Journal of Military Medicine
2019, Volume 21, Issue 2
Pages: 131-141

Downloaded from militarymedj.ir at 15:03 +0430 on Tuesday June 11th 2019

The effects of tapering with and without ethanolic extract of *Nigella sativa* on Hypoxia Inducible Factor-1α and exercise-induced bronchial changes

Shadmehr Mirdar [1], Yaser Kazemzadeh [2], Ehsan Arabzadeh [2], Hossein Shirvani [3]*, Gholamreza Hamidian [4]

[1]Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
[2]Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
[3] Assistant Professor, Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[4]Assistant Professor, Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Received: 20 August 2018 **Accepted:** 26 April 2019

Abstract

Background and Aim: Tapering with herbal remedies may decrease the time for soft tissue injury recovery. In the present study, we investigated the effect of ethanolic extract of Nigella Sativa (NS) consumption during the taper period on hypoxia-inducible factor-1α and exercise-induced bronchial changes.

Methods: A total of 60 male Wistar rats (five weeks old) were randomized to one of two groups: control (n=10) or exercise training (n=50). After 6 weeks of Incremental Interval Training (IIT) (70 to 35 m/min) the exercise training group were randomized into 4 groups of taper (50 to 25 m/min): 2 weeks taper without NS (I), 2 weeks taper with NS (II), 3 weeks taper without NS (III), 3 weeks taper with NS (IV). The IIT and taper program was performed on a treadmill with exercise performed at intervals. The taper groups with NS, received daily ethanolic extract of Nigella sativa (500 mg/kg) by gavage. Finally, animals were euthanized and the right lobe of the lung was removed. Tissues were fixed in 10% formalin, embedded in paraffin, and then manually sectioned with a microtome to obtain 5–6 μm-thick paraffin sections. The sections were then stained with hematoxylin and eosin (H&E) to be examined histologically and histometrically. HIF-1α protein from the left lobe of the lung was also measured using a commercially-available ELISA kit. Data analysis was performed using two-way ANOVA and LSD test at $P<0.05$.

Results: Group II were heavier than the other groups ($P\leq0.05$). Groups not receiving NS showed a significant increase in HIF-1a compared to the control group in the second ($P = 0.001$) and third ($P = 0.007$) weeks of tapering. Groups with NS showed a significant decrease in hypoxia induce factor ($P = 0.001$) compared with the IIT group. The diameter of bronchi advents in taper groups with NS significantly decreased ($p=0.001$) compared with the IIT group, with the greatest reduction (55.23%) reported in the 3-week taper with NS group. The histological images of the 3-week taper with NS group had better structural integrity than the other groups.

Conclusion: The use of ethanolic extracts of NS with tapering seems to prevent negative apoptosis of lung parenchyma, with a decrease of HIF-1α, and minimized exercise-induced bronchoconstriction by improving the bronchi structure.

Keywords: Tapering, Ethanolic Extract, *Nigella Sativa*, Exercise-Induced Bronchoconstriction, Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha.

*Corresponding author: **Hossein Shirvani**, Email: shirvani.h2006@gmail.com

Archive of SID

www.SID.ir

مجله طب نظامی
دوره ۲۱، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۸
صفحات: ۱۴۱-۱۳۱

Downloaded from militarymedj.ir at 15:03 +0430 on Tuesday June 11th 2019

بررسی اعمال تیپر با و بدون مصرف عصاره اتانولی سیاهدانه برتغییرات HIF-1α ریه و نایژه تنگی ناشی از فعالیت ورزشی شدید

شادمهر میردار[۱]، یاسر کاظم زاده[۲]، احسان عرب زاده[۲]، حسین شیروانی[۳]*، غلامرضا حمیدیان[۴]

[۱] دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.
[۲] استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران.
[۳] استادیار مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.
[۴] استادیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: کاهش بار تمرینات جسمانی بهمراه مصرف مکمل‌های گیاهی می‌تواند در ترمیم آسیب‌های بافتی موثر باشد. از این رو، هدف از این تحقیق بررسی اثرات مصرف عصاره اتانولی سیاهدانه در دوران کاهش بار تمرین (تیپر) بر محتوای پروتئین فاکتور القایی هایپوکسی و تغییرات برونش ناشی از فعالیت ورزشی بود.

روش‌ها: ۶۰ سر رت ویستار نر ۵ هفته‌ای به طور تصادفی در ابتدا به دو گروه کنترل (۱۰ سر) و تمرین (۵۰ سر) تقسیم شدند. سپس، گروه تمرین بعد از ۶ هفته تمرین اینتروال فزاینده (با تناوب۷۰ به ۳۵ متر بر دقیقه، کشتار ۱۰رت به عنوان گروه تمرین اینتروال فزاینده) به ۴ گروه تیپر، گروه اول: تیپر ۲ هفته بدون سیاهدانه، گروه دوم: تیپر ۲ هفته با سیاهدانه، گروه سوم: تیپر ۳ هفته بدون سیاهدانه، گروه چهارم: تیپر ۳ هفته با سیاهدانه، تقسیم شدند. برنامه تمرین و تیپر(با تناوب۵۰ به ۲۵ متر بر دقیقه) به صورت اینتروال بر روی تریدمیل انجام شد. مکمل سیاهدانه نیز، روزانه به مقدار ۵۰۰ mg/kg به صورت گاواژ به گروه‌های تیپر با سیاهدانه خورانده شد. در پایان، حیوانات آسان کشی شده و لوب راست ریه آنها خارج و پس از تعیین وزن و حجم در فرمالین ۱۰ درصد فیکس شد. سپس برش های ۵ میکرومتری از ریه با روش معمول و استاندارد آماده‌سازی مقاطع پارافینی تهیه و با روش H&E رنگ‌آمیزی و مورد مطالعه هیستولوژیک و هیستومتریک قرار گرفت. پروتئین HIF-1α نیز با استفاده از کیت به روش الایزا از لوب چپ ریه اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل با استفاده از آنالیز واریانس دوطرفه و آزمون LSD در سطح P<۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها: وزن نسبی رت‌ها در گروه دوم به طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بود(P≤ ۰/۰۵). گروه‌های بدون سیاهدانه با تیپر دو هفته (P=۰/۰۰۱) و تیپر سه هفته (P=۰/۰۰۷) افزایش معنی‌داری در سطوح HIF-1α را نسبت به گروه کنترل نشان دادند. از طرفی، گروه‌های با سیاهدانه کاهش معنی‌داری (P=۰/۰۰۱) را در میزان HIF-1α نسبت به گروه تمرین فزاینده نشان دادند. همچنین قطر طبقه ادونتیس برونش در گروه‌های تیپر همراه با عصاره اتانولی سیاهدانه نسبت به تمرین اینتروال کاهش معنی‌داری (P=۰/۰۰۱) داشت که بیشترین کاهش با ۵۵/۲۳ درصد مربوط به گروه تیپر ۳ هفته با سیاهدانه بود، تصاویر هیستولوژی این گروه نیز از انسجام ساختاری مناسبتری برخوردار بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد مصرف عصاره اتانولی سیاهدانه در دوران کاهش فشار تمرین ورزشی اولاً با کاهش HIF-1α از آپوپتوز منفی پارانشیم ریوی جلوگیری می‌نماید و ثانیاً نایژه تنگی ناشی از ورزش شدید را با بهبود ساختاری برونش به حداقل می‌رساند.

کلیدواژه‌ها: کاهش بار تمرین، عصاره اتانولی، سیاهدانه، نایژه تنگی ناشی از ورزش، فاکتور القایی هایپوکسی.

*نویسنده مسئول: **حسین شیروانی**. پست الکترونیک: shirvani.h2006@gmail.com
دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۵/۲۹ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۰۶

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from militarymedj.ir at 15:03 +0430 on Tuesday June 11th 2019

مقدمه

تمرینات ورزشی با شدت متوسط و منظم، در مقایسه با حالت بی تحرکی مطلق، سلامت بدنی ورزشکاران و افراد عادی را بهبود می‌بخشد. در مقابل تمرینات ورزشی شدید و طولانی مدت می‌تواند سبب ایجاد اختلال موقت در سیستم ایمنی، افزایش استرس اکسایشی و یا سندروم بیش تمرینی برای ورزشکاران در سطوح بالاتر شود. این نوع تمرینات ورزشی می تواند به عنوان یک مدل موقت سرکوبگر سیستم ایمنی، از طریق استرس هایپوکسی که در آن رخ می‌دهد، نقش داشته باشد (۱). هایپوکسی می‌تواند تاثیرات متفاوتی در سایر بافت های بدن (پارانشیم ریه، بیضه و..) با بیان پروتئین فاکتور القایی هایپوکسی (HIF)، بر جای گذارد (۲). اخیراً روشن شده است که مسیر HIF یک نقش کلیدی در تنظیم ایمنی و التهاب دارد. بافت ریه که بافت مهمی در فعالیت ورزشی به علت تبادلات گازی محسوب می‌شود تحت تاثیر هایپوکسی می‌تواند آسیب‌پذیر باشد. که احتمالاً پروتئین HIF-1α تحریک شده با هایپوکسی در این شرایط نقش عمده را عهده‌دار است. تغییرات التهابی ناشی از HIF-1α، در هومئوستاز پارانشیم ریوی تاثیرگذار بوده و سبب اختلال در مسیر اولیه آبشار اکسیژن رسانی بدن می-شود.

دستگاه تنفسی به عنوان یک عامل مهم در رفع نیازهای ورزش شدید در نظر گرفته می شود (۳). با این وجود تایید شده که تعداد قابل توجهی از ورزشکاران دارای مجاری هوایی غیر عادی در پاسخ به تمرینات شدید ورزشی هستند(۳). به ویژه، نشان داده شد که بیش از نیمی از ورزشکاران نخبه، پس از فعالیت ورزشی خود تنگی مجاری هوایی را تجربه کرده‌اند (۴). این پدیده به عنوان نایژه تنگی ناشی از فعالیت ورزشی و یا Exercise-Induced Bronchoconstriction (EIB) تعریف می‌شود که می تواند در افراد آسمی یا غیر آسمی پس از فعالیت ورزشی و یا حتی در حیوانات با علایم ظاهری اختلال در تنفس یا تغییرات سایتوکین ها بعد از ورزش رخ دهد. EIB با علایم سرفه، خس خس سینه، تنگی نفس، خستگی و یا تنگی قفسه سینه در طول یا بعد از ورزش همراه است. این عارضه در ورزشکاران می‌تواند به طور قابل توجهی عملکرد ریه را کاهش دهد(۳). همچنین محققان بیان کردند که بسته به نوع ورزش، EIB می تواند در عملکرد ورزشی محدودیت ایجاد کند. در ورزش هایی که کمتر از یک دقیقه به طول می انجامد معمولاً EIB عملکرد ورزشی ورزشکاران را مختل نمی‌کند، در مقابل در طول ورزش‌هایی با مدت زمان بیشتر و با نیازهای هوازی ویژه، یک پاسخ غیر عادی راه های هوایی می تواند مانعی برای عملکرد، محسوب شود (۳). این استدلال وجود دارد که ورزشکاران مبتلا به آسم، Vo_2max پایین‌تری دارند که دلایل آن مجزا از محدودیت‌های ظرفیت قلبی عروقی است. معمولاً در این آسیب‌ها عواملی که فرایند تحویل اکسیژن را آهسته می‌کند شامل: تنگی راه‌های هوایی، ضخیم شدن جداره آلوئول ها و کاهش خاصیت الاستیکی مجاری هوایی است. همانطور که بیماران بزرگسال با آسم شدید ظرفیت هوازی آنها کاهش می یابد (۵). یکی از مکمل های گیاهی که در درمان آسم بسیار استفاده شده دانه گیاه سیاهدانه است.

سیاهدانه گیاهی با نام علمی *Nigella sativa* و معروف به زیره سیاه، از خانواده‌ی رانونکولاسه آ است، تیموکینون (TQ)، دتیموکینون (TQ2)، تیموهیدروکینون (THQ) و تیمول مواد موثر اصلی در عصاره آبی دانه‌ی گیاه هستند که خواص درمانی فراوانی دارند (۶). سیاهدانه گیاهی یک‌ساله و گلدار و بومی جنوب غربی آسیا است. در ایران این گیاه به‌ویژه در اراک و اصفهان به فراوانی می‌روید. از دانه‌ی این گیاه به عنوان دارو استفاده می‌شود. فعالیت ضدالتهابی در توزیع موضعی و سیستمیک اسانس سیاهدانه دیده شده است. خواص درمانی روغن این گیاه در بیماران مبتلا به آلرژی نظیر آسم برونشیال و اگزومای اتوپیک نشان داده شده است. این گیاه در بهبود برونشیت حاد و اختلالات تنفسی مثل آسم و اسپاسم برونشیول‌ها مفید می باشد. Kanter نشان داد که درمان با سیاهدانه مانع از پاسخ‌های التهابی ریوی می‌شود و کاهش معنی-داری در التهاب پری‌برونشیال، نفوذ آلوئولار سپتال، ادم ریوی، ترشحات التهابی آلوئولار، ماکروفاژ آلوئولار و فیبروز ایجاد می‌کند (۷). Asim و همکاران نیز نشان دادند که توزیع درون صفاقی روغن سیاهدانه در رت‌هایی (مدل E3) که در معرض اوآلبومین (Ovalbumin) بودند از نفوذ سلول‌های التهابی، هایپرپلازی سلول‌های گوبلت (goblet cell) و رسوب کلاژن جلوگیری کرد (۸). همچنین اجزا و ترکیبات گیاه سیاهدانه در کنترل تخریبات ناشی از HIF-1α تاثیرگذار است. در کتاب قانون طب ابوعلی سینا اشاره شده که سیاهدانه به عنوان اسپکتورانت (خلط آور) عمل می-کند، همچنین انرژی بدن را تحریک و به بهبود خستگی و افسردگی کمک می‌کند.

اکثر مربیان ورزشی از دوران کاهش بار تمرینی (تیپر) به منظور ریکاوری بدنی و کاهش خستگی ناشی از تمرینات شدید قبلی برای بهبود عملکرد ورزشکار خود استفاده می‌کنند. این تکنیک را مربیان معمولا چند هفته پیش از مسابقه اصلی فصل انجام می دهند و سپس رهسپار دوره ای از کاهش تمرین می شوند. Papacosta و Gleesonبیان کردند که تیپرینگ یک کاهش تدریجی در بار تمرینی است که به ظرفیت های فیزیولوژیکی که در تمرینات شدید پیشین آسیب دیده اند اجازه ریکاوری می دهد، همچنین این تکنیک تمرینی سازگاری‌های بعدی ناشی از ورزش را همراه با کارایی بهتر در عملکرد رقابتی فراهم می کند (۹). کاهش بار تمرین یا تیپر می‌تواند با تغییرات مختلف در برنامه تمرینی ورزشکاران بدست آید، از جمله این عوامل می‌توان به کاهش فرکانس تمرین، کاهش حجم تمرینات و یا کاهش شدت تمرینات اشاره کرد (۱۰). تعیین مناسب ترین مدت در دوره تیپر، از سخت ترین چالش ها برای مربیان و دانشمندان علوم ورزشی است، پژوهش‌ها زمان

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from militarymedj.ir at 15:03 +0430 on Tuesday June 11th 2019

پیشنهادی تیپر مطلوب را در دامنه بین ۴ و حتی بیش از ۲۸ روز ذکر کرده‌اند. در بسیاری از مطالعات از تیپر دو هفته‌ای استفاده کرده‌اند، با این حال بهبود قابل ملاحظه ای در عملکرد ورزشکاران، حتی در تیپرهای خیلی کوتاه و یا خیلی طولانی گزارش شده است (۱۱). فرهنگی ملکی و همکاران نشان دادند که یک دوره تیپر ۱ و ۳ هفته (تیپر حجمی: کاهش ۵۰ درصدی حجم تمرین) باعث بهبود عملکرد فیزیکی در تمرین دوچرخه سواری (در دوچرخه سواران حرفه ای) شد اما تنها دوره تیپر ۳ هفته، سایتوکاین‌های پیش التهابی بعد از ورزش شدید را تقلیل داد (۱۲). اکثر مطالعاتی که تیپر ۱ تا ۳ هفته ای در پاسخ های ایمنواندوکرین ورزشکاران را بررسی کردند عموماً افزایش عملکرد را گزارش دادند، که اغلب با افزایش فعالیت آنابولیکی، کاهش استرس فیزیولوژیکی و ترمیم ایمنی مخاطی و عملکرد سیستم ایمنی همراه بود. سیستم ایمنی مخاطی بدن یکی از مهم‌ترین سیستم‌های عملکردی بدن می‌باشد که نقش بسیار حیاتی در برقراری همئوستاز بدن به خصوص مجاری تنفسی فوقانی طی فعالیت‌های ورزشی دارد.

با توجه به اینکه EIB تحت تاثیر تمرینات طولانی مدت و شدید قبل تیپر قرار می‌گیرد(۱۳)، پژوهش حاضر کوشیده است تا به بررسی چگونگی اثر بخشی متغیرهای مستقل پژوهش شامل تیپر و مکمل سیاهدانه بر HIF-1α، EIB و تغییرات هیستومتریکی و هیستولوژیکی مجاری ریوی، بعد از تمرینات اینتروال فزاینده در رت‌های نر بپردازد.

روش‌ها

پژوهش حاضر از جمله پژوهش های تجربی بود، که با مجوز کمیته اخلاق دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران با کد ۲۱۳۸۳۳۹ انجام گرفت. ۶۰ سر(حجم نمونه با استفاده از نمونه گیری تصادفی ساده) موش صحرائی ویستار نر سه هفته‌ای (با میانگین وزنی ۹±۶۸ گرم) در این پژوهش شرکت داشتند که در محیط استاندارد با دمای ۲±۲۳ درجه سانتیگراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. پس از دو هفته آشنایی با نحوه ی فعالیت روی نوارگردان و سازگاری با محیط جدید، رت‌ها به دو گروه کنترل (۱۰ سر) و تمرین (۵۰ سر) تقسیم شدند. گروه تمرینی به مدت ۶ هفته به تمرین اینتروال فزاینده پرداخت (۱۴) (جدول-۱) و سپس به صورت تصادفی به ۴ گروه، گروه اول: تیپر ۲ هفته، گروه دوم: تیپر ۲ هفته با سیاهدانه، گروه سوم: تیپر ۳ هفته، گروه چهارم: تیپر ۳ هفته با سیاهدانه، تقسیم شد (۱۵)، به نحوی که هر گروه شامل ۱۰ سر موش صحرایی بود. ۱۰ سر رت از گروه تمرین اینتروال فزاینده و ۱۰ سر رت گروه کنترل (کنترل تمرین اینتروال) در ابتدای پروتکل تیپر کشتار شدند.

مرحله آشنایی و سازگاری شامل ۴ جلسه برنامه تمرینی اینتروال در هفته با سرعت ۱۰ تا ۲۵ متر بر دقیقه و شیب صفر درصد به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بود. برنامه تمرینی اینتروال فزاینده، به صورت ۱۰ تکرار ۱ دقیقه ای و استراحت فعال ۲ دقیقه ای اجرا شد، به گونه‌ای که کل زمان تمرین روزانه برای هر رت ۳۰ دقیقه طول می کشید. آزمودنی‌ها برنامه تمرین اینتروال فزاینده را با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه شروع (هفته اول) و با سرعت ۷۰ متر بر دقیقه به پایان (هفته آخر) می رساندند. به غیر از زمان فعالیت اصلی، ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن در نظرگرفته شد (با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و شیب صفر). این برنامه به مدت ۶ هفته و هر هفته نیز در ۶ جلسه اجرا شد (۱۴). رت‌ها پس از تمرینات اینتروال فزاینده وارد مرحله کاهش بار تمرینی (تیپر) شدند، که در طی این مرحله از مکمل گیاهی سیاهدانه برای گروه‌های تیپر باسیاهدانه استفاده شد. جدول-۱ برنامه تمرینی اینتروال فزاینده و تیپر برای رت‌ها را نشان می‌دهد.

برای تهیه عصاره دانه گیاه سیاهدانه از روش خیساندن استفاده شد. بدین ترتیب که ۵۵ گرم پودر سیاهدانه با ترازوی با دقت ۰/۰۰۱ وزن کرده و در محلول ۷۰درصد اتانول و ۳۰ درصد آب مقطر به مدت ۷۲ ساعت خیسانده شد. در طول این مدت درب ظرف حاوی خیسانده با پارافین به خوبی پوشانده و در دمای محیط ۲۰ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید (۱۶). مخلوط هر ۶ ساعت یک بار توسط میله‌ی شیشه‌ای هم زده شد. پس از گذشت مدت زمان مذکور، مخلوط از کاغذ صافی عبور داده شد و توسط روتاری با دمای ملایم (زیر ۶۰ درجه سانتیگراد) حلال آن حذف گردید. عصاره مذکور روزانه به مقدار ۵۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاواژ به گروه‌های تیپر باسیاهدانه خورانده می‌شد و گروه بی‌سیاهدانه آب مقطر دریافت می‌کرد (۱۶).

جدول-۱. پروتکل تمرینی اینتروال فزاینده و تیپر

فاکتور تمرین	تمرین اینتروال فزاینده	تیپر
سرعت تمرین (متر بر دقیقه)	۲۰-۷۰	۵۰
سرعت استراحت فعال (متر بر دقیقه)	۱۰-۳۵	۲۵
مدت تمرین (دقیقه)	۱	۱
مدت استراحت (دقیقه)	۲	۲
تعداد ست	۱۰	۱۰
تعداد جلسات تمرین در هفته	۶	۶
زمان فعالیت هر جلسه (دقیقه)	۳۰	۳۰

www.SID.ir

Downloaded from militarymedj.ir at 15:03 +0430 on Tuesday June 11th 2019

گروه تمرین و کنترل اینتروال فزاینده در انتهای هفته ششم تمرین اینتروال و گروه‌های تیپر (۴ گروه اصلی) در انتهای هفته دوم و سوم پروتکل تیپر (۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی) به صورت کاملا یکسان با تزریق ۳ واحد محلول Ketamine (۵۰–۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و Xylazine (۵–۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش و با گیوتین کشته شدند. سپس با استفاده از تیغ جراحی بافت ریه خارج و با استفاده از ترازوی Sartorius:BI 1500 با دقت ۰/۰۰۱ وزن شد. برای مطالعه ساختار بافت شناسی، لوب راست ریه‌ی نمونه ها به منظور تثبیت در محلول فیکساتیو فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. جهت تهیه مقاطع میکروسکوپی از نمونه ها، به روش معمول تهیه مقاطع بافتی عمل گردید. در این روش پس از ثبوت، با استفاده از دستگاه Histokinete (LEICA, RM2000, Germany)، مراحل مختلف پاساژ شامل آبگیری، شفاف سازی و آغشتگی به پارافین انجام شد. سپس نمونه ها قالب گیری شده و با استفاده از میکروتوم دورانی مدل ۲۰۳۵ ساخت شرکت لیکا آلمان، برش‌هایی به ضخامت ۶–۵ میکرومتر به صورت سریالی تهیه و مورد رنگ آمیزی هماتوکسیلین–ائوزین (H&E) قرار گرفتند. در نهایت اسلایدهای میکروسکوپیک نوری جهت بررسی تغییرات ساختاری و سلولی مورد مطالعه قرار گرفت. برای مطالعه هیستومتریک و تعیین تغییرات کمی در ساختار بافتی و سلولی بافت ریه حداقل ۱۰ برش بافتی از هر نمونه و در هر برش حداقل ۱۰ میدان دید میکروسکوپی مورد شمارش و بررسی قرار گرفت (از طریق شماره دادن به لام ها و تهیه جدول و انتخاب تصادفی شماره ها). کلیه بررسی های میکرومتری با استفاده از عدسی چشمی مدرج و اسلاید کالیبره انجام گردید و در نهایت نتایج تغییرات ایجاد شده در ساختار مجاری ریوی، در گروه‌های مختلف مورد آزمون با استفاده از میکروگراف های تهیه شده ارائه و توسط پاتولوژیست تفسیر شد. پروتئین HIF-1a بافت ریه نیز با استفاده از کیت به روش الایزا انجام شد (CUSABIO BIOTECH, Wuhan, با حساسیت: ۰/۷۸ pg/ml) (۲). برای این منظور، ابتدا بافت ریه با استفاده از مایع نیتروژن پودر و سپس در محلول بافر هموژنیزه و به مدت ۱۵ دقیقه و سرعت g3000 سانتریفیوژ شد. محلول به دست آمده برای سنجش شاخص مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد.

تجزیه و تحلیل داده ها: به منظور تجزیه و تحلیل یافته های پژوهش از آزمون کولموگروف اسمیرنف، آنالیز واریانس دوطرفه و آزمون LSD استفاده و با SPSS 21 انجام شد. در این بررسی ها مقدار $P\leq ۰/۰۵$ به منظور رد فرض صفر در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی: مطالعه حاضر با مجوز کمیته اخلاق دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران با کد ۲۱۳۸۳۳۹ انجام گرفته است و سعی شده که تمام موازین اخلاقی کار با حیوان مورد توجه باشد و الزامات معاهده هلسینکی رعایت گردد.

نتایج

جدول–۲ میانگین (± خطای استاندارد) وزن تر ریه و وزن بدنی رت‌ها را نشان می‌دهد. بیشترین افزایش در وزن تر ریه مربوط به گروه‌های تیپر باسیاهدانه است که گروه چهارم (تیپر ۳ هفته با سیاهدانه) ۱۳۱/۸۸ درصد افزایش نسبت به گروه تمرین اینتروال فزاینده و ۸۹/۸۵ درصد افزایش نسبت به گروه کنترل تمرین اینتروال را نشان دادند. همچنین میانگین وزن بدنی رت‌ها در هفته های سوم تیپر بیشتر از سایر گروه‌ها بود. این در حالیست که گروه-های تیپر باسیاهدانه هفته دوم وزن نسبی بیشتری را نسبت به سایر گروه‌ها نشان دادند.

نتایج حاصل از پروتئین HIF-1a نشان داد که گروه های بی سیاهدانه هفته دوم (p=0.001) و سوم (p=0.007) تیپر افزایش معنی داری را نسبت به گروه کنترل را نشان داد این در حالی بود که این افزایش در گروه های با سیاهدانه معنی دار نبود. این در حالی بود که گروه های با سیاهدانه نسبت به گروه تمرین فزاینده کاهش معنی داری را نشان دادند (p=0.001) (جدول–۳).

جدول–۲. میانگین (± خطای استاندارد) وزن تر ریه گروه‌های پژوهش (گرم)

گروه ها / متغییر	دوره اینتروال فزاینده		هفته دوم تیپر		هفته سوم تیپر	
	گروه تمرین	گروه کنترل	بی سیاهدانه گروه اول	باسیاهدانه گروه دوم	بی سیاهدانه گروه سوم	باسیاهدانه گروه چهارم
وزن تر ریه (گرم)	۰/۶۹±۰/۰۹	۰/۹۸±۰/۰۵	۰/۹۶±۰/۰۴	۱/۵۶±۰/۱۱	۱/۰۴±۰/۰۳	۱/۶±۰/۰۸
وزن بدن (گرم)	۱۲۳/۱±۱/۸۱	۱۴۵/۰۲±۳/۹۶	۱۹۷/۲۷±۷/۸۳	۲۱۰/۶۷±۷/۸۳	۲۳۵/۳±۱۵/۶۶	۲۶۹±۱۵/۶۶
وزن نسبی	۰/۰۰۵	۰/۰۰۶	۰/۰۰۴	۰/۰۰۷	۰/۰۰۴	۰/۰۰۵

جدول–۳. میانگین (± انحراف استاندارد) فاکتور القایی هایپوکسی ۱ آلفا در گروه‌های مختلف پژوهش

گروه ها / متغییر	دوره اینتروال فزاینده		هفته دوم تیپر		هفته سوم تیپر	
	گروه تمرین	گروه کنترل	بی سیاهدانه گروه اول	باسیاهدانه گروه دوم	بی سیاهدانه گروه سوم	باسیاهدانه گروه چهارم
پروتئین HIF-1a	۲۶۰۵±۱۱۹۱/۴۱	۶۱۰/۶۰۰±۱۲۱/۱۳	۲۳۷۱/۲±۴۶۹/۱۹	۱۴۲۶/۶±۲۴۸/۶۹	۱۴۳۰/۴±۸۴۱/۰۷	۹۶۸/۴±۲۷۳/۱۰
P value			*۰/۰۰۱	**۰/۰۰۱	*۰/۰۰۷	**۰/۰۰۱

*: نشانه معنی داری نسبت به گروه کنترل

**: نشانه معنی داری نسبت به گروه تمرین اینتروال فزاینده

www.SID.ir

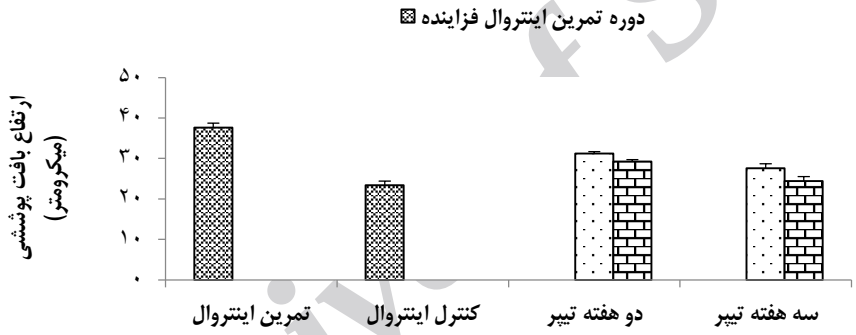
Downloaded from militarymedj.ir at 15:03 +0430 on Tuesday June 11th 2019

اندازه‌گیری‌های هیستومتریک برونش داخل ریوی در نمودارهای ۱ تا ۴ نمایش داده شده است. نمودار-۱، مربوط به ارتفاع بافت پوششی برونش است. تمرین اینتروال فزاینده سبب افزایش ۶۰/۶۸ درصدی ارتفاع بافت پوششی برونش نسبت به گروه کنترل خود شد که تیپر و سیاهدانه مقدار این ارتفاع را کاهش داد و بیشترین کاهش مربوط به گروه تیپر ۳ هفته با سیاهدانه (۳۵/۱ درصد) بود.

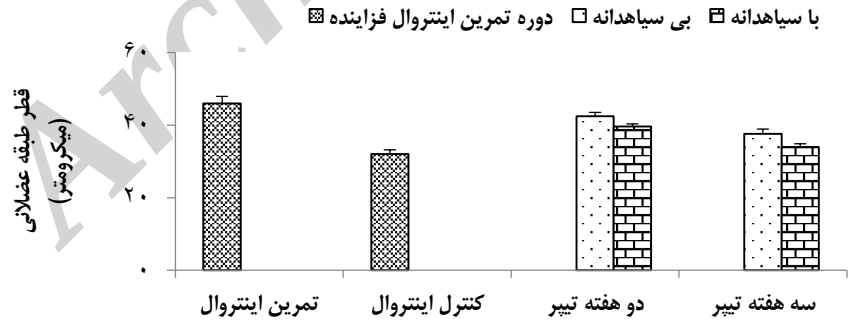
با توجه به نمودار-۲، قطر طبقه‌ی عضلانی (طبقه میانی مجاری هوایی، عضلات صاف) بعد از افزایش ۴۳/۷۵ درصدی نسبت به گروه کنترل پس از تمرین اینتروال فزاینده، تحت تاثیر تیپر و سیاهدانه قرار نگرفت و کاهش اندکی درآن ایجاد شد. با توجه به نتایج آنالیز واریانس دوطرفه قطر طبقه ادونتیس (P=۰/۰۰۱، F=۳/۹۶۳)، تفاوت معنی دار بین عامل هفته و گروه ها مورد تایید قرار گرفت (نمودار-۳). این یافته ها نشان داد که تمرین تیپر همراه با مکمل اتانولی سیاهدانه سبب کاهش معنی دار قطر طبقه ادونتیس برونش، نسبت به تمرین اینتروال شد که بیشترین میزان کاهش مربوط به گروه‌های تیپر با و بدون مکمل سیاهدانه هفته سوم (گروه های سوم و چهارم) به ترتیب با ۵۵/۲۳ و ۵۰/۴۷ درصد نسبت به گروه تمرین اینتروال فزاینده بود که نمودار-۳ موید این مطلب است.

نمودار-۴، نیز مربوط به تعداد سلول‌های جامی شکل در هر ۱۰۰ میکرومتر از بافت پوششی است. تمرین اینتروال فزاینده سبب افزایش ۷۲/۳ درصدی (تعداد سلول‌های جامی) نسبت به گروه کنترل خود شد که تیپر و سیاهدانه تعداد این سلول ها را کاهش داد.

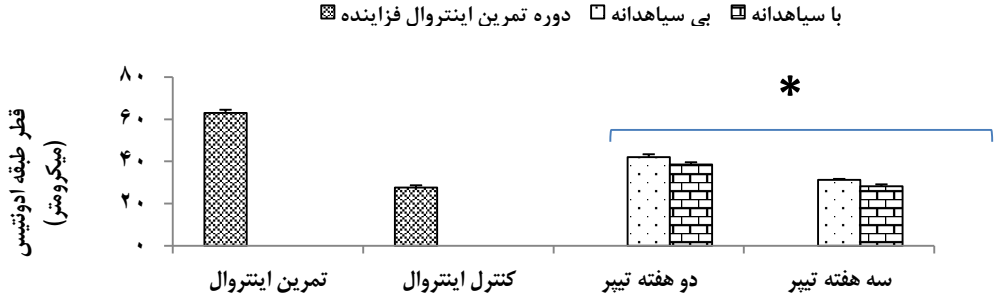
نتایج مطالعه هیستولوژیک نیز نشان داد که تمرین اینتروال فزاینده باعث وقوع التهاب شدید در پارانشیم و همچنین طبقه ادوانتیس مجاری ریوی می گردد در حالی که مصرف عصاره اتانولی سیاهدانه در دوران کاهش بار تمرینی از شدت آسیب‌ها می کاهد. جزئیات بررسی هیستولوژیک در تصویر-۱ با ارائه میکروگراف‌های ریه در گروه‌های مختلف آمده است.



نمودار-۱. ارتفاع بافت پوششی برونش داخل ریوی.



نمودار-۲. قطر طبقه عضلانی برونش داخل ریوی.



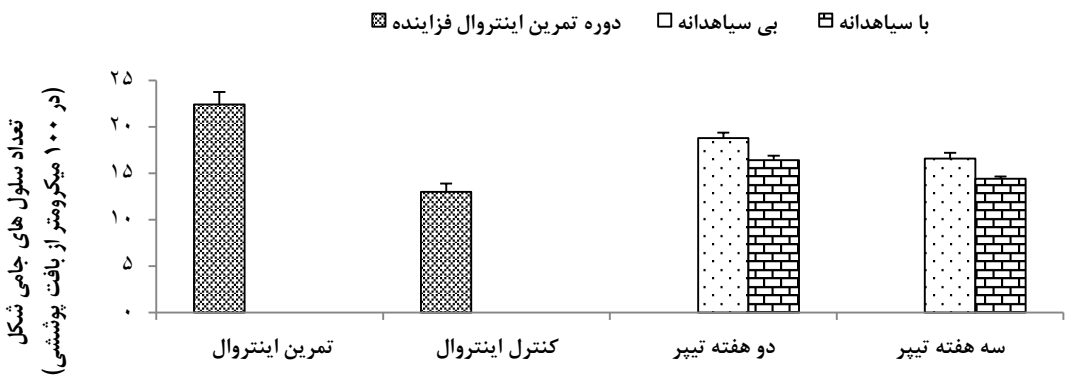
نمودار -۳. قطر طبقه ادونتیس برونش داخل ریوی

* نشانه معنی داری نسبت به گروه تمرین اینتروال فزاینده است.

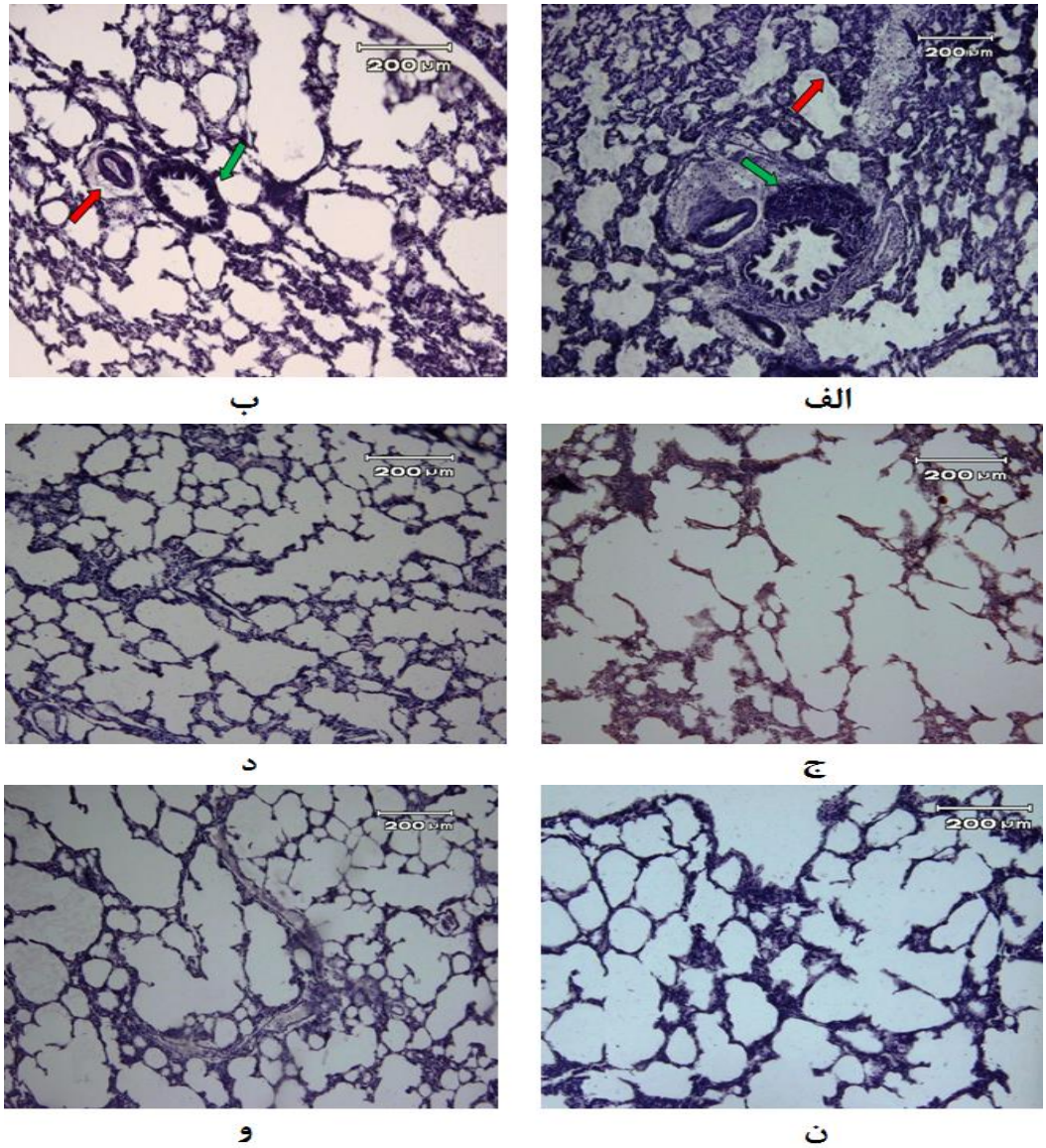
Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from militarymedj.ir at 15:03 +0430 on Tuesday June 11th 2019



نمودار-۴. تعداد سلول های جامی شکل برونش داخل ریوی.



تصویر -۱. نمای میکروسکوپیک از ساختار بافتی ریه در رتها (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۲۰۰). الف. گروه تمرین اینتروال فزاینده: التهاب شدید پارانشیم بافت ریه، نفوذ سلولهای التهابی و لنفوسیتها در بافت همبند اطراف مجاری تنفسی (فلش سبز) و تیغه های بینابینی (فلش قرمز) قابل مشاهده است. درگیری پنومونی بینابینی و آمفیزم نسبتاً شدید قابل رویت است. ب. گروه کنترل اینتروال فزاینده: ساختار بافتی پارانشیم ریه، مجاری هدایت کننده و مجاری تنفسی طبیعی است. فلش سبز یک برونشیول و فلش قرمز یک سرخرگ ریوی را نشان میدهد. ج. تیپر بی سیاهدانه هفته دوم: پنومونی خفیف بینابینی و آمفیزم شدید قابل مشاهده است. ساختار طبیعی دیواره آلوئول تنفسی دچار بهم‌ریختگی است، اما نسبت به گروه تمرین اینتروال فزاینده، پارانشیم تنفسی از ساختار مناسبتری برخوردار است. د. تیپر باسیاهدانه هفته دوم: هرچند مقداری التهاب و آمفیزم بسیار خفیف قابل مشاهده است اما پارانشیم تنفسی ریه از انسجام ساختاری مناسبتر برخوردار است. ن. تیپر بی سیاهدانه هفته سوم: التهاب خفیف پارانشیم تنفسی قابل مشاهده است. ساختار دیواره آلوئولهای تنفسی نسبت به هفته دوم همین گروه از انسجام بهتری برخوردار است و میزان آمفیزم نیز کاهش یافته است. و. تیپر باسیاهدانه هفته سوم: ساختار بافتی پارانشیم ریه نسبت به سایر گروهها طبیعی‌تر بوده و از انسجام ساختاری مناسبتری برخوردار است.

www.SID.ir

Downloaded from militarymedj.ir at 15:03 +0430 on Tuesday June 11th 2019

بحث

تاثیرات سیاهدانه در کنترل آسم به اثبات رسیده است. اما مطالعات در رابطه با تاثیر این مکمل گیاهی در آسم یا نایژه تنگی ناشی از فعالیت ورزشی محدود می‌باشد. بنابرین هدف پژوهش حاضر بررسی اثرات هیستومتریکی و هیستولوژیکی مصرف عصاره اتانولی سیاهدانه در دوران کاهش بار تمرینی بر پروتئین HIF-1a و EIB بود. در مطالعه حاضر مشخص شد که تمرین اینتروال فزاینده نسبت به گروه کنترل سبب افزایش اندازه‌های هیستومتریکی برونش (نایژه) شد. همچنین در این گروه پنومونی بینابینی و آمفیزم نسبتاً شدید مشاهده شد (تصویر-۱شکل الف). دهیدراته شدن مجاری هوایی بعد از تمرینات شدید می‌تواند در تنگی مجاری تنفسی موثر بوده باشد زیرا که بیان شده EIB نتیجه کاهش تبخیر آب در مجاری هوایی است. کمبود آب سبب سرد و دهیدراته شدن رویه سطحی مجاری هوایی می‌شود. یکی از تاثیرات حاد دهیدراسیون در مجاری هوایی رهایی میانجی‌هایی نظیر پروستاگلاندین ها، لکوترین ها و هیستامین است که می‌تواند سبب تحریک عصلات صاف نظیر انقباض و نفوذپذیری عروق آنها شود. که تصویر الف ۱ و اندازه‌های هیستومتری موید این مطلب می‌باشند. در پژوهش حاضر همچنین میزان پروتئین HIF-1α بافت ریه بعد از تمرینات اینتروال فزاینده افزایش یافت که در تیپر دو و سه هفته با سیاهدانه این پروتئین به صورت معنی داری کاهش یافت. کاهش بار تمرینی تکنیکی برای تقلیل آسیب های تمرینات ورزشی شدید و طولانی مدت است که در این تکنیک معمولاً حجم، فرکانس یا شدت تمرین ورزشی کاهش می یابد و می‌تواند با آسیب های ناشی از تمرین طولانی مدت و شدید مقابله کند (۱۷). نشان داده شده که در تنفس عادی، گذرگاه نای باعث گرم و نمناک شدن اکسیژن وارد شده می‌شود. هنگامی که تنفس از طریق دهان رخ می دهد، هوای سرد و خشک بیشتری استنشاق می‌شود. در آسم یا نایژه تنگی ورزشی، ماهیچه‌های اطراف راه تنفسی که نسبت به تغییرات دما و رطوبت حساس هستند با انقباض خود واکنش نشان می‌دهند. این انقباض باعث تنگ شدن راه تنفسی شده و در نتیجه عود کردن آسم را در پی دارد. شدت نایژه تنگی ناشی از ورزش، هم به نوع ورزش و هم به محیط بستگی دارد: هر چه ورزش شدیدتر باشد، حمله آسم شدیدتر است (۱۸)؛ در پژوهش حاضر نیز مشاهده شد که شدت ناشی از تمرین ورزشی اینتروال فزاینده تاثیرات منفی بر مجاری تنفسی ایجاد کرده به گونه‌ای که عضلات صاف مجاری تنفسی نیز افزایش قطر نشان داده که در نایژه تنگی ناشی از تمرین ورزشی نقش عمده دارند. این در حالی است که به نظر می‌رسد کاهش حجم دوره تمرینی و تمرین ورزشی با شدت متوسط دوران تیپر در بهبود قطر مجاری تنفسی موثر بوده زیرا که قطر طبقه عضلانی، ارتفاع بافت پوششی و قطر طبقه ادونتیس گروه های تیپر به ویژه با سیاهدانه کاهش نشان داده که در این میان کاهش قطر طبقه ادونتیس معنی‌دار بود. نتایج پژوهش حاضر از جهاتی با نتایج تحقیق Huang و همکاران همسو می‌باشد. این محققان نشان دادند که تمرین هوازی با شدت متوسط با افزایش بیان BKca در عضلات صاف مجاری هوایی باعث بهبود و ریلکسیسن عضلات صاف در آسم شده که به بهبود تنفس کمک می‌کند (۱۹). اما در پژوهش حاضر BKca اندازه گیری نشد. همچنین بیان شده که سطوح پایین آدرنالین جریان خون که توسط سلول‌های کرومافین مدولای آدرنال (AMCCs) ترشح می‌شود با EIB در موارد آسمی ارتباط دارد. نتایج پژوهش Qin و همکاران نیز نشان داد که تمرین ورزشی با شدت پایین (۵۰ تا ۷۵ درصد حداکثر شتاب به مدت ۳۰ دقیقه، ۵ روز در هفته به مدت ۶ هفته در مدل حیوانی رت) به طور معنی‌داری سبب کاهش سطوح نسبی فسفریلاسیون خارج سلولی سیگنال‌های تنظیم شده کینازی و cAMP فسفریله شده و بیان mRNA مولکول‌های پایین دست از جمله: cFOS، cJUN در مدولای آدرنال رت‌های آسمی شد که این عمل در بهبود اختلالات اندوکرینی AMCCs و بهبود EIB موثر می‌باشد (۲۰). هر چند در پژوهش حاضر مسیرهای مولکولی بررسی نشد به نظر میرسد شدت پایین ناشی از حجم تمرین در دوره تیپر از طریق کنترل ترشح آدرنالین مدولای آدرنال در بهبود قطر مجاری هوایی و EIB در پژوهش حاضر تاثیرگذار باشد. Vieira و همکاران نشان دادند که تمرینات هوازی با شدت متوسط باعث کاهش التهاب و رمدلینگ رگ‌ها و پارانشیم ریوی در مدل تجربی موش‌هایی که دچار التهاب آلرژی مزمن ریه (با اوآلبومین) بودند، شد. آنها بیان کردند این تاثیرات ممکن است به دلیل کاهش پاسخ Th2، افزایش اینترلوکین ۱۰ و کاهش بیان NF-KB و MCP-1 و IGF-I باشد (۲۱).

افزایش در وزن تر ریه گروه‌های تیپر باسیاهدانه، با افزایش وزن بدنی این گروه ها مطابقت داشت علاوه بر این نتایج پژوهش حاضر نیز نشان داد که مصرف عصارهی اتانولی سیاهدانه در دوران کاهش بار تمرینی تاثیرات مثبتی در کاهش EIB دارد. داده های هیستومتریکی گروه هایی تیپر با سیاهدانه در هفته دوم و سوم نمایانگر کاهش بیشتر آسیب های ناشی از تمرین اینتروال فزاینده بود، اگر چه تفاوت معنی‌دار بین عامل هفته و گروه‌ها فقط در قطر طبقه ادونتیس مورد تایید قرار گرفت(P=۰/۰۰۱). احتمالاً تاثیرات اتساع دهندگی این گیاه به Nigellon یک پلیمر در TQ (یا همان TQ2) برمی‌گردد. در واقع Nigellon از رهایی هیستامین که سبب تنگی مجاری هوایی می‌شود ممانعت می‌کند. در برخی تحقیقات هم اشاره شده که اتساع دهندگی این گیاه توسط بلوکه کردن کانال‌های کلسیم ایجاد می‌شود (۲۲). تحقیقات زیادی هم به تاثیرات ضدالتهابی و ضد آسمی این گیاه در سایر مدل‌های حیوانی (خوک) پرداخته‌اند. همچنین مشخص شده است که توزیع روغن سیاهدانه به طور معنی‌داری سطح آلرژی ناشی از ریمودلینگ ریه را کاهش می‌دهد، بدین طریق که تاثیرات روغن سیاهدانه روی

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from militarymedj.ir at 15:03 +0430 on Tuesday June 11th 2019

بازسازی ریه احتمالاً به وسیله‌ی ممانعت از مسیر آرژینار و جلوگیری از اندوتلین۱(Edn1)، ماتریکس متالوپپتیداز ۳ (MMP3) و فاکتورهای رشد ایجاد می‌شود (۸).

تفسیر نتایج تصاویر هیستولوژیک نشان داد که در گروه‌های تیپر با مکمل سیاهدانه پارانشیم تنفسی ریه از انسجام ساختاری مناسب‌تر برخوردار بود علاوه بر این میزان آمفیزم در گروه تیپر ۳ هفته با مکمل سیاهدانه به خوبی کاهش یافته بود، در رابطه با تاثیرات آنتی اکسیدانتی، ضدالتهابی و خواص درمانی سیاهدانه در فیزیولوژی و پاتولوژی ریه، Khouly و همکاران در نمونه حیوانی رت با پاتولوژی فیبروزیس نشان دادند که تیموکینتون موجود در سیاهدانه (۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۴ هفته) مقدار آمفیزم در آلوئول‌ها، التهاب سلولی، هایپرپلازی سلول‌های لنفوئید فعال شده در اطراف برونشیول و بیان بالای فاکتور هسته‌ای کاپا–بتا (NF-kB) را در بافت ریه که با بلومایسین تحریک شده بود، خنثی کرد. این محققان پی بردند که علاوه بر تاثیرات آنتی‌اکسیدانتی، سیاهدانه پتانسیل آنتی فیبروزی هم دارد. همچنین در پژوهش حاضر مکمل سیاهدانه، میزان التهابات برونش و برونشیول را تقلیل داد. فرایند التهاب می‌تواند توسط لیپوکسیژناز و سیکلواکسیژناز تنظیم شود. TQ (تیموکینون) و عصارهی آبی سیاهدانه مسیر سیکلواکسیژناز و ۵–لیپواکسیژناز لکوسیت‌های صفاق رت‌های تحریک شده توسط کلسیم را مهار می‌کند (۲۳). همچنین تحقیقات اخیر روی عصاره آبدار سیاهدانه نشان دادند که عصاره‌ی آبدار مانع تولید نیتریک اکسید (NO)، به عنوان یک میانجی پیش التهابی می‌شود و بنابراین ممکن است فعالیت ضدالتهابی این گیاه از طریق این مکانیسم ایجاد شود.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که مصرف مکمل سیاهدانه در دوران کاهش بار تمرینی سبب کاهش معنی‌دار سطوح HIF-1α ریه نسبت به گروه تمرین اینتروال حتی بیشتر از گروه‌های بدون مکمل شد. HIF-1α ممکن است هم به عنوان یک سد حفاظتی و هم عامل اختلالی در پارانشیم ریه نقش بازی کند. هایپوکسی روی هموستاز حبابچه تاثیر می‌گذارد و باعث تحریک آسیب سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود که در بیماری‌های مختلف ریوی نظیر فیبروزیس دخیل است، در این زمینه محققان به این نتیجه رسیده‌اند که سرکوب HIF-1α ریوی ممکن است یک استراتژی موثرتر در جلوگیری از ایجاد بیماری‌های ریوی باشد (۲۴). با توجه به آسیب سلول‌های اپی‌تلیال و به دنبال آن بیماری فیبروز ریوی، گزارش شده که هایپوکسی به القاء آپوپتوز سلول‌های نوع II آلوئولار از طریق HIF-1α کمک می‌کند (۲۴). در پژوهش‌های متعدد برای جلوگیری از آسیب‌های ایجاد شده با HIF-1α تحریک شده با هایپوکسی در سلول‌های اپی‌تلیال ریه از پروپوفل استفاده کردند، آنها نشان دادند پروپوفل با کاهش HIF-1α می‌تواند مانع آپوپتوز در سلول‌های اپی‌تلیال در ریه شود که این عمل خود را با کاهش بیان Bnip3L و کاهش سایتوکین‌ها انجام می‌دهد (۲۵). در تحقیق حاضر تیپر و سیاهدانه مقدار پروتئین HIF-1α را در پارانشیم ریه تقلیل داد. که این کاهش می‌تواند یک اثر مفید محسوب شود. در مورد گیاه سیاهدانه می‌توان بیان کرد که وجود تیموکینون (TQ) عنصر اصلی در روغن فرار آن، یک تاثیر ضد التهابی بالایی بر روی سیستم تنفسی دارد که می‌تواند از آسیب‌های مختلف ریوی جلوگیری کند. Kanter به بررسی تاثیر عصاره‌ی سیاهدانه روی بهبود بافت ریه آسیب دیده رت‌ها، بعد از دمزنی ریوی تجربی پرداخت. این محقق بیان نمود که یک کاهش معنی‌دار در فعالیت القایی نیتریک اکساید سنتاز و یک افزایش در پروتئین D سورفکتانت در بافت ریه در مدل‌های مختلف دمزنی ریوی بعد از درمان با سیاهدانه مشاهده شد. این محقق در نهایت به این نتیجه رسید که درمان با سیاهدانه ممکن است در آسیب‌های ریوی سودمند باشد (۷). شهزاد و همکاران نیز به بررسی تاثیر روغن سیاهدانه به عنوان تعدیل کننده ایمنی در مدل موشها با آلرژی التهاب راههای هوایی پرداختند و پیشنهاد کردند که جلوگیری از پاسخ سلولهای T ممکن است مسئول تاثیرات تعدیل ایمنی روغن سیاهدانه در موش‌ها با آلرژی التهاب مجاری هوایی باشد. همچنین بیان شده است که این گیاه در کنار تاثیرات آنتی اکسیدانتی، پتانسیل آنتی فیبروزی هم دارد (۲۶).

در پژوهش حاضر ۶ هفته تمرین اینتروال فزاینده سبب افزایش معنی‌دار سطوح HIF-1α شد. که همسو با سایر پژوهش‌هایی است که به بررسی سطوح این پروتئین در بافت عضلانی تمرکز داشته‌اند. در رابطه با اثر فعالیت ورزشی بر میزان HIF-1α ریه تحقیقات اندکی وجود دارد و بیشتر تحقیقات انجام شده به طور جانبی به این فاکتور پرداخته‌اند. میردار و همکاران(۲۰۱۳) به بررسی اثر یک دوره برنامه تمرینی شنا بر سطوح فاکتورالقایی هایپوکسی ریه نوزادان موش‌های باردار پرداختند. یافته‌های آنان نشان داد که تمرین شنا موجب افزایش معنی‌دار ($P<0.001$) سطوح فاکتور القایی هایپوکسی ریه نوزادان گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل می‌شود به علاوه افزایش غیرمعنی‌داری در وزن و نیز وزن ریه نوزادان گروه تمرین شنا مشاهده شد، که این تحقیق از جهتی با یافته‌های پژوهش حاضر مطابقت دارد با این تفاوت که میردار و همکاران تاثیرات مثبت پروتئین HIF-1α در اندام‌زایی دوران جنینی را بررسی کردند(۲۷). HIF-1 یک نقش عمده در رشد، شرایط فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی بازی می‌کند که در شرایط پاتوفیزیولوژی می‌تواند برای بدن آسیب‌زا باشد. مشخص شده که HIF-1α می‌تواند سبب افزایش پیشرفت تولید سایتوکین‌های التهابی از جمله، TNF-α، IL-1β، IL-6 و IL-12 شود. تعدیل فعالیت این پروتئین ممکن است یک نقش سودمندی در بیماری سرطان، بیماری حاد ریوی و یا بیماری‌های ایسکمی قلبی عروقی بازی کند (۲۸). Semenza در مقاله مروری خود به بررسی نقش HIF-1 در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های انسانی از قبیل نقش آن در

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from militarymedj.ir at 15:03 +0430 on Tuesday June 11th 2019

اختلال ایسکمی قلبی عروقی، پرفشار خونی ریوی، اختلالات حاملگی و سرطان پرداخت (۲۹) تمرینات ورزشی شدید و طولانی-مدت می‌تواند سبب ایجاد هایپوکسی در دستگاه تنفسی شود، که این نوع هایپوکسی و بیان HIF-1α در بافت ریه می‌تواند آثار پاتوفیزیولوژیک بر جای گذارد، مجدپور و همکاران نشان دادند که هایپوکسی حاد در نتیجه‌ی تغییرات التهابی در ریه نشان دهنده آسیب ملایم ریوی است که به موجب آن ماکروفاژهای آلوئولار، تاثیرگذاران اصلی سلول در طول این پاسخ التهابی هستند (۳۰). Hi و همکاران نشان دادند در مراحل اولیه هایپوکسی، تغییرات مخربی رخ می‌دهد که منجر به آسیب بافت پوششی آلوئولار، آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار II و ادم ریوی می‌شود (۲۵). فاکتور القایی هایپوکسی با تحریک آپوپتوز هم بر آسیب‌های ریوی تاثیرگذار است، آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیال، رویداد اولیه در بیماری-های مختلف ریوی در نظر گرفته می‌شود. آپوپتوز ممکن است از دو راه متفاوت نقش مهم را در بیماری‌های ریوی بازی کند، اولاً آسیب سلول‌های سالم توسط آپوپتوز که نیازی به تخریب نداشتند، زمان التهاب را طولانی می‌کند، چون باعث رهایی محتویات سمی آنها می‌شود و همچنین بهبود آنها را به تاخیر می‌اندازد و دوم اینکه، آپوپتوز بیش از اندازه می‌تواند سبب بیماری شود. در واقع آپوپتوز می‌تواند سبب ایجاد نوعی رمدلینگ در سلول‌های اپی‌تلیال ریه، و مرگ سلول‌های اپیتلیال به وسیله‌ی فرآیند رمدلینگ ایجاد می‌شود که شامل فعال کردن اپی‌تلیال و فیبروبلاست، تولید سایتوکین‌ها، فعال کردن مسیرهای انعقاد، رگ زایی جدید، فیبروز و اپی‌تلیوم-سازی مجدد است (۲۵). Krick و همکاران بیان کردند که هایپوکسی بر هومئوستاز آلوئول تاثیر می‌گذارد و ممکن است باعث تحریک آسیب اپی‌تلیال شود که در بیماری‌های ریوی مانند فیبروز دخیل است. آنها نشان دادند که هایپوکسی، تکثیر سلول‌های اپی-تلیال آلوئولار را سرکوب و آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار نوع II (ATII) را از طریق فعالیت محور HIF-1a/HRE و مکانیسم درگیر در Bnip-3L افزایش می‌دهد. هدف قرار دادن HIF-1α ممکن است نشان‌دهنده‌ی یک استراتژی جدید باشد که می‌تواند مانع آسیب آلوئولار شود (۲۴). در مورد تاثیر تیپر بر تغییرات پاتوفیزیولوژیک HIF-1α تحقیقی انجام نشده است. در پژوهش حاضر دوران کاهش بار تمرین در کاهش HIF-1a موثر بوده است. که می‌تواند جز تاثیرات مثبت تیپر بر بافت ریوی باشد.

نتیجه‌گیری

تمرینات شدید دویدن با هدف بهبود عملکرد و سازگاری در نمونه‌های حیوانی، سبب تخریب و التهاب و پیش زمینه ساز القای منفی فاکتور القایی هایپوکسی در بافت ریه شد که دوران تیپر در تقلیل این آسیب‌ها موثر بود همچنین استفاده از مکمل سیاهدانه در دوران تیپر به طور معنی‌داری در کاهش قطر مجاری تنفسی با کنترل قطر طبقه ادونتیس نقش داشت که این عوامل می‌تواند نایژه تنگی ناشی از فعالیت ورزشی را کنترل کند.

تشکر و قدردانی: این مطالعه در آزمایشگاه بیوشیمی ورزشی دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران انجام شد. نویسندگان از تمام همکاری های مسولین آزمایشگاه که در مراحل مختلف انجام پژوهش ما را یاری داده اند، تشکر و قدردانی می نمایند.

تضاد منافع: بدینوسیله نویسنده تصریح می نماید که هیچ گونه تضاد منافعی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Pedersen BK, Steensberg A. Exercise and hypoxia: effects on leukocytes and interleukin-6-shared mechanisms? Medicine and science in sports and exercise. 2002;34(12):2004-13.
2. Vohwinkel CU, Hoegl S, Eltzschig HK. Hypoxia signaling during acute lung injury. Journal of Applied Physiology. 2015;119(10):1157-63.
3. Price OJ, Hull JH, Backer V, Hostrup M, Ansley L. The Impact of Exercise-Induced Bronchoconstriction on Athletic Performance: A Systematic Review. Sports Medicine. 2014:1-13.
4. Price O, Ansley L, Menzies-Gow A, Cullinan P, Hull J. Airway dysfunction in elite athletes–an occupational lung disease? Allergy. 2013;68(11): 1343-52.
5. McNicholl DM, Megarry J, McGarvey LP, Riley MS, Heaney LG. The utility of cardiopulmonary exercise testing in difficult asthma. CHEST Journal. 2011;139(5):1117-23.
6. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. Asian Pacific journal of tropical biomedicine. 2013;3 (5): 337-52.
7. Kanter M. Effects of *Nigella sativa* seed extract on ameliorating lung tissue damage in rats after experimental pulmonary aspirations. Acta histochemica. 2009;111(5):393-403.
8. Asim M, Shahzad M, Yang X, Sun Q, Zhang F, Han Y. Suppressive effects of black seed oil on ovalbumin induced acute lung remodeling in E3 rats. Swiss Med Wkly. 2010;140:w13128.
9. Papacosta E, Gleeson M. Effects of intensified training and taper on immune function. Revista Brasileira de Educação Física e Esporte. 2013;27(1):159-76.
10. Mujika I. Intense training: the key to optimal performance before and during the taper. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2010;20(s2):24-31.
11. Bosquet L, Montpetit J, Arvisais D, Mujika I. Effects of tapering on performance: A meta-analysis. Medicine and science in sports and exercise. 2007; 39(8): 1358.

www.SID.ir

Downloaded from militarymedj.ir at 15:03 +0430 on Tuesday June 11th 2019

12. Farhangimaleki N, Zehsaz F, Tiidus PM. The effect of tapering period on plasma pro-inflammatory cytokine levels and performance in elite male cyclists. Journal of Sports Science and Medicine. 2009;8:600-6.
13. Cousins M, Hart K, Williams M, Henderson J, Kotecha S. Exercise capacity and response of exercise-induced bronchoconstriction to bronchodilator in preterm-born children with low lung function. Eur Respiratory Soc; 2018.
14. Ogura Y, Naito H, Kurosaka M, Sugiura T, Aoki J, Katamoto S. Sprint-interval training induces heat shock protein 72 in rat skeletal muscles. J Sports Sci Med. 2006;5:194-201.
15. Arabzadeh E, Mirdar S, Fathi Z. Measurement of levels of lung HIF-1α protein in response to tapering for 14-and 21-day with nigella sativa supplementation in maturing rat, with histological study. Sport Sciences for Health. 2015;11(2):195-202.
16. Al-Ghamdi MS. Protective effect of Nigella sativa seeds against carbon tetrachloride-induced liver damage. The American journal of Chinese medicine. 2003;31(05):721-8.
17. Mujika I, Padilla S. Scientific bases for precompetition tapering strategies. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2003;35(7):1182-7.
18. O'Neill C, Burgomaster K, Sanchez O, Dogra S. The acute response to interval and continuous exercise in adults with confirmed airway hyper-responsiveness. Journal of science and medicine in sport. 2017;20(11):976-80.
19. Huang J, Hu M, Yang W, Zhao M. PL-015 Aerobic exercise increases BKCa channel expression to enhance tracheal smooth muscle relaxation in a murine asthma model. Exercise Biochemistry Review. 2018;1(1).
20. Qin Q, Feng J, Hu C, Chen X, Qin L, Li Y. Low-intensity aerobic exercise mitigates exercise-induced bronchoconstriction by improving the function of adrenal medullary chromaffin cells in asthmatic rats. The Tohoku journal of experimental medicine. 2014;234(2):99-110.
21. Vieira RP, de Andrade VF, Duarte ACS, dos Santos ÂB, Mauad T, Martins MA, et al. Aerobic conditioning and allergic pulmonary inflammation in mice. II. Effects on lung vascular and parenchymal inflammation and remodeling. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2008;295(4):L670-L9.
22. Gilani A, Jabeen Q, Khan M. A review of medicinal uses and pharmacological activities of Nigella sativa. Pak, J Biol Sci. 2004;7:441-51.
23. Houghton PJ, Zarka R, de las Heras B, Hoult J. Fixed oil of Nigella sativa and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. Planta medica. 1995;61(01):33-6.
24. Krick S, Eul BG, Hanze J, Savai R, Grimminger F, Seeger W, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1α in hypoxia-induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2005;32(5): 395-403.
25. He X, Shi X, Yuan H, Xu H, Li Y, Zou Z. Propofol attenuates hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial type II cells through down-regulating hypoxia-inducible factor-1α. Injury. 2012;43(3):279-83.
26. Abidi A, Bahri S, Khamsa SB, Legrand A. Nigella sativa fixed oil, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in a rat model. Eur Respiratory Soc; 2018.
27. Mirdar S, Arab A. Evaluation of the Effect of a Swimming Training Program on Levels of Lung Hypoxia Inducible Factor-1α (HIF-1α) in Pups. Qom University of Medical Sciences Journal. 2013;7(3).
28. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. Journal of applied physiology. 2000;88(4):1474-80.
29. Semenza GL. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. Genes & development. 2000;14(16):1983-91.
30. Madjdpour C, Jewell UR, Kneller S, Ziegler U, Schwendener R, Booy C, et al. Decreased alveolar oxygen induces lung inflammation. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2003;284(2):L360-L7.

Archive of SID

www.SID.ir