

Zbigniew Krenc^{1,2}, Wojciech Mazurowski^{1,2}, Marzenna Wosik-Erenbek^{1,2},
Magdalena Wiszniewska^{1,2}

Received: 19.08.2015
Accepted: 17.09.2015
Published: 18.12.2015

Wpływ 8-miesięcznego treningu sportowego na stężenie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu u młodych lekkoatletów – udział adaptacyjnej angiogenezy w kształtowaniu wydolności tlenowej

The effects of an 8-month sports training on the levels of vascular endothelial growth factor in young athletes – the role of adaptive angiogenesis in the development of the aerobic capacity

¹ Pracownia Kardiologii Sportowej przy Klinice Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska.

Kierownik Pracowni: dr n. med. Zbigniew Krenc, Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

² Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

Adres do korespondencji: Dr n. med. Zbigniew Krenc, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego UM, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, e-mail: zbigniew.krenc@umed.lodz.pl

¹ Laboratory of Sports Cardiology at the Department of Paediatrics, Preventive Cardiology and Immunology of Developmental Age, Medical University of Łódź, Poland.

Head of the Laboratory: Zbigniew Krenc, MD, PhD, Head of the Department: Professor Krzysztof Zeman, MD, PhD

² Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology, Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Łódź, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Zeman, MD, PhD

Correspondence: Zbigniew Krenc, MD, PhD, Department of Paediatrics, Preventive Cardiology and Immunology of Developmental Age, Medical University, Institute of the Polish Mother's Health Centre, Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, Poland, e-mail: zbigniew.krenc@umed.lodz.pl

Streszczenie

Długotrwały trening sportowy prowadzi do morfologicznych i czynnościowych zmian w układzie sercowo-naczyniowym, wśród których ważne miejsce zajmuje aktywacja procesów angiogenezy. **Cel pracy:** Celem pracy była ocena wpływu 8-miesięcznego treningu sportowego na stężenie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu w surowicy oraz wydolność fizyczną u młodych lekkoatletów. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 28 uczniów gimnazjum sportowego o profilu lekkoatletycznym w wieku 13 lat, w tym 14 chłopców i 14 dziewcząt. Na każdym etapie badania wszyscy uczestnicy zostali poddani ocenie klinicznej. Wykonano u nich badania elektrokardiograficzne oraz echokardiograficzne. Oznaczono także stężenie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu oraz przeprowadzono próbę wysiłkową, której wynik posłużył do wyliczenia wskaźnika wydolności tlenowej PWC_{170} . **Wyniki badań:** Podczas 8-miesięcznego treningu stężenie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu w surowicy zmniejszyło się istotnie statystycznie ($274,3 \pm 195,7$ vs $193,8 \pm 153,8$ ng/ml, $p < 0,001$). Jego stężenie było też istotnie niższe w grupie sportowców płci męskiej, zarówno na początku ($196,2 \pm 157,3$ vs $352,4 \pm 204,0$ ng/ml, $p = 0,02$), jak i na końcu okresu obserwacji ($139,6 \pm 110,9$ vs $247,9 \pm 174,6$ ng/ml, $p = 0,003$). W tym samym okresie średnia wartość wskaźnika PWC_{170} zwiększyła się w całej badanej grupie ($108,6 \pm 28,1$ vs $119,0 \pm 34,1$ W, $p = 0,02$), a w odniesieniu do płci zmiany istotne statystycznie wystąpiły tylko u sportowców płci męskiej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy względnymi zmianami stężenia naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu i wartości wskaźnika PWC_{170} (współczynnik korelacji rang Spearmana – $R_s 0,158$, $p > 0,05$). **Wnioski:** Podczas długotrwałego treningu sportowego dochodzi do obniżenia stężenia naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu. Jednocześnie obserwowana poprawa wydolności fizycznej może sugerować, że odbywa się to przy udziale adaptacyjnej, indukowanej wysiłkiem fizycznym angiogenezy w mięśniach szkieletowych. Zmiany te wykazują jednak wyraźne różnice zależne od płci.

Słowa kluczowe: angiogeneza, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, wydolność fizyczna, sportowcy

Abstract

A long-term sports training induces morphological and functional changes in the cardiovascular system, with the activation of angiogenesis being one of the most significant ones. **Aim:** The aim of the study was to assess the impact of an 8-month sports training on the serum levels of vascular endothelial growth factor and the physical performance in young athletes. **Material and methods:** A total of 28 sports middle school students (athletics faculty) aged 13 years, including 14 boys and 14 girls, were included in the study. All participants underwent clinical assessment at each stage of the study. Electrocardiographic and echocardiographic examinations were performed. Furthermore, the levels of vascular endothelial

growth factor were measured and a cardiac stress test was performed, the outcome of which was used to calculate the physical working capacity (PWC₁₇₀). **Results:** There was a statistically significant decrease (274.3 ± 195.7 vs. 193.8 ± 153.8 ng/ml, $p < 0.001$) in the serum levels of vascular endothelial growth factor during the 8-month sports training. The levels were significantly lower in male athletes both at baseline (196.2 ± 157.3 vs. 352.4 ± 204.0 ng/ml, $p = 0.02$), and at the end of the observation period (139.6 ± 110.9 vs. 247.9 ± 174.6 ng/ml, $p = 0.003$). In the same period, the average PWC₁₇₀ value increased throughout the study group (108.6 ± 28.1 vs. 119.0 ± 34.1 W, $p = 0.02$), and sex-related statistically significant changes occurred only on the male group of athletes. No statistically significant correlations were found between the relative changes in the levels of vascular endothelial growth factor and the PWC₁₇₀ index (Spearman's rank correlation coefficient – Rs 0.158, $p > 0.05$). **Conclusions:** Long-term sports training results in a decrease in the levels of vascular endothelial growth factor. At the same time, physical efficiency improvement is observed, which may suggest the involvement of adaptive, exercise-induced angiogenesis in the skeletal muscles. However, the observed changes show distinct differences depending on the sex.

Key words: angiogenesis, vascular endothelial growth factor, physical efficiency, athletes

WPROWADZENIE

Długotrwały trening sportowy prowadzi do morfologicznych i czynnościowych zmian w układzie sercowo-naczyniowym, będących przejawem fizjologicznej adaptacji do przewlekłych przeciążeń objętościowych (*preload*) i ciśnieniowych (*afterload*) towarzyszących wysiłkowi fizycznemu, a głównym ich celem jest zabezpieczenie potrzeb metabolicznych mięśni szkieletowych, aktywnych w czasie wysiłku⁽¹⁾.

Zmiany adaptacyjne dotyczą nie tylko serca, ale również naczyń obwodowych. Efekty treningu sportowego odnoszące się do krążenia obwodowego obejmują m.in. wzrost średnicy tętnic, zmniejszenie oporu obwodowego, obniżenie aktywności układu współczulnego, zmianę wrażliwości baroreceptorów, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, a także poprawę funkcji śródbłonka naczyniowego⁽²⁻⁶⁾.

Innym istotnym efektem regularnego wysiłku fizycznego jest aktywacja procesów angiogenezy w pracujących mięśniach szkieletowych. Poprawa mikrokrażenia odgrywa bowiem ważną rolę w kształtowaniu wydolności fizycznej o charakterze tlenowym.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena wpływu 8-miesięcznego treningu sportowego na stężenie VEGF (*vascular endothelial growth factor* – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu) w surowicy oraz na wydolność fizyczną u młodych lekkoatletów.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 28 uczniów w wieku 13 lat (wiek w chwili rozpoczęcia badania), w tym 14 chłopców i 14 dziewcząt, z Gimnazjum Sportowego Zespołu Szkół Sportowych w Aleksandrowie Łódzkim.

Pierwszy etap badania odbył się na początku roku szkolnego, czyli bezpośrednio po 2-miesięcznym okresie wakacyjnym (okres roztrenowania). Z wywiadu wiadomo, że 22 uczestników badania (80% wszystkich badanych) było absolwentami sportowej szkoły podstawowej.

INTRODUCTION

A long-term sports training induces morphological and functional cardiovascular changes, which reflect the physiological adaptation to chronic preload and afterload associated with physical exertion, and their primary purpose is to satisfy the metabolic needs of the skeletal muscles active during exercise⁽¹⁾.

The adaptive changes occur not only in the heart, but also in the peripheral circulation. The effects of sports training on the peripheral circulation include e.g. increased arterial diameter, reduced peripheral resistance, reduced activity of the sympathetic nervous system, altered baroreflex sensitivity, decreased blood pressure and improved endothelial function⁽²⁻⁶⁾.

Activation of angiogenic processes in the active skeletal muscles is an important effect of regular exercise as improved microcirculation plays a major role in physical aerobic capacity.

AIM

The aim of the study was to assess the impact of an 8-month sports training on serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels and physical performance in young athletes.

MATERIAL AND METHODS

A total of 28 sports middle school students (Middle Sports School, the Sports School Complex in Aleksandrów Łódzki), aged 13 years (at baseline), including 14 boys and 14 girls, were included in the study.

The first phase of the study was conducted at the beginning of the school year, i.e. immediately after a 2-month holiday period (detraining). Twenty-two participants (80% of all children) left primary sports school.

During the 8-month training period, the students participated in sports activities at least 10 hours a week, including general training (80%) and specialist training (20%). Athletic training programme covering three specialities: endurance (e.g. long-distance running), speed/jumping (e.g. sprint,

Podczas 8-miesięcznego okresu szkoleniowego uczniowie brali udział w zajęciach sportowych w wymiarze co najmniej 10 godzin tygodniowo, z czego 80% poświęcone było na trening ogólnorozwojowy, a 20% – na trening specjalistyczny. W szkole realizowany jest program treningu lekkoatletycznego w trzech specjalizacjach sportowych: wytrzymałościowej (np. biegi długodystansowe), szybkościowo-skocznościowej (np. biegi krótkie, skok w dal) oraz siłowo-rzutowej (np. pchnięcie kulą, rzut oszczepem).

Zarówno na wstępnym etapie badania, jak i po 8 miesiącach treningu lekkoatletycznego wszyscy uczestnicy zostali poddani ocenie klinicznej [badanie przedmiotowe uwzględniające pomiary antropometryczne, pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badania laboratoryjne, w tym stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP), morfologia krwi obwodowej, stężenie kreatyniny]. Ponadto u każdego sportowca wykonano spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne (EKG) oraz echokardiograficzne. Wyniki przeprowadzonych badań nie odbiegały od normy.

Wszyscy uczestnicy badania zostali poinformowani o jego przebiegu oraz wyrazili zgodę na udział w nim. Opiekunowie prawni wyrazili taką zgodę na piśmie.

Na realizację badania uzyskano zgodę Komisji Bioetyki – nr RNN/349/11/KB.

Oznaczanie stężenia VEGF

Stężenie VEGF w surowicy zostało oznaczone dwukrotnie za pomocą wysokiej czułości kolorymetrycznego zestawu Quantikine ELISA zgodnie z instrukcjami producenta (R&D Systems, Minneapolis, USA). Czułość zestawu ELISA w odniesieniu do VEGF była określona na poziomie 9,0 pg/ml.

Próba wysiłkowa EKG

Elektrokardiograficzną próbę wysiłkową przeprowadzono na cykloergometrze rowerowym firmy Kettler, stosując stopniowo (co 3 minuty) wzrastające obciążenia (40–80–120 W lub 50–100–150 W), których wielkość uzależniona była od płci, masy ciała i przewidywanych możliwości wysiłkowych sportowca.

Przed rozpoczęciem próby, pod koniec każdego z etapów badania oraz po zakończeniu testu (po 1. i 5. minucie odpoczynku) wykonywano pomiary ciśnienia tętniczego oraz czynności serca z jednoczesną dokumentacją zapisu EKG. Na podstawie uzyskanych wyników obliczono wskaźnik PWC_{170} (*physical working capacity* – wskaźnik wydolności tlenowej) metodą ekstrapolacji. Wartość wskaźnika PWC_{170} , jako dobrze skorelowana z wartością maksymalnego poboru tlenu ($VO_{2max}^{(7)}$), stanowiła podstawę do oceny wydolności tlenowej u uczestników badania.

Analiza statystyczna

Wszystkie analizy statystyczne zostały przeprowadzone za pomocą programu Statistica, wersja 9.1 (StatSoft Poland).

long jump) as well as strength/throwing (e.g. shot put, javelin) is implemented in the school.

All participants underwent clinical assessment (physical examination including anthropometric measurements, blood pressure measurement, laboratory tests, including CRP, peripheral blood count, creatinine levels) both at baseline and after 8 months of athletic training. Furthermore, all athletes underwent resting electrocardiography (ECG) and echocardiography. The results of the performed tests were within normal limits.

All participants were informed on the research and gave their consent to participate in the study. Legal guardians gave their consent in writing.

The study was approved by the Bioethics Committee (no. RNN/349/11/KB).

VEGF level assay

Serum VEGF levels were determined twice using Quantikine HS High Sensitivity Colorimetric Sandwich ELISA kit, according to manufacturer's instructions (R&D Systems, Minneapolis, USA). The sensitivity of the ELISA kit for VEGF was 9.0 pg/mL.

Cardiac stress test

The electrocardiographic stress test was performed using Kettler ergometer exercise bike, with gradually (every 3 minutes) increasing loads (40–80–120 W or 50–100–150 W), the size of which depended on sex, body weight and the expected physical capabilities of the individual athletes.

Arterial blood pressure and cardiac function measurements with simultaneous ECG documentation were performed at baseline, at the end of each stage of the study and after completion of the test (after the first and the fifth minute of rest). Based on the results, the PWC_{170} index was calculated using the extrapolation method. The PWC_{170} index value, which was well-correlated with the maximal oxygen consumption ($VO_{2max}^{(7)}$), was a basis for the assessment of aerobic capacity in participants.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using Statistica 9.1 (StatSoft Poland).

The statistical data were presented as a mean $\pm$ standard deviation. The Shapiro–Wilk test was used to verify the normality of distribution of variables. Non-parametric tests were used in statistical analysis due to the lack of normality. The differences between the variables at baseline and at the end of observation were evaluated using the Wilcoxon test, while the sex-related differences were analysed using the *U* Mann–Whitney test. Correlations between the relative changes in VEGF levels and PWC_{170} were assessed using the Spearman test.

A statistical significance level of $p < 0.05$ and a highly statistically significance level of $p < 0.001$ were accepted.

Dane statystyczne przedstawiono jako średnią z odchyleniem standardowym. Normalność rozkładu zmiennych przebadano za pomocą testu Shapiro–Wilka. Z uwagi na stwierdzony brak normalności w analizach statystycznych wykorzystano testy nieparametryczne. Różnice między zmiennymi na początku i na końcu okresu obserwacji zostały zbadane za pomocą testu Wilcozona, a różnice w zależności od płci – za pomocą testu *U* Manna–Whitneya. Korelacje pomiędzy względnymi zmianami stężenia VEGF oraz PWC_{170} oceniono testem Spearmana. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$, a za wysoce istotną – $p < 0,001$.

WYNIKI BADAŃ

Ocena parametrów somatycznych pod koniec okresu obserwacji wykazała zwiększenie wzrostu i masy ciała w całej badanej grupie, przy niezmiennych wartościach wskaźnika masy ciała. Może to wskazywać na harmonijny rozwój fizyczny młodych sportowców.

Szczegółowa charakterystyka uczestników badania została przedstawiona w tab. 1.

Średnie stężenie VEGF w surowicy zmniejszyło się podczas 8-miesięcznego treningu, a zmiana była istotna statystycznie. Co więcej, stężenia VEGF były istotnie niższe w grupie sportowców płci męskiej, zarówno na początku, jak i na końcu okresu obserwacji.

Średnie wartości PWC_{170} na początku obserwacji nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy podgrupami chłopców i dziewcząt. W ciągu 8 miesięcy treningu zwiększyły się w całej badanej grupie. Jednak w odniesieniu do płci zmiany istotne statystycznie wystąpiły wyłącznie u sportowców płci męskiej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy względnymi zmianami: stężenia VEGF ($\Delta VEGF/VEGF$) i wartości wskaźnika PWC_{170} ($\Delta PWC_{170}/PWC_{170}$) – $R_s 0,158, p > 0,05$ (gdzie $\Delta VEGF$ i ΔPWC_{170} oznaczają zmianę

RESULTS

The assessment of somatic parameters at the end of the observation showed an increase in the height and weight throughout the study group with no changes in the body mass index. This may indicate a harmonious physical development of young athletes.

Tab. 1 shows detailed participant characteristics.

Mean VEGF serum levels decreased during the 8-month sports training, and the change was statistically significant. Furthermore, VEGF levels were significantly higher in the male group of athletes both at baseline and at the end of the observation period.

There were no statistically significant differences in the mean PWC_{170} values at baseline between male and female subgroups. The values increased throughout the study group during the 8-month training period. However, with regard to sex, statistically significant changes were observed in male athletes only.

No statistically significant correlations were found between the relative changes of VEGF levels ($\Delta VEGF/VEGF$) and PWC_{170} index ($\Delta PWC_{170}/PWC_{170}$) – $R_s 0.158, p > 0.05$ (where $\Delta VEGF$ and ΔPWC_{170} indicate a mean change in VEGF and PWC_{170} index value, respectively, within the analysed period; R_s , Spearman's rank correlation coefficient).

Fig. 1 shows a graphic depiction of the changes in VEGF levels and PWC_{170} values during the 8-month observation period.

DISCUSSION

Angiogenesis is a complex, multistage process by which new blood vessels are created from pre-existing vasculature. It begins with the stimulation of endothelial cells, degradation of the basement membrane and extracellular matrix, followed by proliferation of the endothelial cells and

	Cała grupa <i>Entire group</i> N = 28		p	Chłopcy <i>Boys</i> N = 14		p	Dziewczęta <i>Girls</i> N = 14		p	Chłopcy vs dziewczęta <i>Boys vs. girls</i> [p]	
	Przed treningiem <i>Before training</i>	Po treningu <i>After training</i>		Przed treningiem <i>Before training</i>	Po treningu <i>After training</i>		Przed treningiem <i>Before training</i>	Po treningu <i>After training</i>		Przed treningiem <i>Before training</i>	Po treningu <i>After training</i>
Wzrost [cm] <i>Height</i>	162,5 ± 8,3	165,9 ± 7,8	<0,001	164,6 ± 10,6	169,4 ± 8,9	0,001	160,3 ± 4,6	162,3 ± 4,6	0,008	0,27	0,03
Masa ciała [kg] <i>Body weight</i>	51,8 ± 9,8	54,7 ± 9,6	<0,001	55,0 ± 11,2	58,2 ± 11,0	0,001	48,6 ± 7,2	51,2 ± 6,5	0,002	0,14	0,07
BMI [kg/m²]	19,5 ± 2,6	19,8 ± 2,4	0,06	20,2 ± 2,7	20,2 ± 2,5	0,9	18,9 ± 2,4	19,4 ± 2,3	0,02	0,21	0,42
VEGF [pg/ml]	274,3 ± 195,7	193,8 ± 153,8	<0,001	196,2 ± 157,3	139,6 ± 110,9	0,002	352,4 ± 204,0	247,9 ± 174,6	0,003	0,02	0,003
PWC_{170} [W]	108,6 ± 28,1	119,0 ± 34,1	0,02	118,1 ± 35,4	138,2 ± 36,6	0,01	99,2 ± 14,2	99,8 ± 16,7	0,62	0,15	0,004

BMI, body mass index – wskaźnik masy ciała; **VEGF**, vascular endothelial growth factor – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu; **PWC_{170}** , physical working capacity – wskaźnik wydolności tlenowej – obciążenie, przy którym czynność serca wynosi 170/min.
Różnice istotne statystycznie zostały zaznaczone pogrubioną czcionką.
BMI – body mass index; **VEGF** – vascular endothelial growth factor; **PWC_{170}** – physical working capacity (physical working capacity at a heart rate of 170 beats/minute).
Statistical significant differences are in bold.

Tab. 1. Wpływ treningu sportowego na wybrane parametry antropometryczne, stężenie VEGF w surowicy oraz wartość PWC_{170}

Tab. 1. The effects of sports training on the selected anthropometric parameters, VEGF serum levels and PWC_{170}

odpowiednio: stężenia VEGF i wartości wskaźnika PWC_{170} w analizowanym okresie; Rs, *Spearman's rank correlation coefficient* – współczynnik korelacji rang Spearmana). Graficzny obraz zmian stężenia VEGF oraz wartości wskaźnika PWC_{170} podczas 8-miesięcznego okresu obserwacji za prezentowano na ryc. 1.

OMÓWIENIE

Angiogeneza jest złożonym, wieloetapowym procesem tworzenia nowych naczyń krwionośnych z już istniejących. Rozpoczyna się od pobudzenia komórek endotelialnych, degradacji błony komórkowej oraz macierzy pozakomórkowej, po których następuje proliferacja komórek śródbłonna i tworzenie nowego naczynia krwionośnego. Sam proces nowotworzenia naczynia odbywa się albo poprzez uwypuklenie w ścianie naczyniowej zawiązka nowego naczynia (*sprouting*), albo poprzez podłużny podział (*intussusception*)^(8,9). Proces angiogenezy odgrywa kluczową rolę w wielu fizjologicznych zjawiskach, takich jak rozwój embrionalny, owulacja, ciąża czy gojenie ran⁽¹⁰⁾. Wyśiłek fizyczny jest kolejnym silnym fizjologicznym bodźcem dla strukturalnej reorganizacji układu naczyniowego. Pod wpływem swoistych dla komórek endotelium mitogenów, czyli angiogennych czynników wzrostu, dochodzi do powstawania nowych naczyń krwionośnych w odpowiedzi na stres metaboliczny (niedotlenienie, obniżone pH, hipokalcemia, hipoglikemia), stres fizyczny (przeciążenie) albo procesy zapalne^(11–13).

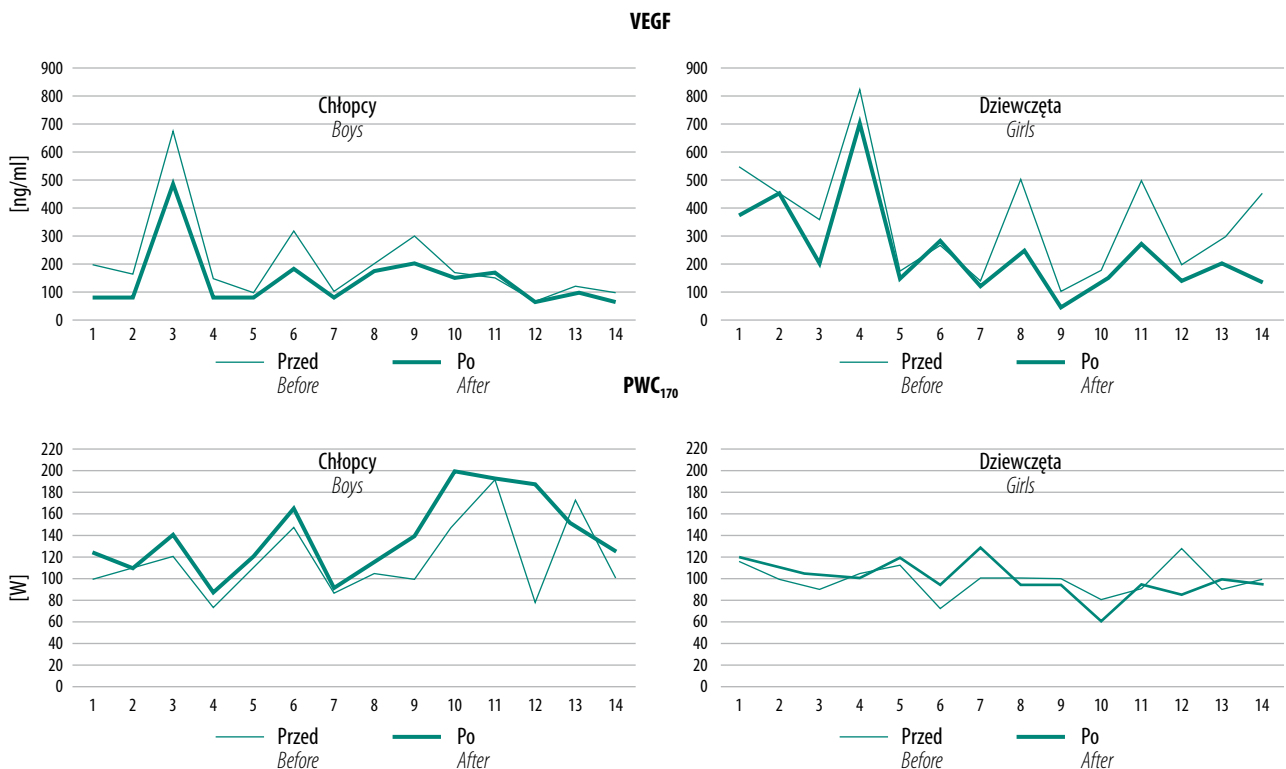
formation of a new blood vessel. The process of generation of new blood vessels occurs via sprouting (emergence of vessel buds in the vascular wall) or intussusception (longitudinal division)^(8,9).

The process of angiogenesis plays a key role in a number of physiological processes, such as embryonic development, ovulation, pregnancy or wound healing⁽¹⁰⁾. Physical exercise is another strong physiological stimulus for structural reorganisation of the vascular system. Endothelium specific mitogens, i.e. angiogenic growth factors, induce the formation of new blood vessels in response to metabolic stress (hypoxia, decreased pH, hypocalcaemia, hypoglycaemia), physical stress (overload) or inflammatory processes^(11–13).

VEGF is a key factor for angiogenesis^(14,15). VEGF is a glycoprotein (actually a group of signalling proteins), which was first described by Senger *et al.* as vascular permeability factor released by tumour cells⁽¹⁶⁾. *In vitro*, VEGF stimulates extracellular matrix degradation, cellular proliferation and migration and, finally, formation of tubular structures, which represent the origin of new capillaries. *In vivo*, it regulates the processes of vascular permeability, which is an important element of angiogenesis initiation^(17,18).

VEGF binds to a specific receptor on the cellular membrane surface, inducing the activation of the intracellular tyrosine kinase and transcriptional factors as well as the biological response of the endothelial cells⁽¹⁹⁾.

Exercise-induced angiogenesis and the development of capillary network is a well-documented adaptive process in



Ryc. 1. Zmiany stężenia VEGF w surowicy oraz wartości wskaźnika PWC_{170} podczas 8-miesięcznego okresu obserwacji
Fig. 1. Changes in VEGF serum levels and PWC_{170} during the 8-month observation period

Szczególnie ważnym czynnikiem angiogenezy jest naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu^(14,15). VEGF to glikoproteina (a właściwie grupa białek sygnalizacyjnych), która po raz pierwszy została opisana przez Sengera i wsp. jako czynnik przepuszczalności naczyń wydzielany przez komórki guza nowotworowego⁽¹⁶⁾. *In vitro* VEGF stymuluje degradację zewnątrzkomórkowej macierzy, proliferację i migrację komórek, a w końcu formowanie tubularnych struktur, stanowiących zawiązki nowych kapilar. *In vivo* reguluje procesy przepuszczalności naczyniowej, która jest ważnym elementem inicjacji angiogenezy^(17,18).

VEGF wiąże się ze swoistym receptorem na powierzchni błony komórkowej, prowadząc do aktywacji wewnątrzkomórkowej kinazy tyrozyny i czynników transkrypcyjnych oraz biologicznej odpowiedzi ze strony komórek śródbłonka⁽¹⁹⁾.

Indukowana wysiłkiem angiogeneza i rozbudowa sieci kapilar jest dobrze udokumentowanym procesem adaptacyjnym zachodzącym w odpowiedzi na długotrwały trening sportowy u osób zdrowych^(20,21). Zwiększenie liczby kapilar poprawia perfuzję pracujących mięśni, co pozwala na lepszy dowóz substancji energetycznych i tlenu do mitochondriów, a w efekcie zmniejszenie męczliwości mięśni oraz poprawę wydolności aerobowej⁽²²⁾. Czynniki inicjującymi procesy angiogenezy są siły mechaniczne działające podczas skurczu mięśnia szkieletowego, takie jak naprężenia ścinające (*shear stress*) i bierne rozciąganie mięśnia. Prowadzą one do aktywacji szlaku sygnałowego, zwiększenia ekspresji czynników proangiogennych oraz inicjacji angiogenezy⁽²³⁾. Przebieg indukowanej wysiłkiem angiogenezy zależy od rodzaju wysiłku (wytrzymałościowy czy oporowy), intensywności (poniżej lub powyżej progu beztlenowego) i czasu trwania treningu sportowego^(24–27). Ryan i wsp. wykazali także, że kapilaryzacja mięśni szkieletowych pod wpływem wysiłku jest większa u sportowców z młodszych grup wiekowych⁽²⁸⁾.

Intensywny trening o charakterze wytrzymałościowym indukuje proliferację komórek endotelium i zwiększenie liczby kapilar w mięśniach szkieletowych już w ciągu 4 tygodni. Po tym czasie jednak nie dochodzi do dalszego wzrostu kapilaryzacji, a po 8 tygodniach liczba proliferujących komórek śródbłonka nie wykazuje różnic w stosunku do okresu przedtreningowego⁽²⁹⁾. Te obserwacje mogą wskazywać, że angiogeneza jest procesem adaptacyjnym szczególnie ważnym w początkowych fazach treningu sportowego.

W naszych badaniach po okresie 8-miesięcznego intensywnego treningu sportowego obserwowane było istotne statystycznie, chociaż przy znacznych międzyjednostkowych różnicach, zmniejszenie stężenia VEGF w surowicy – średnio stężenie tego czynnika zmniejszyło się o 26,8%. Może to wskazywać, że procesy kapilaryzacji mięśni szkieletowych były istotnie pobudzone pod wpływem długotrwałego wysiłku fizycznego. Według Wooda i wsp. stężenie VEGF w surowicy odzwierciedla równowagę pomiędzy jego uwalnianiem przez aktywne mięśnie szkieletowe a wiązaniem go ze znajdującymi się na powierzchni komórek endotelialnych

response to long-term sports training in healthy individuals^(20,21). An increased number of capillaries improves the perfusion of active muscles, allowing for a better supply of energy and oxygen into the mitochondria, and thus reduced fatigability of muscles and improved aerobic capacity⁽²²⁾. Mechanical forces during skeletal muscle contraction, such as shear stress and passive muscle stretching, are factors that initiate the process of angiogenesis. They activate the signalling pathway, increase the expression of pro-angiogenic factors and initiate angiogenesis⁽²³⁾.

The course of exercise-induced angiogenesis depends on the type of exercise (endurance/resistance training), its intensity (below or above the anaerobic threshold) and duration^(24–27). Ryan *et al.* demonstrated that exercise-induced skeletal muscle capillarisation is greater in younger athletes⁽²⁸⁾.

Intensive endurance training induces endothelial proliferation and increases the number of capillaries in the skeletal muscles already in 4 weeks. After this time, however, no further increase in capillarisation occurs, and after 8 weeks, no differences are observed in the number of proliferating epithelial cells compared to the pre-training period⁽²⁹⁾. This may indicate that angiogenesis is an adaptive process particularly important in the initial phases of sports training.

In our study, we have observed a statistically significant, although with significant individual differences, decrease in serum VEGF levels – there was a 26.8% reduction in the mean VEGF levels after an 8-month intensive sports training. This may indicate that the processes of skeletal muscle capillarisation were significantly stimulated under long-term physical exercise. According to Wood *et al.*, serum VEGF levels reflect the balance between its release in the active skeletal muscles and its binding to endothelial receptors, and thus stimulating the processes of angiogenesis⁽³⁰⁾.

We have also registered an increased physical aerobic performance (measured using the PWC₁₇₀ index) during the 8-month athletic training. These changes were statistically significant only in boys. PWC₁₇₀ remained unchanged in girls. Our findings reflect the physiological characteristics of the development of aerobic capacity in the developmental age – the aerobic capacity measured by the maximal oxygen consumption is significantly increased in boys, whereas it is inhibited in girls (and even decreased when measured per kg body weight in relative values)⁽³¹⁾.

The differences in the development of aerobic capacity in the peripubertal age also depend on the stage of puberty and the rate of physical development⁽³²⁾.

CONCLUSIONS

Long-term sports training results in a decrease in the levels of vascular endothelial growth factor. At the same time, the improved physical performance may indicate that this may be due to the adaptive, exercise-induced angiogenesis in the skeletal muscles. It should be noted that the changes vary significantly, depending on the sex.

receptorami, a tym samym stymulowaniem procesów angiogenezy⁽³⁰⁾.

W czasie 8 miesięcy treningu lekkoatletycznego zarejestrowane zostało także zwiększenie wydolności fizycznej o charakterze aerobowym, mierzonej wskaźnikiem PWC₁₇₀. Zmiany te były istotne statystycznie tylko w grupie chłopców. W grupie dziewcząt wartości wskaźnika PWC₁₇₀ pozostały na niezmiennym poziomie. Nasze obserwacje odzwierciedlają więc fizjologiczne właściwości kształtowania się wydolności tlenowej w wieku rozwojowym – o ile u chłopców w okresie pokwitania wydolność aerobowa mierzona maksymalnym poborem tlenu wyraźnie wzrasta, o tyle u dziewcząt obserwuje się jej zahamowanie (a w wartościach względnych – przy przeliczeniu na kg masy ciała – nawet obniżenie)⁽³¹⁾. Różnice w rozwoju wydolności tlenowej u sportowców w okresie okołopokwitaniowym zależą także od stopnia zaawansowania dojrzewania płciowego oraz tempa rozwoju fizycznego⁽³²⁾.

WNIOSKI

Podczas długotrwałego treningu sportowego dochodzi do obniżenia stężenia naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu. Jednocześnie obserwowana poprawa wydolności fizycznej może sugerować, że odbywa się to przy udziale adaptacyjnej, indukowanej wysiłkiem fizycznym angiogenezy w mięśniach szkieletowych. Zmiany te wykazują jednak wyraźne różnice zależne od płci.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych innych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Praca finansowana jest przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi z zadania badawczego nr 502-03/5-047-01/502-54-010.

Conflict of interest

The author does not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

Funding/Support and role of the sponsor

The work is funded by The Medical University in Łódź (the research task no. 502-03/5-047-01/502-54-010).

Piśmiennictwo / References

- Krenc Z: Adaptacyjny przerost lewej komory czy kardiomiopatia przerostowa. *Choroby Serca i Naczyni* 2015; 12: 25–34.
- Cornelissen VA, Fagard RH: Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 667–675.
- Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E *et al.*: Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011; 58: 950–958.
- Di Francescomarino S, Sciaritelli A, Di Valerio V *et al.*: The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med* 2009; 39: 797–812.
- Gielen S, Schuler G, Adams V: Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation* 2010; 122: 1221–1238.
- Martín-Vázquez M, Reyes Del Paso GA: Physical training and the dynamics of the cardiac baroreflex: a comparison when blood pressure rises and falls. *Int J Psychophysiol* 2010; 76: 142–147.
- Rowland TW, Rambusch JM, Staab JS *et al.*: Accuracy of physical working capacity (PWC170) in estimating aerobic fitness in children. *J Sports Med Phys Fitness* 1993; 33: 184–188.
- Green DJ, Spence A, Rowley N *et al.*: Vascular adaptation in athletes: is there an 'athlete's artery'? *Exp Physiol* 2012; 97: 295–304.
- Ribatti D: Genetic and epigenetic mechanisms in the early development of the vascular system. *J Anat* 2006; 208: 139–152.
- Crivellato E: The role of angiogenic growth factors in organogenesis. *Int J Dev Biol* 2011; 55: 365–375.
- Vinnichuck JD, Gunina LM: [Vascular endothelial growth factor during physical loads with different mechanism of energy's providing of muscular work]. *Fiziol Zh* 2015; 61: 63–71.
- Minchenko A, Bauer T, Salceda S *et al.*: Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *Lab Invest* 1994; 71: 374–379.
- Pugh CW, Ratcliffe PJ: Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003; 9: 677–684.
- Ferning DG, Gallagher JT: Fibroblast growth factors and their receptors: an information network controlling tissue growth, morphogenesis and repair. *Prog Growth Factor Res* 1994; 5: 353–377.
- Klagsbrun M, D'Amore PA: Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996; 7: 259–270.
- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM *et al.*: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983–985.
- Dvorak HF, Brown LF, Detmar M *et al.*: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029–1039.
- Liekens S, De Clercq E, Neyts J: Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 253–270.
- Gerwins P, Sköldenberg E, Claesson-Welsh L: Function of fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 185–194.
- Hudlicka O, Brown M, Egginton S: Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol Rev* 1992; 72: 369–417.
- Prior BM, Yang HT, Terjung RL: What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* (1985) 2004; 97: 1119–1128.

22. Wagner PD: Diffusive resistance to O₂ transport in muscle. *Acta Physiol Scand* 2000; 168: 609–614.
23. Hoier B, Hellsten Y: Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF. *Microcirculation* 2014; 21: 301–314.
24. Campos GE, Luecke TJ, Wendeln HK *et al.*: Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol* 2002; 88: 50–60.
25. Green H, Goreham C, Ouyang J *et al.*: Regulation of fiber size, oxidative potential, and capillarization in human muscle by resistance exercise. *Am J Physiol* 1999; 276: R591–R596.
26. Shono N, Urata H, Saltin B *et al.*: Effects of low intensity aerobic training on skeletal muscle capillary and blood lipoprotein profiles. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9: 78–85.
27. Yamashita H, Sato N, Yamamoto M *et al.*: Effect of endurance training on angiogenic activity in skeletal muscles. *Pflugers Arch* 1993; 422: 332–338.
28. Ryan NA, Zwetsloot KA, Westerkamp LM *et al.*: Lower skeletal muscle capillarization and VEGF expression in aged vs. young men. *J Appl Physiol* (1985) 2006; 100: 178–185.
29. Jensen L, Bangsbo J, Hellsten Y: Effect of high intensity training on capillarization and presence of angiogenic factors in human skeletal muscle. *J Physiol* 2004; 557: 571–582.
30. Wood RE, Sanderson BE, Askew CD *et al.*: Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth factor to exercise in patients with peripheral arterial disease. *Clin Sci (Lond)* 2006; 111: 401–409.
31. Nazar K, Kaciuba-Uściłko H: Badania ogólnolekarskie, kontrolne, diagnostyczne i prognostyczne w sporcie dzieci i młodzieży w dostosowaniu do wieku i dyscypliny sportu. Materiały Naukowe II Interdyscyplinarnej Krajowej Konferencji „Prozdrowotne wychowanie fizyczne i sport dzieci i młodzieży”, Warszawa 1996: 51–56.
32. Dobrzyński B: Wydolność fizyczna dzieci i młodzieży oraz zawodników wysokiego wyczynu w odniesieniu do wieku, specjalizacji, zmian rozwojowych, adaptacji i wytrzymałości. Materiały Naukowe II Interdyscyplinarnej Krajowej Konferencji „Prozdrowotne wychowanie fizyczne i sport dzieci i młodzieży”, Warszawa 1996: 26–50.

Juvenes Pro Medicina

22–23 kwietnia 2016 r.

W imieniu prof. dr hab. n. med. Ewy Sewerynek oraz Studenckiego Towarzystwa Naukowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi chcielibyśmy zaprosić Państwa do udziału w **54. Ogólnopolskiej i 12. Międzynarodowej edycji Konferencji Juvenes Pro Medicina**, która odbędzie się w dniach 22–23 kwietnia 2016 roku.

Od ponad 50 lat Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego w Łodzi organizuje Konferencję Naukowo-Szkoleniową Studentów i Młodych Lekarzy Juvenes Pro Medicina. Organizowana przez nas Konferencja jest niezwykle ważnym wydarzeniem tego typu, kierowanym do młodych naukowców – studentów kierunków medycznych i lekarzy w początkach ich zawodowej kariery.

W maju 2015 roku odbyła się 53. Ogólnopolska i 11. Międzynarodowa edycja Konferencji, w której wzięło udział ponad 500 Młodych Naukowców z całej Polski, a także z wielu ośrodków zagranicznych (oficjalnym językiem konferencji jest język angielski).

Uczestnicy przedstawili blisko 200 projektów naukowych podczas 17 sesji tematycznych, między innymi: Ginekologia i położnictwo, Zdrowie publiczne, Choroby wewnętrzne, Neurologia, Pediatria, Stomatologia i wiele innych. Prace zostały ocenione przez grono wybitnych specjalistów z danej dziedziny – profesorów i doktorów, nauczycieli akademickich oraz doświadczonych lekarzy związanych z pracą naukową.

Co ważne, uczestnicy Konferencji Juvenes Pro Medicina mają możliwość udziału w warsztatach szkoleniowych, seminariach i wykładach.

Poprzednia edycja Konferencji została objęta patronatem m.in. Minister Nauki i Szkolnictwa Wyższego Prof. Leny Kolarskiej-Bobińskiej, Rektora Uniwersytetu Medycznego Prof. dra hab. n. med. Pawła Górskiego, Prezydent Miasta Łodzi Hanny Zdanowskiej, Marszałka Województwa Łódzkiego oraz wielu innych instytucji związanych ze światem medycyny.

Tegoroczna Konferencja ponownie zgromadzi wiele znamienitych nazwisk ze świata nauki, a także młodych i zdolnych naukowców z wielu ośrodków uniwersyteckich, zarówno krajowych, jak i zagranicznych.

Z poważaniem

Maria Malarska
Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego
Juvenes Pro Medicina 2016