مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۲، بهمن ۱۳۹۲، ۹۲۸-۹۱۹

تأثیر یک دوره تمرین استقامتی شنا بر سطوح القایی‌هایپوکسی کبد موش‌های باردار در معرض مسمومیت کادمیوم

شادمهر میردار[۱]، سارا معماریان[۲]، مهدی هدایتی[۳]، اکبر حاجی‌زاده[۴]

دریافت مقاله: ۹۱/۷/۸ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۱/۱۱/۹ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۲/۱/۱۸ پذیرش مقاله: ۹۲/۱/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: تغییرات فیزیولوژیکی کبد در طی دوران بارداری به طور عمده موقت وگذرا بوده و به ندرت پایدار هستند. از سوی دیگر فاکتور القایی هیپوکسی در درمان آسیب‌ها، التهاب‌ها و نیز پاسخ به هایپوکسی از اهمیت زیادی برخوردار است. هدف این پژوهش، تعیین تأثیر مسمومیت کادمیوم و تمرین استقامتی شنا بر زیست نشانگر فاکتور القای هیپوکسی در بافتکبد موش‌های باردار بود.

مواد و روش‌ها: در پژوهش تجربی حاضر ۳۲ سر موش ماده نژاد ویستار به چهار گروه کنترل، کادمیوم، شنا و شنا-کادمیوم تقسیم شدند. برنامه تمرینی شنا پنج روز در هفته و روزانه ۶۰ دقیقه انجام شد. گروه باردارکادمیوم را به صورت کادمیوم کلراید محلول در آب به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم در لیتر از طریق آب آشامیدنی به طور آزاد دریافت کردند. غلظت HIF-1alpha کبد با استفاده از روش الایزا (ELISA) تعیین گردید. تجزیه تحلیل یافته‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی شفه انجام شد.

یافته‌ها: یافته‌های پژوهش نشان داد وزن و وزن کبد مادران باردار در معرض کادمیوم در مقایسه با گروه کنترل به میزان معنی‌داری پایین‌تر بود ($p<۰/۰۰۱$). سطوح HIF-1alpha در گروه شنا و شنا-کادمیوم نسبت به کادمیوم به طور معنی‌داری افزایش داشت ($p<۰/۰۰۱$). در حالی که سطوح گروه کادمیوم نسبت به کنترل به طور معنی‌داری ($p<۰/۰۰۱$) کاهش یافته بود.

نتیجه‌گیری: تمرین استقامتی شنای زیر بیشینه موجب بهبود سطوح فاکتور القای هیپوکسی در مقابل اثر کاهشی کادمیوم بر سطوح آن در کبد موش های باردار می‌شود.

کلمات کلیدی: شنا، فاکتور القایی هایپوکسی، بارداری، کادمیوم

۱- (نویسنده مسئول) دانشیار گروه آموزشی فیزیولوژی ورزشی دانشگاه مازندران، مازندران، ایران
تلفن: ۵۲۴۴۷۰۵-۰۱۱۲، دورنگار: ۵۳۴۲۲۰۲-۰۱۱۲، پست الکترونیکی: shadmehr.mirdar@gmail.com
۲- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی‌واحد علوم تحقیقات مازندران، مازندران، ایران
۳- استادیار پژوهشگاه غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی جانوری، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.11.5.9]

مقدمه

کبد نقش مهمی در متابولیسم از طریق تعامل هورمونی - متابولیکی، با استفاده از آنزیم‌های مختلف در زمان استراحت، تمرین و بازیافت ایفا می‌کند [۱]. مکانیسم اصلی تعیین‌کننده تغییرات فیزیولوژیک دوران بارداری، کاملاً روشن نیست. در دوران بارداری ارگانیزم دست‌خوش تغییرات عمده گوارشی، قلبی عروقی، تهویه‌ای و کلیوی به منظور دسترسی بیشتر به مواد غذایی و دفع مواد زاید از جنین می‌شود [۱]. از سوی دیگر نقش فعالیت‌های ورزشی در تأمین سلامت مادر و جنین و بر عملکرد ارگان‌های مختلف بدن انسان از دیرباز مورد توجه بوده است [۳].

پژوهش Scot و همکاران حاکی از آن است که ژنتیک، محیط، تغذیه وحتی فعالیت‌های ورزشی، پیامدهای بارداری را تحت تأثیر قرار می‌دهند. [۴]. ترکیب ورزش و بارداری اثر افزاینده‌ای بر حجم خون، افزایش اتلاف گرما، آزادسازی مواد غذایی و اکسیژن ایجاد می‌کند [۵]. مطالعه Artal و همکارش نشان می‌دهد که زنان باردار می‌توانند بدون نگرانی به فعالیت‌های ورزشی ادامه دهند [۶]. پژوهش دیگری حاکی از آن است که فعالیت‌های ورزشی تأثیری بر سن بارداری و وزن نوزاد ندارد [۷]. در حالی که در مطالعه دیگری کاهش وزن جنین گزارش شده است [۵]. با توجه به مطالعات انجام شده فعالیت‌های ورزشی هوازی مانند دوی آهسته، شنا، دوچرخه‌سواری و نرمش‌های سبک مناسب‌ترین فعالیت ورزشی در طول بارداری محسوب می‌شوند [۸، ۶].

پژوهش Gunningham و همکاران تأیید می‌کند که فعالیت‌های ورزشی ضمن کاهش خطر چاقی مادر، با تنظیم روند افزایش وزن او باعث بهبود اکسیژن‌رسانی به جنین نیز می‌گردند [۸]. رشد جنینی و ایجاد سیگنال‌های تحریکی برای تشکیل عروق خونی و نیز تغییراتی مانند افزایش چگالی مویرگی، تهویه ریوی، عملکرد قلبی- تنفسی، حجم میتوکندری، مصرف اسیدهای چرب، به کارگیری تارهای اکسیداتیو، فعالیت آنزیم هگزوکیناز، بازسازی کبد و کاهش تولید لاکتات می‌توانند تحت تأثیر نقش تنظیمی هایپوکسی قرار گیرند [۹].

فاکتور القایی هایپوکسی (Hypoxia inducible factor-1α) تنظیم‌کننده مهم پاسخ‌های مولکولی به هایپوکسی و میانجی دامنه وسیعی از سازوکارهای سلولی و فیزیولوژیکی ضروری برای سازگاری با کاهش اکسیژن به منظور بقای ارگانیسم می‌باشد [۱۰]. از سوی دیگر بارداری بر عوامل مؤثر در تحویل اکسیژن در مسیر گردش جفتی- رحمی تأثیرگذار است [۱۱]. درحالی‌که مطالعه Moore و همکاران نشان می‌دهد که هایپوکسی در دوران بارداری ممکن است ناهنجاری‌های مادرزادی را در پی داشته باشد [۱۲]. پروتئین القایی هایپوکسی دارای دو زیر واحد آلفا و بتا است که واحد بتا در همه جا وجود دارد ولی واحد آلفا در شرایط نورموکسی به علت قرار گرفتن در معرض تخریب پروتئازومی در مقادیر خیلی کم موجود می‌باشد [۱۰]. پروتئین القایی هایپوکسی بیان حداقل ۳۰ ژن را در سطوح اکسیژن پایین تنظیم می‌کند و بر پاسخ عوامل التهابی مانند قرمزی و تورم بافت‌های آسیب دیده، توانایی لکوسیت‌ها برای ورود به بافت‌های‌هایپوکسیک از جمله بافت‌های آلوده، کنترل و نظارت می‌کند [۱۳].

هایپوکسی با فعال کردن فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor) توسط ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های ژن‌های متنوع دیگری و در نهایت در رگ‌زایی نیز مؤثر است [۱۰]. هایپوکسی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.11.5.9]

توانایی سلول‌ها را در مصرف گلوکز از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های گلیکولیتیکی و انتقال دهنده‌های گلوکز بالا می‌برد [۱۰]. علاوه بر این، عوامل آلاینده محیطی از جمله فلز سمی‌کادمیوم از عوامل تأثیرگذار بر سطوح HIF-1alpha شمرده می‌شود [۱۵]. از آثار زیان بار کادمیوم می‌توان به ناباروری و اثرات تراتوژنیک و امبریوتوکسیک اشاره کرد [۱۶]. بنابراین، با توجه به آثار زیان بار آلاینده‌های محیطی هدف این پژوهش بررسی تأثیر ورزش استقامتی شنا در طی دوران بارداری بر سطوح HIF-1alpha کبد موش‌های مادر در معرض مسمومیت کادمیوم بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی است. پروتکل‌های این مطالعه با رعایت اصول اعلامیه هلسینکی و ضوابط اخلاق پزشکی به انجام رسید. در این مطالعه از ۳۲ سر موش ماده نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم استفاده شد. حیوانات در اتاق مخصوص در شرایط روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته و درجه حرارت ۲۳-۲۱ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. پس از یک هفته انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و آشنایی با تمرین شنا یک موش نر با دو موش ماده در قفس برای جفت‌گیری قرار داده شدند. پس از ۲۴ ساعت با بررسی توده واژینال، اولین روز بارداری مشخص شد و آزمودنی‌ها به چهارگروه هشت تایی تقسیم شدند:

۱- موش‌های بارداری که در طی سه هفته کادمیوم را به صورت کادمیوم کلراید محلول در آب به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم در لیتر از طریق آب آشامیدنی به طور آزاد دریافت می‌کردند.

۲- موش‌های بارداری که به مدت سه هفته علاوه بر دریافت کادمیوم، پنج روز در هفته به مدت ۶۰ دقیقه در روز شنا می‌کردند.

۳- موش‌های کنترل بارداری که در شرایط معمولی و مدت مذکور در آزمایشگاه نگهداری می‌شدند.

۴. موش‌های بارداری که پروتکل تمرین (شنا پنج روز در هفته به مدت ۶۰ دقیقه در روز) به مدت سه هفته بر آن‌ها اعمال می‌شد.

برنامه تمرینی شنا: زمان تمرین شنا در روز اول قبل از بارداری ۱۰ دقیقه بود که با افزایش روزانه پنج دقیقه به۶۰ دقیقه در هفته دوم رسید. این زمان تا پایان هفته سوم ثابت ماند. اضافه بار تمرینی از طریق تنظیم قدرت و سرعت آب هنگام شنا انجام می‌شد. در هفته‌های سازگاری تمرین ثابت و در هفته‌های تمرین در طول بارداری با ثابت ماندن زمان ۶۰ دقیقه سرعت جریان آب از هفت به ۱۵ لیتر در دقیقه و قدرت جریان آب متعاقب آن افزایش می‌یافت [۹].

بافت‌برداری کبد و آنالیز آزمایشگاهی: دو روز پس از زایمان، موش‌ها با ترازوی دیجیتالی با حساسیت ۰/۰۰۱ گرم (ساخت کمپانی Sartarias آلمان) وزن شدند و سپس نمونه‌گیری صورت گرفت. قبل از نمونه‌گیری، آزمودنی‌ها با کتامین (Ketamine) و زایلازین (Xylazine) به نسبت ۵ به ۲ بیهوش و سپس کشته شدند. پس از آن، نمونه‌گیری از بافت کبد به عمل آمد و کبدهای نمونه‌گیری شده به وسیله ترازوی مذکور وزن شدند. پس از نمونه‌گیری، نمونه‌ها در میکروتیوپ‌های ویژه در مایع نیتروژن قرارگرفتند و سپس تا زمان هموژنیزه شدن در فریزر۸۰-

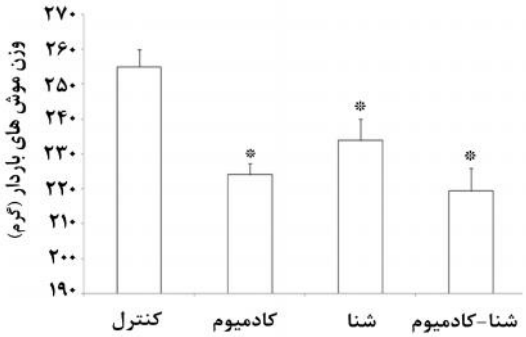
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.11.5.9]

درجه سانتی‌گراد نگهداری شد [۹]. سطح فعالیت HIF-1alpha کبد با استفاده از کیت ویژه به روش آنزیم لینک ایمنواسی (ELISA) تعیین گردید. جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ استفاده گردید و سطح معنی‌داری آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. از آزمون‌های kolmogrov-Smirnov، برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها، One way Anova برای مقایسه گروه‌های پژوهش و آزمون تعقیبی Scheffe برای مقایسه دو به دو گروه‌ها استفاده شد.

نتایج

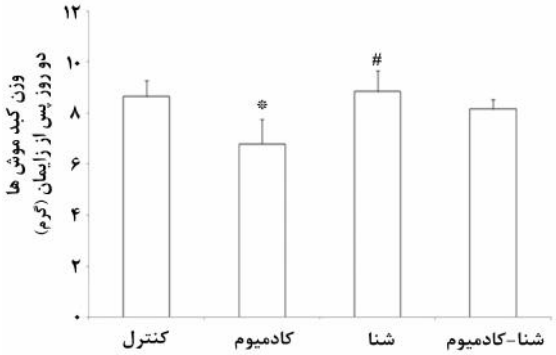
یافته‌های پژوهش در نمودار ۱ نشان می‌دهد، وزن مادران سه گروه کادمیوم، کادمیوم- شنا و شنا نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود (p<۰/۰۵).



نمودار ۱- میانگین و انحراف معیار وزن موش های باردار دو روز پس از زایمان

****: نشانه معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۵)***

علاوه براین مقایسه وزن تر بافت کبد موش‌های باردار در نمودار ۲ مبین کاهش وزن کبد گروه کادمیوم نسبت به گروه کنترل (p<۰/۰۴) و شنا (p<۰/۰۱) است.

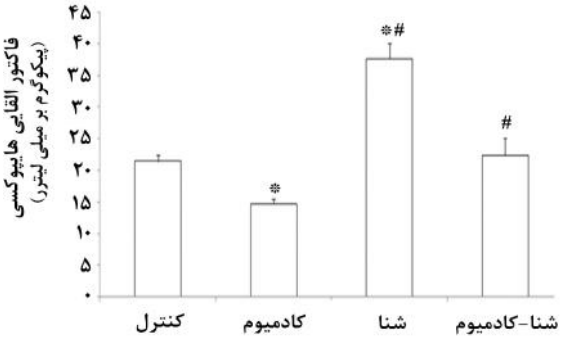


نمودار ۲- میانگین و انحراف معیار وزن کبد موش‌های باردار دو روز پس از زایمان

****: نشانه معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۴)***

 # در مقایسه با گروه کادمیوم (p<۰/۰۱)

یافته‌های پژوهش در نمودار ۳ نشان می‌دهد، سطوح HIF-1alpha در گروه کادمیوم نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافت(p<۰/۰۰۱) اما در موش‌های باردار که علاوه بر کادمیوم به شنای استقامتی زیر بیشینه نیز می‌پرداختند سطوح HIF-1alpha کبد در مقایسه با گروه کادمیوم به طور معنی‌داری افزایش یافت (p<۰/۰۰۱). علاوه‌براین، نتایج پژوهش افزایش معنی‌دار میزان سطوح فاکتور القای هایپوکسی در گروه تمرین شنا نسبت به گروه کنترل و کادمیوم را نشان داد (p<۰/۰۰۱).



نمودار ۱- میانگین و انحراف معیار فاکتور القایی هیپوکسی کبد موش‌های باردار دو روز پس از زایمان

****: نشانه معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۰۱)***

 # در مقایسه با گروه کادمیوم (p<۰/۰۰۱)

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.11.5.9]

بحث

کادمیوم، تغییرات وزنی و وزن کبد: هدف از پژوهش حاضر کنکاش پیرامون تأثیر یک دوره برنامه تمرین استقامتی شنای زیر بیشینه بر سطوح فاکتورالقایی هایپوکسی بافت‌های کبد موش‌های باردار بود که در معرض آلاینده محیطی کادمیوم قرار گرفته بودند. داده‌های حاصل از پژوهش حاضر نشانگر کاهش وزن گروه کادمیوم نسبت به گروه کنترل بود. در تحقیقی که توسط Chetty و همکاران بر روی موش‌های تغذیه شده با مقادیر مختلف کادمیوم همراه با رژیم غذایی کنترل شده همراه با آهن و فاقد آهن به مدت ۸ هفته صورت گرفت، گروه‌های کادمیوم با آهن و فاقد آهن به وضوح کاهش وزن بدن را نشان دادند [۱۷]. در پژوهشی که توسط Gaurav و همکاران صورت گرفت موش‌های قرار گرفته در معرض مسمومیت کادمیوم کلراید کاهش وزن قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با موش‌های کنترل نشان دادند [۱۸]. همچنین، Henson و همکارش و نیز Jacquillet و همکاران، کاهش وزن هنگام تولد و تولد نارس و ناهنجاری‌های مادرزادی را با مسمومیت در طول بارداری انسان مرتبط دانسته‌اند [۲۰-۱۹]. Pillet و همکاران که نوزادان موش‌های نژاد سپراگو- داولی را در معرض دوزهای وابسته به محیط کادمیوم در شیر مادران قرار داده بودند، کاهش وزن ناشی از مسمومیت کادمیوم را تنها در نوزادان ماده مشاهده کردند [۲۱]. به علاوه Kippler و همکاران شواهدی را مبتنی بر تفاوت جنسیتی در ارتباط با مسمومیت کادمیومی مادران و اندازه تولد نوزادان به دست آوردند که فقط در دختران مشاهده شد [۲۲]. در پژوهش حاضر وزن مادران گروه کادمیوم- شنا نسبت به گروه کنترل کمتر بود که شاید بتوان این کاهش را با احتمال تشدید تأثیرات پاتولوژیک توجیه نمود [۲۳، ۱۸-۱۷]. همچنین، کاهش وزن مادران گروه شنا نسبت به گروه کنترل به نظر می‌رسد ناشی از تأثیر فیزیولوژیک و متابولیک تمرینات ورزشی باشد که برخی پژوهشگران پیش‌تر گزارش کرده‌اند [۲۳].

نتایج حاصل از داده‌های پژوهش حاضرکاهش وزن کبد گروه کادمیوم نسبت به گروه کنترل و شنا را نیز مورد تأیید قرار داد. برخی پژوهشگران در همین راستا هر چند تغییر روشنی در وزن تیموس، کلیه، قلب، مغز و بیضه‌ها مشاهده نکردند، اما کاهش وزن کبد در صورت تغذیه با مقادیر بالای کادمیوم را مورد تأیید قرار دادند [۱۷]. در پژوهشی که Koyu و همکاران به بررسی تأثیر مسمومیت کادمیوم بر روی بافت کبد پرداختند، افزایش سطوح مالون‌دی‌آلدئید، سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز را در موش‌های در معرض مسمومیت آب آشامیدنی کادمیوم نسبت به موش‌های گروه کنترل مشاهده کردند. به نظر می‌رسد آسیب بافت کبدی ناشی از کادمیوم بر سازوکارهای اکسیداتیو تأثیرگذار است [۲۴].

کادمیوم، شنا و فاکتور القایی هایپوکسی: با توجه به نتایج به دست آمده، سطوح HIF-1alpha کبد مادران گروه کادمیوم در مقایسه با گروه پایه و کنترل، کاهش معنی‌داری داشت. کلرید کادمیوم می‌تواند از طریق استرس اکسایشی و تولید Reactive Oxygen Species، فعالیت HIF-1alpha را افزایش دهد [۲۵]. از طرفی کادمیوم با تأثیر جدی بر اریتروپوئیز باعث کاهش سطوح HIF-1alpha می‌گردد. کادمیوم با ممانعت از بیان ژن اریتروپوئیتین موجب بدتر شدن آن می‌گردد. با توجه به وابستگی القای هایپوکسیک اریتروپوئیتین به فاکتور القایی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.11.5.9]

هایپوکسی احتمالاً کادمیوم فعالیت هایپوکسیک HIF-1 را متوقف می‌کند [۷]. Maxwell و همکاران در تحقیقی بیان کردند که کادمیوم موجب تخریب وابسته به پروتئازوم پروتئین HIF-1 و کاهش فعالیت آن و نیز کاهش بیان ژن‌های القایی هایپوکسی در شرایط هایپوکسیک می‌شود [۲۶]. علاوه بر این Kundu و همکاران گزارش کردند که کادمیوم باعث القای مرگ در سلول‌های ایمنی موش‌های سفید سوئیسی می‌شود و در مطالعه‌ای نشان دادند که کادمیوم به جای القای مرگ سلولی در غلظت پایین باعث ازدیاد تکثیر سلول‌ها در ریه موش‌ها می‌شود و این تکثیر التهاب شدید را القا می‌کند [۲۷]. با توجه به این شاید میزان مسمومیت ناشی از کادمیوم با ایجاد التهاب بافتی در میزان فعالیت HIF-1alpha تأثیرگذار باشد. Han و همکاران، با بررسی سرم کبد و کلیه خوک‌های در حال نمو نشان دادند که کادمیوم می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را در صورت افزایش مسمومیت کاهش دهد [۲۸].

نتایج حاصل از این پژوهش نشان‌دهنده اثرات حفاظتی ورزش استقامتی شنا در مقابل آثار کاهشی مسمومیت کادمیوم بر سطوح HIF-1alpha در کبد می‌باشد. Schaible و همکاران در مطالعه خود از افزایش سطوح HIF-1alpha در اثر تمرینات ورزشی حمایت کرده‌اند [۲۹]. همچنین، در مطالعه‌ای که توسط Mirdar و همکاران بر روی بافت ریه نوزادان صورت گرفت افزایش سطوح فاکتور القایی‌هایپوکسی در اثر تمرین استقامتی شنای مادران باردار مشاهده گردید [۹]. درحالی که عدم تأثیر ۶ هفته تمرین دایره‌ای هوازی بر HIF-1alpha mRNa استراحتی و عدم حمایت از پیشنهاد افزایش ناشی از تمرین سطوح پایه HIF در برخی از مطالعات مشاهده شد [۳۰]. علاوه بر این، برخی پژوهش‌ها تثبیت یا کاهش HIF-1alpha در اثر تمرینات ورزشی را گزارش کرده‌اند [۳۱]. Tang و همکاران با انجام آزمایشی بر روی موش‌ها پیشنهاد کردند که هایپوکسی درون سلولی در مدت انجام ورزش در شرایط نورموکسی می‌تواند باعث افزایش القای HIF-alpha و متعاقب آن رونویسی VEGF شود [۳۲]. پاسخ‌های التهابی، القای بیان سیتوکین‌های التهابی و پاسخ به رادیکال‌های آزاد از تأثیرات تمرینات ورزشی مرتبط با بیان HIF-1alpha می‌باشند [۳۳]. هرچند هایپوکسی شدید موجب مرگ سلولی و کاهش سطوح اکسیژن موجب اختلال در عملکرد دستگاه‌های وابسته به اکسیژن می‌گردد [۳۴]. هایپوکسی موضعی ایجاد شده ناشی از تمرینات استقامتی از محرک‌های اولیه برای سازگاری‌هایی چون افزایش چگالی مویرگی و ظرفیت اکسیداتیو محسوب می‌شود [۳۰]. مطالعه Guzy و همکاران نشان‌دهنده افزایش بیان ROS [۳۵] و پژوهش Agani و همکاران مؤید کاهش تولید آن بود [۳۶]. از طرفی نتایج متفاوتی از تأثیر ROS بر کاهش و افزایش سطوح HIF-1alpha در مطالعات Vincent و همکاران و Morillas-Ruiz و همکاران مشاهده شده است [۳۸-۳۷]. مطالعات برخی پژوهشگران حاکی از افزایش فعالیت HIF-1alpha و ساز و کارهای وابسته به آن حتی بعد از یک جلسه فعالیت استقامتی است [۳۹]. به علاوه، یک دوره تمرین شنا همزمان با دریافت کادمیوم موجب افزایش معنی‌دار سطوح HIF-1alpha کبد مادران نسبت به گروه کادمیوم به تنهایی شد که این امر نشان‌دهنده جبران کاهش ناشی از کادمیوم HIF-1alpha کبد مادران تا سطوح پایه، در طی دوره سه هفته‌ای تمرین شنا می‌باشد. اکسیژن مصرفی و تولید رادیکال‌های آزاد داخل سلولی در

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.11.5.9]

عضلات اسکلتی با تمرین‌های سخت و حرفه‌ای افزایش می‌یابد [۴۰]. در صورت فراتر رفتن تولید رادیکال‌های آزاد از توان مقابله سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن فشار اکسایشی ایجاد می‌گردد. آسیب‌های اکسایشی به لیپیدها منجر به تولید مالون‌دی‌آلدئید به عنوان شاخص آسیب به چربی می‌گردد. در نتیجه تمرینات ورزشی شدید می‌تواند زیان‌بار باشد [۴۱].

نتیجه‌گیری

با توجه به کاهش سطوح HIF-1alpha کبد گروه کادمیوم در مقایسه با گروه کنترل و نیز اثر حفاظتی تمرین استقامتی شنا که موجب افزایش معنی‌دار سطوح HIF-1alpha کبد مادران نسبت به گروه کادمیوم به تنهایی شد، به نظر می‌رسد شنای استقامتی زیربیشینه می‌تواند سازوکار حفاظتی و حمایتی مناسبی برای سیستم دفاعی بدن در مقابل مسمومیت کادمیوم باشد و آثار سودمندی برای سلامت مادر و جنین به همراه داشته باشد.

تشکر و قدردانی:

References

[1] Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000; 46(12): 2027-49.

[2] Mattison DR, Blann E, Malek A. Physiological alterations during pregnancy: Impact on toxicokinetics. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 16(2): 215-8.

[3] Savadkoohi F. Hosseini Tabatabayi M. Shahabinezhad S. Prevalence of fatty liver in ultrasonography of people with no history of liver disease and its relation to blood cholesterol and triglycerides. *Tabibe Shargh* 2003; 5(3)9-15. [Farsi]

[4] Scott James R, Gibbs Ronald S, Karlan Beth Y, Haney Arthur F. Danforth‘s obstetrics and gynecology 9 th ed. Lippipcoot Williams & wilkins. 2003; 120-1.

[5] Clapp JF. The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and feto-placental growth. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:S80-S5.

[6] Artal R, O'Toole M. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *Br J Sports Med* 2003; 37(1): 6-12.

[7] Mouro C, Horton A, Thorp J, Herring A, Evenson K, Matuszewski J. Fetal growth velocity and the effect of maternal physical activity. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(6): S225-S.

[8] Gunningham F, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Tauth J, Wenstrom K. Williams obstetrics. New York: McGraw-Hill. 2001; 1: pp: 567-619.

[9] Mirdar Sh, Arab A, Hedayati M, Hajizade A. The Effect of Pregnant Rat Swimming on Hypoxia-inducible Factor

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.11.5.9]

1 alpha Levels of Neonatal Lung. *Tehran Univ Med J* 2012; 12: 754-60.

[10] Weidemann A, Johnson R. Biology of HIF-1α. *Cell Death Differentiation*. 2008; 15(4): 621-7

[11] Lee YM, Jeong CH, Koo SY, Son MJ, Song HS, Bae SK, et al. Determination of hypoxic region by hypoxia marker in developing mouse embryos in vivo: a possible signal for vessel development. *Dev Dyn* 2001; 220(2): 175-86.

[12] Moore L, Shriver M, Bemis L, Hickler B, Wilson M, Brutsaert T, et al. Maternal adaptation to high-altitude pregnancy: an experiment of nature-a review. *Placenta* 2004; 25: S60-S71

[13] Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med* 2001; 7(8): 345-50.

[14] Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219(4587): 983-5.

[15] Chun YS, Choi E, Kim GT, Choi H, Kim CH, Lee MJ, et al. Cadmium blocks hypoxia inducible factor (HIF) 1 mediated response to hypoxia by stimulating the proteasome dependent degradation of HIF 1α. *Euro J Biochem* 2001; 267(13): 4198-204.

[16] Lau JC, Joseph MG, Cherian MG. Role of placental metallothionein in maternal to fetal transfer of cadmium in genetically altered mice. *Toxicology* 1998; 127(1): 167-78.

[17] Chetty K, Drummond L, Desaiah D. Effect of cadmium on atpase activities in rats fed on iron deficient and sufficient diets. *J Environ Sci Health B* 1980; 15(4): 379-93.

[18] Gaurav D, Preet S, Dua K. Chronic cadmium toxicity in rats: Treatment with combined administration of vitamins, amino acids, antioxidants and essential metals. *J Food Drug Anal* 2010; 18(6): 467-70.

[19] Henson MC, Chedrese PJ. Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction. *Exp Biol Med* 2004; 229(5): 383-92.

[20] Jacquillet G, Barbier O, Rubera I, Tauc M, Borderie A, Namorado M, et al. Cadmium causes delayed effects on renal function in the offspring of cadmium-contaminated pregnant female rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(5): F1450-F60.

[21] Pillet S, Rooney AA, Bouquegneau J-M, Cyr DG, Fournier M. Sex-specific effects of neonatal exposures to low levels of cadmium through maternal milk on development and immune functions of juvenile and adult rats. *Toxicology* 2005; 209(3): 289-301.

[22] Kippler M, Tofail F, Gardner R, Rahman A, Hamadani JD, Bottai M, et al. Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012; 120(2): 284

[23] Polley B, Wing R, Sims C. Randomized controlled trial to prevent excessive weight gain in pregnant women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(11): 1494-502.

[24]Koyu A, Gokcimen A,Ozguner F,Bayram DB and Kocak A. Evalution of the effects of Cadmium on rat Liver. *Mol Cell Biochem* 2006; 284(1-2): 81-85.

[25] Rana SVS. Metals and apoptosis: recent developments. *J Trace Elem Med Biol* 2008; 22(4): 262-84.

[26] Maxwell PH, Wiesener MS, Chang G-W, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.11.5.9]

oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399(6733): 271-5.

[27] Kundu S, Sengupta S, Chatterjee S, Mitra S, Bhattacharyya A. Cadmium induces lung inflammation independent of lung cell proliferation: a molecular approach. *J Inflamm* 2009; 6(1):19.

[28] Han X-Y, Xu Z-R, Wang Y-Z, Huang Q-C. Effect of cadmium on lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in growing pigs. *Biol Trace Elem Res* 2006; 110(3): 251-63.

[29] Schaible E, Boehringer A,Callau D, Nie AM and SP. Exercise and Menstrual Cycle Dependent Expression of a Truncated Alternative Splice Variant of HIF-1alpha in Leukocytes. *Exerc Immunol Rev* 2009; 15: 145-56.

[30] Rundqvist, Helene. "Skeletal muscle Hif-1 and exercise." PhD Thesis, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. 2008.

[31]Vogt M, Puntschart A, Geiser J, Zuleger C, Billeter R and Hoppeler H. Molecular Adaptation in Human Skeletal Muscle to Endurance Training under Simulated Hypoxic Conditions. *J Appl Physiol* 2001; 91(1): 173-182.

[32] 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(1): 71-80.

[33] Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *J Appl Physiol* 2010; 108(2): 343-8.

[34] Daston GP, Grabowski CT. Toxic effects of cadmium on the developing rat lung. I. Altered pulmonary surfactant and the induction of respiratory distress syndrom. *J Toxicol Environ Health* 1979; 5(6): 973-83.

[35] Guzy RD, Hoyos B, Robin E, Chen H, Liu L, Mansfield KD, et al. Mitochondrial complex III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing. *Cell Metab* 2005; 1(6): 401-8.

[36] Agani F, Pichiule P, Chavez J, LaManna J. The role of mitochondria in the regulation of hypoxia-inducible factor 1 expression during hypoxia. *J Biol Chem* 2000; 275(46): 35863.

[37] Vincent HK, Bourguignon CM, Vincent KR, Weltman AL, Bryant M, Taylor AG. Antioxidant Supplementation Lowers Exercise Induced Oxidative Stress in Young Overweight Adults. *Obesity* 2012; 14(12): 2224-35.

[38] Morillas-Ruiz J, Zafrilla P, Almar M, Cuevas M, Lopez F, Abellan P, et al. The effects of an antioxidant-supplemented beverage on exercise-induced oxidative stress: results from a placebo-controlled double-blind study in cyclists. *Euro J Appl Physiol* 2005; 95(5): 543-9.

[39] Bentley JK, Hershenson MB. Airway smooth muscle growth in asthma: proliferation, hypertrophy, and migration. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 1; 5(1): 89-96.

[40] Bloomer RJ, Goldfarb AH, McKenzie MJ. Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(6):1098-105.

[41] Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, Forster I, Pawlinski R, Mackman N, et al. HIF-1alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell* 2003; 112(5): 645-57.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.11.5.9]

The Effect of Endurance Swimming Exercise on HIF-1 Levels in Livers of Pregnant Rats Exposed to Cadmium Toxicity

Sh.Mirdar[1], S. Memarian[2], M. Hedayati[3], A. Hajizade[4]

Received: 29/09/2012 Sent for Revision: 28/01/2013 Received Revised Manuscript: 07/04/2013 Accepted: 13/04/2013

Background and Objective: The physiological changes in liver function in pregnancy are commonly transient and are rarely permanent. HIFs are important to treatment of injuries,inflammation and response to hypoxia. However exercise in pregnancy and some of environmental toxicities can influence HIF levels.The goal of this study was identification of endurance swimming by identifying HIF-1 proteins in *pregnant rat liver* exposure to cadmium.

Materials and Methods: In this experimental study, 32 pregnant wistar rats were randomly assigned to four treatment groups(n=8):control, exercise, cadmium and cadmium-exercise. Experimental group were exposed to intervention programs of of swimming and cadmium for 3 weeks.Training protocol included 60 minutes swimming (1h/day,5days/week) during pregnancy. The pregnant rats received 400 ppm cadmium as cadmium choloride in drinking water. Statistical analysis data was obtained by one-way analysis of vaiance and Scheffe method.

Results: There analysis of results showed, maternal weight and maternal liver weight of cadmium group were lower compared with control group. HIF-1alpha levels significantly increased in exercise group and cadmium-exercise group compared with cadmium group ($p<0.001$). In contrast serum HIF-1alpha levels in cadmium group significantly ($p<0.001$) decreased compared with control group,butsignificantly ($p<0.001$).

Conclusion: In conclusion, the findings data suggest that regular swimming exercise at submaximal intensity compensates of cadmium reducing effects of liver HIF-1alpha in pregnants rat.

Key words: Swimming, Hypoxia inducible factor 1 alpha, Pregnancy, Cadmium

Funding: This research was funded by personal contribution.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of University of Mazandaran, approved the study.

How to cite this article: Mirdar Sh, Memarian S, Hedayati M, Hajizade A. The Effect of Endurance Swimming Exercise on Hif-1 Levels in Livers of Pregnant Rats Exposed to Cadmium Toxicity. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2014; 12(11): 919-28. [Farsi]

1- Associate Prof., Dept. of Exercise Physiology, Faculty of Physical Educational and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
(Corresponding Author) Tel: (0112) 5244705, Fax: (0112) 5342202, E-mail: shadmehr.mirdar@gmail.com
2- M.A. in Exercise Physiology, Mazandaran Science and Research Branch, Islamic Azad University, Mazandaran, Iran
3- Research Institute for Endocrine Sciences, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran Babolsar, Iran

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.11.5.9]