجود دارد که یکی از دلایل عدم تغییرات معنادار سطوح VEGF سرمی زنان در مقایسه با مردان، سرکوب هرچه بیشتر رادیکال های آزاد تولید شده توسط سیستم دفاع آنتی اکسیدانتهی هنگام اجرای فعالیت ورزشی بوده باشد.

همچنین بر اساس یافته های منتشر شده میزان توان بی هوازی و برخی شاخص های آنزیمی مرتبط با آن در مردان نسبت به زنان بیشتر است. از سوی دیگر، هنگام فعالیت ورزشی شدید مقادیر زیادی ATP

¹ -nourshahi

² - Loebig

³ . Goldfarb

مصرف می شود که همزمان با تولید فسفات غیرارگانیک موجب افزایش ADP و AMP شده و این عوامل مجموعاً باعث افزایش آدنوزین در بافت می گردند. مطالعات نشان می دهند آدنوزین می تواند بیان VEGF mRNA را افزایش دهد. بنابراین آدنوزین با افزایش بیان VEGF و افزایش رگ زایی پس از آن سعی در ایجاد تعادل بین شبکه عروقی و نیاز متابولیکی بافت می کند. همچنین، نشان داده شده فعالیت ورزشی از راه افزایش نسبت AMP به ADP فعالیت مسیر AMPK را افزایش دهد. فعالیت مسیر AMPK موجب افزایش بیان ژن VEGF-A می شود. بنابراین احتمال می رود انباشت بیشتر متابولیت هایی مانند لاکتات و آدنوزین و نیز افزایش فعالیت مسیر AMPK، از جمله مکانیسم های افزایش بیشتر VEGF سرمی مردان نسبت به زنان باشد.

با توجه به یافته های مطالعه حاضر به نظر می رسد زنان به دلیل دارا بودن سطوح بیشتری از هورمون های مرتبط با جنس از جمله لپتین و استروژن و همچنین ذخایر بیشتری از بافت چربی به عنوان یک بافت ترشح کننده VEGF، دارای سطح بالاتری از فاکتور رشد اندوتلیالی استراحتی سرم هستند. در مقابل مردان احتمالاً با توجه به دارا بودن حجم بیشتر عضلات اسکلتی و توسعه یافتگی نسبی تر ظرفیت های غیر هوازی، استعداد بالاتری در رهاسازی VEGF به داخل سرم در پاسخ به استرس ورزشی دارند. عواملی که احتمالاً به پاسخ های آنژیوژنیک بهتر مردان در مقایسه با زنان هنگام مواجهه با استرس ورزشی می شوند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مساعدت کلیه اساتید و کارشناسانی که به هر نحو نویسندگان را در انجام این پژوهش یاری رسانیده قدردانی بعمل می آید.

منابع

- Andreasson AN, Undén AL, Elofsson S, Brismar K. (2012). Leptin and adiponectin: distribution and associations with cardiovascular risk factors in men and women of the general population. *American Journal of Human Biology*. 24(5):595-601.
- Ballak SB, Busé-Pot T, Harding PJ, Yap MH, Deldicque L, de Haan A, et al. (2016). Blunted angiogenesis and hypertrophy are associated with increased fatigue resistance and unchanged aerobic capacity in old overloaded mouse muscle. *Age*. 38(2):39.
- Bazzano LA, Gu D, Whelton MR, Wu X, Chen CS, Duan X, et al. (2010). Body mass index and risk of stroke among Chinese men and women. *Annals of neurology*. 67(1):11-20.
- Brixius K, Schoenberger S, Ladage D, Knigge H, Falkowski G, Hellmich M, et al. (2008). Long-term endurance exercise decreases antiangiogenic

- endostatin signalling in overweight men aged 50–60 years. *British Journal of Sports Medicine*. 42(2):126-9.
- Brunelli A, Dimauro I, Sgrò P, Emerenziani GP, Magi F, Baldari C, et al. (2012). Acute exercise modulates BDNF and pro-BDNF protein content in immune cells. *Med Sci Sports Exerc*. 44:1871-80.
 - Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. (2007). *The Journal of clinical investigation*. 117(9):2362-8.
 - De Oliveira MFMd, Caputo F, Corvino RB, Denadai BS. (2016). Short-term low-intensity blood flow restricted interval training improves both aerobic fitness and muscle strength. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 26(9):1017-25.
 - Fielding RA, Frontera WR, Hughes VA, Fisher EC, Evans W. (1997). The reproducibility of the Bruce protocol exercise test for the determination of aerobic capacity in older women. *Medicine and science in sports and exercise*. 29(8):1109-13.
 - Gavin TP, Robinson CB, Yeager RC, England JA, Nifong LW, Hickner RC. (2004). Angiogenic growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 96(1):19-24.
 - Goldfarb AH, McKenzie MJ, Bloomer RJ. (2007). Gender comparisons of exercise-induced oxidative stress: influence of antioxidant supplementation. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 32(6):1124-31.
 - Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. (2012). High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Multiple Sclerosis Journal*. 18(9):1334-6.
 - Hiscock N, Fischer CP, Pilegaard H, Pedersen BK. Vascular endothelial growth factor mRNA expression and arteriovenous balance in response to prolonged, submaximal exercise in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;285(4):H1759-H63.
 - Höffner L, Nielsen JJ, Langberg H, Hellsten Y. (2003). Exercise but not prostanoids enhance levels of vascular endothelial growth factor and other proliferative agents in human skeletal muscle interstitium. *The Journal of physiology*. 550(1):217-25.
 - Hu N, Kong L-s, Chen H, Li W-d, Qian A-m, Wang X-y, et al. (2015). Autophagy protein 5 enhances the function of rat EPCs and promotes EPCs homing and thrombus recanalization via activating AKT. *Thrombosis research*. 136(3):642-51.
 - Islami D, Bischof P, Chardonens D. (2003). Modulation of placental vascular endothelial growth factor by leptin and hCG. *Molecular human reproduction*. 9(7):395-8.
 - Kraus RM, Stallings HW, Yeager RC, Gavin TP. (2004). Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *Journal of Applied Physiology*. 96(4):1445-50.

- Lappalainen Z, Lappalainen J, Oksala N, Laaksonen D, Khanna S, Sen C, et al. (2010). Exercise training and experimental diabetes modulate heat shock protein response in brain. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2010;20(1):83-9.
- Lee J, Kim J-H, Biter AB, Sielaff B, Lee S, Tsai FT. (2013). Heat shock protein (Hsp) 70 is an activator of the Hsp104 motor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 110(21):8513-8.
- Loebig M, Klement J, Schmoller A, Betz S, Heuck N, Schweiger U, et al. (2010). Evidence for a relationship between VEGF and BMI independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men. *PLoS One*. 5(9):e12610.
- Malamitsi-Puchner A, Tziotis J, Tsonou A, Protonotariou E, Sarandakou A, Creatsas G. (2000). Changes in serum levels of vascular endothelial growth factor in males and females throughout life. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 7(5):309-12.
- Makey KL, Patterson SG, Robinson J, Loftin M, Waddell DE, Miele L, et al. (2013). Increased plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 1 (sFlt-1) in women by moderate exercise and increased plasma levels of VEGF in overweight/obese women. *European journal of cancer prevention: the Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 22(1):83.
- Maynard SE, Karumanchi SA, editors. (2011). *Angiogenic factors and preeclampsia*. *Seminars in nephrology*; Elsevier.
- Milaneschi Y, Simonsick EM, Vogelzangs N, Strotmeyer ES, Yaffe K, Harris TB, et al. (2012). Leptin, abdominal obesity and onset of depression in older men and women. *The Journal of clinical psychiatry*. 73(9):1205.
- MYAARSC. (2017). Vascular endothelial growth factor and cortisol hormone responses to a single bout of high intensity interval exercise and correlation among serum levels. *Sporting of Biological Sciences*.
- Nourshahi M, Hedayati M, Ranjbar K.(2012). The correlation between resting serum leptin and serum angiogenic indices at rest and after submaximal exercise. *Regulatory peptides*. 173(1):6-12.
- Nourshahi M., Nemati J., Ranjbar K., Gholamali M. (2012). Effect of 8 weeks endurance training on serum vascular endothelial growth factor and endostatin in Wistar rats. *Koomesh*. 13(4):474 - 9.
- Ouchi N, Shibata R, Walsh K. (2005). AMP-activated protein kinase signaling stimulates VEGF expression and angiogenesis in skeletal muscle. *Circulation research*. 96(8):838-46.
- Plowman SA, Smith DL. (2013). *Exercise physiology for health fitness and performance*: Lippincott Williams & Wilkins;

- Powers SK, Jackson MJ. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*. 88(4):1243-76.
- Ranjbar K1 NM, Hedayati M2, Taheri Chadorneshin H.1. (2011) Effect of Gender and Physical Activity on Serum Vascular Endothelial Growth Factor at Rest And Response to Submaximal Exercise. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 13(3):294-300
- Ravasi A. A., Choobineh S. (2016). Comparison of two types of physical activity on response serum VEGF-A, non-athletic men. *Sporting of Biological Sciences*. 6(1):41-56.
- Rundqvist H, Wågsäter D, Fischer H, Eriksson P, Sundberg CJ, et al. (2007). A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 102(6):2346-51.
- Scott W, Arleigh J, Lawrence K. (2005). Gender Differences in Baseline Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in the Plasma of Alaskan Sled Dog. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*. 1(2):111-4.
- Shadmehr Mirdar Gh, Yadegari M. (2018). Vascular endothelial growth factor receptor-2 and the pulmonary vascular volume Tracking, after 6 weeks of high-intensity interval training. *Sporting of Biological Sciences*.
- Suhr F, Brixius K, de Marées M, Bölck B, Kleinöder H, Achtzehn S, 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*. 103(2):474-83.
- Thomas T, Burguera B, Melton Lr, Atkinson E, O'fallon W, Riggs B, et al. (2001). Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone*. 29(2):114-20.
- Valladares D, Quezada C, Montecinos P, Yañez A, Sobrevia L, San Martín R. (2008). Adenosine A 2B receptor mediates an increase on VEGF-A production in rat kidney glomeruli. *Biochemical and biophysical research communications*. 366(1):180-5.
- Van Craenenbroeck EM, Hoymans VY, Beckers PJ, Possemiers NM, Wuyts K, Paelinck BP, et al. (2010). Exercise training improves function of circulating angiogenic cells in patients with chronic heart failure. *Basic research in cardiology*. 105(5):665-76.
- Van Craenenbroeck EM, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K, Goovaerts I, Van Tendeloo VF, 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(4):1006-13.

- Weber CL, Chia M, Inbar O. (2006). Gender differences in anaerobic power of the arms and legs-a scaling issue. *Medicine and science in sports and exercise*. 38(1):129.
- Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Cempla J, Szygula Z. (2016). Effect of sex and menstrual cycle in women on starting speed, anaerobic endurance and muscle power. *Acta Physiologica Hungarica*. 103(1):127-32.
- Zwetsloot KA, Westerkamp LM, Holmes BF, Gavin TP. (2008). AMPK regulates basal skeletal muscle capillarization and VEGF expression, but is not necessary for the angiogenic response to exercise. *The Journal of physiology*. 586(24):6021-35.