

اثر تمرین هوازی مادری قبل و هنگام بارداری بر بیان ژن های BAX/BCL-2 ، eNOS در عروق فرزندان نر بالغ موش های صحرائی نژاد اسپراگداولی

اعظم عبدالله پور^{۱*}، ریحانه زرباف^۱

چکیده

زمینه و هدف: دوران بارداری بعنوان بخش مهمی از زندگی زنان، از جوانب مختلف از جمله فعالیت بدنی می‌تواند بر شاخص‌های مختلف سلامت فرزند در بزرگسالی موثر باشد. یکی از بیماری‌های رایج و رو به گسترش بیماری گرفتگی عروق است که BAX و BCL-2، eNOS از شاخص‌های مرتبط با آن است. مشخص شده که این بیماری ممکن است از دوران جنینی شروع شود. لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر تمرین هوازی در قبل و هنگام بارداری در موش‌های صحرائی نژاد اسپراگداولی بر بیان ژن‌های BAX و BCL-2، eNOS در بافت شریان فمور فرزندان آنان انجام شد.

روش بررسی: ۲۰ سر موش صحرائی ماده نژاد اسپراگداولی ($10/85 \pm 222$ گرم) به طور تصادفی در ۴ گروه زیر تقسیم‌بندی شدند: ۱- گروه تمرین هنگام بارداری (T.p) ۲- گروه تمرین قبل و هنگام بارداری (T.bp) ۳- گروه تمرین قبل از بارداری (T.b) ۴- گروه کنترل (C). موش‌ها قبل و هنگام بارداری برنامه تمرینی هوازی با شدت متوسط انجام دادند. بافت‌گیری از شریان فمور بچه رت‌های سن ۸ هفتهگی به منظور بررسی بیان ژن BAX، BCL-2، eNOS و BAX/BCL-2 انجام شد.

یافته‌ها: انجام تمرین هوازی در قبل و هنگام بارداری و به خصوص در هر دو مرحله منجر به افزایش معنادار بیان ژن eNOS و BCL-2 و کاهش معنادار در بیان ژن BAX و BAX/BCL-2 شد.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج به دست آمده، پروتکل تمرینی پژوهش حاضر می‌تواند در برخی از عوامل مربوط به گرفتگی عروق در فرزندان رت نر مادران تمرین کرده در دوره‌های مذکور، تغییرات مثبت ایجاد کند.

واژگان کلیدی: فعالیت ورزشی، بارداری، آپوپتوز، عملکرد اندوتلیال.

۱- مربی گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی.

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده مدیریت و حسابداری دانشگاه آزاد قزوین، قزوین، ایران.

* نویسنده مسئول:

اعظم عبدالله پور، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده مدیریت و حسابداری دانشگاه آزاد قزوین، قزوین، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۲۳۸۱۱۱۶۵

Email: a.abdollahpour1980@gmail.com

اعلام قبولی: ۱۳۹۸/۹/۲۴

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۸/۹/۱۱

دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۶/۳

مقدمه

و عوامل ضد آپوپتوزی تنظیم مثبت شده و عوامل پیش آپوپتوزی تنظیم منفی شوند (۱۱). مشخص شده که ۱۲ هفته تمرین ورزشی بر میزان بیان ژن BCL-2 اثر کرده که منجر به افزایش پروتئین BCL-2 که اثرات ضد آپوپتوزی دارد، در عضله بطن چپ قلب رت ها شده و میزان بیان ژن BAX را کاهش داده است. در بررسی دیگری مشخص شد که تمرین ورزشی باعث کاهش تخریب DNA و افزایش پروتئین BCL-2 و سطوح رونویسی آن شده و از طرفی باعث کاهش سطوح رونویسی BAX و همچنین منجر به کاهش سطوح پروتئین Apaf-1 در عضله قلبی و سلولوس رت های فعال در مقایسه با گروه کم تحرک شده است (۱۲). نظر به آنکه خطر گسترش بیماری های قلبی عروقی (Cardiovascular disease) از محیط رحم شروع می شود، تعیین نقش فعالیت ورزشی در جلوگیری از گسترش بیماری های قلبی عروقی فرزند حیاتی است (۱۳). در همین راستا به نظر می رسد رفتار مادران در دوران قبل و هنگام بارداری، بر سلامت فرزند در دوران بزرگسالی تاثیر می گذارد. پژوهش ها نشان می دهند در پاسخ به فعالیت ورزشی مادر در دوران بارداری، خطر بیماری های قلبی عروقی و سرطان در فرزندان کاهش یافته است (۱۴). مشاهده شده است که انجام فعالیت ورزشی قبل از این دوران و ادامه فعالیت در دوران بارداری احتمال ابتلا به دیابت بارداری، اختلالات فشارخون (مانند پری اکلیمپسی (preeclampsia)) مادر، و رشد غیرطبیعی جنینی را کاهش می دهد (۱۵). در مطالعه ای که بر روی زنان باردار انجام شده بود مشخص شد که ادامه فعالیت ورزشی بعد از بارداری در بین ورزشکارانی که به طور منظم در فعالیت های هوازی یا دو شرکت دارند، نسبت به قطع آن، به طور معناداری موجب کاهش عوامل استرسی جنین (ضربان قلب و فشار خون و...)، و وزن نوزاد در هنگام تولد و کاهش درد زایمان می شود (۱۶). همچنین در برخی مطالعات اثر فعالیت ورزشی مادر بر عملکرد سلول اندوتلیال بررسی شده است. در این بررسی ها اثر

بیماری های قلبی-عروقی علت اصلی مرگ و میر در ایالات متحده، اروپا و آسیا است. این بیماری ها مسئول مرگ بیش از ۱۹ میلیون انسان است (۱،۲). هر چند بیماری های قلبی-عروقی به عنوان یک بیماری که بر اثر افزایش سن ایجاد می شود، تلقی شده؛ اما گزارشات نشان می دهد که گرفتگی عروق می تواند در دوران جنینی اتفاق بیفتد. به همین دلیل پیشنهاد می شود که محیط رحم می تواند در خطر گسترش این بیماری ها نقش ایفا کند (۳).

مطالعات زیادی ارتباط حیاتی بین سلامت عروق و استعداد ابتلا به بیماری های گرفتگی عروق را نشان می دهد (۴ و ۵). در حقیقت تغییر در عملکرد عروق به عنوان یک شاخص برای بیماری های عروقی در نظر گرفته می شود (۶ و ۷). NO یکی از عواملی است که برای عملکرد طبیعی اندوتلیوم حیاتی است (۵ و ۶)، تعداد زیادی از مطالعات نقش ضد آپوپتوزی و محافظت کننده NO را در سلول های اندوتلیالی نشان داده اند. مطالعات نشان می دهند که NO در غلظت های فیزیولوژیکی مانع از مرگ سلول های اندوتلیال که تحت تاثیر محرک های گوناگون مثل TNF- α و گونه های فعال اکسیژن قرار می گیرد، می شود (۷ و ۸). همچنین، به نظر می رسد فعالیت ورزشی عملکرد اندوتلیال عروق را تقویت می کند. معلوم شده است انجام فعالیت ورزشی طولانی مدت بیان ژن NOS3 را در سلول های اندوتلیالی آئورت رت افزایش می دهد (۹). از طرفی، به خوبی معلوم شده است افزایش جریان خون هنگام فعالیت ورزشی به تغییرات اصطکاکی در اندوتلیوم منجر می شود که فراهمی زیستی NO را از راه تنظیم مثبت ژن آنزیم Endothelial Nitric Oxide Synthetase (NOS) افزایش می دهد که پیامد آن عملکرد بهتر اندوتلیال است و آثار محافظت کننده ای در برابر گرفتگی عروق در فرزندان در بعد از تولد داشته است (۱۰). تغییرات ناشی از فعالیت ورزشی در ساختار اندوتلیال و زیست شیمی آن بر اثر افزایش در تنش برشی به وجود می آید که اجازه می دهد سازوکارهای محافظتی مثل آنزیم های آنتی اکسیدان

ورزشی را در قبل و هنگام بارداری بر بیان ژن های BCL-2، Bax، نسبت Bax به BCL-2 و بیان ژن آنزیم eNOS در عروق فرزندان رت ها مطالعه کند و سازوکار احتمالی کاهش آپوپتوز را در سلول های اندوتلیال و حفظ یکپارچگی سلول ها و در نتیجه بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش احتمال ابتلاء به گرفتگی عروق را شناسایی کند. این پژوهش در صدد پاسخگویی به این سوال بود که آیا فعالیت ورزشی مادر قبل و هنگام بارداری از راه افزایش فعالیت زیستی NO، می تواند بیان ژن پروتئین BCL-2 را افزایش و بیان ژن پروتئین Bax را در عروق فرزندان کاهش دهد؟

روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع مداخله ای و روش آن تجربی با طرح پس آزمون با گروه کنترل بود. ۲۰ سر موش صحرایی ماده با میانگین سنی ۶ هفته با نژاد اسپراگوداولی و میانگین وزنی ۱۶۰ گرم از مرکز انستیتو پاستور رازی تهیه شدند. حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش، در محیطی (حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی قزوین) با دمای 23 ± 2 درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی ۵۰ تا ۷۰ درصد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. همچنین دسترسی حیوانات به غذا و آب در تمامی مراحل این پژوهش به صورت آزاد بود. این حیوانات پس از رسیدن به وزن بلوغ و باروری (۸۵/۱۰ \pm ۲۲۲ گرم) تصادفی در ۴ گروه زیر تقسیم بندی شدند: ۱- گروه تمرین هنگام بارداری (T.p) ۲- گروه تمرین قبل و هنگام بارداری (T.bp) ۳- گروه تمرین قبل از بارداری (T.b) ۴- گروه کنترل (C). تمام آزمایش ها براساس دستورالعمل کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی قزوین طراحی گردید (کد اخلاق: IR.QUMS.REC.1396.288). رت های گروه T.p بعد از رسیدن به سن باروری (وزن تقریبی ۸۵/۱۰ \pm ۲۲۲ گرم) با قرار گرفتن در کنار رت های نر و باروری، وارد پروتکل اصلی دودیدن با شدت ۳۵ تا ۴۵ درصد

گشادکنندگی NO بر عروق مورد مطالعه قرار گرفته، که مشخص شده انجام فعالیت ورزشی در دوران بارداری این اثر را در عروق فرزندان تقویت می کند (۱۷). کارتر و همکارانش در راستای تایید تاثیر مثبت انجام فعالیت بدنی در دوران بارداری نشان دادند که فعالیت در این دوران بر بهبود هموستاز گلوکز نوزادان در دوران بلوغ نیز موثر است (۱۸). کاماریلو و همکارانش تاثیر کاهشی انجام فعالیت ورزشی اختیاری را در دوران بارداری رت مادر، بر تومورزایی بافت پستان فرزندان که توسط MNU القا شده بود، نشان دادند (۱۹). در مطالعه دیگری مشخص شده است که فعالیت ارادی موش در این دوران از زندگی می تواند از هایپرمتیلاسیون ژن Pgc-1 α در عضله اسکلتی فرزندان که در پی مصرف رژیم پرچرب در بارداری مادر رخ می دهد، و از اختلال متابولیک که در پی افزایش سن رخ می دهد جلوگیری کند (۲۰). اخیرا گایینی و همکارانش نیز در سال ۲۰۱۶ تاثیر فعالیت استقامتی قبل از بارداری و فعالیت اختیاری (Wheel) هنگام بارداری را بر فاکتورهای متابولیکی سرم Mice و همچنین بر بازجذب و تراکم استخوان نوزادان آنان بررسی کردند (۲۱). آنان مشاهده کردند ژنهای RunX2، OPG و ... در نوزادان مادران تمرین کرده افزایش بیان، RANKL و استئوکلسین کاهش بیان داشته اند. در مطالعه دیگری که توسط گیلبرت و همکارانش در سال ۲۰۱۲ انجام شد، اثر ۶ هفته فعالیت ورزشی بر روی دوچرخه قبل از بارداری و همچنین فعالیت ورزشی در حین بارداری را بر سازگاری عروقی و جفت در رت ها بررسی کردند، مشخص شد که استراحت عروقی وابسته به اندوتلیوم در مقایسه با گروه کنترل رت ها تقویت شد (۲۲). در مجموع با توجه به آثار مثبت فعالیت ورزشی بر سلامت عروق، توجه به فعالیت ورزشی در قبل و هنگام بارداری و بررسی آثار آن بر فرزندان، یکی از عناوین پیچیده و در عین حال جالب می باشد. بنابراین، انجام پژوهش های مناسب درباره تاثیر فعالیت ورزشی مادر بر سلامت عروق فرزندان ضروری است. با این رویکرد پژوهش حاضر در نظر داشت با توجه به نبود پژوهش های کافی، تاثیر فعالیت

زایمان و اتمام دوران شیرخوارگی (PND = ۲۱)، از هر رت مادر بطور میانگین ۲ رت نر جدا شد و تا رسیدن به سن بلوغ تا دو ماهگی نگهداری شدند. پس از بلوغ از هر گروه به صورت تصادفی ۶ رت نر برای سنجش بیان ژن-های مورد نظر انتخاب شدند. بچه موش‌های نر با ترکیب کتامین-زایلانین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شده (۲۵) و شریان فمور موش‌ها در شرایط استریل جدا، داخل میکروتیوپ‌های RNS/DNS free و سپس داخل تانک نیتروژن مایع قرار گرفته و برای آزمایش‌های بعدی به فریزر با دمای -80°C درجه سانتی‌گراد انتقال یافتند.

اطلاعات مربوط به توالی ژن‌های مورد مطالعه با استفاده از بانک اطلاعاتی Primer3 و NCBI و جستجوی بهترین پرایمر فروارد و ریورس، سپس ارزیابی کیفیت و اختصاصی بودن پرایمرهای طراحی شده با استفاده از پرایمر بلاست، و در نهایت بررسی احتمال تشکیل دایمر توسط نرم افزار ژن رانر انجام شد (جدول ۳). بعد از طراحی پرایمر، از روش Real Time PCR برای بررسی بیان ژن استفاده شد، بافت‌های جدا شده برای بررسی بیان ژن‌های BAX، BCL-2، و eNOS با استفاده از محلول کیزول (۱ میلی‌لیتر) (ترایزول ساخت شرکت کیاژن) (Cat # ۷۹۳۰۶)، و به صورت دستی هموژن شدند. سپس طبق دستور العمل شرکت کیاژن، و با شستشو توسط کیزول (ترکیب فنولی)، RNA کل از بافت‌های هموژن شده استخراج گردید. به منظور بررسی درجه خلوص RNA استخراج شده، از دستگاه نانودراپ استفاده شد، و مشخص شد که A260/A280 نزدیک به ۲ می‌باشد.

در مرحله بعد، سنتز cDNA از روی RNA‌های استخراج شده با استفاده از دستورالعمل کیت Synthesis Thermo Aid First Strand Revert cDNA Kit (scientific) (Cat# K1622)، انجام شد. سپس cDNA سنتز شده جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. ژن‌های BAX، BCL-2 و

VO2max بر روی تردمیل شدند. هر دو رت بارداری در یک قفس نگهداری شدند. روند باروری رت‌ها به این صورت انجام شد که سه رت ماده در کنار دو رت نر در یک قفس به مدت سه روز قرار داده شدند. روز مشاهده پلاک واژینال بعنوان روز اول بارداری در نظر گرفته شد (۲۳). گروه‌های تمرینی و هم‌گروه کنترل به مدت یک هفته با نحوه فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند و تمرینات اصلی شروع شد. پروتکل تمرین هوازی در زمان بارداری به این صورت اجرا شد که در ابتدای هر جلسه حیوانات به منظور گرم کردن با سرعت ۸ متر بر دقیقه برای ۳ دقیقه روی تردمیل راه رفته و سپس بدنه اصلی تمرین با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه برای ۱۰ دقیقه شروع شد و تا آخر پروتکل که ۲۰امین روز بارداری بود، به ۱۲ متر بر دقیقه برای ۳۰ دقیقه فعالیت رسید (جدول ۱). در دوران تمرین سعی بر این بود که هیچ گونه استرسی به رت‌های بارداری وارد نشود و حیوانات تنها با تیمار دم تحریک به دویدن می‌شدند (۲۳). دو گروه از رت‌هایی که باید قبل از بارداری فعالیت ورزشی انجام می‌دادند، ابتدا به مدت چهار هفته در پروتکل تمرین تداومی هوازی (۶۵-۵۵ درصد VO2MAX) شرکت کردند و بارداری در آنها به همان صورتی که توضیح داده شد، اتفاق افتاد. پروتکل تمرین هوازی زیربیشینه در پژوهش حاضر با رعایت اصل اضافه بار شامل ۴ هفته تمرین تردمیل، ۵ روز در هفته قبل از بارداری بود. انجام فعالیت روی تردمیل به این صورت بود که ابتدا رت‌ها به منظور گرم کردن ۳ دقیقه با سرعت ۱۶ متر در دقیقه (معادل ۵۰ درصد VO2max) بر روی تردمیل دویدند و پس از آن، بدنه اصلی تمرین اجرا شد، که جلسه اول ۲۰ دقیقه دویدن با سرعت ۱۸ متر در دقیقه (معادل ۵۵ درصد VO2max) بود. مدت زمان دویدن هر روز ۲ دقیقه اضافه شد تا به مدت زمان ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۰ متر در دقیقه (معادل ۶۵ درصد VO2max) در پایان هفته چهارم رسید (جدول ۲). ابتدای هر هفته وزن موش‌ها و غذای مصرفی آن‌ها با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۱ گرم (A&D EK5100i Japan) کنترل می‌شد. بعد از

تعمیقی توکی استفاده شد. نتایج آزمون ولچ نشان داد بین چهار گروه در mRNA متغیرهای eNOS، BAX، و BAX/BCL-2 از لحاظ آماری تفاوت معنی دار وجود دارد ($p < 0.05$) (جدول ۶). در مقایسه نتایج بین گروهی در متغیر eNOS، بین گروه تمرین هنگام بارداری - تمرین قبل و هنگام بارداری، گروه تمرین قبل و هنگام بارداری - کنترل و گروه تمرین قبل و هنگام بارداری - گروه تمرین قبل از بارداری از لحاظ آماری تفاوت معنادار وجود دارد که اثر گذاری انجام تمرین در مرحله قبل و هنگام بارداری را بر عامل eNOS نشان می دهد (جدول ۷) (شکل ۱). در مقایسه نتایج بین گروهی در متغیر BAX، بین گروه تمرین هنگام بارداری با گروه کنترل، گروه تمرین قبل از بارداری و گروه تمرین قبل و هنگام بارداری و همچنین بین گروه تمرین قبل و هنگام بارداری با گروه کنترل و گروه تمرین قبل از بارداری و در نهایت بین گروه تمرین قبل از بارداری با گروه کنترل از لحاظ آماری تفاوت معنادار وجود دارد. این نتایج نشان می دهد که انجام فعالیت بدنی در دوران قبل از بارداری، دوران بارداری و نیز در دو مرحله منجر به کاهش در تولید BAX mRNA می شود که بر اساس نتایج انجام فعالیت در دو مرحله قبل و هنگام بارداری تاثیر بیشتری بر کاهش تولید BAX دارد (جدول ۷) (شکل ۲). در مقایسه نتایج بین گروهی در متغیر BAX/BCL-2، بین گروه تمرین هنگام بارداری با گروه کنترل، گروه تمرین قبل از بارداری و گروه تمرین قبل و هنگام بارداری و همچنین بین گروه تمرین قبل و هنگام بارداری با گروه کنترل و گروه تمرین قبل از بارداری و در نهایت بین گروه تمرین قبل از بارداری با گروه معنادار وجود دارد. این نتایج نشان می دهد فعالیت بدنی در دوران قبل از بارداری، هنگام بارداری و نیز در دو مرحله منجر به کاهش در تولید BAX/BCL-2 mRNA می شود که بر اساس نتایج انجام فعالیت در دو مرحله قبل و هنگام بارداری تاثیر بیشتری بر کاهش نسبت BAX/BCL-2 دارد (شکل ۳). نتایج آزمون آنوا نشان می دهد بین چهار گروه در mRNA متغیر BCL-2 از لحاظ

eNOS به روش quantitative Real time PCR و با استفاده از ژن کنترل GAPDH مورد بررسی قرار گرفتند (۲۶). جفت بازهای موجود در پرایمرهای استفاده شده در جدول ۲ آورده شده است.

فرایند تکثیر شامل یک چرخه با ۹۵ درجه سانتی گراد برای ۱۰ دقیقه جهت واسرشتگی اولیه cDNA ساخته شده، و ۴۰ چرخه دو مرحله ای برای هر چرخه Real-Time PCR می باشد که به صورت ۹۵ درجه سانتی گراد برای ۱۵ ثانیه، و ۶۰ درجه سانتی گراد برای ۶۰ ثانیه تنظیم شدند. نسبت بیان ژن های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه ای چرخه آستانه و با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ مورد ارزیابی قرار گرفتند (۱۹). کارایی پرایمرها بعد از تهیه رقت های ۱ به ۱۰ از ژن ها و با استفاده از منحنی استاندارد، همان گونه که در فرمول مشخص شده است، ارزیابی شد.

$$\Delta Ct = Ct \text{ (ژن هدف)} - Ct \text{ (مرجع)}$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct \text{ (نمونه تجربی)} - \Delta Ct \text{ (نمونه کنترل)}$$

$$2^{-\Delta\Delta Ct} = \text{میزان تغییرات بیان ژن نسبت به گروه کنترل}$$

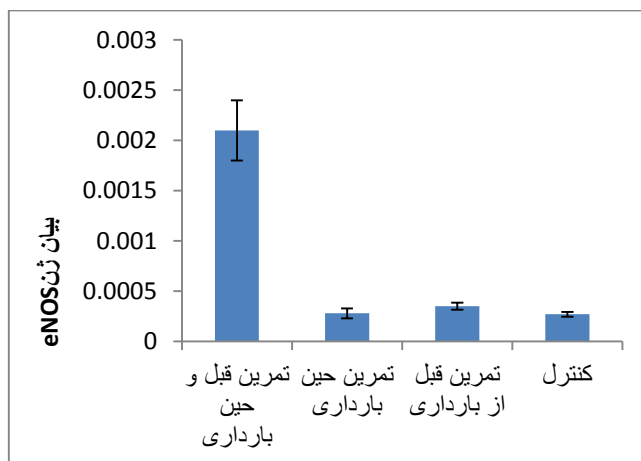
جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد و برای مقایسه تفاوت گروه ها از آزمون ANOVA و Welch استفاده شد. سطح معنی داری برای تمامی گروه ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 16 انجام شد (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

یافته ها

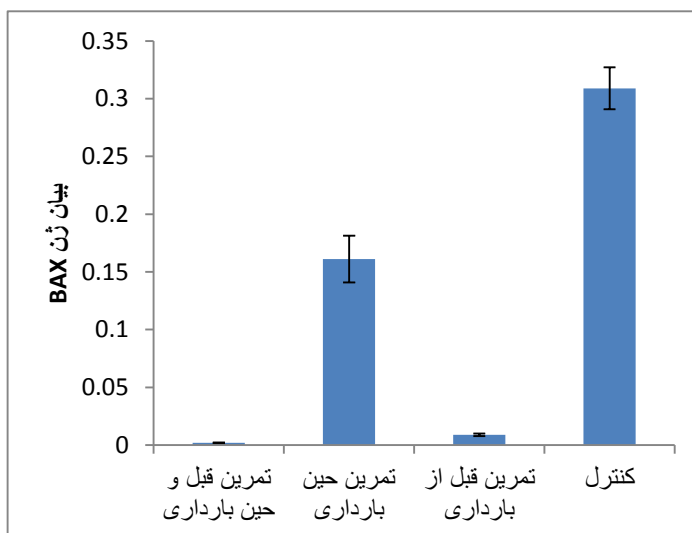
نتایج آزمون شاپیروویلک طبیعی بودن توزیع داده ها را در چهار گروه آزمایشی و کنترل نشان داد (جدول ۴). در سه متغیر eNOS، BAX، و BAX/BCL-2 به علت عدم همگنی واریانس ها که با استفاده از آزمون لون مشخص شد (جدول ۵)، از آزمون Welch و پس از آن از آزمون تعقیبی Games-Howell برای بررسی تفاوت بین گروه ها استفاده شد اما در متغیر BCL-2 همگنی واریانس ها برقرار بود که از آزمون آنوا و سپس از آزمون

لحاظ آماری تفاوت معنادار وجود دارد که اثر گذاری انجام تمرین در قبل و هنگام بارداری را بر عامل BCL-2 نشان می دهد (جدول ۷) (شکل ۴).

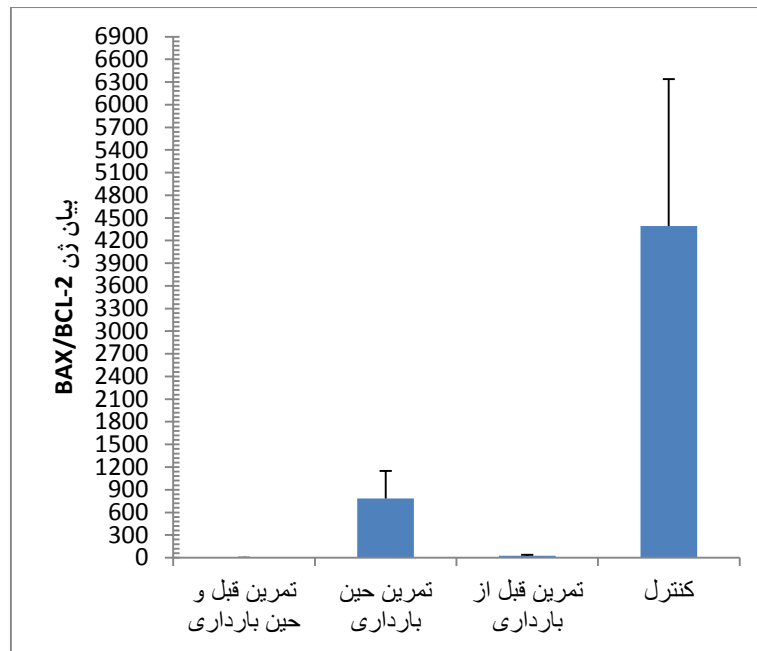
آماري تفاوت معنادار وجود دارد ($p < 0.05$) (جدول ۷) (شکل ۳). در مقایسه نتایج بین گروهی در متغیر BCL-2. بین گروه تمرین قبل و هنگام بارداری با گروه کنترل، گروه تمرین قبل از بارداری و گروه تمرین هنگام بارداری از



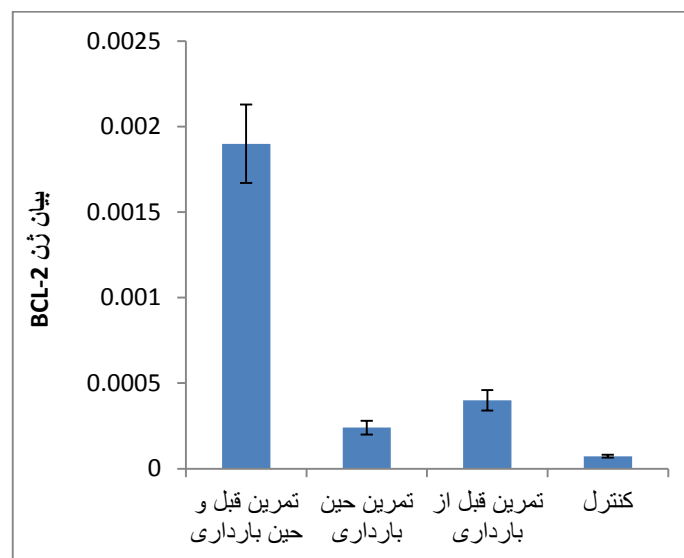
شکل ۱: تفاوت eNOS mRNA بین ۴ گروه



شکل ۲: تفاوت BAX mRNA بین ۴ گروه



شکل ۳: تفاوت BAX mRNA بین ۴ گروه



شکل ۴: تفاوت BCL-2 mRNA بین ۴ گروه

جدول ۱: پروتکل تمرین هوازی در حین بارداری

| هفته سوم بارداری | هفته دوم بارداری | هفته اول بارداری |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| زمان دویدن: ۳۰ دقیقه | زمان دویدن: ۲۰ دقیقه | زمان دویدن: ۱۰ دقیقه |
| سرعت دویدن: ۱۲ متر بر دقیقه | سرعت دویدن: ۱۱ متر بر دقیقه | سرعت: ۱۰ متر بر دقیقه |

جدول ۲: پروتکل تمرین هوازی قبل از بارداری

| هفته سوم | هفته دوم | هفته اول | هفته چهارم |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| زمان دویدن = ۴۰-۴۸ دقیقه | زمان دویدن = ۳۰-۳۸ دقیقه | زمان دویدن = ۲۰-۲۸ دقیقه | زمان دویدن = ۵۰-۶۰ دقیقه |
| سرعت = ۱۹-۱۹/۴ متر بر دقیقه | سرعت = ۱۸/۵-۱۸/۹ متر بر دقیقه | سرعت = ۱۸-۱۸/۴ متر بر دقیقه | سرعت = ۱۹/۵-۲۰ متر بر دقیقه |

جدول ۳: پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

| Factors | Primer forward and reverse | Size(bp) |
|---------|---|----------|
| BCL-2 | FW5'- GGGAGAGTCAACAGGGAGA-3' Rv5'- CTCAGAGACAGCCAGGAGA-3' | 177 |
| BAX | FW5'- GCAAACCTGGTGTCAAGG-3' Rv5'- CAGCCACAAAGATGGTCA-3' | 183 |
| Enos | FW5'- ACAGCCAACACACCAAGTC-3 Rv5'- CTGGGTCATGGATTGCTTTG-3 | 196 |
| GAPDH | FW5'- AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG-3 Rv5' - CATACTCAGCACCAGCATCACC | 121 |

جدول ۴: نتایج آزمون شاپیرو-ویلک

| P | Z | گروه | متغیر |
|---------|-------|------|----------|
| *.۰/۶۷۲ | ۰/۹۴۱ | C | eNOS |
| *.۰/۴۶۳ | ۰/۹۱۴ | T.P | |
| *.۰/۲۹۵ | ۰/۸۸۶ | T.b | |
| *.۰/۴۰۵ | ۰/۹۰۵ | T.bp | |
| *.۰/۵۲۸ | ۰/۹۲۳ | C | BCL-2 |
| *.۰/۱۷۱ | ۰/۸۵۴ | T.P | |
| *.۰/۱۵۵ | ۰/۸۴۹ | T.b | |
| *.۰/۴۹۰ | ۰/۹۱۴ | T.bp | |
| *.۰/۵۵۵ | ۰/۹۲۷ | C | BAX |
| *.۰/۵۰۲ | ۰/۹۲۰ | T.P | |
| *.۰/۵۷۴ | ۰/۹۲۹ | T.b | |
| *.۰/۰۸۶ | ۰/۸۱۹ | T.bp | |
| *.۰/۶۱۵ | ۰/۹۳۴ | C | BAX/BCL2 |
| *.۰/۴۳۳ | ۰/۹۰۹ | T.P | |
| *.۰/۲۹۳ | ۰/۸۸۵ | T.b | |
| *.۰/۹۳۷ | ۰/۹۸۰ | T.bp | |

* توزیع طبیعی

جدول ۵: نتایج آزمون لوین

| P | Df2 | Df1 | آماره لون | متغیر |
|---------|-----|-----|-----------|----------|
| *.۰/۰۰۱ | ۱۹ | ۳ | ۸/۸۸۲ | eNOS |
| ۰/۰۵۲ | ۱۹ | ۳ | ۳/۰۸۵ | BCL-2 |
| *.۰/۰۰۱ | ۲۰ | ۳ | ۸/۲۲۲ | BAX |
| *.۰/۰۰۰ | ۱۹ | ۳ | ۲۴/۲۵۵ | BAX/BCL2 |

* عدم همگنی واریانسها

جدول ۶: نتایج آزمون ولچ و آنوا* جهت مقایسه میانگین بیان ژن eNOS، BAX.BCL-2 و BAX/BCL-2 گروه‌ها

| متغیر | گروه | میانگین | انحراف استاندارد | آماره | Df | P |
|----------|------|---------|------------------|--------|----|-------|
| eNOS | C | ۰/۰۰۰۲۷ | ۰/۰۰۰۰۵۷ | ۱۱/۹۳۷ | ۳ | ۰/۰۰۱ |
| | T.P | ۰/۰۰۰۲۸ | ۰/۰۰۰۱۲ | | | |
| | T.b | ۰/۰۰۰۳۵ | ۰/۰۰۰۰۹ | | | |
| | T.bp | ۰/۰۰۰۲۱ | ۰/۰۰۰۰۷۳ | | | |
| BCL-2* | C | ۰/۰۰۰۰۷ | ۰/۰۰۰۰۲۱ | ۵۳/۲۹۹ | ۳ | ۰/۰۰۰ |
| | T.P | ۰/۰۰۰۲۴ | ۰/۰۰۰۱۰ | | | |
| | T.b | ۰/۰۰۰۰۴ | ۰/۰۰۰۱۴ | | | |
| | T.bp | ۰/۰۰۰۱۹ | ۰/۰۰۰۰۵۲ | | | |
| BAX | C | ۰/۳۰۹۰ | ۰/۰۰۴۴۳ | ۱۱۰/۶۳ | ۳ | ۰/۰۰۰ |
| | T.P | ۰/۱۶۱ | ۰/۰۰۴۹۵ | | | |
| | T.b | ۰/۰۰۰۹۰ | ۰/۰۰۰۰۳ | | | |
| | T.bp | ۰/۰۰۰۱۹ | ۰/۰۰۰۰۹۲ | | | |
| BAX/BCL2 | C | ۴۳۹۳/۸۰ | ۱۹۴۴/۵۲ | ۲۳/۸۹۸ | ۳ | ۰/۰۰۰ |
| | T.P | ۷۸۳/۵۷ | ۳۶۵/۰۱ | | | |
| | T.b | ۲۵/۵۵ | ۱۲/۳۹ | | | |
| | T.bp | ۰/۹۶۰ | ۰/۷۱ | | | |

جدول ۷: نتایج آزمون‌های تعقیبی Games-Howell و توکی* در متغیرهای BAX/BCL-2 و BAX.BCL-2، eNOS

| متغیر | گروه | گروه مورد مقایسه | تفاوت میانگین‌ها | P |
|-----------|------|------------------|------------------|---------|
| eNOS | T.P | C | ۰/۰۰۰۰۱۶ | ۰/۹۸۹ |
| | | T.b | -۰/۰۰۰۱۸ | ۰/۶۵۹ |
| | | T.Bp | -۰/۰۰۰۰۷ | */۰/۰۰۶ |
| | T.bP | C | ۰/۰۰۰۱۸ | */۰/۰۰۶ |
| | | T.b | ۰/۰۰۰۱۷۵ | */۰/۰۰۷ |
| | | T.b | ۰/۰۰۰۰۸۷ | ۰/۰۰۲۶ |
| BCL-2* | T.P | C | ۰/۰۰۰۰۱۶ | ۰/۶۹۱ |
| | | T.b | -۰/۰۰۰۱۵۱ | ۰/۷۳۰ |
| | | T.Bp | ۰/۰۰۰۱۶۲ | */۰/۰۰۰ |
| | T.bP | C | ۰/۰۰۰۰۳۲ | ۰/۱۷۶ |
| | | T.b | -۰/۰۰۰۱۴۷ | */۰/۰۰۰ |
| | | T.b | ۰/۰۰۰۱۸ | */۰/۰۰۰ |
| BAX | T.P | C | -۰/۰۰۱۴۸ | */۰/۰۰۱ |
| | | T.b | ۰/۱۵۲ | */۰/۰۰۳ |
| | | T.Bp | ۰/۱۵۹ | */۰/۰۰۲ |
| | T.bP | C | -۰/۰۰۳۰۷ | */۰/۰۰۰ |
| | | T.b | -۰/۰۰۰۷۱۱ | */۰/۰۰۴ |
| | | T.b | -۰/۰۰۳۰ | */۰/۰۰۰ |
| BAX/BCL-2 | T.P | C | -۳۶۱۰/۲۳ | */۰/۰۲۱ |
| | | T.b | ۷۵۸/۰۲ | */۰/۰۱۳ |
| | | T.Bp | ۷۸۲/۶۱ | */۰/۰۱۱ |
| | T.bP | C | -۴۳۹۲/۸۳ | */۰/۰۱۰ |
| | | T.b | -۲۴/۵۸ | */۰/۰۱۷ |
| | | T.b | -۴۳۶۸/۲۵ | */۰/۰۱۰ |

سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۵$

بحث

نسبت به سه گروه کنترل، تمرین قبل از بارداری و تمرین حین بارداری و همچنین افزایش این آنزیم در بچه‌های نرگروه تمرین قبل و هنگام بارداری نسبت به گروه تمرین قبل از بارداری می‌باشد.

این یافته با مطالعاتی که در وضعیت غیربارداری اثر فعالیت ورزشی را بر مقادیر eNOS بررسی کرده‌اند همسو می‌باشد. در مطالعه دلپ (۱۹۹۴) مشخص شد که ۴ هفته تمرین ورزشی مقادیر پروتئین eNOS را در بافت آئورتی افزایش داد (دلپ ۱۹۹۴ و ۱۹۹۷) و نیز براساس پژوهش سان (۱۹۹۴) معلوم شد، تمرینات ورزشی کوتاه مدت ۲ تا ۴ هفته‌ای در رت‌ها، سنتز NO اندوتلیال را در شریان‌های عضلات اسکلتی افزایش می‌دهد (۳۰). این یافته با پژوهش‌های انجام شده در زمان بارداری نیز همسو می‌باشد. انجام ۱۲ هفته فعالیت ورزشی منظم منجر به تقویت گشادی شریان بازویی وابسته به اندوتلیوم در زنان باردار شده- است (۳۱). و نیز مشخص شد، ترکیب انجام فعالیت ورزشی هوازی و قدرتی منجر به افزایش بیان ژن eNOS و تولید NO در بافت جفت انسان می‌شود (۳۲). این یافته با پژوهش اس‌سی‌نیوکامر که اثر فعالیت ورزشی مادری را بر عملکرد اندوتلیال عروق بچه‌ها بررسی کرده است، همسو می‌باشد. در این مطالعه مشخص شد که عملکرد اندوتلیال بچه‌ها ۴۸ ساعت بعد از تولد در بچه‌ها افزایش یافت (۷). مطالعات زیادی ارتباط حیاتی بین سلامت عروق و استعداد ابتلا به بیماری‌های گرفتگی عروق را نشان می‌دهد (۴،۵) و تغییر در عملکرد عروق به عنوان یک شاخص برای بیماری‌های عروقی در نظر گرفته می‌شود (۶،۷). گشادی ناشی از جریان خون محرک مهمی جهت حفظ تون عروق می‌باشد و یک نقش جدی برای جلوگیری از گرفتگی عروق از طریق رهایش NO ایفا می‌کند. NO یکی از عواملی است که جهت عملکرد طبیعی اندوتلیوم حیاتی است (۱۳،۱۴). تعداد زیادی از مطالعات نقش ضدآپوپتوزی و محافظت‌کننده NO در سلول‌های اندوتلیال را نشان داده است. مطالعات نشان می‌دهد که

پژوهش حاضر که به دنبال بررسی تغییرات بیان برخی ژن‌های مرتبط با گرفتگی عروق فرزندان موش‌های نر مادران فعال در قبل و هنگام بارداری بود، نشان داد که انجام تمرین هوازی با شدت متوسط در قبل و هنگام بارداری موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های BCL-2 و eNOS و کاهش معنی‌دار بیان ژن BAX و BAX/BCL-2 در بافت رگ فمور فرزندان نر موش‌ها شد. تاکنون مطالعه‌ای یافت نشده است که به بررسی تاثیر تمرین هوازی در قبل و هنگام بارداری بر بیان ژن‌های BAX، BCL-2 و eNOS پرداخته باشد ولی در مطالعات جداگانه‌ای تاثیر فعالیت ورزشی در زمان بارداری بر عملکرد سلول‌های اندوتلیال و عضلات صاف عروق فرزندان موش‌ها مورد بررسی قرار گرفته است (۷ و ۱۱). مشخص شد در نوزادان ماده خوک مادران فعال پاسخ استراحتی وابسته به اندوتلیوم (برادی کینین) در زمان تولد بیشتر از گروه بی‌تحرك بود (۷) و شل شدن سلول‌های عضلات صاف عروق در واکنش به نیتره پروسید سدیم (گشادکنندگی عروق مستقل از اندوتلیوم) کاهش یافت (۱۰). با این وجود، در مطالعه دیگری که بر روی رت‌ها انجام شد، فعالیت ورزشی ارادی در دوران بارداری تاثیری بر عملکرد عروقی فرزندان در دوران بزرگسالی نداشت (۲۷). در سال‌های اخیر تاثیر عدم تحرک مادر در بارداری و بعلاوه انتقال مواد غذایی مصرفی زیان‌بار مادر در این دوران از بندناف به جنین، بر احتمال ایجاد التهاب و مقاومت به انسولین و افزایش اسید چرب آزاد (۲۸،۲۹)، انباشت ماکروفاژها، تری‌گلیسیرید و کلسترول در بندناف و در نتیجه پلاسمای جنین، مورد بررسی قرار گرفته است و با توجه به ارتباط این عوامل با بروز گرفتگی عروق می‌توان پیش‌بینی کرد که فعالیت بدنی مادر در دوران بارداری بر روند گرفتگی عروق فرزندان در بزرگسالی تاثیرگذار است.

نتایج پژوهش حاضر حاکی از افزایش بیان ژن آنزیم eNOS در بچه‌های نر گروه تمرین قبل و هنگام بارداری

eNOS را از جایگاه Ser1177 که در eNOS انسان وجود دارد فسفوریله می‌کند. وقتی Ser1177 فسفوریله می‌شود، جریان الکترون از طریق ناحیه ردوکتاز تولید NO را افزایش می‌دهد (۳۶). پس می‌توان اینگونه بیان کرد که انجام فعالیت ورزشی در مرحله قبل از بارداری از طریق افزایش تنش برشی با ناحیه پروموتور ژن eNOS لینک شده، از طریق افزایش فسفوریلاسیون جایگاه Ser1177 ژن eNOS باعث تنظیم مثبت ژن این آنزیم می‌شود. بارداری یک حالت فیزیولوژیکی است که با مشخصاتی از قبیل تغییرات همودینامیک که شامل افزایش ضربان قلب در حالت استراحت، افزایش برون‌ده قلبی و کاهش مقاومت عروق محیطی ظاهر می‌شود (۳۷). براساس مطالعات رایبسون و همکارانش مشخص شده است که انجام ۱۲ هفته فعالیت ورزشی منظم گشادی شریان بازویی وابسته به اندوتلیوم را در زنان باردار تقویت می‌کند که پیشنهاد می‌شود فعالیت ورزشی افزایش جریان خون و بیان ژن eNOS را القاء می‌کند (۳۸). همچنین مطالعه مجدد این پژوهشگر نشان داد که ترکیب انجام فعالیت ورزشی هوایی و قدرتی منجر به افزایش بیان ژن eNOS و تولید NO در بافت جفت انسان می‌شود. مکانیسم مربوط به این موضوع اینطور بیان می‌شود که فعالیت ورزشی باعث افزایش تنش برشی در تک لایه اندوتلیوم شده و در نتیجه فعالیت آنزیم eNOS را تقویت می‌کند و از طرف دیگر انجام فعالیت ورزشی موجب پر خونی و افزایش جریان خون در دوران بارداری شده و در نتیجه تولید و فعالیت NO را افزایش می‌دهد (۳۱). نشان داده شده که ۶ هفته تمرین سطوح مولکول‌های سایتوپروتکتیو از قبیل پروتئین شوک حرارتی (HSP_{۲۷،۶۰،۹۰}) را در جفت رت‌های تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌دهد. HSPهای کوچک از مولکول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو و آپوپتوز محافظت می‌کند، در عین حال HSPهای بزرگتر سنتز NO را به وسیله eNOS تسهیل می‌کنند (۳۹). این تغییرات فیزیولوژیکی که به وسیله ورزش القاء می‌شود می‌تواند به جنین انتقال یابد. شواهدی وجود دارد تمرینات ورزشی اثر

NO در غلظت های فیزیولوژیکی از مرگ سلول های اندوتلیال که به وسیله محرک های گوناگون شامل TNF- α و گونه های فعال اکسیژن تحریک می شوند، جلوگیری می کند (۹،۱۰). همچنین، به نظر می رسد که فعالیت ورزشی عملکرد اندوتلیالی عروق را تقویت می کند. مطالعات نشان می دهد که افزایش تنش برشی عامل اصلی است که بیان ژن های درگیر در فرآیند گرفتگی عروق را تغییر می دهد (۵). افزایش تنش برشی، mRNA، پروتئین و فعالیت eNOS را افزایش داده و فعالیت زیستی اندوتلین-۱ را کاهش می دهد (۳۳). فعالیت ورزشی افزایش قدرتمندی در جریان خون به قلب و عضلات ایجاد می کند (۵). این افزایش در جریان خون در طی ورزش تنش برشی را ایجاد کرده که بیان ژن در اندوتلیال و عضلات صاف عروق را تغییر می دهد (۳۴). افزایش جریان خون هنگام ورزش همچنین با افزایش معنادار ضربان فشار همراه است. این افزایش ضربان فشار در سراسر سیکل قلبی یک افزایش کشش ریتمیک (cyclic strain) اندوتلیال و عضلات صاف عروق در سراسر سیستم عروقی ایجاد می کند. بر اساس مطالعات آزمایشگاهی پیشنهاد می شود که کشش چرخشی یک فنوتیپ سلول اندوتلیالی ضد آتروژنیک از طریق تنظیم مثبت eNOS mRNA، پروتئین و فعالیت آنزیمی ایجاد می کند (۵) در مقابل بعضی مطالعات این مورد را رد می کنند. در این مطالعات نظر بر این است که تنش برشی یک جهت بیان mRNA eNOS را از طریق مکانیسم های اثرگذار بر نسخه برداری که شامل فعال کردن ناحیه پروموتور ژن eNOS است، تنظیم می کند. در حالیکه تنش برشی نوسانی و کشش چرخه ای بیان eNOS را از طریق حوادث پس نسخه برداری تنظیم می کند (۳۵). تنظیم بیان ژن eNOS به این شکل است که ناحیه پروموتور آن دارای سایت هایی برای لینک شدن عوامل رونویسی اضافی زیادی از جمله تنش برشی می باشد. در واقع تنش برشی میزان بیان و ثبات ژن eNOS را در سلول های اندوتلیال تنظیم مثبت می کند. تنش برشی از طریق فعال کردن مسیر AKt و PKA آنزیم

اکسیژن‌رسانی و مصرف آن به وسیله واحد جفت- جنین حفظ می‌شود. اگرچه برداشت اکسیژن حفظ می‌شود، کاهش جریان خون بستر جفت اکسیژن‌رسانی را به نقطه پایین در منحنی اکسی‌هموگلوبین تغییر می‌دهد. این موضوع PO_2 جنینی را پایین می‌آورد، که پاسخ‌های سمپاتیکی را باعث شده و ضربان قلب جنین افزایش می‌یابد (۴۲). به نظر می‌رسد مدت زمان انجام فعالیت ورزشی در ایجاد و تثبیت تغییرات اپی‌ژنتیکی اثر گذار باشد. چرا که انجام فعالیت در دو مرحله قبل و هنگام بارداری نسبت به سایر گروه‌ها اثرات معناداری بر مقادیر آنزیم eNOS داشته‌است.

دیگر یافته‌های این پژوهش نشان داد که بیان ژن BCL-2 در بافت شریان فمور بچه رت‌های نر گروه تمرین قبل و هنگام بارداری نسبت به گروه کنترل ۲۷ برابر، گروه تمرین قبل از بارداری ۴/۷ برابر و گروه تمرین هنگام بارداری ۷/۹ برابر شده که از لحاظ آماری این افزایش معنا- دار بود و از طرف دیگر مشخص شد که بیان ژن BAX در بافت شریان فمور بچه رت‌های نر در گروه تمرین قبل و هنگام بارداری نسبت به گروه کنترل ۱۶۲ برابر، نسبت به گروه تمرین قبل از بارداری ۴/۷ برابر و نسبت به گروه تمرین هنگام بارداری ۸۴ برابر کاهش داشت. همچنین گروه تمرین قبل از بارداری نسبت به گروه کنترل ۳۴ برابر کاهش و نسبت به گروه تمرین هنگام بارداری ۱۷ برابر کاهش را در تولید BAX mRNA نشان داد. همچنین، درباره نسبت BAX/BCL-2، این مقدار در گروه تمرین قبل و هنگام بارداری نسبت به گروه کنترل بالای هزار برابر، نسبت به گروه تمرین قبل از بارداری ۲۷ برابر و نسبت به گروه تمرین هنگام بارداری بالای هفتصد برابر کاهش را نشان داد.

در رابطه با نتایج حاصل از این پژوهش درباره BCL-2، BAX، و BAX/BCL-2 پژوهش‌های مشابهی که در حالت غیربارداری انجام شده‌است، وجود دارد.

آسیب رژیم کم پروتئین روی رشد جنین، هموستاز گلوکز، غلظت لپتین سرم و مصرف اکسیژن را در بچه‌های مادران تمرین کرده تضعیف می‌کند (۴۰).

در پژوهش حاضر انجام فعالیت ورزشی هوازی فقط در مرحله بارداری تاثیری بر مقدار آنزیم eNOS نداشت اما می‌توان احتمال داد که با توجه به پژوهش‌های مرتبط، افزایش در فعالیت ذاتی eNOS فعال اتفاق افتاده‌باشد بدون اینکه نیاز به افزایش در مقدار آن باشد. در نتیجه میزان NO غیر فعال را کاهش داده و میزان قابلیت زیستی NO را افزایش می‌دهد (۱۵). مطالعات با تکنولوژی اولتراسوند مشخص کرد که ضربان قلب جنین طی فعالیت ورزشی مادر و بلافاصله بعد از فعالیت هوازی افزایش می‌یابد. پیشنهاد می‌شود که سیستم قلبی- عروقی جنین به ورزش مادران واکنش نشان می‌دهد (۴۱).

این موضوع به نوبه خود باعث تغییرات همودینامیک جریان خون جنین می‌شود. تغییرات در همودینامیک منجر به تغییرات اپی‌ژنتیکی شده که بیان ژن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. یکی از ژن‌های مستعدی که تحت تاثیر تغییرات همودینامیکی قرار می‌گیرد، eNOS است (۱۱). احتمالاً تغییرات همودینامیکی منجر به افزایش تنش برشی شده و در نتیجه ناحیه پروموتور ژن eNOS (*serr1177*) از مسیر AKT فسفریله شده در نتیجه بیان ژن و فعالیت eNOS تنظیم مثبت می‌شود.

به طور کلی روشن است که تغییر در محرک‌های همودینامیک می‌تواند منجر به تنظیم تعدیل‌های اپی‌ژنتیکی شامل متیلاسیون DNA و تغییر هیستون‌ها شود. افزایش در نیروی برشی اریتروسیت‌های در حال حرکت در مواجهه با اندوتلیوم منجر به افزایش فعالیت زیستی NO از طریق تنظیم مثبت آنزیم‌های ضد‌آتروژنیک از قبیل eNOS می‌شود (۷).

در این پژوهش مشخص شد که انجام فعالیت ورزشی هوازی در هر دو مرحله قبل و هنگام بارداری منجر به افزایش ۷/۷ برابری بیان ژن آنزیم eNOS در عروق فرزندان نر نسبت به گروه کنترل شد. هنگام فعالیت ورزشی

اتصال پروتئین پیش‌آپوپتوز BAX پس از فسفوریله شدن به BCL-2 اثرات محافظتی BCL-2 را کاهش می‌دهد و باعث می‌شود که سیتوکروم C از داخل میتوکندری رها شود. سیتوکروم C با هماهنگی پروتئین تطبیق‌دهنده apaf-1 و کاسپاز ۹، کاسپاز ۳ و آبشار پایین‌دستی کاسپاز را فعال می‌کند (۴۷). نسبت پروتئین‌های پیش‌آپوپتوز به پروتئین‌های ضدآپوپتوز تعیین می‌کند که سلول به پیام‌رسانی آپوپتوز پاسخ دهد یا نه. این نسبت یکپارچگی و بقاء سلول را به وسیله کنترل نفوذپذیری غشاء میتوکندری و فعالیت کاسپازها کنترل می‌کند. مشخص شده است که نسبت BAX/BCL-2 به‌طور معناداری با افزایش سن تنظیم مثبت می‌شود (۴۳).

سلول‌های اندوتلیال عروق به‌طور پیوسته در معرض درجاتی از نیروهای همودینامیکی قرار دارند که روی ساختار و عملکرد آنها اثر زیادی دارد. تغییر در جریان خون نقش مهمی در رشد یا سرکوب عروق و گسترش در محل گرفتگی عروق دارد. لینک بین محرک‌های مکانیکی و مرگ یا بقاء سلول‌ها توسط گروه‌هایی پیشنهاد شده است. قرار گرفتن در برابر جریان خون و به‌طور دقیق‌تر در برابر تنش برشی مستقیماً از فرآیند آپوپتوز جلوگیری می‌کند (۴۸).

NO از چند مسیر آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال را کاهش می‌دهد. با توجه به مطالعات معلوم شده است NO از طریق اس-نیتروزیله کردن سیستئین در بخش فعال آنزیم کاسپاز ۳ و ۱ در سلول‌های اندوتلیال مانع از فعالیت بخش پروتئاز کاسپازها شده و از بروز آپوپتوز جلوگیری می‌کند (۴۹). همچنین NO سطوح بیان ژن BCL-2 را افزایش داده و مانع از قابلیت نفوذپذیری منافذ غشاء میتوکندری شده و از رهایش سیتوکروم C داخل سیتوزول ممانعت کرده، در نتیجه از تشکیل آپوپتوزوم و فعال شدن کاسپاز ۹ جلوگیری می‌کند. همچنین معلوم شده است کاهش مقدار BAX می‌تواند آپوپتوز را به‌وسیله کوچک کردن منافذ قابل نفوذ میتوکندری کاهش دهد (۵۰). شواهد نشان می‌دهد که NO می‌تواند مانع رهایش سیتوکروم C

در مطالعه افشار جعفری معلوم شد انجام سه ماه فعالیت ورزشی هوازی توسط رت‌ها بیان ژن پروتئین پروآپوپتوز BAX در میوسیت‌های قلبی را کاهش داد اما تغییری در بیان ژن BCL-2 ایجاد نکرد. همچنین نسبت BAX/BCL-2 کاهش یافت (۴۳). در مطالعه دیگری اثر تمرینات هوازی بر میزان آپوپتوز در قلب هایپرتروفی شده مورد بررسی قرار گرفت که مشخص شد بیان ژن eNOS و مقادیر پروتئین BCL-2 افزایش داشته و مقادیر پروتئین BAX کاهش را نشان داده است (۴۴). همچنین در مطالعه پارکوم سو و همکارانش که تاثیر فعالیت ورزشی منظم با شدت متوسط را در رت‌های اسپراگ‌داولی بالغ بر بیان ژن BCL-2 و BAX در عضلات اسکلتی و قلب مورد بررسی قرار دادند، معلوم شد که مقادیر BCL-2 mRNA در عضلات اسکلتی و قلب در گروه تمرین کرده افزایش و مقادیر BAX mRNA در گروه تمرین کرده کاهش یافت (۴۵).

آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال ممکن است تعیین‌کننده مرحله اول در حالت‌های پاتولوژی از قبیل گرفتگی عروق و پرفشارخونی باشد. پروتئین‌های خانواده BCL-2 مسیر آپوپتوز درون سلولی را تنظیم می‌کنند. پروتئین‌های پیش‌آپوپتوز و ضدآپوپتوز در سطوحی از غشاء خارجی میتوکندری قرار دارند. فراوانی نسبی پروتئین‌های پیش‌آپوپتوز و ضدآپوپتوز تعیین‌کننده حساسیت به مرگ سلولی است. مشخص شده است که پروتئین ضدآپوپتوز BCL-2 توزیع پراکنده‌ای در محل‌های تماس بین غشاء داخلی و خارجی میتوکندری دارد (۴۶). پروتئین BCL-2 با قابلیت نفوذپذیری سوراخ‌های میتوکندری تعامل دارد. این پروتئین از رها شدن فاکتورهای آپوپتوز از فضای داخلی میتوکندری به فضای سیتوزول سلول جلوگیری می‌کند. فعال شدن پروتئین‌های پیش‌آپوپتوز منجر به جابه‌جا شدن آنها به داخل میتوکندری می‌شود، جاییکه آنها با اعضای ضدآپوپتوز که از اجزاء میتوکندری هستند، تعامل دارند (شکل ۵-۱) (۴۶).

تنش برشی لامینار عروق طی فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد و با تنظیم مثبت سریع مقادیر mRNA eNOS ارتباط دارد. بر اساس مطالعه تونیام و همکارانش معلوم شد که میزان تنش برشی هنگام فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد (۵۳). شواهد نشان می‌دهد که تنش برشی هنگام فعالیت ورزشی جهت القاء بیان ژن‌های ضدآتروژنیک کافی است و تنش برشی یک پیام مهم فعالیت ورزشی جهت تحریک بیان ژن در سلول‌های اندوتلیال عروق می‌باشد (۵۴).

مطالعات کیلینیکی و تجربی نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی اثرات وسیعی در زمینه متابولیکی، اندوکراین و قلبی-عروقی بر فیزیولوژی مادر هنگام بارداری دارد. شماری از مطالعات پیشنهاد می‌کند که فعالیت ورزشی هنگام بارداری اثرات مثبت روی رشد جنین و پیشرفت در مراحل بعدی دارد. بر اساس مطالعه‌ای مشخص شده است که انجام فعالیت ورزشی در قبل و هنگام بارداری در رت‌ها بیان ژن‌های سایتوپروتکتیو و همچنین عامل رشد اندوتلیال را افزایش داده است، که می‌توان نتیجه گرفت انجام فعالیت ورزشی در قبل و هنگام بارداری منجر به بهبود عملکرد اندوتلیوم می‌شود (۲۲). علل بهبود عملکرد اندوتلیوم در این مقاله اینگونه بیان شده است که افزایش در بیان HSP60 و HSP90 در جفت رت تمرین کرده منجر به اثرات مثبت بر عملکرد سلول‌های عروقی شده است. در واقع HSPها منجر به ثبات تاشدن پروتئین‌ها و کاهش استرس اکسایشی و پیام‌رسانی آپوپتوز می‌شوند (۵۵). HSP90 با eNOS سلول‌های اندوتلیال پیوسته شده و تولید NO را آسان می‌کند. NO اثرات ضدآپوپتوزی را هم از طریق اس‌نیتروزیله کردن کاسپازها و هم از طریق اثر بر پروتئین‌های ضدآپوپتوزی BCL-2 اعمال می‌کند که با نتایج پژوهش حاضر هم‌راستا می‌باشد.

نسبت BAX/BCL-2 یکپارچگی هسته سلول را تنظیم و بقاء سلول را به وسیله قابلیت نفوذپذیری منافذ غشاء میتوکندری و فعالیت کاسپازها کنترل می‌کند. در پژوهش حاضر این نسبت در گروه‌های تمرین کرده نسبت

از میتوکندری به وسیله جلوگیری از ایجاد شکاف بین BAX و BCL-2 که در غشاء خارجی میتوکندری قرار دارند، شود و آبشار پیام‌رسانی آپوپتوزی را سرکوب کند (۵۱). فرآیند فسفوریلاسیون وابسته به MAPK می‌تواند با تخریب پروتئین ضدآپوپتوز BCL-2 در آپوپتوز مداخله کند. MAP کیناز فسفاتاز MAP کیناز فسفاتاز ۳ (MKP-3) سیتوزولی آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال را در پاسخ به TNF- α از طریق دفسفوریله کردن MAPK/ERK1/2 که منجر به پروتئولیزه شدن BCL-2 می‌شود، القاء می‌کند. راس و همکارانش نشان دادند که NO سطوح پروتئین MKP-3 را به وسیله بی‌ثبات کردن MKP-3 mRNA تنظیم منفی می‌کند و منجر به افزایش BCL-2 می‌شود (۵۱).

با توجه به یافته اول بیان ژن eNOS در شریان فمور بچه رت‌های گروه تمرین کرده افزایش یافت. همان‌گونه که قبلاً بیان شد، اثبات شده است که ضربان قلب جنین طی ورزش مادری افزایش می‌یابد که به نوبه خود باعث تغییرات همودینامیک جنین می‌شود. تغییرات در همودینامیک منجر به تغییرات اپی ژنتیکی شده که بیان ژن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. یکی از ژن‌های مستعدی که تحت تاثیر تغییرات همودینامیکی قرار می‌گیرد، eNOS است (۱۱). در نتیجه با توجه به افزایش مقدار بیان این آنزیم، احتمالاً NO تولیدی در سلول‌های اندوتلیال افزایش یافته و بر بیان ژن BCL-2 اثر مثبت داشته و از طرف دیگر مقدار بیان ژن BAX که یک پروتئین پیش‌آپوپتوز می‌باشد، را کاهش داده است.

تنش برشی القاءکننده فسفوریلاسیون مسیر AKT/PKB (۴۸) و در نتیجه فسفوریلاسیون eNOS می‌باشد. NO در پاسخ به تنش برشی رها شده و از فعالیت کاسپاز ۳ و آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال ممانعت می‌کند. در واقع، NO به صورت معکوس آنزیم سیتوکروم اکسیداز (کمپلکس IV از زنجیر انتقال الکترون) را مهار می‌کند که منجر به هایپرپلاریزاسیون غشاء میتوکندری می‌شود و بنابراین از آپوپتوز جلوگیری می‌کند (۵۲).

نتیجه گیری

با استناد به نتایج به دست آمده از این پژوهش و توجه به نتایج مطالعات پیشین می توان نتیجه گرفت که فعالیت هوازی مادر در قبل و هنگام بارداری احتمال ابتلا به گرفتگی عروق و در نتیجه اختلال عملکرد عروق فرزندان را در دوران بزرگسالی کاهش دهد.

قدردانی

این پژوهش برگرفته از طرح تحقیقاتی از دانشگاه علوم پزشکی قزوین می باشد که در تاریخ ۲ آذر ۱۳۹۶، با کد ۱۵۱۰۷ تصویب شده است. در این راستا از تمام عزیزانی که ما را در انجام این پژوهش همیاری کردند کمال تشکر را دارم. از جناب آقای دکتر پیمانی، معاون پژوهشی و دانشیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین، جناب آقای دکتر رجایی و دکتر فروغی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین، و خانم ریحانه زرباف دکتری فیزیولوژی ورزشی که شرایط تسهیل انجام این پروژه را فراهم کردند بسیار سپاسگزارم.

به گروه کنترل کاهش یافته است. این نتیجه با نتایج پژوهش های دیگری هم راستا بوده است (۴۳،۴۵). نسبت BAX/BCL-2 با افزایش سن به طور معناداری تنظیم مثبت می شود که به طور مشخص انجام تمرینات ورزشی مقدار آن را در بطن چپ کاهش می دهد. میتوکندری نقش تعیین کننده ای در تنظیم آپوپتوز بازی می کند. براساس پژوهشی مشخص شده است که مسدود کردن منافذ قابل نفوذ میتوکندری میزان آپوپتوز را بعد از سخته قلبی کاهش داده است (۴۳). این ایده قابل بیان است که کاهش نسبت BAX/BCL-2 می تواند آپوپتوز را به وسیله کوچک کردن منافذ قابل نفوذ میتوکندری کاهش دهد. مکانیسم ممکن دیگر فعالیت ورزشی که در برابر آپوپتوز محافظت می کند، تغییر در تولید ROS و وضعیت آنتی اکسیدانی می باشد. ROS می تواند آپوپتوز را از راه آثار مستقیم و غیر مستقیم بر یکپارچگی غشاء میتوکندری، که اجازه رها شدن پروتئین آپوپتوزی سیتوکروم C را از میتوکندری به فضای سیتوزول می دهد، کنترل کند (۵۶). مطالعات نشان می دهد تمرینات ورزشی ظرفیت آنتی اکسیدانی را افزایش داده و استرس اکسیداتیو را تعدیل می کند و از این راه می تواند میزان ژن های پیش آپوپتوز را کاهش دهد (۴۵،۵۶).

منابع

- 1-Asgharnia, M. Faraji, R. Milani, F., Arkarrooshn, Z., Pourqorban, M. Investigation of placental weight and its associated factors. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2004;13 (49): 53-46.
- 2-Shamsai, N. Rajabi, H. Abutaleb, N. Nikbakht, F. Effects of Exercise Pre-Conditioning on Hippocampus Expression of Bcl-2 and Bax Protein and Apoptosis Following Ischemia/Reperfusion Injury in Male Rats. *Journal of Knowledge & Health* 2015; Vol 10, No 2.
- 3-Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772-8.
- 4-Williams SJ, Hemmings DG, Mitchell JM, McMillen IC, Davidge ST. Effects of maternal hypoxia or nutrient restriction during pregnancy on endothelial function in adult male rat offspring. *J. Physiol*. 2005;565(1):125-35.
- 5-Newcomer SC, Thijssen DH, Green DJ. Effects of exercise on endothelium and endothelium/smooth muscle cross talk: role of exercise-induced hemodynamics. *J APPL PHYSIOL*. 2011;111(1):311-20.
- 6-Poston L. Influences of maternal nutritional status on vascular function in the offspring. *Curr Drug Targets*. 2007;8(8):914-22.
- 7-Newcomer S, Taheripour P, Bahls M, Sheldon R, Foust K, Bidwell C, et al. Impact of porcine maternal aerobic exercise training during pregnancy on endothelial cell function of offspring at birth. *J Dev Orig Health Dis*. 2012;3(1):04-9.
- 8-Dimmeler S, Zeiher AM. Nitric oxide—an endothelial cell survival factor. *Cell death and differentiation*. 1999;6(10):964.

- 9-Hermann C, Zeiher AM, Dimmeler S. Shear stress inhibits H₂O₂-induced apoptosis of human endothelial cells by modulation of the glutathione redox cycle and nitric oxide synthase. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(12):3588-92.
- 10-Dimmeler S, Haendeler J, Nehls M, Zeiher AM. Suppression of apoptosis by nitric oxide via inhibition of interleukin-1 β -converting enzyme (ice)-like and cysteine protease protein (cpp)-32-like proteases. *Journal of Experimental Medicine*. 1997;185(4):601-8.
- 11-Clifford KA. The Effects of Maternal Exercise During Pregnancy on the Vascular Smooth Muscle Cell Function of Offspring. 2012.
- 12-Leeson C, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield J. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation*. 2001;103(9):1264-8.
- 13-Zeiher AM. Endothelial vasodilator dysfunction: pathogenetic link to myocardial ischaemia or epiphenomenon? *The Lancet*. 1996;348:S10-S2.
- 14-Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Journal of vascular research*. 1996;33(3):181-94.
- 15-Wang J, Wolin MS, Hintze TH. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation of epicardial coronary artery in conscious dogs. *Circulation Research*. 1993;73(5):829-38.
- 16-Clapp III JF, Capeless EL. Neonatal morphometrics after endurance exercise during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(6):1805-11.
- 17-Bahls M, Sheldon RD, Taheripour P, Clifford KA, Foust KB, Breslin ED, et al. Mother's exercise during pregnancy programmes vasomotor function in adult offspring. *Experimental physiology*. 2014;99(1):205-19.
- 18-Carter LG, Lewis KN, Wilkerson DC, Tobia CM, Ngo Tenlep SY, Shridas P, et al. Perinatal exercise improves glucose homeostasis in adult offspring. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012;303(8):E1061-E8.
- 19-Camarillo I, Clah L, Zheng W, Zhou X, Larrick B, Blaize N, et al. Maternal exercise during pregnancy reduces risk of mammary tumorigenesis in rat offspring. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2014;23(6):502.
- 20-Laker RC, Lillard TS, Okutsu M, Zhang M, Hoehn KL, Connelly JJ, et al. Exercise prevents maternal high-fat diet-induced hypermethylation of the Pgc-1 α gene and age-dependent metabolic dysfunction in the offspring. *Diabetes*. 2014;63(5):1605-11.
- 21-Gaeini AA, Shafiei Neek L, Choobineh S, Baghaban Eslaminejad M, Satarifard S, Sayahpour FA, et al. Preconception endurance training with voluntary exercise during pregnancy positively influences on remodeling markers in female offspring bone. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(22):3634-40.
- 22-Gilbert JS, Banek CT, Bauer AJ, Gingery A, Dreyer HC. Placental and vascular adaptations to exercise training before and during pregnancy in the rat. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2012;303(5):R520-R6.
- 23-Da Silva SG, de Almeida AA, Fernandes J, Lopim GM, Cabral FR, Scerni DA, et al. Maternal exercise during pregnancy increases BDNF levels and cell numbers in the hippocampal formation but not in the cerebral cortex of adult rat offspring. *PloS one*. 2016;11(1):e0147200
- 24-Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007;14(6):753-60.
- 25-Jemiolo B, Trappe S. Single muscle fiber gene expression in human skeletal muscle: validation of internal control with exercise. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004;320(3):1043-50.
- 26-Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2 $^{-\Delta\Delta CT}$ method. *Methods* 2001;25(4):402-8.
- 27-Blaize AN, Breslin E, Donkin SS, Cabot R, Pearson KJ, Newcomer SC. Maternal Exercise Does Not Significantly Alter Adult Rat Offspring Vascular Function. *Medicine and science in sports and exercise*. 2015;47(11):2340-6.
- 28-Zhang J, Zhou X, Yuan H, Niu Y, Di F, Fu L. Paternal lifestyle influence susceptibility to high-fat diet-induced metabolic disorders among male offspring of C57BL/6 mice. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE*. 2017;10(1):1715-24.
- 29-Mathias PC, Elmhiri G, de Oliveira JC, Delayre-Orthez C, Barella LF, Tófolo LP, et al. Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming. *European journal of nutrition*. 2014;53(3):711-22.
- 30-Sun D, Huang A, Koller A, Kaley G. Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. *Journal of Applied Physiology*. 1994;76(5):2241-7.
- 31-Ramírez-Vélez R, Bustamante J, Czerniczyniec A, De Plata ACA, Lores-Arnaiz S. Effect of exercise training on eNOS expression, NO production and oxygen metabolism in human placenta. *PLoS One*. 2013;8(11):e80225.
- 32-Peterson JM, Bryner RW, Sindler A, Frisbee JC, Alway SE. Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. *Journal of applied physiology*. 2008;105(6):1934-43.

- 33-Nadaud S, Philippe M, Arnal J-F, Michel J-B, Soubrier F. Sustained increase in aortic endothelial nitric oxide synthase expression in vivo in a model of chronic high blood flow. *Circulation Research*. 1996;79(4):857-63.
- 34-Orr AW, Hastings NE, Blackman BR, Wamhoff BR. Complex regulation and function of the inflammatory smooth muscle cell phenotype in atherosclerosis. *Journal of vascular research*. 2010;47(2):168-80.
- 35-Ziegler T, Bouzourène K, Harrison VJ, Brunner HR, Hayoz D. Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric oxide synthase in cultured endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(5):686-92.
- 36-Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003;284(1):R1-R12.
- 37-Sierra-Laguado J, Garcia R, Lopez-Jaramillo P. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006;93(1):60-1.
- 38-Ramírez-Vélez R, Aguilar de Plata AC, Escudero MM, Echeverry I, Ortega JG, Salazar B, et al. Influence of regular aerobic exercise on endothelium-dependent vasodilation and cardiorespiratory fitness in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2011;37(11):1601-8.
- 39-Rodríguez I, González M. Physiological mechanisms of vascular response induced by shear stress and effect of exercise in systemic and placental circulation. *Frontiers in pharmacology*. 2014;5:209.
- 40-Fidalgo M, Falcao-Tebas F, Bento-Santos A, de Oliveira E, Nogueira-Neto JF, de Moura EG, et al. Programmed changes in the adult rat offspring caused by maternal protein restriction during gestation and lactation are attenuated by maternal moderate-low physical training. *British Journal of Nutrition*. 2013;109(3):449-56.
- 41-May LE, Glaros A, Yeh H-W, Clapp III JF, Gustafson KM. Aerobic exercise during pregnancy influences fetal cardiac autonomic control of heart rate and heart rate variability. *Early human development*. 2010;86(4):213-7.
- 42-Clapp III JF. The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and feto-placental growth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003;110:S80-S5.
- 43-Jafari A, Pourrazi H, Nikookheslat S, Baradaran B. Effect of Exercise Training on Bcl-2 and Bax Gene Expression in the Rat Heart. *Gene, Cell and Tissue*. 2015;2(4).
- 44-Kwak H-B, Song W, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced elevation in Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. *The FASEB Journal*. 2006;20(6):791-3.
- 45-Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *The FASEB journal*. 2004;18(10):1150-2.
- 46-Kroemer G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nature medicine*. 1997;3(6):614.
- 47-Bennett MR. Apoptosis in the cardiovascular system. *Heart*. 2002;87(5):480-7.
- 48-Mallat Z, Tedgui A. Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance. *British journal of pharmacology*. 2000;130(5):947-62.
- 49-Snyder CM, Shroff EH, Liu J, Chandel NS. Nitric oxide induces cell death by regulating anti-apoptotic BCL-2 family members. *PloS one*. 2009;4(9):e7059.
- 50-Lee YI, Cho JY, Kim MH, Kim KB, Lee DJ, Lee KS. Effects of exercise training on pathological cardiac hypertrophy related gene expression and apoptosis. *European journal of applied physiology*. 2006;97(2):216-24.
- 51-Choi B-M, Pae H-O, Jang S-I, Kim Y-M, Chung H-T. Nitric oxide as a pro-apoptotic as well as anti-apoptotic modulator. *BMB reports*. 2002;35(1):116-26.
- 52-Mirdar Harijani S, Musavi N, Hamidian G. Effect of endurance swimming training during pregnancy on histology and apoptotic index of rats' liver. *ISMJ*. 2015;18(1):54-63.
- 53-Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*. 2010;55(2):312-8.
- 54-Laughlin MH, Newcomer SC, Bender SB. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *Journal of applied physiology*. 2008;104(3):588-600.
- 55-Moraska A, Deak T, Spencer RL, Roth D, Fleshner M. Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2000;279(4):R1321-R9.
- 56-McMillan EM, Graham DA, Rush JW, Quadrlatero J. Decreased DNA fragmentation and apoptotic signaling in soleus muscle of hypertensive rats following 6 weeks of treadmill training. *Journal of Applied Physiology*. 2012;113(7):1048-57.

The Effect of Maternal Aerobic Training Before and During Pregnancy on Vascular Tissue BAX/BCL-2 and eNOS Gene Expression in Adult Male Sprague Dawley Rats Offsprings

Azam Abdollah Pour^{1*}, Reyhaneh Zarbaf¹

1-Lecturer of Physical Education.

1-Department of Physical Education, Faculty of Management and Accounting, Qazvin Islamic Azad University, Qazvin, Iran.

**Corresponding author:*

*Azam Abdollah Pour; Department of Physical Education, Faculty of Management and Accounting, Qazvin Islamic Azad University, Qazvin, Iran.
 Tel: +989123811165
 Email:
 a.abdollahpour1980@gmail.com*

Abstract

Background and Objectives: It is also known that diseases may start in the *utero* stage of development. Pregnancy is an important part of women's life. Various aspects including physical activity can affect different indicators of child health in adulthood. One of the common and growing diseases is vascular disease, that eNOS, BCL-2 and BAX are related indices. The aim of this study was to investigate the effect of aerobic exercise before and during pregnancy in adult males offsprings of Sprague Dawley rats on the expression of eNOS, BCL-2 and BAX genes in their femoral artery tissues.

Materials and Methods: Twenty female Sprague Dawley rats (221 ± 10.85g weight) were randomly divided into four groups: 1- exercise during pregnancy (TP), 2- exercise before and during pregnancy (Tbp), 3- exercise before pregnancy (Tb), 4- no exercise control (C). Mice performed moderate-intensity aerobic exercise before and during pregnancy. Tissue from the femoral artery of 8-week-old offspring rats was used to evaluate eNOS, BCL-2, BAX and BAX / BCL-2 gene expression.

Results: Aerobic training before and during pregnancy, especially at both stages, resulted in a significant increase in eNOS and BCL-2 gene expression and a significant decrease in BAX and BAX/ BCL-2 gene expression.

Conclusion: Based on these results, the present study showed that moderate-intensity aerobic exercise can make positive changes in factors related to vascular congestion in male offspring rats in which their mothers performed moderate-intensity aerobic exercises before and during their pregnancy.

Keywords: Pregnancy, Aerobic Training, Apoptosis, Endothelial function.

►Please cite this paper as:

Abdollah Pour A, Zarbaf R. The Effect of Maternal Aerobic Training Before and During Pregnancy on Vascular Tissue BAX/BCL-2 and eNOS Gene Expression in Adult Male Sprague Dawley Rats Offsprings.. *Jundishapur Sci Med J* 2019; 18(5):417-434

Received: Aug 25, 2019

Revised: Dec 2, 2019

Accepted: Dec 15, 2019