

بررسی اثر یک دوره برنامه تمرینی شنا بر سطوح فاکتور القایی هایپوکسی ($HIF-1\alpha$) ریه نوزادان موش های مادر در معرض مسمومیت با کادمیوم

شادمهر میردار^{۱*}، آنا عرب^۲، مهدی هدایتی^۳، اکبر حاجی زاده^۴

چکیده

زمینه و هدف: کادمیوم یکی از مهم ترین آلاینده های زیستی است که مصرف آن در دوران بارداری موجب بیماری و ناهنجاری های بسیاری در مادر و نوزاد می شود. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرینات منظم شنا و مصرف خوراکی کادمیوم در دوران بارداری بر سطوح فاکتور القایی هایپوکسی ($HIF-1\alpha$) ریه نوزادان موش انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی تعداد ۳۲ سر موش ماده نژاد ویستار با وزن تقریبی 200 ± 20 g، پس از ۲ هفته آشنایی با محیط جدید و باردار شدن به ۴ گروه ۸ تایی، شامل: ۱- کادمیوم؛ ۲- شنا؛ ۳- شنا - کادمیوم؛ ۴- گروه کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرینی شنا از روز اول بارداری شروع و یکبار در روز (۵ روز در هفته) تا روز زایمان ادامه داشت. دوز کادمیوم دریافتی 400 mg/l محلول در آب آشامیدنی بود. غلظت $HIF-1\alpha$ ریه با استفاده از روش آنزیم لینک ایمنواسی (ELISA) تعیین شد. داده ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و هالم-سیداک در سطح معنی داری $p < 0/05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: میانگین وزن نوزادان گروه کادمیوم حاکی از کاهش معنی دار ($p < 0/001$) آن در مقایسه با گروه کنترل بود. همچنین سطوح $HIF-1\alpha$ ریه نوزادان در گروه تمرین شنا به طور معنی داری ($p < 0/001$) افزایش نشان داد و در گروه کادمیوم نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری داشت ($p < 0/001$).

نتیجه گیری: نتایج حاکی از تأثیر تمرینات شنا بر افزایش سطوح $HIF-1\alpha$ ریه نوزادان مادرانی بود که در دوران بارداری به طور منظم شنا می کردند، لذا به نظر می رسد تمرین ورزشی شنا زیربیشینه با جبران کاهش $HIF-1\alpha$ ناشی از کادمیوم می تواند تأثیرات منفی آن را در ریه جنین تعدیل کند.

کلید واژه ها: کادمیوم؛ شنا؛ فاکتور القایی هایپوکسی.

^۱دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

^۲کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

^۳استادیار بیوشیمی، پژوهشگاه غد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۴استادیار فیزیولوژی جانوری، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

شادمهر میردار، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
shadmehr.mirdar@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۷/۹

تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۲/۸

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Mirdar Sh, Arab A, Hedayati M, Hajizadeh A. Evaluation of the Effect of a Swimming Training Program on Levels of Lung Hypoxia Inducible Factor-1 α ($HIF-1\alpha$) in Pups of Mother Rats Exposed to Cadmium. Qom Univ Med Sci J 2013;7(3):11-20. [Full Text in Persian]

مقدمه

یافته‌های همه‌گیرشناسی نشان می‌دهد ارتباط مشخصی بین فعالیت‌های جسمانی شدید با محدودیت رشد جنین در رحم مادر وجود دارد، که خود باعث کاهش طول مدت بارداری و تولد نوزادان با وزن پایین می‌شود. از طرفی، نشان داده شده است این امر در مورد فعالیت‌هایی که جنبه تفریحی دارند، صدق نمی‌کند (۱۰). رشد ریه در جنین بستگی زیادی به مصرف اکسیژن در زمان افزایش نیازهای متابولیک دارد. برخی پژوهشگران معتقدند هایپوکسی ناشی از ارتفاع در دوران بارداری ممکن است باعث ناهنجاری‌های مادرزادی شود (۱۱). همچنین بارداری بر تمامی عوامل مؤثر تحویل اکسیژن در مسیر گردش جفتی رحمی تأثیرگذار است (۱۲). همچنین بروز شرایط هیپوکسی به عوامل مختلفی وابسته است، که می‌تواند به‌عنوان یک محرک محیطی موضعی، سیگنال‌های لازم را برای تحریک تشکیل عروق خونی موجب شود (۱۳). از این رو به‌نظر می‌رسد HIF-1 یک تنظیم‌کننده رونویسی کلیدی برای تنظیم هایپوکسیک رشد عروق جنینی است (۱۴). Lundby و همکاران (سال ۲۰۰۶) نشان دادند بیان HIF-1 α با انجام یک وهله فعالیت استقامتی افزایش می‌یابد. بنابراین، ممکن است به‌عنوان یک فاکتور مهم در گیر در پاسخ‌های سازگاری به تمرینات استقامتی به شمار آید (۱۵). لذا با توجه به تأثیر آلودگی بر کاهش میزان اکسیژن که می‌تواند میزان HIF-1 α را تحت تأثیر قرار دهد و نیز حساسیت آلودگی‌های ناشی از کادمیوم در طی دوران بارداری که سلامت جنین و نوزاد را در معرض تهدید قرار می‌دهد، همچنین واکنش شاخص HIF-1 α به فعالیت‌های ورزشی، این پژوهش با هدف بررسی تأثیر مصرف کادمیوم محلول در آب آشامیدنی و یک دوره برنامه تمرین استقامتی شنا بر ریه نوزادان موش‌های مادر صورت گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۳۲ سر موش ماده نژاد ویستار با وزن تقریبی 20 ± 20 g استفاده شد. حیوانات در اتاق مخصوص با درجه حرارت $23 \pm 2^\circ\text{C}$ و در شرایط روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و دسترسی به آب و غذای کافی داشتند. پس از یک‌هفته انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و یک‌هفته آشنایی با تمرین شنا، یک موش نر با ۲ موش

با توجه به رشد جمعیت و پیشرفت فن‌آوری و در پی آن شیوع آلاینده‌های محیط زیست، سلامت افراد جامعه بیش از پیش مورد تهدید قرار گرفته است. میلیون‌ها نفر در دنیا در معرض سطوح بالای فلزات سنگین موجود در آب آشامیدنی قرار دارند. مطالعات نشان می‌دهد این فلزات سنگین قادر به تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) در بدن انسان بوده و می‌توانند به سلامت انسان آسیب‌های جدی وارد کنند (۱). همچنین کادمیوم به‌عنوان یکی از شایع‌ترین آلاینده‌های موجود می‌تواند باعث مسمومیت‌های حاد (از طریق استنشاق) و مزمن (در صورت مصرف خوراکی درازمدت) در انسان شود (۲). انباشتگی کادمیوم در کلیه و اندام‌های جنسی؛ نارسایی‌های کلیوی و نکروز بیضه‌ای را به همراه دارد (۳، ۴). شدیدترین شکل سمی بودن مزمن کادمیوم از طریق مصرف درازمدت خوراکی در بیماری ایتای ایتای (Itai Itai) خود را نشان می‌دهد که با کوچکترین حرکت اعضای بدن موجب شکستگی استخوان می‌شود (۵). از سوی دیگر، دود سیگار و مصرف مواد غذایی حاوی کادمیوم در دوران بارداری و امکان انتقال اثرات آن به جنین، از مهم‌ترین نگرانی‌هایی است که زنان باردار را تهدید می‌کند (۶).

از جمله پروتئین‌های کلیدی در واکنش به کاهش اکسیژن، فاکتور القایی هایپوکسی (Hypoxia-inducible Factor-1, HIF-1) می‌باشد که در سال ۱۹۹۲ توسط Wang و Semenza کشف شد (۷). HIF-1 یک فاکتور رونویسی است که تقریباً در همه انواع سلولی وجود دارد و به‌وسیله میزان اکسیژن، تنظیم و موجب بیان صدها ژن می‌شود. HIF-1 به شکل Heterodimer بوده و از زیرواحدهای α و β تشکیل شده است. HIF-1 β به‌صورت یک بخش ساختاری در همه‌جا یافت می‌شود، درحالی‌که HIF-1 α در شرایط نورموکسیک در مقادیر خیلی کم وجود دارد (۸). همچنین HIF-1 α از طریق اتصال به عناصر تنظیمی ژن‌های هدف فعال می‌شود. برای انجام این عمل، HIF-1 α ابتدا باید به HIF-1 β متصل شود، که این فعل و انفعالات به‌وسیله سطوح اکسیژن قابل کنترل است (۹). وقتی میزان اکسیژن زیاد است، مقدار ناچیزی HIF-1 α وجود دارد که با فرمان پروتئین VHL (Von Hippel-Lindau) از بین رفته و نمی‌تواند به HIF-1 β متصل شود (۸).

ریه بلافاصله توزین شده و در میکروتیوپ‌های ویژه در مایع نیتروژن قرار گرفت، سپس تا زمان هموژنیزه شدن در یخچال ۸۰^o- نگهداری شد. غلظت HIF-1 α ریه با استفاده از کیت ویژه (ساخت کشور چین) به روش آنزیم لینک ایمنواسی (ELISA) تعیین گردید.

یافته‌ها با استفاده از آزمون‌های شاپیرو- ویلک از آنالیز واریانس یک‌طرفه و هالم سیداک، برای مقایسه بین گروه‌های مختلف تجزیه و تحلیل شدند، و تمامی محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماري Sigma plot نسخه ۱۱ انجام شد، سطح معنی‌داری آزمون‌ها $p \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

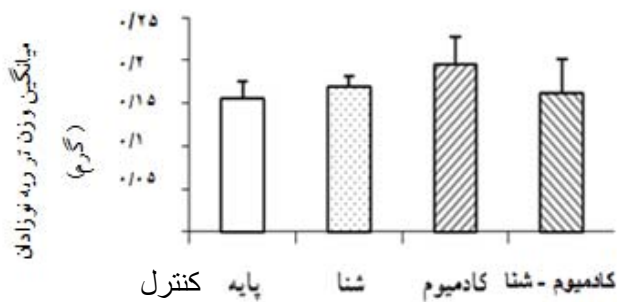
بین میانگین وزن تولد نوزادان گروه‌های شنا ($7/29 \pm 0/59g$) و کادمیوم ($6/21 \pm 0/38g$)، تفاوت معنی‌داری ($p < 0/001$) مشاهده شد. به عبارت دیگر، میانگین وزن تولد نوزادان گروه شنا نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار $17/4$ درصدی نسبت به گروه کادمیوم بود. به علاوه، میانگین وزن تولد نوزادان گروه کادمیوم در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌دار $9/7$ درصدی را نشان داد ($p < 0/008$). اما از طرفی، با وجود افزایش $5/9$ درصدی میانگین وزن تولد نوزادان در گروه شنا در مقایسه با گروه پایه (کنترل)، این تفاوت معنی‌دار نبود ($p < 0/09$). همچنین بررسی میانگین وزن تولد نوزادان در گروه شنا - کادمیوم در مقایسه با گروه مادرانی که تنها از کادمیوم خوراکی استفاده کرده بودند، حاکی از تفاوت معنی‌داری در سطح ($p < 0/009$) بود (نمودار شماره ۱).

علاوه بر وزن تولد نوزادان گروه‌های مختلف پژوهش، وزن ریه نوزادان نیز پس از ۲ روز از تولد آنها اندازه‌گیری شد. نتایج، تفاوت معنی‌داری را بین هیچ‌یک از گروه‌ها نشان نداد. اگرچه وزن ریه نوزادان در گروه کادمیوم ($0/19 \pm 0/03g$)، نشان‌دهنده افزایش $26/6$ و $11/76$ درصدی نسبت به گروه‌های پایه ($0/15 \pm 0/01g$) و شنا ($0/17 \pm 0/01g$) بود. همچنین وزن ریه نوزادان گروه کادمیوم نسبت به گروه شنا - کادمیوم ($0/16 \pm 0/04g$)، افزایش $18/75$ درصدی را نشان داد (نمودار شماره ۲).

ماده در قفس برای جفت‌گیری قرار داده شدند. ۲۴ ساعت پس از آن با بررسی توده واژینال، اولین روز بارداری مشخص شد و آزمودنی‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

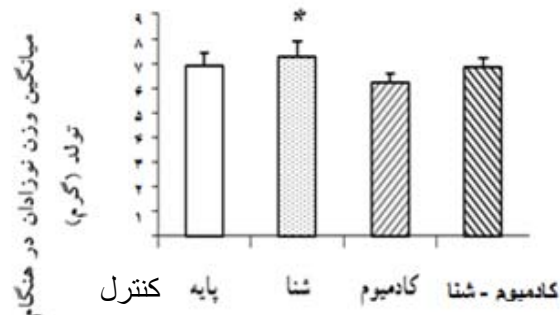
- ۱- گروهی که کلراید کادمیوم $400mg/l$ (۱۶) را به‌صورت محلول در آب آشامیدنی خود دریافت می‌کردند.
- ۲- گروه تمرینی که ۵ روز در هفته روزانه به مدت ۶۰ دقیقه شنا می‌کردند (۱۷).
- ۳- گروهی که علاوه بر تمرین شنا، آب آشامیدنی شامل کلراید کادمیوم را نیز دریافت می‌کردند.
- ۴- گروه پایه شامل موش‌های بارداری که تحت شرایط طبیعی قرار داشتند.

وزن موش‌های باردار ۲ بار در هفته اندازه‌گیری می‌شد، و پس از زایمان نیز تعداد و وزن نوزادان ثبت گردید. قبل از اجرای مرحله اصلی پژوهش، مطالعه مقدماتی برای اجرای پژوهش انجام شد، سپس با تنظیم برنامه تمرینی و اصلاحات لازم، برنامه نهایی به اجرا درآمد. قبل از اجرای برنامه تمرینی، به‌منظور آشنایی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی، موش‌ها در طی ۲ هفته در داخل استخر آب قرار گرفتند. مدت زمان تمرین در آب، روز اول ۱۰ دقیقه بود که این مدت در پایان هفته دوم به ۶۰ دقیقه رسید. این زمان ۶۰ دقیقه برای گروه‌های تمرینی تا پایان هفته سوم بارداری حفظ شد. آزمودنی‌ها در گروه‌های تمرینی یک‌بار در روز (۵ روز در هفته) تا روز زایمان در یک مخزن آب به ابعاد $100 \times 50 \times 50cm$ با درجه حرارت $30-35^{\circ}C$ شنا کردند. اضافه بار تمرینی از طریق تنظیم قدرت و سرعت آب هنگام شنا انجام شد (۱۸). برای این منظور قدرت و سرعت آب به‌طور هفتگی از ۷ لیتر به ۱۲ لیتر در دقیقه افزایش یافت. تمامی مراحل تمرین و اجرای پژوهش مطابق با دستورالعمل مؤسسه سلامت و تغذیه در مورد مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران انجام شد. پس از تولد نوزادان بلافاصله وزن آنها ثبت گردید. برای انجام نمونه‌گیری از هر مادر، یک نوزاد ۲ روزه به‌طور تصادفی انتخاب و بدون بیهوشی و با قیچی سر بریده شد. سپس نمونه‌گیری بافتی از ریه نوزادان به سرعت انجام گرفت.



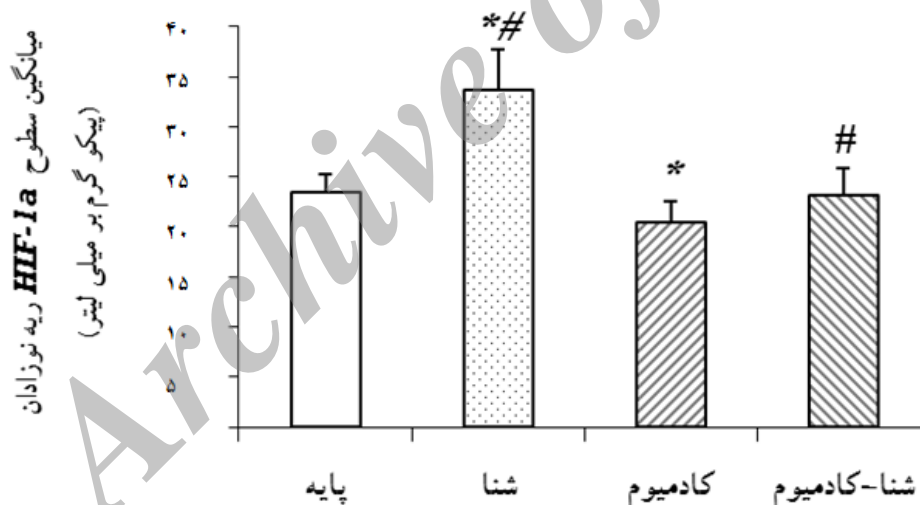
نمودار شماره ۲: میانگین و انحراف معیار وزن ریه نوزادان ۲ روزه

تمرین همراه با کادمیوم در سطح ($p < 0.001$)، تفاوت معنی‌داری نشان داد. در عین حال سطوح پروتئین HIF-1α ریه نوزادان در گروه شنا - کادمیوم ($23/14 \pm 2/7 \text{ pg/ml}$)، بیانگر کاهش غیرمعنی‌دار ۱/۲ درصدی و افزایش غیرمعنی‌دار ۱۳/۳۲ درصدی به ترتیب نسبت به گروه‌های پایه ($p < 0.83$) و کادمیوم ($p < 0.06$) بود. همچنین سطوح پروتئین HIF-1α ریه نوزادان در گروه شنا، نشان‌دهنده افزایش ۶۴/۵۹ درصدی نسبت به گروه کادمیوم را نشان داد (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۱: میانگین و انحراف معیار وزن تولد نوزادان ۲ روزه

یافته‌های پژوهش در مورد سطوح HIF-1α ریه نوزادان، نشان‌دهنده افزایش آن با میزان سطح معنی‌داری ($p < 0.001$) و کاهش معنی‌داری آن در سطح ($p < 0.04$) به ترتیب در گروه‌های شنا ($33/61 \pm 4/04 \text{ pg/ml}$) و کادمیوم ($20/42 \pm 2/05 \text{ pg/ml}$) به میزان ۴۳/۴ و ۱۴/۸٪ در مقایسه با گروه کنترل ($23/44 \pm 1/8 \text{ pg/ml}$) بود. علاوه بر این، فاکتور القایی هیپوکسی ریه نوزادان در گروه شنا استقامتی زیربیشینه در مقایسه با گروه کادمیوم خوراکی در سطح ($p < 0.001$) و در مقایسه با گروه



نمودار شماره ۳: میانگین و انحراف معیار سطوح پروتئین HIF-1α ریه نوزادان گروه‌های مختلف پژوهش ۲ روز پس از تولد * نشانه معنی‌داری نسبت به گروه کنترل # نشانه معنی‌داری نسبت به گروه کادمیوم بود.

این پژوهشگران با بررسی تأثیر تمرین ورزشی در طی دوران بارداری (۲۰ دقیقه تمرین بر روی نوارگردان در روز با سرعت ۱۵/۵ متر بر دقیقه) بر وزن نوزادان، کاهشی در وزن نوزادان مادران تمرین کرده، مشاهده نکردند (۱۹). علاوه بر این، مطالعات Treadway و Lederman نیز نشان داد ۲-۱/۵ ساعت تمرین شنای منظم روزانه مادران باردار، تأثیر معنی‌داری در وزن نوزادان

بحث

با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر، وزن نوزادان در گروه شنا، نشان‌دهنده افزایش ۵/۹ درصدی نسبت به گروه کنترل بوده است، که این افزایش معنی‌دار نیست. این نتیجه که حاکی از عدم تفاوت معنی‌دار در وزن نوزادان گروه شنا می‌باشد با نتایج مطالعه COBRIN و همکاران همخوانی دارد (۱۹).

در رابطه با اثر فعالیت ورزشی بر میزان HIF-1 α ، تحقیقات اندکی وجود دارد و بیشتر مطالعات انجام شده به‌طور جانبی به این فاکتور پرداخته‌اند. Rundqvist (سال ۲۰۰۸)، تعداد اندک تحقیقات پیرامون میزان فعالیت HIF-1 α پس از یک دوره فعالیت ورزشی درازمدت را در نتیجه تنظیم گذرا و موقت پروتئین ذکر کرد و اظهار داشت به‌همین دلیل بیان ژن هدف و سطوح HIF-mRNA 1 α اغلب به‌عنوان نشانه فعالیت HIF-1 α مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۷). Vogt و همکاران (سال ۲۰۰۱) نیز نشان دادند سطوح HIF-1 α پس از یک دوره برنامه استقامتی ۶ هفته‌ای دوچرخه کارسنج در شرایط هایپوکسیک و پس از تمرین حاد در هر دو شدت بالا (+/۸۲٪) و پایین (+/۷۸٪) تحت شرایط هایپوکسیک، حاکی از افزایش غلظت‌های کنترل HIF-1 α mRNA بوده است (۲۸).

Schaible و همکاران (سال ۲۰۰۹)، افزایش سطوح HIF-1 α لکوسیت را پس از یک وهله دویدن تداومی به مدت ۶۰ دقیقه بر روی نوارگردان نشان دادند، که این مقادیر پس از ۳ ساعت به سطوح اولیه بازگشت و در همان سطوح باقی ماند. آنها همچنین بیان داشتند مقادیر پایه HIF-1 α در فاز فولیکولار نسبت به فاز لوتال، به‌طور معنی‌داری بالاتر می‌باشد (۲۹). براساس نتایج Jones و همکاران (سال ۲۰۱۰)، پس از یک دوره تمرینی ۶ هفته‌ای با استفاده از Wheel Running که نوعی ورزش اختیاری محسوب می‌شد، سطوح پروتئین HIF-1 α آزمودنی‌ها به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۳۰). Koltai و همکاران (سال ۲۰۱۱)، افزایش سطوح HIF-1 α را پس از یک دوره برنامه تمرینی ۶ هفته‌ای در آزمودنی‌های سالمند نشان دادند، درحالی‌که سطوح آن در آزمودنی‌های جوان بدون تغییر بود (۳۱)، همچنین بیان کردند تمرینات ورزشی منظم، موجب کاهش تفاوت بین موش‌های پیر و جوان در ارتباط با مارکرهای استرس اکسایشی می‌شود (۳۱). Lum و همکاران (سال ۲۰۰۷)، هیچ تغییر معنی‌داری در سطوح HIF-1 α پس از یک وهله پرش‌های تداومی در پی ۱۰۰ پرش بیشینه نشان ندادند (۳۲). مطالعات Zoll و همکاران (سال ۲۰۰۶) نیز حاکی از افزایش HIF-1 α mRNA در پاسخ به تمرین هایپوکسیک دوندگان استقامتی بود (۳۳). یافته‌های Ookawara و همکاران (سال ۲۰۰۲) پس از اجرای یک

گروه‌های تمرینی نداشته است؛ هرچند نوزادان گروه تمرینی، گرایش به وزن کمتری داشتند (۲۰). Mottola و همکاران نیز پس از دویدن آزمودنی‌های بارداری بر روی نوارگردان (روزی یک‌ساعت با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه بر روی یک شیب یک درجه)، تغییر معنی‌داری در وزن نوزادان گروه‌های تمرینی نسبت به گروه‌های بی‌تحرك مشاهده نکردند (۲۱). به‌علاوه، Hopkins و همکاران پس از تحقیق بر روی تعدادی از زنان باردار که به‌طور داوطلبانه به تمرین ایروبیک (۵ جلسه ۴۰ دقیقه‌ای در هفته) پرداخته بودند، تفاوت معنی‌داری را در وزن نوزادان مادران تمرین‌کرده نسبت به گروه کنترل مشاهده نکردند (۲۲). نتایج تمام این مطالعات با یافته‌های به دست آمده در پژوهش حاضر همسو بوده و نشان‌دهنده آن است که ورزش مادر در دوران بارداری تأثیری در کاهش رشد وزنی جنین ندارد و اثرات مثبت آن بدون تداخلی در کاهش وزن می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. همچنین یافته‌های پژوهش حاضر، نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار در وزن نوزادان مادرانی است که در دوران بارداری کادمیوم دریافت می‌کرده‌اند. البته لازم به ذکر است که در نوزادان گروه کادمیوم، کاهش معنی‌داری در حدود ۱۰٪ نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که این خود نشان‌دهنده گرایش این نوزادان به داشتن وزن کمتر نسبت به نوزادان گروه کنترل می‌باشد. Nishijo و همکاران، Ronco و همکاران و محمدزاده و همکاران نیز نشان دادند مصرف کادمیوم در دوران بارداری منجر به کاهش وزن تولد نوزادان می‌شود که با نتایج این پژوهش همخوانی داشت. بنابراین، به‌نظر می‌رسد در پژوهش حاضر، دوز کادمیوم خوراکی نقش مؤثری در کاهش وزن نوزادان مادران در معرض مسمومیت این ماده داشته است (۲۳-۲۵). علاوه بر این، اندازه‌گیری وزن ریه نوزادان ۲ روز پس از تولد، تفاوت معنی‌داری را در هیچ‌یک از گروه‌ها نشان نداد، اما وزن ریه نوزادان گروه کادمیوم یک افزایش غیرمعنی‌دار ۲۵ درصدی را نسبت به گروه کنترل نشان داد که آن را شاید بتوان به تغییرات بافتی ریه و احتمال افزایش ضخامت بافت پوششی برونش و برونشیول ریه نوزادان مادران در معرض کادمیوم نسبت داد (۲۶). طبق نتایج مطالعه حاضر، سطح HIF-1 α ریه نوزادان گروه تمرین شنا، افزایش معنی‌داری نسبت به سایر گروه‌ها داشته است.

زمره اولین تحقیقاتی که به این مسئله پرداخته است به شمار آورد. مشخص شده است برای افراد غیرسیگاری، غذا معمولاً مهم‌ترین منبع کادمیوم بوده، که سطوح آن به‌وسیله کودهای فسفاته یا ضایعات کشاورزی افزایش می‌یابد (۴۰). همچنین تحقیقات پیشین نشان داده‌اند کادمیوم از طریق تنظیم بیان ژن و انتقال سیگنالی، دخالت در آنزیم‌های سیستم آنتی‌اکسیدانی سلولی، تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS)، دخالت در مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی، تحریک تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) و تحریک توسعه تومورها؛ تأثیرات مخرب خود را اعمال می‌کند (۴۱). علاوه بر این، موجب افزایش ناباروری، سقط جنین، کاهش شمار اسپرم‌ها، استئومالاسی، استئوپروز، التهاب، تومورهای بدخیم، خودایمنی و تخریب رشد عصبی، آنمی و آسیب کلیوی ناشی از اختلال توبولی و گلومرولی می‌شود (۴۲). برخی مطالعات حاکی از آن است که در پی مسمومیت ناشی از کادمیوم در راههای هوایی فوقانی؛ التهاب مزمن بینی، حلق و حنجره، همچنین اختلالات بویایی و در راههای هوایی تحتانی؛ بیماری انسداد ریوی مزمن در شدت‌های مختلف قابل مشاهده است (۲). کشیدن سیگار از دیگر منابع مهم کادمیوم بوده، که میزان آن در بدن افراد سیگاری دو برابر غیرسیگاری است (۴۰). مطالعات نشان می‌دهد یک شیب مادر به جنین در کادمیوم خون وجود دارد و جفت به‌طور انتخابی مواد را حفظ می‌کند. حفظ و نگهداری کادمیوم در جفت به سنتز متالوتیونین وابسته است. مکانیزم حفظ انتخابی کادمیوم و انتقال ترجیحی روی و مس، که احتمال می‌رود به متالوتیونین اتصال یابد، ناشناخته است. در نتیجه حفظ و انباشتگی، کادمیوم در طول بارداری در اندام‌های مادر افزایش می‌یابد. کاهش نسبت روی به کادمیوم در جفت، به‌ویژه در مادران سیگاری مشاهده شده است. همچنین ثابت شده که وزن هنگام تولد نوزادان مادران سیگاری پایین‌تر است. این فرضیه نیز وجود دارد که کاهش وزن تولد ممکن است به‌علت فقدان روی در اثر کاهش نسبت روی به کادمیوم در جفت باشد (۴۳، ۴۲). مطالعات رشدی در انسان نیز نشان داده‌اند نوزادان مادران در معرض کادمیوم دارای وزن کمتری هستند (۴۰). همچنین طبق شواهد مطالعات حیوانی، کادمیوم دارای تأثیرات رشدی از قبیل کاهش وزن جنین، ناهنجاری‌های اسکلتی، دخالت در متابولیسم

برنامه سه ماهه شنا برای ۵ جلسه در هفته (۳۴) و Lundby و همکاران (سال ۲۰۰۶)، افزایش ناشی از تمرین سطوح کنترل HIF-1 α را تأیید نکرده است (۱۵). Ameln و همکاران (سال ۲۰۰۵) نشان دادند یک وهله ورزش شدید، منجر به تثبیت پروتئین HIF-1 α می‌شود (۳۵). این داده‌ها مشخص می‌کند بیان HIF-1 α mRNA در پاسخ به تمرین هایپوکسیک و نورموکسیک، به‌طور مثبتی تنظیم شده و شواهد زیادی برای تنظیم هایپوکسیک سطوح HIF-1 α mRNA وجود دارد (۳۶-۳۸). یافته‌های به دست آمده در پژوهش حاضر با نتایج حاصل از مطالعات توسط Zoll و همکاران (سال ۲۰۰۶) (۳۳)، Vogt و همکاران (سال ۲۰۰۱) (۲۸)، Jones و همکاران (سال ۲۰۱۰) (۳۰) و Lundby و همکاران (سال ۲۰۰۶) (۱۵) همخوانی داشت و با نتایج Ookawara و همکاران (سال ۲۰۰۲) (۳۴)، Ameln و همکاران (سال ۲۰۰۵) (۳۵)، Köhl R و همکاران (سال ۲۰۰۷) (۳۹) همخوانی نداشت. با توجه به مطالب اخیر، تحقیقات انجام‌شده در رابطه با تأثیر تمرین بر سطوح HIF-1 α دارای تناقض زیادی بوده و دستیابی به نتیجه واحد و فهم علل تغییرات، نیازمند بررسی‌های بیشتری است. همچنین لازم به ذکر است تاکنون پژوهشی که به بررسی تمرینات مادر بر سطوح HIF-1 α ریه نوزادان بپردازد، یافت نشده و تحقیق حاضر را می‌توان در زمره اولین پژوهش‌هایی که به بررسی این موضوع پرداخته‌اند، به حساب آورد. همچنین با توجه به موارد ذکر شده، افزایش HIF-1 α ریه نوزادان پس از ۳ هفته شنای استقامتی را می‌توان با ایجاد استرس اکسایشی در اثر فعالیت انجام‌شده و تولید ROS مرتبط دانست و از آنجا که افزایش HIF-1 α در ریه نوزادانی که خود به‌طور مستقیم تحت هیچ برنامه تمرینی نبوده‌اند، نشان‌دهنده ایجاد سازگاری‌های ورزشی بوده است، لذا فعالیت ورزشی در دوران بارداری را می‌توان برای افزایش استقامت نوزادان مؤثر دانست. در مطالعه حاضر پس از خوراندن کادمیوم به‌صورت محلول در آب آشامیدنی به آزمودنی‌ها، در سطوح HIF-1 α ریه نوزادان گروه کادمیوم، کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه پایه مشاهده شد. در رابطه با تأثیر مصرف کادمیوم در دوران بارداری و تأثیر آن بر HIF-1 α ریه نوزادان، تاکنون هیچ پژوهشی انجام نشده و از این جهت پژوهش حاضر را می‌توان در

هایپوکسیک $HIF-1$ را متوقف کند (۳۹). کاهش در ظرفیت حمل اکسیژن خون (آئمی) یا غلظت اکسیژن محدود (هایپوکسی)، موجب کدگذاری چندین ژن اریتروپویتین (EPO) القایی هایپوکسی مانند فاکتور رشد آندوتلیال عروقی، فسفوگلیسرات کیناز-۱، انولاز-۱، آلدولاز A و لاکتات دهیدروژناز - A می‌شود (۳۹). بنابراین، به نظر می‌رسد القای هایپوکسیک این ژن‌ها به $HIF-1$ وابسته است که در پی هایپوکسی فعال شده و به توالی (5-RCGTG) در عناصر فزاینده متصل می‌شود (۴۹). پژوهشگران فوق بر این باورند که کادمیوم ممکن است موجب جلوگیری از فعالیت هایپوکسیک $HIF-1$ ، و در نتیجه توقف بیان بیشتر ژن‌های القایی هایپوکسی مانند ژن EPO شود. آنها نشان داده‌اند کادمیوم می‌تواند باعث تخریب پروتئازوم پروتئین $HIF-1$ ، کاهش فعالیت $HIF-1$ و کاهش بیان ژن‌های القایی هایپوکسی تحت موقعیت‌های هایپوکسیک و از سوی دیگر، از طریق یک مسیر حساس به اکسیژن وابسته به ردوکس موجب توقف القای هایپوکسیک $HIF-1\alpha$ شوند (۴۹).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، کادمیوم تولید و فعالیت شاخص القایی هایپوکسی را متوقف و منجر به کاهش سطوح آن در ریه و نیز افزایش وزن آن می‌شود. به نظر می‌رسد کادمیوم از اتصال $HIF-1$ به عنصر پاسخ به هایپوکسی و از انباشتگی پروتئین $HIF-1\alpha$ جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، در گروه شنا - کادمیوم، کاهش $HIF-1\alpha$ ناشی از کادمیوم ریه نوزادان در اثر سازگاری ناشی از تمرین ورزشی شنا جبران شده و سطوح آن تا سطوح پایه افزایش می‌یابد. در نتیجه شنای استقامتی و زیربیشینه موجب تعدیل تأثیرات منفی کادمیوم بر رشد ریه جنین می‌شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش براساس برنامه حمایت از توسعه فن‌آوری‌های راهبردی معاونت علمی و فن‌آوری ریاست جمهوری و قرارداد (شماره ۳۳/د/۳۷۹) معاونت پژوهشی دانشگاه مازندران انجام شده است. بدین وسیله از حمایت‌های انجام‌شده قدردانی می‌گردد.

جنین و تخریب رشد عصبی از طریق استنشاق یا مصرف خوراکی آن است (۴۰). Włodarczyk و همکاران (سال ۲۰۰۰)، ناهنجاری‌های بسیاری را در جنین‌های همستری که مادران آنها با تزریق کادمیوم مسموم شده بودند، گزارش کردند (۴۴). این یافته‌ها نشان داد، مادران بارداری که کادمیوم را به صورت خوراکی و یا حتی استنشاق دریافت می‌کنند، قادر به انتقال آن از طریق جفت به جنین بوده و جنین در حال رشد را متحمل تأثیرات منفی آن خواهند کرد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد تغییرات ناشی از کادمیوم می‌تواند سطوح $HIF-1\alpha$ را تحت تأثیر قرار دهد. شواهد به دست آمده نشان می‌دهد سمی بودن کادمیوم بر اندام‌هایی مانند کبد، ریه و اندام‌های خون‌ساز تأثیرگذار است (۴۳). پژوهش‌های انجام‌شده بر مشارکت کادمیوم در تکمیل سطوح O_2 ، H_2O_2 و در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدی و متعاقب آن ایجاد استرس اکسایشی تأکید داشته‌اند (۴۵). همچنین این مطالعات افزایش بیان $HIF-1\alpha$ را با شرکت در فعالیت میتوکندریایی، به‌ویژه تشکیل ROS در موقعیت هایپوکسی نشان داده‌اند (۴۵). در مطالعات مشخص شده است کادمیوم با مهار فعالیت آنزیم‌ها و مولکول‌های ضد اکسایشی موجب اختلال در عملکرد دستگاه دفاعی آنتی‌اکسیدانی و ایجاد استرس اکسایشی می‌شود (۴۶). از طرف دیگر، افزایش میزان تولید ROS، افزایش فعالیت $HIF-1\alpha$ را به همراه دارد (۴۷، ۴۸). بنابراین، کلرید کادمیوم از طریق استرس اکسایشی و تولید ROS می‌تواند موجب افزایش فعالیت $HIF-1\alpha$ شود (۲). با توجه به موارد ذکرشده، انتظار می‌رود کادمیوم با ایجاد استرس اکسایشی موجب افزایش سطوح پروتئین $HIF-1\alpha$ شده که این انتظار با داده‌های به دست آمده در این پژوهش مغایرت دارد. با توجه به داده‌های حاصله در تحقیق حاضر، پس از خوراندن کادمیوم به آزمودنی‌ها، در سطوح $HIF-1\alpha$ ریه نوزادان گروه کادمیوم در مقایسه با گروه پایه و کنترل، کاهش معنی‌داری مشاهده شد که این نتیجه با تأثیر جدی کادمیوم بر فرآیند اریتروپویز قابل توضیح است. تحقیقات نشان می‌دهد کادمیوم با توقف بیان ژن اریتروپویتین موجب وخیم شدن آئمی در بیماران کم‌خون می‌شود و از آنجایی که القای هایپوکسیک اریتروپویتین به فاکتور القایی هایپوکسی وابسته است، می‌توان حدس زد که کادمیوم می‌تواند فعالیت

References:

- Mishra S, Dwivedi SP, Singh R. A Review on Epigenetic Effect of Heavy Metal Carcinogens on Human Health. *Open Nutraceuticals J* 2010;3:188-193.
- Rana SV. Metals and Apoptosis: Recent Developments. *J Trace Elem Med Biol* 2008;22(4):262-284.
- Höfer N, Diel P, Wittsiepe J, Wilhelm M, Gisela GH, Degen GH. Dose and Route-dependent Hormonal Activity of the Metalloestrogen Cadmium in the Rat Uterus. *Toxicol Lett* 2009;191(2-3):123-131.
- Eteng MU, Onwuka FC, Umoh IB, Abolaji AO. Transgenerational Effects of Cadmium Toxicity on Gonadal Steroid Levels and Reproductive Outcome of Wistar Rats. *J Appl Sci Res* 2008;4(7):925-928.
- Zeneli L, Daci N, Paçarizi H, Daci-Ajvazi M. Interaction between Cadmium and Calcium in Human Blood at the Smokers. *Am J Pharmacol Toxicol* 2010;5(1):48-51.
- Goyer RA. Transplacental Transfer of Cadmium and Fetal Effects. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:22-23.
- Ke Q, Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol* 2006;70(5):1469-1480.
- Koçak M, Akçıl E. The Effects of Chronic Cadmium Toxicity on the Hemostatic System. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35(6):411-416.
- Shimoda LA, Semenza GL. HIF and the Lung; Role of Hypoxia Inducible Factors in Pulmonary Development and Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):152-156.
- ACOG Committee Obstetric Practice. Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):171-173.
- Ingalls TH, Curley FJ. Principles Governing the Genesis of Congenital Malformations Induced in Mice by Hypoxia. *N Engl J Med* 1957;257(23):1121-1127.
- Mooreab LG, Shriverc M, Bemisb L, Hicklera B, Wilsona M, Brutsaertd T, Parrace E, Vargasf E. Maternal Adaptation to High-altitude Pregnancy: An Experiment of Nature: A Review. *Placenta* 2004;25(Suppl A):60-71.
- Lee YM, Jeong C, Kool S, Son MJ, Song HS, Bae S, Raleigh JA, Chung H, Yoo M, Kim K. Determination of Hypoxic Region by Hypoxia Marker in Developing Mouse Embryos in Vivo: A Possible Signal for Vessel Development. *Dev Dyn* 2001;220(2):175-186.
- Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible Factors: Central Regulators of the Tumor Phenotype. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(1):71-77.
- Lundby C, Gassmann M, Pilegaard H. Regular Endurance Training Reduces the Exercise Induced HIF-1 α and HIF-2 α mRNA Expression in Human Skeletal Muscle in Normoxic Conditions. *Eur J Appl Physiol* 2006;96(4):363-369.
- Barański B, Stetkiewicz M, Trzcinka-ochocka K, Sitarek W, Szymczak. Teratogenicity, Fetal Toxicity and Tissue Concentration of Cadmium Administered to Female Rats during Organogenesis. *J Appl Toxicol* 1982;2(5):255-259.
- Yalcin O, Bor-Kucukatay M, Senturk UK, Baskurt OK. Effects of Swimming Exercise on Red Blood Cell Rheology in Trained and Untrained Rats. *J Appl Physiol* 2000;88(6):2074-2080.
- Matsumoto K, Ishihara K, Tanaka K, Inoue K, Fushiki T. An Adjustable-current Swimming Pool for the Evaluation of Endurance Capacity of Mice. *J Appl Physiol* 1996;81(4):1843-1849.
- Cobrin M, Koski KG. Maternal Dietary Carbohydrate Restriction and Mildto-Moderate Exercise during Pregnancy Modify Aspects of Fetal Development in Rats. *J Nutr* 1995;125(6):1617-27.

20. Treadway JL, Lederman SA. The Effects of Exercise on Milk Yield, Milk Composition, and off Spring Growth in Rats. *Am J Clin Nutr* 1986;44(4):481-488.
21. Mottola M, Bagnall KM, Mcfadden KD. The Effects of Maternal Exercise on Developing Rat Fetuses. *Br J Sports Med* 1983;17(2):117-121.
22. Hopkins SA, Baldi JC, Cutfield WS, McCowan L, Hofman PL. Exercise Training in Pregnancy Reduces off Spring Size Without Changes in Maternal Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2080-2088.
23. Nishijo M, Nakagawa H, Honda R, Tanebe K, Saito S, Teranishi H, Tawara K. Effects of Maternal Exposure to Cadmium on Pregnancy Outcome and Breast Milk. *Occup Environ Med* 2002;59(6):394-397.
24. Ronco AM, Urrutia M, Montenegro M, Llanos MN. Cadmium Exposure During Pregnancy Reduces Birth Weight and Increases Maternal and Foetal Glucocorticoids. *Toxicology Letters* 2009;188(3):186-191.
25. Moulaei F, Mahdizadeh M, Noubakht MK, Parivar, Mohammadzadeh F. Quantitative Study of the Effect of Cadmium Chloride on the Rat Embryos Growth. *J Iranian Anatomical Sciences* 2003;1(3):9-13.
26. Arab A. The Effect of Maternal Endurance Swimming and Silymarin Supplement on HIF-1 Levels and Histometric Structure Changes in Lungs of Rat Pups Exposed to Cadmium Toxicity. [MSc Thesis]. Mazandaran: University of Mazandaran; 2011. [Text in Persian]
27. Rundqvist H. Skeletal Muscle Hif-1 and Exercise. [PhD Thesis]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2008.
28. Vogt M, Puntchart A, Geiser J, Zuleger C, Billeter R, Hoppeler H. Molecular Adaptations in Human Skeletal Muscle to Endurance Training Under Simulated Hypoxic Conditions. *J Appl Physiol* 2001;91(1):173-182.
29. Schaible E, Boehringer A, Callau D, Nieß AM, Simon P. Exercise and Menstrual Cycle Dependent Expression of a Truncated Alternative Splice Variant of Hif1alpha in Leukocytes. *Exerc Immunol Rev* 2009;15:145-56.
30. 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):343-348.
31. Koltai E, Szabo Z, Atalay M, Boldogh I, Naito H, Goto S, et al. Exercise Alters SIRT1, SIRT6, NAD and Nampt Levels in Skeletal Muscle of Aged Rats. *Mech Ageing Dev* 2010;131(1):21-28.
32. Lum JJ, Bui T, Gruber M, Gordan JD, DeBerardinis RJ, Covello KL, Simon MC, Thompson CB. The Transcription Factor HIF-1 α Plays a Critical Role in the Growth Factor-dependent Regulation of Both Aerobic and Anaerobic Glycolysis. *Genes Dev* 2007 May 1;21(9):1037-49.
33. Zoll J, Ponsot E, Dufour S, Doutreleau S, Ventura-Clapier R, Vogt M, et al. Exercise Training in Normobaric Hypoxia in Endurance Runners. III. Muscular Adjustments of Selected Gene Transcripts. *J Appl Physiol* 2006;100(4):1258-66.
34. Ookawara T, Suzuk K, Haga S, Ha S, Chung KS, Toshinai K, Hamaoka T, Katsumura T, Takemasa T, Mizuno M, Hitomi Y, Kizaki T, Suzuki K, Ohno H. Transcription Regulation of Gene Expression in Human Skeletal Muscle in Response to Endurance Training. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2002;111(1-4):41-54.
35. Ameln H, Gustafsson T, Sundberg CJ, Okamoto K, Jansson E, Poellinger L, Makino Y. Physiological Activation of Hypoxia Inducible Factor-1 in Human Skeletal Muscle. *FASEB J* 2005;19(8):1009-11.
36. Wiener CM, Booth G, Semenza GL. In vivo Expression of mRNAs Encoding Hypoxia-inducible Factor 1. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;225(2):485-488.
37. Yu AY, Shimoda LA, Iyer NV, Huso DL, Sun X, McWilliams R, Beaty T, Sham JS, Wiener CM, Sylvester JT, et al. Impaired Physiological Responses to Chronic Hypoxia in Mice Partially Deficient for Hypoxia Inducible Factor 1 α . *J Clin Invest* 1999;103(5):691-696.

38. BelAiba RS, Bonello S, Zähringer C, Schmidt S, Hess J, Kietzmann T, Görlach A. Hypoxia Up-Regulates HIF-1 Transcription by Involving PI-3 Kinase and NFKB in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. *Mol Biol Cell* 2007;18(12):4691.
39. Köhl R, Zhou J, Brüne B. Reactive Oxygen Species Attenuate Nitric-oxide-mediated Hypoxia-inducible Factor-1 α Stabilization. *Free Radical Biol Med* 2006;40(8):1430-1442.
40. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Cadmium. Draft for Public Comment. Atlanta Georgia: Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1999.
41. Wätjen W, Haase H, Biagioli M, Beyersmann D. Induction of Apoptosis in Mammalian Cells by Cadmium and Zinc. *Environ Health Perspect* 2002;110(5):865-867.
42. Järupa L, Åkesson A. Current Status of Cadmium as an Environmental Health Problem. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238(3):201-208.
43. Kippler M, Hoque AM, Raqib R, Ohrvik H, Ekström EC, Vahter M. Accumulation of Cadmium in Human Placenta Interacts with the Transport of Micronutrients to the Fetus. *Toxicol Lett* 2010;192(2):162-168.
44. Wlodarczyk B, Minta M, Biernacki B, Szkoda J, Żmudzki J. Selenium Protection Against Cadmium Toxicity in Hamster Embryos. *Pol J Environ Stud* 2000;9(4):323-327.
45. Vaux EC, Metzen Yeates E KM, Ratcliffe PJ. Regulation of Hypoxia-inducible Factor Is Preserved in the Absence of a Functioning Mitochondrial Respiratory Chain. *Blood* 2001;98(2):296-302.
46. Panjehpour M, Bayesteh M. The Cytotoxic Effects of Cadmium Chloride on the Human Lung Carcinoma (Calu-6) Cell Line. *Res Pharm Sci* 2008;3(2):113-117.
47. Daston GP, Grabowski CT. Toxic Effects of Cadmium on the Developing Rat Lung. I. Altered Pulmonary Surfactant and the Induction of Respiratory Distress Syndrome. *J Toxicol Environ Health* 1979;5(6):973-983.
48. Ross KA. Lung Development in Newborn Guinea Pigs and the Effects of Endurance Exercise. Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science. Simon Fraser University; 1984.
49. Chun YS, Choi E, Kim GT, Choi H, Kim CH, Lee MJ, Kim MS, Park JW. Cadmium Blocks Hypoxia-inducible Factor (HIF)-1-mediated Response to Hypoxia by Stimulating the Proteasome-dependent Degradation of HIF-1 α . *Eur J Biochem* 2000;267(13):4198-4204.