

The stimulus of angiogenesis during exercise and physical activity

Nourshahi M.¹ PhD, Taheri chadorneshin H.^{*} MSc, Ranjbar K.² MSc

^{*} Department of Exercise physiology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

¹ Department of Exercise, Brigand University, Brigand, Iran.

² Department of Exercise, Hamedan University, Hamadan, Iran.

Absreact:

One of the main criteria for success in exercise, especially endurance exercise, is increases in maximum oxygen consumption (VO_{2max}). So increase in the maximum oxygen consumption has become one of the most important goal training for athletes. One of the factors that caused this increase is the process of angiogenesis. Angiogenesis is the processes of vascular remodeling in response to endurance exercise that it refers to the formation of new capillaries from existing capillaries. Formation of new capillaries (angiogenesis) and thus the increase in the number of capillaries per muscle fiber occurs under physiological circumstances during exercise training as part of the adaptive responses of the cardiovascular and skeletal muscle systems to improve O₂ transfer to myocytes. In this retrospective study, the methods and types of vessels involved in the process of stimulating angiogenesis (hypoxia, shear stress, stretching, and muscle contraction) during exercise will be reviewed.

Keywords: angiogenesis, arteriogenesis, physical activity

حرک‌های آنژیوژنز در طی ورزش و فعالیت بدنی

دکتر مریم نورشاهی PhD

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

حسین طاهری چادر نشین* MSc

کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

کمال رنجبر MSc

کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشگاه همدان، همدان، ایران.

چکیده

یکی از اصلی‌ترین معیارها برای کسب موفقیت در رقابت‌های ورزشی به ویژه ورزش‌های استقامتی، افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) است. به همین دلیل افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی به یکی از مهمترین هدف‌های تمرینی ورزشکاران تبدیل شده است. یکی از عواملی که این افزایش را موجب می‌شود فرایند آنژیوژنز می‌باشد. آنژیوژنز به معنی به وجود آمدن یک مویرگ از مویرگ قبلی است که موجب افزایش چگالی مویرگی عضله می‌شود. تشکیل مویرگ جدید و در نهایت افزایش چگالی مویرگی یکی از مهمترین تغییراتی است که در طی فعالیت ورزشی روی می‌دهد و این امر در نهایت منجر به انتقال بهتر و بیشتر اکسیژن به تار عضلانی می‌گردد. در این مطالعه مروری، روش‌های شکل‌گیری عروق و انواع حرک‌های درگیر در فرایند آنژیوژنز (هایپوکسی، شیراسترس، اتساع کننده‌های عروقی، کشش و انقباض عضلانی) در طی فعالیت‌های ورزشی مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

واژگان کلیدی: آنژیوژنز، آرتریوژنز و فعالیت ورزشی

تاریخ دریافت: ۹۱/۱

تاریخ پذیرش: ۹۱/۶

*نویسنده مسئول: E-mail: kh.taheri_62@yahoo.com

مقدمه

وانوتی و مگی دی^۱ اولین کسانی بودند که در سال ۱۹۳۴ افزایش مویرگ عضله را در پاسخ به فعالیت ورزشی گزارش کردند^[۱]. افزایش چگالی مویرگی از طریق افزایش سطح انتشار موجب افزایش زمان تبادل بین خون و بافت و کاهش مسافت انتشار اکسیژن می‌شود، سپس این تغییرات موجب افزایش اختلاف اکسیژن خون سرخرگی - سیاهرگی^[۲]، متعاقباً افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max})^۲ و به تعویق افتادن خستگی و تداوم اجرای ورزشی با شدت بالاتر را میسر می‌سازد^[۳،۴]. در حالت استراحت حدود ۲۰٪ برون ده قلب به عضلات اسکلتی اختصاص دارد، در حالی که در حین فعالیت عضلانی این مقدار ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می‌یابد^[۵]. حمل این مقدار خون به

عضلات اسکلتی مستلزم روخداد دو فرایند آنژیوژنز^[۶] و آرتریوژنز^[۷] می‌باشد.

آنژیوژنز و آرتریوژنز: آنژیوژنز به معنی افزایش چگالی مویرگ‌های عضله اسکلتی و قلبی است^[۸]. ایجاد مویرگ جدید نیازمند تکثیر و مهاجرت سلول‌های آندوتلیال مویرگی است^[۹]. فاکتورهای رشدی زیادی در فرایند آنژیوژنز درگیرند، اما اکثر تحقیقات VEGF را مهمترین فاکتور رشدی درگیر در این فرایند ذکر کرده‌اند^[۱۰]. فاکتور رشدی آندوتلیال عروقی (VEGF)^۳ گلیکوپروتئین ۴۵ کیلودالتونی است^[۲] که از سلول‌های توموری^[۱۱،۱۲] و سلول‌های آندوتلیالی^[۹] ترشح می‌شود. این گلیکوپروتئین از طریق اتصال به گیرنده‌های VEGFR-1^۴ و VEGFR-2^۵ واقع در سلول‌های آندوتلیال پیام‌دهی خود را انجام می‌دهد^[۱۳،۱۴]. در ادامه VEGF از طریق تنظیم افزایشی مولفه‌های آنتی‌آپوپتوتیک^[۱۵]، سنتز DNA^[۱۶، ۱۷]، تخریب غشای پایه^[۱۸]، و فسفریله شدن اجزاء چسبنده آندوتلیال بین‌سلولی و اتصالات محکم^[۱۹، ۲۰] به ترتیب زمینه بقاء، تکثیر، مهاجرت، و نفوذپذیری سلول آندوتلیال را موجب می‌شود. فرایند آنژیوژنز به دو صورت جوانه‌زدن^[۲۱] و دو نیمه شدن موجب تکامل رگ^[۱۴] می‌شود. عوامل زیادی بر بیان VEGF تاثیر می‌گذارند که از جمله آن‌ها می‌توان به هایپوکسی^[۲۲]، شدت و مدت تمرین ورزشی^[۲، ۱۳]، شیراسترس^[۲۴] اشاره کرد. همچنین نشان داده شده است که تفاوتی بین بیان VEGF سرمی زنان و مردان در شرایط استراحتی و در پاسخ به فعالیت ورزشی وجود ندارد^[۲۵].

جوانه زدن به شاخه‌دار شدن و بیرون زدگی یک مویرگ جدید از مویرگ قبلی اشاره دارد که تکثیر بیش از حد سلول‌های آندوتلیال لازمه این روخداد است^[۵، ۱۴]. برعکس، دو نیمه شدن رگ تکامل یافته به شکافت مویرگ از داخل (تقسیم طولی مویرگ) و تبدیل یک مویرگ به دو مویرگ اشاره دارد^[۱۴]. در این روش، چون نیاز کمتری به تکثیر سلول آندوتلیال است در مقایسه با جوانه زدن فرایندی کاراتر است^[۲۶].

شکل دیگر تغییر عروقی، آرتریوژنز است. آرتریوژنز به معنی بزرگ‌شدگی آرتریول‌ها هم از لحاظ قطر و هم از لحاظ ضخامت دیواره عروقی است^[۵، ۲۷]. آرتریوژنز عمدتاً در آرتریول‌های بزرگ و آرتیریت‌های کوچک صورت می‌گیرد^[۲۷، ۲۸]. آرتریوژنز مستلزم تکثیر سلول‌های عضله صاف و سلول‌های آندوتلیال است^[۲۸]. مهمترین محرک‌های درگیر در فرایند آرتریوژنز محرک همودینامیکی شیر استرس (فشار تنشی) است^[۵]. به نظر نمی‌رسد که هایپوکسی در فرایند آرتریوژنز درگیر باشد زیرا سلول‌های

3. Vascular endothelial growth factor (VEGF)

4. Vascular endothelial growth factor receptor-1

5. Vascular endothelial growth factor receptor-2

1. Vanotti A & Magiday M

2. Maximal oxygen consumption (VO_{2max})

می‌اندازد. در این شرایط سلول‌های هسته‌دار قادرند به کمبود اکسیژن پاسخ دهند [۳۴، ۲۳، ۳۵]. در شرایط هایپوکسی، افزایش چشمگیری در پروتئین و mRNA فاکتور ناشی از هایپوکسی (HIF-1)^۵ [۳۶، ۲۳] رخ می‌دهد که در انواع بافت‌های پستانداران [۳۷] و بطور اخص در عضلات اسکلتی [۳۸] بیان می‌شود. این پروتئین از دو زیر واحد HIF-1 α و HIF-1 β تشکیل شده است [۳۴، ۳۵، ۳۹] که HIF-1 α نیمه عمر کوتاهی (تقریباً ۵ دقیقه) دارد و به اکسیژن فوق العاده حساس است در حالی که HIF-1 β به سطوح بالای اکسیژن، حساسیت زیادی ندارد [۳۴]. به نظر می‌رسد فعال سازی HIF-1 سازگاری‌هایی را آغاز می‌کند (بیان ژنی اریتروپوئیتین، بیان ژنی VEGF، بیان ژنی آنزیم‌های گلیکولیتیک و غیره) که اثرات منفی در معرض قرارگیری مزمن با هایپوکسی را کاهش می‌دهد [۳۶]. در شرایط نورماکسی، HIF-1 α از طریق هیدروکسیلیشن^۶ (از دست دادن عامل OH) تجزیه می‌شود [۳۶] اما تحت شرایط هایپوکسی، تجزیه HIF-1 α بلوکه می‌شود زیرا هیدروکسیلیشن مهار می‌شود. بنابراین پروتئین HIF-1 α در شرایط هایپوکسی انباشته می‌شود و این افزایش تراکم زمینه اتصال HIF-1 α به HIF-1 β و تشکیل کمپلکس HIF-1 را فراهم می‌آورد [۳۴]. کمپلکس HIF-1 بعد از شکل‌گیری می‌تواند عناصر واکنش دهنده به هایپوکسی (HRE)^۷ که روی ژن‌های هدف در هسته قرار دارند را شناسایی کنند [۳۴، ۳۹]. واکنش بین HIF-1 و HRE سرانجام رونویسی ۷۰ [۲۳، ۳۵] تا ۱۰۰ [۳۴] ژن هدف (ژن مربوط به VEGF) را آغاز می‌کند. از این رو، همبستگی بالایی بین افزایش بیان mRNA VEGF با تغییرات HIF-1 α mRNA و HIF-1 β mRNA [۴۰] و بین پروتئین VEGF با پروتئین HIF-1 [۳۶] گزارش شده است.

درجه‌ای که هایپوکسی موجب بیان VEGF می‌شود مشخص نیست و بطور چشمگیری بین گونه‌های حیوانی [۴۱] و انواع بافتی [۴۲] متفاوت است. تنگ و همکاران (۲۰۱۰) با در معرض قرار دادن ۲ ساعت نمونه‌های حیوانی موش در شرایط هایپوکسی (۶ درصد اکسیژن)، افزایش ۱۷۴ درصدی در mRNA VEGF و ۱۲۳ درصدی در پروتئین VEGF در مغز بویژه در قسمت هیپوکامپ شدند [۴۲]. از طرفی گاوین و همکاران^۸ (۲۰۰۶) افزایشی دو برابری در سطوح mRNA VEGF در عضلات دوقلو، کف پای، و نعلی موش‌های C57BL/6، با قرارگیری ۲ ساعته در معرض هایپوکسی (۶ درصد اکسیژن) گزارش کردند [۱۳].

حساس به کمبود اکسیژن، خود در معرض خون با فشار بالای اکسیژن هستند به عبارتی آرتیوژنز در شرایط نورماکسی صورت می‌گیرد [۲۹]. بالا بودن میزان فعالیت نیتریک اکساید سنتتاز آندوتلیالی (eNOS)^۱ [۵، ۴] و تغییر ماتریکس خارج سلولی توسط متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs)^۲ [۳۰، ۳۱] در فرایند آرتیوژنز موثر هستند. میزان افزایش قطر رگ‌های خونی ناشی از شیر استرس بستگی به سطح تمرین ورزشی و نوع فعالیت ورزشی دارد بطوری که هانکر و همکاران^۳ (۲۰۰۳) گزارش کردند که تنیس بازان دارای سرخرگ ساب کلاوین بزرگتر و دوچرخه سواران دارای سرخرگ رانی بزرگتری می‌باشند که این تغییرات نشان دهنده سازگاری‌های بدن در جهت مرتفع ساختن نیاز خونی عضلات اسکلتی است [۳۲].

با این وجود، عروقی در بدن وجود دارند که بعلت بزرگی در معرض جریان خون بالا نیستند و شیر استرس بسیار زیادی که در آرتیوژنزهای کوچک موجود است را تجربه نمی‌کنند. از این رو، به نظر می‌رسد بزرگ شدن این عروق سازوکار دیگری داشته باشند. در این زمینه زنگ و همکاران^۴ (۲۰۰۷) عقیده داشتند که جهت تقسیم سلول آندوتلیال در این عروق، حداقل در مراحل آغازین رشد عروقی، با یک مکانیسم مستقل از جریان خون تنظیم می‌شود و این تنظیم می‌تواند بر مورفونسیس عروقی تاثیر بگذارد. بطوری که اگر جهت تقسیم سلول آندوتلیال عمود بر طول محور عروق باشد باعث طویل شدن طول عروق می‌شود و اگر جهت موازی با طول محور عروق باشد، بطور موثری بر قطر عروق تاثیر خواهد گذاشت [۳۳]. به عبارتی دقیق‌تر زنگ و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که سلول‌های آندوتلیال در مراحل آغازین تشکیل عروق خونی در پاسخ به محرک‌های مورفولوژیکی، جهت تقسیم سلول آندوتلیال را تعیین می‌کنند [۳۳].

محرک‌های آنژیوژنیک: محرک‌های آنژیوژنیک مجموعه‌ای از عوامل هستند که موجب تحریک تشکیل عروق می‌شوند. عوامل مختلفی باعث عروقی شدن عضله اسکلتی و عضله قلبی در هنگام فعالیت ورزشی می‌شوند. مهم‌ترین این عوامل هایپوکسی، نیروهای همدینامیکی، متابولیت‌ها، اتساع کننده‌های عروق، انقباض عضلانی، برخی از سایتوکاین‌ها و انواع کشش‌ها هستند. با وجود تحقیقات وسیعی که صورت گرفته، هنوز معلوم نیست که هر کدام از این عوامل چه سهمی را در فرایند عروقی شدن دارند.

الف) هایپوکسی: هایپوکسی به موقعیت‌های کلینیکی یا محیطی اطلاق می‌شود که هموستاز اکسیژن بافتی را به مخاطره

5. Hypoxia inducible factor – 1 (HIF-1)
6. Hydroxylation
7. Hypoxia responsive element (HRE)
8. Gavin et al

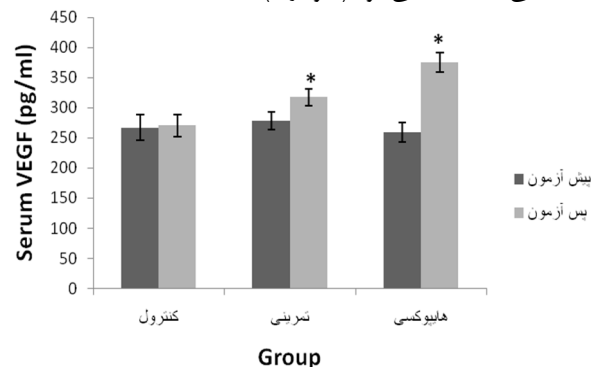
1. Endothelial constitutive nitric oxide synthase (eNOS)
2. Matrix metalloproteinase (MMP)
3. Huonker et al
4. Zeng et al

ب) نیروهای همودینامیکی (شیراسترس):

تمرین استقامتی سبب افزایش سرعت جریان خون ۵ تا ۶ برابری و تمرینات قدرتی سبب افزایش ۳ تا ۴ برابری در جریان خون می‌شوند [۲۴]. منظور از شیراسترس نیروی هیدرودینامیکی موازی با جدار عروق است که از اصطکاک جریان خون با جداره حاصل می‌گردد [۴۵]. نقش نیروهای هیدرودینامیکی به عنوان محرک‌های آنژیوژنیک زمانی مشخص شد که محققین متوجه شدند بیشتر جوانه‌های عروقی در محل‌هایی از رگ که بیشترین انحنای را دارند، ایجاد می‌شوند [۱۴]. شیر استرس بطور عمده سبب آرتریوژنز [۴۶] و آنژیوژنز تقسیم دوتایی [۴۷] می‌شود. به نظر می‌رسد که افزایش حاد و فوری شیر استرس بیشتر موجب ترشح اتساع کننده‌های عروقی بویژه NO می‌شود و از این طریق عروق متسع می‌شوند. اما افزایش مزمن شیر استرس سبب تغییرات ساختاری، بویژه افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می‌شود [۴۸]. شیراسترس از طریق فعالسازی کانال‌های یونی بویژه کانال‌های پتاسیمی موجب تولید افزایش یافته اکسید نیتریک (NO) [۴۹] می‌شود، این تغییرات موجب فعالسازی گیرنده‌های تیروزین کینازی فاکتورهای رشدی بویژه VEGFR-2 و فسفریله شدن گیرنده Tie2 [۵۰] می‌شود. با افزایش mRNA و پروتئین گیرنده‌های مکانیکی [۵۱] یعنی اینتگرین که در محل چسبندگی موضعی روی سطح آلبومینال سلول آندوتلیال جمع شده‌اند، فعالسازی می‌شوند. با فعالسازی و اتصال آن‌ها به لیگاند‌های ویژه در ماتریکس خارج سلولی فرایند رونویسی آنژیوژنز تحریک می‌شود [۵۲]. گیرنده‌های اینتگرین، هتروداایمرهای متشکل از زیر واحدهای α و β هستند و دو گیرنده $\alpha v\beta 3$ و $\alpha v\beta 5$ در سلول‌های آندوتلیال بیان می‌شوند [۵۳]. در این زمینه گلوبی و همکاران^۱ (۲۰۰۲) نشان دادند که شیر استرس از طریق گیرنده اینتگرینی $\alpha v\beta 3$ موجب بیان فاکتور رشدی فیبروبلاست پایه (bFGF) از سلول‌های آندوتلیال عروقی می‌شود، درحالی که گیرنده اینتگرینی $\alpha 5\beta 1$ هیچ نقشی در آزاد شدن این فاکتور رشدی ندارد [۵۴]. با وجود این، وایت و فرانگوس^۲ (۲۰۰۷) مکانیسم فرضی دیگری را متذکر شدند. آن‌ها نشان دادند که شیر استرس غشای پلاسمایی لایه تک سلولی آندوتلیال را بی ثبات می‌کند و منجر به کاهش چسبندگی غشاء می‌شود [۴۵].

تمرین ورزشی موجب افزایش ظرفیت جریان خون (BFC)^۳ می‌شود [۶]. در این رابطه، ولیانیس و همکاران^۴ (۲۰۰۴) نشان دادند که BFC پاروزنان نخبه ۳۵ درصد بزرگتر از آزمودنی‌های معمولی است [۵۵]. والتر و همکاران^۵ (۲۰۰۸) نیز بالا بودن

تحقیقات در زمینه ورزش نشان داده‌اند که ترکیب هایپوکسی با تمرین ورزشی منجر به بیان mRNA [۴۰، ۴۳] و پروتئین VEGF [۴۳] بالاتری می‌شود. در این راستا، نورشاهی و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که هشت هفته تمرین در شرایط هایپوکسی-نورموباریک باعث افزایش ۴۴ درصدی سطوح پروتئین VEGF سرمی شد، در حالی که در همین مدت در گروه نورماباریک فقط ۱۷٪ افزایش مشاهده شد [۳]. در این تحقیق، شرایط هایپوکسی مطابق با ارتفاع ۴۲۰۰ متر با هایپوکسی ۱۲ درصد تنظیم شده بود. بدین ترتیب این محققین نتیجه گرفتند که با وجودی که تمرینات استقامتی موجب بهبود VO2max و VEGF می‌شوند، اما تمرین استقامتی در شرایط هایپوکسی می‌تواند این بهبود را تسریع بخشد. در واقع یکی از قویترین محرک‌ها برای شروع فرایند آنژیوژنز، هایپوکسی است که باعث بیش تنظیمی VEGF می‌شود (نمودار ۱).



نمودار (۱) تغییرات VEGF در گروه‌های تجربی و کنترل (pg/ml). * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه هایپوکسی با گروه نورماکسی و گروه کنترل و نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه نورماکسی با گروه کنترل

شواهد اخیر نشان داده‌اند که در معرض قرارگیری مزمن با هایپوکسی، سطوح mRNA VEGF استراحتی، گیرنده‌های VEGF و افزایش VEGF mRNA در پاسخ به ورزش را کاهش می‌دهد. اما این کاهش، مویرگی شدن عضله با تمرین ورزشی را تقلیل نمی‌دهد [۳۴، ۳۵]. بنابراین عوامل دیگری باید علاوه بر هایپوکسی در مویرگی شدن عضله دخیل باشند. شواهد نشان می‌دهد که سلول‌های افراد فعال، مکرراً با هر بار انجام فعالیت بدنی، شرایط کمبود اکسیژن را به علت افزایش هموگلوبین کمتر درک کرده و این مانع از تاثیر هایپوکسی بر بیان ژن VEGF می‌شود، ولی از طرفی دیگر ذخیره VEGF بیشتری در سلول‌های آندوتلیال عروق عضلات فعال آن‌ها ذخیره می‌شود [۳۳]. در این راستا رنجبر و همکاران (۱۳۸۹) نشان دادند که افراد فعال و غیر فعال میزان VEGF سرم استراحتی آن‌ها با هم برابر است. همچنین در این تحقیق نشان داده شد که میزان تغییرات VEGF در پاسخ به فعالیت زیر بیشینه طولانی مدت با شدت ۷۰٪ VO2 max، یکسان می‌باشد [۴۴].

1. Gloe et al
2. White and Frangos
3. Blood flow capacity (BFC)
4. Volianitis et al
5. Walther et al

آندوتلیال و سلول‌های غیرآندوتلیالی موجود در بین سلول‌های عضلانی ترشح می‌شوند [۶۷]. مطالعات نشان داده‌اند که این ترکیبات در تنظیم جریان خون [۶۷]، بیان فاکتورهای رشدی و آنژیوژن [۶۸] درگیرند. از طرفی پروستاتوئیدها هم در سطوح mRNA و هم در سطوح پروتئینی در بدن متعاقب فعالیت ورزشی افزایش می‌یابند [۶۶]. بنابراین گمان می‌رود که بالا بودن این ترکیبات در حین فعالیت ورزشی موجب بیان و افزایش سطوح فاکتورهای درگیر در فرایند آنژیوژن خواهند شد. باوجود این، نشان داده شده است که پروستاتوئیدها از آزاد شدن mRNA VEGF ناشی از تحریک الکتریکی عضله اسکلتی جلوگیری می‌کنند اما بر سطوح پایه ای آزاد شدن VEGF، در زمانی که تحریکی وجود ندارد، تأثیر نمی‌گذارد [۶۶]. جا دارد که در این زمینه تحقیقاتی بیشتری در آینده صورت بگیرد.

آدنوزین: آدنوزین محصول متابولیسم ATP است [۶۹]. در شرایط کمبود اکسیژن یا انقباض عضلانی، مقدار قابل توجهی آدنوزین تولید می‌شود [۶۹]. تحقیقات نشان داده‌اند که آدنوزین افزایش یافته باعث افزایش میزان اتساع پذیری عروق عضلات [۷۰]، ارتقاء تعادل انرژی [۷۱]، افزایش بیان فاکتورهای رشدی [۷۲، ۷۳] و افزایش تکثیر و مهاجرت سلول‌های آندوتلیال [۷۴] و نهایتاً تشکیل عروق جدید [۶۹] در بافت‌های مختلف می‌شود. ادایر (۲۰۰۵) نشان داد که ۵۰ تا ۷۰ درصد پاسخ آنژیوژن در شرایط هایپوکسی توسط آدنوزین میانجی‌گری می‌شود [۶۹]. آدنوزین دارای ۴ گیرنده A1، A2، A2A، A3 است [۷۲]. مونوتسیز و همکاران^۳ (۲۰۰۹) نقش محوری گیرنده A2A را در آنژیوژن یعنی ترمیم بافتی، ترمیم جراحات، و تولید ماتریکس خارج سلولی نشان دادند [۲۲].

در رابطه با سایر متابولیت‌ها، لاکتات بوسیله تحریک تولید VEGF و فیبروبلاست‌ها توسط سلول‌های آندوتلیال و ماکروفاژها، سنتز کلاژن را توسعه می‌دهد [۷۵]. در این زمینه بکرت و همکاران^۴ (۲۰۰۶) نشان دادند که لاکتات بطور غیر-مستقیم از طریق افزایش تولید VEGF مهاجرت سلول آندوتلیال را میانجی‌گری می‌کند [۷۶]. در رابطه با نقش آدنوزین و سایر متابولیت‌های ترشح شده در بیان فاکتورهای آنژیوژنیک در طی فعالیت ورزشی تاکنون تحقیقی انجام نشده است.

د) کشش چرخه‌ای و کشش ایستاتیکی

بر عکس شیراسترس که تنها سلول‌های آندوتلیال عروقی را تحت تأثیر قرار می‌دهد اعمال بار یا کشش منجر به فعالسازی طیف وسیعی از سلول‌ها از جمله میوسیت‌های عضله اسکلتی، سلول‌های ماهواره ای، فیبروبلاست‌های بین بافتی، سلول‌های عضله صاف عروقی، پری سایت‌ها، سلول‌های آندوتلیال می‌شوند

BFC در عضلات ساق دوچرخه سواران تمرین کرده را گزارش کرده‌اند [۵۶]. بنابراین یکی از عواملی که موجب آزاد شدن سطوح VEGF سرمی بیشتر در افراد تمرین کرده نسبت به افراد تمرین نکرده می‌شود، بالاتر بودن ظرفیت جریان خون عضله افراد تمرین کرده است که موجب اعمال شیراسترس بیشتری به جدار عروق می‌شود. در این راستا، طاهری (۱۳۸۹) عنوان داشت که فعالیت ورزشی و ماندن‌ساز از طریق افزایش سرعت جریان خون و متعاقباً افزایش نیروی برشی موجب افزایش سطوح VEGF سرمی می‌شود [۵۷].

گوتو و همکاران^۱ (۲۰۰۳) نشان دادند که شدت‌های تمرینی متوسط (۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) موجب افزایش اتساع کنده‌های عروقی و متعاقباً اتساع عروق می‌شوند اما در شدت‌های پایین‌تر (۲۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) اتساع عروقی صورت نمی‌گیرد [۵۸]. از این رو، این احتمال وجود دارد که بالا بودن شیراسترس در شدت تمرینی متوسط ممکن است یکی از عوامل دخیل در اتساع عروق و ترشح فاکتورهای اتساع‌کننده عروق باشد.

ج) اتساع کنده‌های عروقی

اکسید نیتریک (NO): اکسید نیتریک بطور موضعی توسط آندوتلیوم عروق عضلانی و تارهای عضلانی در طی انقباض و در پاسخ به جریان خون بالا یا به عبارتی افزایش شیراسترس [۲۴] ترشح می‌شود. نیتریک اکساید از آمینو اسید L – آرژنین توسط انواع مختلف سلولی سنتز می‌شود [۵۹]. منبع اصلی تولید اکسید نیتریک در سلول‌های آندوتلیال عروقی eNOS است که در طی تمرین ورزشی و شیراسترس فعال می‌شود [۶۰]. شیراسترس با تأثیر روی حس‌گرهای مکانیکی (پروتئین – G، کانال‌های یونی، و اینتگرین) که در غشای سلول‌های آندوتلیال قرار دارند، از طریق ۴ مسیر انتقال پیام مکانیکی یعنی مسیرهای ERK / MEK / Raf / Ras [۶۲، ۶۳]، c – Src [۶۱، ۶۴]، پروتئین شوک گرمایی (HSP-90) [۶۲] و مسیر فاکتور قابل القا هایپوکسی یک (HIF-1) با افزایش VEGF [۶۰] موجب فعالسازی eNOS و نهایتاً تولید NO می‌شود [۶۳]. در طی مراحل اولیه آنژیوژن، تنظیم افزایشی VEGF و VEGFR-2 به شیراسترس و آزاد شدن NO وابسته است. اما در مراحل بعدی آنژیوژن، درگیری NO در فرایند آنژیوژن مستقل از VEGF / ERK1/2 است [۲۴] و NO از طریق تنظیم ERK – C [۶۴] و با فعالسازی پروتئین کیناز ERK – C [۶۵] در این فرایند درگیر می‌شود.

پروستاتوئیدها: پروستاتوئیدها^۲ ترکیبات سیکلواکسیژنی هستند که در طی فعالیت ورزشی از عضلات اسکلتی [۶۶]، سلول‌های

3. Montesinos et al
4. Beckert et al

1. Goto et al
2. Prostanoids

نسبت به کشش SS موجب افزایش طول بیشتری در توبول و تشکیل انشعاب بیشتری را نسبت به SS موجب شد. علاوه، CS افزایش سریع‌تر اما طولانی‌تری در VEGFR-2 باعث شد همچنین CS باعث افزایش پروتئین Tie2 شد. بطور کلی، کشش چرخه‌ای (CS) موجب توبولی شدن چشمگیری در آرتربت کرونری می‌شود. چون شیراسترس موجب تنظیم افزایشی VEGFR-2، Tie2 و آنژیوپوتین در سلول‌های آندوتلیال می‌شود. میلیکی ویسز و همکاران^۷ (۲۰۰۷) با کشش ایستاتیکی (۱۰ درصد) سلول‌های آندوتلیال میکرو عروقی عضله اسکلتی برای ۲۴ ساعت متوجه افزایش سطوح پروتئین و mRNA MMP-2 شدند ولی در سطوح mRNA MT-MMP تغییری مشاهده نکردند [۳۰]. میلیکی ویسز و همکاران (۲۰۰۷) بطور کلی بیان داشتند که کشش ایستاتیکی از طریق مسیرهای وابسته به ERK و JNK موجب بیان VEGF و MMP-2 در سلول‌های میکرو عروقی می‌شوند [۳۰].

بطور کلی، کشش نسبت به شیراسترس منجر به فعال‌سازی طیف وسیعی از سلول‌ها می‌شوند. کشش از طریق ترشح MMP-2، در فرایند جوانه زدن عروقی مشارکت می‌کند. سلول‌های بدن دو نوع کشش را درک می‌کنند: کشش چرخه‌ای ناشی از چرخه‌های انقباضی است که در واحد زمان مکرراً تکرار می‌شود و کشش ایستاتیکی که ناشی از رشد و اتساع بافتی است. کشش چرخه‌ای سبب تنظیم افزایشی فاکتورهای آنژیوژنیک بویژه VEGF و گیرنده‌های تیروزین کینازی Flk-1، Tie-2 و Tie-1 در سلول‌های آندوتلیال عروقی می‌شود و از این طریق فرایند آنژیوژنز را تسهیل می‌کنند. کشش چرخه‌ای به نوبه خود موجب افزایش سریع‌تر و طولانی‌تر VEGFR-2، افزایش طول توبولی بیشتر، تشکیل انشعاب بیشتری را نسبت به کشش ایستاتیکی را موجب می‌شود. کشش چرخه‌ای از یک مسیر مشترک و در ارتباط با شیراسترس در فرایند آنژیوژنز مشارکت می‌کند. کشش ایستاتیکی از طریق مسیرهای وابسته به ERK و JNK موجب بیان VEGF و MMP-2 در سلول‌های میکرو عروقی می‌شوند.

ه) انقباض عضله

ناکامورا و همکاران^۸ (۲۰۰۸) نشان دادند که نسبت آنژیوپوتین یک به آنژیوپوتین ۲ در انقباضات اکستریک نسبت به انقباضات کانستریک متعاقب آسیب تاندونی بزرگتر است [۸۶]. بنابراین، انقباضات اکستریک نسبت به انقباضات کانستریک موجب تشکیل رگ‌های با ثبات‌تری می‌شود و از این طریق امکان تشکیل بافت اسکار در تاندون آسیب دیده کاهش می‌یابد. شن و همکاران^۹ (۲۰۰۹) با الگوبرداری از بیماری سرخرگی محیطی

[۷۷]. ریویلیس و همکاران^۱ (۲۰۰۲) نشان دادند که میزان ترشح فاکتورهای آنژیوژنیک، بسته به نوع محرک اعمال شده، متفاوت است و ترشح سطوح MMP تنها زمانی که عضله تحت کشش قرار می‌گیرد، از طریق جوانه زدن باعث تشکیل عروق جدید می‌شود [۳۱].

کشش چرخه‌ای: عروق خونی علاوه بر این که در معرض نیروهای همودینامیکی ناشی از جریان خون هستند، در معرض کشش‌های چرخه‌ای ناشی از چرخه‌های انقباض قلبی و کشش ناشی از پرشدن دیاستولی [۳۱، ۷۸]، چرخه‌های تنفسی [۷۹]، پرشدن مثانه [۸۰]، انقباض عضله اسکلتی نیز هستند. یانگ و همکاران^۲ (۲۰۰۹) معتقد بودند که کشش چرخه‌ای سلول‌های آندوتلیال ورید نافی انسان موجب تنظیم افزایشی ترشح آنژیوپوتین ۲- (موجب تخریب اولیه پیوند بین سلول‌های آندوتلیال و سلول‌های عضله صاف می‌شود) و PDGF-β (موجب ثبات آخری بین سلول‌های عضله صاف و سلول‌های آندوتلیال جوانه می‌شود) می‌شود و از این طریق موجب مهاجرت سلول آندوتلیال و تشکیل جوانه می‌شوند [۸۱]. زنگ و همکاران^۳ (۲۰۰۴) بیان داشتند که کشش چرخه‌ای سبب تنظیم افزایشی گیرنده‌های تیروزین کینازی Flk-1، Tie-2 و Tie-1 در سلول‌های آندوتلیال عروقی می‌شود که از این طریق حساسیت سلول‌های آندوتلیال را به فاکتورهای رشدی افزایش می‌دهد و از این طریق آنژیوژنز را تسهیل می‌کند [۷۹]. لهوکس^۴ (۲۰۰۶) نشان دادند که آستانه‌های معینی از کشش چرخه‌ای (۱۰ درصد) سلول‌های آندوتلیال موجب ترشح ROS می‌شوند [۸۲]. از طرفی نشان دادند که ROS در غلظت‌های پایین به عنوان میانجی در فرایندهای آنژیوژنز درگیر می‌شوند [۸۳، ۸۴]. بنابراین این امکان وجود دارد که ROS، آنژیوژنز ناشی از کشش چرخه‌ای را میانجی‌گری کند [۷۵].

کشش ایستاتیکی: زنگ و همکاران (۲۰۰۸) بیان داشتن که کشش مکانیکی نه تنها از افزایش جریان خون و افزایش کشش دیاستولی بطن (کشش چرخه‌ای)، بلکه از اتساع بافتی در طی رشد (کشش ایستاتیکی) نیز حاصل می‌شود [۸۵]. آن‌ها در تحقیق خود پاسخ گیرنده VEGFR-2 را روی سلول‌های آندوتلیال کرونری در مقابل دو نوع کشش، کشش چرخه‌ای (CS)^۵ و کشش ایستاتیکی (SS)^۶ مورد بررسی قرار دادند. نتایج تحقیق نشان داد که هر دو کشش پروتئین گیرنده VEGFR-2 و تشکیل و انشعابات توبولی را افزایش می‌دهد ولی کشش CS

1. Rivilis et al
2. Yunga et al
3. Zheng et al
4. Lehoux
5. Cyclic stretch
6. Static stretch

7. Milkiewicz et al
8. Nakamura et al
9. Shen et al

بیان فاکتورهای آنژیوژنیک مشخص نیست. کشش چرخه‌ای نسبت به کشش ایستاتیکی مشارکت بیشتری در فرایند آنژیوژن دارند و مسیر مشترک بیشتری با شیر استرس در بیان فاکتورهای رشدی دارند. انقباض عضلانی نیز در فرایند آنژیوژن درگیر می‌شود.

منابع

1. Vanotti A, Magiday M. Untersuchungen zum studium des trainiertsein V über die capillarisation der trainierten muskulaturen. *Arbeitsphysiologie* 1934; 7: 615-622.
2. Gavin TP, Stallings HW, Zwetsloot KA, Westerkamp LM, Ryan NA, Moore RA, Pofahl E, Hickner RC. Lower capillary density but no difference in VEGF expression in obese vs lean young skeletal muscle in humans. *J Appl Physiol* 2005; 98: 315-323.
3. Nourshahi M, Piroze M, Hovanloo F, Bigdeli MR, Comparison of the effect of eight weeks training in hypoxia-normobaric situation and normal situation on Angiogenesis. *Research on sport science*. 2011; 9:161-174.
4. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise Physical activity as an effective antioxidant therapy. *Cardiovascular Research* 2005; 67:187 – 197.
5. Egginton S. Invited review activity-induced angiogenesis. *Eur J Physiol* 2009; 457: 963-977.
6. Laughlin MH, Roseguini B. Mechanisms for exercise for training-induced increases in skeletal muscle blood flow capacity differences with interval sprint training versus aerobic endurance training. *Journal of physiology and pharmacology* 2008; 59:71-88.
7. Heil M, Eitenmuller I, Schmitz-Rixen T, Schaper W. Arteriogenesis versus angiogenesis similarities and differences. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 45-55.
8. Leosco D, Rengo G, Iaccarino G, Golino L, Marches M, Fortunato F, Zincarelli C, Sanzari E, Ciccarelli M, Gennaro G, Altobelli G, Conti V, Matrone G, Cimini V, Ferrara N, Filippelli A, Koch WJ, Rengo F. Exercise promotes angiogenesis and improves b adrenergic receptor signalling in the post-ischaemic failing rat heart. *Cardiovascular Research* 2008; 78: 385-394.
9. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2007; 8: 464-478.

بیان داشتند که ۴ هفته تحریک الکتریکی با شدت بالا همراه با انسداد آرتریت رانی در خرگوش موجب تسهیل تنظیم افزایشی بیان VEGF در عضو ایسکیمی پاتولوژیکی شود [۸۷]. سیافاکس و همکاران^۱ (۲۰۰۱) افزایش در mRNA VEGF و mRNA bFGF عضله دیافراگم رت را متعاقب تهویه فعال گزارش کردند و در حیواناتی که بصورت مکانیکی عمل تهویه را انجام می‌دادند (رت‌ها از قبل دیافراگم آن‌ها فلج شده بود) این افزایش مشاهده نشد [۸۸]. بطور کلی، انقباض عضله اسکلتی نیز از جمله نیروهای مکانیکی خارج عروقی است که به طور مستقل از افزایش جریان خون عضله، فرایند آنژیوژن را در عضله اسکلتی تحریک می‌کند. علاوه بر موارد ذکر شده محققین عوامل دیگری را نیز در فرایند آنژیوژن ناشی از ورزش ذکر کرده اند که یکی از مهمترین آن‌ها تغییرات هورمونی در پاسخ به فعالیت می‌باشد. یکی از مهمترین هورمون‌هایی که فرایند آنژیوژن را تحریک می‌کند هورمون لپتین است [۸۹]. با وجود این، نورشاهی و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که سطح لپتین پایه عامل تاثیرگذاری بر تغییرات شاخص‌های آنژیوژنیک در پاسخ به فعالیت نمی‌باشد [۹۰].

نتیجه گیری

در حین فعالیت ورزشی چندین محرک در کنار هم قرار می‌گیرند و زمینه عروقی شدن بافت عضله اسکلتی را فراهم می‌سازند: شرایط ایسکیمی و هایپوکسی عضله اسکلتی، افزایش جریان خون یا به عبارتی شیراسترس، اتساع کننده‌های عروقی ناشی از افزایش شیراسترس، کشش مکانیکی بافت، انقباض عضله اسکلتی و متابولیت‌های حاصله از آن. میزان ترشح فاکتورهای آنژیوژنیک، بسته به نوع محرک اعمال شده، متفاوت است و از طرفی محرک آزاد شدن mRNaVEGF و پروتئین VEGF ممکن است متفاوت باشد. هایپوکسی یا ایسکیمی از طریق تنظیم افزایش HIF-1، در بیان ژنی فاکتورهای آنژیوژنیک درگیر می‌شود و از این طریق زمینه عروقی شدن بافت را بر عهده دارد. شیراسترس نیروی همودینامیکی ناشی از افزایش جریان خون است که از طریق برخورد اصطکاکی با جداره عروقی توسط گیرنده حساس به شیراسترس درک می‌شود و از یک طرف سبب فعالسازی مسیرهای وابسته به شیر در فرایند آنژیوژن و از طرفی سبب ترشح اتساع کننده‌های عروقی می‌شوند که به نوبه خود موجب بیان فاکتورهای آنژیوژنیک می‌شوند. اکسید نیتریک شناخته‌ترین اتساع کننده عروقی است که در بیان VEGF درگیر می‌شود. نقش پروستاتوئیدها در بیان فاکتورهای رشدی مشخص نیست. نقش آدنوزین در بیان فاکتورهای آنژیوژنیک در ویو مشخص شده است اما نقش آدنوزین ناشی از فعالیت ورزشی در

- junctions and the regulation of vascular permeability and leukocyte transmigration. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1453–60.
20. Bates DO. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovascular Research* 2010; 87: 262–271.
21. Van Hinsbergh VWM, Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis matrix metalloproteinases in the lead. *Cardiovascular Research* 2008; 78: 203–212.
22. Montesinos MC, Desai A, Chen JF, Yee H, Schwarzschild MA, Fink S, Cronstein BN. Adenosine promotes wound healing and mediates angiogenesis in response to tissue injury via occupancy of A(2A) receptors. *Am J Pathol* 2002; 160: 2009–2018.
23. Mounier R, Pialoux V, Roels B, Thomas C, Millet G, Mercier J, Coudert J, Fellmann N, Clottes E Effect of intermittent hypoxic training on HIF gene expression in human skeletal muscle and leukocytes *Eur J Appl Physiol* 2009 ;105:515–524.
24. Hudlicka O, Brown MD. Adaptation of Skeletal Muscle Microvasculature to Increased or Decreased Blood Flow Role of Shear Stress Nitric Oxide and Vascular Endothelial Growth Factor. *J Vasc Res* 2009; 46:504–512.
25. Ranjbar K, Nourshahi M, Hedayati M, Taheri H. 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* 2011; 13:294–300.
26. Djonov V, Bau O, Burri PH. Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis. *Cell Tissue Res* 2003; 314: 107–117.
27. Van Oostrom MC, van Oostrom O, Quax HA, Verhaar MC, Hoefer IE. Insights into mechanisms behind arteriogenesis what does the future hold. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1379–1391.
28. Lloyd PG, Prior BM, Li H, Yang HT, Terjung RL. VEGF receptor antagonism blocks arteriogenesis but only partially inhibits angiogenesis in skeletal muscle of exercise-trained rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 759–768.
29. CAI W, Schaper W. Mechanisms of arteriogenesis. *Acta Biochim Biophys Sin* 2008; 40: 681–692.
30. Milkiewicz M, Mohammadzadeh F, Ispanovic E, Gee E, Haas TL. Static strain stimulates expression of matrix metalloproteinase-2 and VEGF in
10. Gustafsson T, Rundqvist H, Norrbom J, Rullman E, Jansson E, Sundberg CJ. The influence of physical training on the angiopoietin and VEGF-A systems in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2001; 137: 1012–1020.
11. Korpanty G, Sullivan LA, Smyth E, Carney DN, Brekken RA. Molecular and Clinical Aspects of Targeting the VEGF Pathway in Tumors *Journal of Oncology*. Article ID 2010; 652320:12pages.
12. Villaume K, Blanc M, Gouysse G, Walter T, Couderc C, Nejari M, Vercherat C, Cordier-Bussat M, Roche C, Scoazec JY. VEGF Secretion by Neuroendocrine Tumor Cells Is Inhibited by Octreotide and by Inhibitors of the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Neuroendocrinology* 2010; 91:268–278.
13. Gavin TP, Westerkamp M, Zwetsloot KA. Soleus Plantaris and gastrocnemius VEGF mRNA responses to hypoxia and exercise are preserved in aged compared with young female C57BL/6 mice. *Acta Physiol* 2006; 188: 113–121.
14. Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* 2004; 97: 1119–1128.
15. CAI J, Ahmad S, Jiang WG, Huang J, Kontos CD, Boulton M, Ahmed A. Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Sustains Angiogenesis and Bcl-2 Expression Via the Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway in Endothelial Cells. *Diabetes* 2003;52: 2959–2968.
16. Bhattacharya R, Kwon J, Li X, Wang E, Patra S, Bida JP, Bajzer Z, Claesson-Welsh L, Mukhopadhyay D. Distinct role of PLCβ3 in VEGF-mediated directional migration and vascular sprouting. *Journal of Cell Science* 2009; 122: 1025–1034.
17. Sulpice E, Ding S, Muscatelli-Groux BA, Berge M, Han ZC, Plouet J, Tobelem GR, Merkulova-Rainon T. Cross-talk between the VEGF-A and HGF signalling pathways in endothelial cells. *Biol Cell* 2009 ;101: 525–539.
18. Chang SH, Kanasaki K, Gocheva V, Blum G, Harper J, Moses MA, Shih SC, Nagy JA, Joyce J, Bogoy M, Kalluri R, Dvorak HF. VEGF-A Induces Angiogenesis by Perturbing the Cathepsin-Cysteine Protease Inhibitor Balance in Venules Causing Basement Membrane Degradation and Mother Vessel Formation. *Cancer Res* 2009; 69: 4537–44.
19. Aghajanian A, Wittchen ES, Allingham MJ, Garrett TA, Burrige K. Endothelial cell

41. Zwemer CF, Song MY, Carello KA, D'Alecy LG. Strain differences in response to acute hypoxia CD-1 versus C57BL/6J mice. *J Appl Physiol* 2007; 102: 286–293.
42. Tang K, Xia FC, Wagner PD, Breen EC. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain lung and skeletal muscle. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2010; 170: 16–22.
43. Tang K, Breen EC, Wagner H, Brutsaert TD, Gassmann M, Wagner PD. HIF and VEGF relationships in response to hypoxia and sciatic nerve stimulation in rat gastrocnemius. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 144: 71–80.
44. Ranjbar K, Nourshahi M, Hedayati M, Taheri H. A Study on the Serum Levels of Angiogenic Factors in Response to Acute Long-term Submaximal Exercise in Sedentary Men. *Physiology and pharmacology* 2011; 15:124-132.
45. White CR, Frangos JA. The shear stresses of it all the cell membrane and mechanochemical transduction. *Phil Trans R Soc B* 2007; 362: 1459–1467.
46. Van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hoefer I, Voskuil M, and Schaper W. Stimulation of arteriogenesis a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 543–553.
47. Egginton S, Zhou AL, Brown MD, Hudlicka O. Unorthodox angiogenesis in skeletal muscle. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 634–646.
48. Loufrani L, Henrion D. Role of the cytoskeleton in flow (shear stress)-induced dilation and remodeling in resistance arteries. *Med Biol Eng Comput* 2008; 46: 451–60.
49. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Laboratory Investigation* 2005; 85: 9–23.
50. Lee HJ, Koh GY. Shear stress activates Tie2 receptor tyrosine kinase in human endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 304: 399–404.
51. Urbich C, Walter DH, Zeiher AM, Dimmeler S. Laminar shear stress upregulates integrin expression role in endothelial cell adhesion and apoptosis. *Circ Res* 2000; 87:683–689.
52. Jalali S, del Pozo MA, Chen KD, Miao H, Li YS, Schwartz MA, Shyy JYJ, Chien S. Integrin-mediated mechanotransduction requires its dynamic interaction with specific extracellular matrix (ECM) ligands. *PNAS* 2001; 3:1042–1046.
- microvascular endothelium via JNK- and ERK-dependent pathways. *J Cell Biochem* 2007; 100: 750-761.
31. Rivilis I, Milkiewicz M, Boyd P, Goldstein J, Brown MD, Egginton S, Hansen FM, Hudlicka O, Haas TL. Differential involvement of MMP-2 and VEGF during muscle stretch-versus shear stress-induced angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: 1430–1438?
32. Huonker M, Schmid A, Schmidt-Trucksass A, Grthwohl D, Keul J. Size and blood flow of central and peripheral arteries in highly trained able-bodied and disabled athletes. *J Appl Physiol* 2003; 95:685–691.
33. Zeng G, Taylor SM, McColm JR, Kappas NC, Kearney JB, Williams LH, Hartnett ME, Bautch VL. Orientation of endothelial cell division is regulated by VEGF signaling during blood vessel formation. *Blood* 2007; 109:1345-1352.
34. Lundby C, Calbet JA, Robach P. The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 3615-3623.
35. Mounier R, Pialoux V, Schmitt L, Richalet JP, Robach P, Coudert J, Clotte E, Fellmann N. Effects of acute hypoxia tests on blood markers in high-level endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 2009; 106: 713-720.
36. Zamudio S, Wu Y, Ietta F, Rolfo A, Cross A, Wheeler T, Post M, Illsley NP, Caniggia I. Human Placental Hypoxia-Inducible Factor-1 α Expression Correlates with Clinical Outcomes in Chronic Hypoxia in Vivo. *Am J Pathol* 2007; 170:2171–2179?
37. Uchida T, Rossignol F, Matthey MA, Mounier R, Couette S, Clottes E, Clerici C. Prolonged hypoxia differently regulates hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α expression in lung epithelial cells implication of natural antisense HIF-1 α . *J Biol Chem* 2004; 279: 14871-14878.
38. Pisani DF, Dechesne A. Skeletal muscle HIF-1 α expression is dependent on muscle fiber type. *J Gen Physiol* 2005; 126: 173-178.
39. Rey S, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodeling. *Cardiovascular Research* 2010; 86: 236–242.
40. Gustafsson T, Ameln H, Fischer H, Sundberg CJ, Timmons JA, Jansson E. VEGF-A splice variants and related receptor expression in human skeletal muscle following submaximal exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 2137–2146.

63. Jasperse JL, Laughlin MH. Endothelial function and exercise training Evidence from studie using animal models. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 445–454.
64. Parenti A, Morbidelli L, Cui XL, Douglas JG, Hood JD, Granger HJ, Ledda F, Ziche M. Nitric oxide is an upstream signal of vascular endothelial growth factor-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in postcapillary endothelium. *J Biol Chem* 1998; 273: 4220–4226.
65. Jones K, Tsugawa K, Tarnawski AS, Baatar D. Dual actions of nitric oxide on angiogenesis possible roles of PKC ERK and AP-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 28: 520–528.
66. Jensen L, Schjerling P, Hellsten Y. Regulation of VEGF and bFGF mRNA expression and other proliferative compounds in skeletal muscle cells. *Angiogenesis* 2004; 7: 255–267.
67. Hoffner L, Nielsen JJ, Langberg H, Hellsten Y. Exercise but not prostanoids enhance levels of vascular endothelial growth factor and other proliferative agents in human skeletal muscle interstitium. *J Physiol* 2003; 550: 217–225.
68. Benoit H, Jordan M, Wagner H. Effect of NO, vasodilator prostaglandins, and adenosine on skeletal muscle angiogenic growth factor gene expression. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1513–1518.
69. Adair TH, Cotton R, Gu JW, Pryor JS, Bennett KR, McMullan MR, McDonnell P. Adenosine infusion increases plasma levels of VEGF in humans. *BMC Physiology* 2005; 10: 6793-5-10.
70. Hinschen AK, Rose'Meyer RB, Headrick JP. Adenosine receptor subtypes mediating coronary vasodilation in rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 73-80.
71. Schrader J. Adenosine a homeostatic metabolite in cardiac energy metabolism. *Circulation* 1990; 81: 389–391.
72. Clark AN, Youkey R, Liu X, Jia L, Blatt R, Day YJ, Sullivan GW, Linden J, and Tucker AL. A1 Adenosine Receptor Activation Promotes Angiogenesis and Release of VEGF From Monocytes. *Circ. Res* 2007; 101: 1130-1138.
73. Feoktistov I, Ryzhov S, Zhong H, Goldstein AE, Matafonov A, Zeng D, and Biaggioni I. Hypoxia modulates adenosine receptors in human endothelial and smooth muscle cells toward an A2B angiogenic phenotype. *Hypertension* 2004; 44: 649–654.
53. Silva R, D'Amico G, Hodivala-Dilke KM, Reynolds LE. Integrins the Keys to Unlocking Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1703-1713.
54. Gloe T, Sohn HY, Meininger GA, Pohl U. Shear Stress-induced Release of Basic Fibroblast Growth Factor from Endothelial Cells Is Mediated by Matrix Interaction via Integrin $\alpha v \beta 3$. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 26: 23453–23458.
55. Volianitis S, Yoshiga C, Nissen P, Secher NH. Effect of fitness on arm vascular and metabolic responses to upper body exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 1736-1741?
56. Walthe G, Nottin S, Karpoff L, Perez-Martin A, Dauzat M, Obert P. Flow-mediated dilation and exercise-induced hyperaemia in highly trained athletes: comparison of the upper and lower limb vasculature. *Acta Physiol (Oxf)* 2008; 193: 139-150.
57. Taheri chadorneshin H. Effect of short – term antioxidant supplementation on angiogenesis (serum VEGF) in active men [dissertation]. Shahid beheshti university; 1389.
58. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. The effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in human's role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 2003; 108: 530–535.
59. Powers S, Jackson M. Exercise-Induced Oxidative Stress Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev* 2008; 88: 1243–1276.
60. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacology & Therapeutics* 2004; 102: 87– 96.
61. Harrison DG, Widder J, Grumbach I, Chen W, Weber M, Searles C. Endothelial mechanotransduction. Nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med* 2006; 259: 351–363.
62. Wei Q, Xia Y. Roles of 3-phosphoinositide-dependent kinase 1 in the regulation of endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation and function by heat shock protein 90. *J Biol Chem* 2005; 280: 18081-18086.

responses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: 794–800?

86. Nakamura K, Kitaoka K, and Tomita K. Effect of eccentric exercise on healing process of injured patellar tendon in rats. *J Orthop Sci* 2008; 13:371-8.

87. Shen M, Gao J, Li J, Su J. Effect of ischaemic exercise training of a normal limb on angiogenesis of a pathological ischaemic limb in rabbits. *Clinical Science* 2009; 117: 201–208.

88. Siafakas NM, Jordan M, Wagner H, Breen EC, Benoit H, Wagner P. Diaphragmatic angiogenic growth factor mRNA responses to increased ventilation caused by hypoxia and hypercapnia. *Eur Respir J* 2001; 17: 681-687.

89. Rahmouni K, Haynes W. Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases. *Curr Diab Rep* 2005; 5:260–266.

90. Nourshahi. M, Hedayati M, Ranjbar K. The correlation between resting serum leptin and serum angiogenic indices at rest and after submaximal exercise. *Regulatory Peptides*. In press.

74. Grant MB, Davis MI, Caballero S, Feoktistov I, Biaggioni I, and Belardinelli L. Proliferation migration and ERK activation in human retinal endothelial through A2B adenosine receptor stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2068–2073.

75. Constant JS, Feng JJ, Zabel DD, Yuan H, Suh DY, Scheuenstuhl H, Hunt TK, Hussain MZ. Lactate elicits vascular endothelial growth factor from macrophages a possible alternative to hypoxia. *Wound Rep Reg* 2000; 8: 353–60.

76. Beckert S, Farrahi F, Aslam RS, Scheuenstuh H, Nigsrainer AK, Hussain MZ, Hunt TK. Lactate stimulates endothelial cell migration. *Wound Rep Reg* 2006; 14: 321–324.

77. Haas TL. Molecular control of capillary growth in skeletal muscle. *Can J Appl Physio* 2002; 27: 491-515.

78. Zheng W, Christensen LP, and Tomanek RJ. Stretch induces upregulation of key tyrosine kinase receptors in microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 2739–2745.

79. Konstantin GB. Cyclic Stretch, Reactive Oxygen Species and Vascular Remodeling. *Antioxidants & Redox Signaling* 2009; 11: 1651-1667.

80. Zhou D, Herrick DJ, Rosenbloom J, Chaqour B. Cyr61 mediates the expression of VEGF α_v -integrin, and α -actin genes through cytoskeletally based mechanotransduction mechanisms in bladder smooth muscle cells. *J Appl Physiol* 2005; 98: 2344–2354.

81. Yunga YC, Chaec J, Buehlerd MJ, Hunterc CP, and Mooney DJ. Cyclic tensile strain triggers a sequence of autocrine and paracrine signaling to regulate angiogenic sprouting in human vascular cells. *PNAS* 2009; 36: 15279–15284.

82. Lehoux S. Redox signalling in vascular responses to shear and stretch. *Cardiovascular Research* 2006; 71: 269 – 279.

83. Roy S, Khanna S, Sen CK. Redox regulation of the VEGF signaling path and tissue vascularization. Hydrogen peroxide, the common link between physical exercises and cutaneous wound healing. *Free Radical Biology & Medicine* 2008; 44: 180–192.

84. Zhao W, Zhao T, Chen Y, Ahokas RA, and Sun Y. Reactive oxygen species promote angiogenesis in the infarcted rat heart. *Int J Exp Path* 2009; 90: 621–629.

85. Zheng W, Christensen LP, and Tomanek RJ. Differential effects of cyclic and static stretch on coronary microvascular endothelial cell receptors and vasculogenic/angiogenic