

● مقاله تحقیقی

اثر یک دوره برنامه شنای استقامتی بر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی قلب رت نوزاد در معرض مسمومیت کادمیوم

معصومه نوبهار^۱، *اکرم ارزانی^۲، شادمهر میرداری^۳

چکیده

مقدمه: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) نقش مهمی در توسعه عروقی جهت رشد و تمایز اندام‌ها در دوره جنینی و دوران پس از تولد به عهده دارد. هدف این پژوهش، بررسی اثر تمرین شنای استقامتی رت‌های باردار بر VEGF قلب نوزادان در معرض مسمومیت کادمیوم در دوران قبل از تولد و شیرخوارگی بود.

روش بررسی: ۳۲ سر موش صحرایی ماده ویستار به طور تصادفی به گروه‌های کنترل، کادمیوم، تمرین، تمرین+کادمیوم تقسیم شدند. برنامه تمرینی شامل ۵ جلسه در هفته (۳ هفته در طول بارداری و ۳ هفته در دوران شیردهی) بود. تمرین شنا از ۳۰ دقیقه شروع شد و با افزایش ۵ دقیقه در جلسه، به ۶۰ دقیقه در جلسه دوم افزایش پیدا کرد. رت‌ها ۴۰۰ ppm کادمیوم را به صورت کلرید کادمیوم محلول در آب آشامیدنی دریافت کردند. نمونه‌گیری از بافت قلب، نوزادان رت‌ها بیست و دو روز پس از تولد انجام شد. اندازه‌گیری سطوح VEGF بافت قلب نوزادان با استفاده از روش الایزا انجام گردید. برای تجزیه و تحلیل آماری یافته‌های پژوهش از آزمون کولموگروف اسمیرنوف، آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون LSD در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج کاهش معنی‌دار سطوح VEGF گروه کادمیوم و کادمیوم-تمرین و افزایش معناداری آن در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل را نشان داد ($p < 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد تمرین استقامتی شنا تأثیر سودمندی بر ساز و کارهای حفاظتی و حمایتی سیستم دفاعی بدن دارد این در حالی است که قرار گرفتن در معرض مقادیر زیاد کادمیوم اثرات پاتولوژیکی بر VEGF دارد، به نحوی که مانع از اثرات سودمند تمرینات استقامتی برای سلامت جنین و نوزاد شود.

کلمات کلیدی: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، بارداری، شنا، کادمیوم

(سال نوزدهم، شماره سوم، پاییز ۱۳۹۶، مسلسل ۶۰)
تاریخ پذیرش: ۹۶/۴/۱۵

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا
تاریخ دریافت: ۹۵/۱۱/۱۵

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، اردبیل، ایران، دانشگاه محقق اردبیلی
۲. دانشجوی دکتری تربیت بدنی و علوم ورزشی، بابل، ایران، دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی (**مؤلف مسئول)
Akram_arzani@yahoo.com
۳. استاد، بابل، ایران، دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی

مقدمه

رشد عروق و رگ‌زایی (آنژیوژنز) یک نیاز بنیادی برای توسعه ارگان‌ها و التیام زخم‌ها [۱] در طی دوران جنینی، بلوغ و بزرگسالی است [۲]. یکی از شاخص‌های مهم مرتبط با آنژیوژنز، عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)^۱ است. VEGF یک میتوژن بالقوه برای رگ‌های ریز و درشت عروقی است که از سرخرگ‌ها، سیاهرگ‌ها و لنف مشتق می‌شود اما فعالیت میتوژنی قابل ملاحظه‌ای برای دیگر سلول‌ها ندارد. در سال‌های اخیر، پژوهش‌های انجام شده نقش محوری VEGF را در ارتباط با توسعه طبیعی یا غیرطبیعی عروق مورد بررسی قرار دادند. نتایج این تحقیقات نشان داده است که فقدان حتی یک عامل آلی VEGF باعث ایجاد تغییرات مضر و غیر قابل بازگشت در توسعه و تفکیک سیستم عروقی می‌شود [۳]. نتیجه مطالعه‌ای نشان داد که عوامل مختلفی موجب تغییرات سطوح VEGF می‌شود به نحوی که فعالیت بدنی در زمره عوامل اثرگذار بر روی میزان VEGF به شمار می‌رود. عملکرد طبیعی VEGF موجب به وجود آوردن عروق خونی جدید در طی تکامل جنینی، عروق خونی جدید پس از آسیب در عضلات پس از تمرین ورزشی و عروق جدید برای انشعاب می‌شود [۴]. توسعه عروق عضلات اسکلتی برای تعیین حداکثر ظرفیت ورزشی مهم است و این به خوبی شناخته شده است که ورزش استقامتی باعث افزایش توسعه عروق عضلانی می‌شود. توسعه عروق عضلانی و آنژیوژنز ناشی از تمرین با هم مرتبط هستند که این ارتباط به VEGF نسبت داده می‌شود [۴]. محققان نشان دادند که با انجام ورزش‌های استقامتی میزان بیان و فعالیت VEGF در عضلات اسکلتی و بافت‌هایی نظیر ریه، قلب، کبد و مغز افزایش می‌یابد [۵]. افزایش پروتئین VEGF در هر دو مدل انسانی و حیوانی در پی تمرینات ورزشی گزارش شده است. اما شدت و مدت و تکرار و نوع فعالیت ورزشی می‌تواند بر میزان آن تأثیرگذار باشد. پروتئین VEGF برای

حفظ مویرگ‌های عضلانی به اندازه توسعه مویرگی در پاسخ به تمرین ورزشی در عضلات اسکلتی انسان لازم و ضروری است [۶].

این در حالی است که فعالیت‌های ورزشی سخت مانند تمرین‌ها و مسابقاتی که ورزشکاران حرفه‌ای انجام می‌دهند، اکسیژن مصرفی و تولید رادیکال‌های آزاد داخل سلولی را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد [۷، ۸]. این امر به عدم تعادل در هموستاز اکسیدانی-آنتی‌اکسیدانی و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS)^۲ هنگام تمرین‌های سخت منجر می‌شود. لی^۳ و همکاران نشان دادند که ROS باعث افزایش در تراوایی عروق از طریق تنظیم افزایشی VEGF می‌شود که این افزایش VEGF نیز خود متأثر از تنظیم افزایشی فاکتور القایی ناشی از هیپوکسی (HIF1- α)^۴ ناشی از گونه‌های آزاد اکسیژن است [۹]. بنابراین هرچند تمرینات ورزشی در دوره بارداری برای سلامت مادر و جنین به طور معمول توصیه می‌شود، ماهیت سازگاری با تمرین در این دوره و چگونگی مفید واقع شدن آنها همچنان ناشناخته است [۱۰]. مطالعات جدید حاکی از آن است که تمرینات ورزشی می‌توانند در دوره بارداری موجب تحریک بیان عوامل مرتبط با رگ‌زایی مانند VEGF شوند. میردار و همکاران (۱۳۹۵) نشان دادند که سطوح VEGF ریه موش‌های باردار در معرض کادمیوم پس از یک دوره فعالیت بدنی به طور معناداری افزایش یافته است. آنها بیان کردند که با توجه به مهار فعالیت آنژیوژنز ریه توسط کادمیوم در دوران بارداری، تمرین ورزشی می‌تواند به عنوان عاملی برای حفظ سطوح VEGF به عنوان یک شاخص رگ‌زایی مفید باشد [۱۱].

با توجه به مسمومیت‌های ناشی از آلاینده‌های صنعتی و مواد سمی مانند کادمیوم و تأثیر نامطلوب آنها بر سلامت مادر و جنین، تأمین سلامت مادران باردار در جامعه صنعتی و پیشرفته

2. Reactive oxygen species

3. Lee

4. Hypoxia inducible factor 1- α

1. Vascular endothelial growth factor

این رو مصرف آگاهانه یا ناآگاهانه کادمیوم در زنان باردار یکی از مهمترین نگرانی‌هایی است که به دلیل عوارض نامطلوب بسیار زیاد این فلز بر جنین باید مورد توجه و ارزیابی قرار گیرد [۱۸].

بنابراین با توجه به تأثیر تمرینات ورزشی در تنظیم VEGF که نه تنها در رشد و ترمیم بافت‌ها نقش دارد، بلکه به عنوان شاخص‌های سلولی و مولکولی در نمو و رگ‌زایی عروقی و به ویژه بافت قلب در دوران جنینی و شیرخوارگی شناخته می‌شود و همچنین با توجه به اثرات کادمیوم در دوران بارداری این مطالعه با هدف بررسی چگونگی کنش بین عوامل فوق در برابر آلاینده محیطی چون کادمیوم در دوران بارداری رت‌ها و نیز دوران شیرخوارگی در نوزادان آنها انجام گرفت.

روش بررسی

در این طرح تجربی، از ۳۲ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار^۵ با میانگین وزن ۲۰۰-۱۸۰ گرم استفاده گردید. به منظور سازگاری با محیط و تمرین شنا به مدت یک هفته در مکانی ویژه با دمای 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد و چرخه محیطی روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته و رطوبت ۴۵ تا ۵۵٪ نگهداری شدند. در تمام طول پژوهش آب و غذای مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در اختیار آنها قرار داده شد. نگهداری حیوانات مطابق با راهنمای مؤسسه بین‌المللی سلامت و پروتکل‌های این مطالعه با رعایت اصول اعلامیه هلسینکی و ضوابط اخلاق پزشکی انجام شد.

آزمودنی به منظور آشنایی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی در طی یک هفته به مدت ۱۰ الی ۳۰ دقیقه در داخل استخر آب قرار گرفتند. پس از گذراندن دوره آشنایی با آب یک موش نر با دو موش ماده برای جفت‌گیری در قفس قرار داده شدند. ۲۴ ساعت پس از آن، با رویت پلاک واژینال اولین روز بارداری مشخص شد. سپس موش‌ها به طور

امروز امری ضروری است. بسیاری از آلاینده‌ها و عوامل بیماری‌زا از طریق آب [۱۲]، غذا و هوا وارد زنجیره غذایی شده و در نهایت وارد بدن حیوانات و انسان می‌شوند. جلوگیری یا به حداقل رساندن انتقال مقدار مواد خارجی به بدن انسان به ویژه در دوران بارداری، برای سلامت جنین و نوزاد امری ضروری است. کادمیومیک عنصر نسبتاً فرار است که برای گیاهان و موجودات زنده ناخواسته و مضر است. مسیر اصلی ورود کادمیوم به بدن انسان‌ها و جانوران، دستگاه گوارش و جذب آلوئولی است [۹]. کادمیوم به عنوان یکی از مهمترین آلاینده‌های صنعتی و محیطی یکی از سمی‌ترین فلزات سنگین محسوب می‌شود که تأثیرات منفی زیادی بر سلامتی انسان دارد [۱۳].

بروز کم خونی، افزایش فشار خون و تخریب بافت بیضه، تغییر شکل استخوان‌ها، کوتاهی قد و شکستگی در استخوان‌ها از عوارض تجمع کادمیوم در بدن است. کادمیوم همچنین باعث کم خونی، کاهش گلبول‌های قرمز خون، غلظت هموگلوبین، هماتوکریت و سطوح آهن خون می‌شود. مصرف کادمیوم با ایجاد مسمومیت و در نتیجه تولید ROS و استرس اکسایشی در دوران بارداری می‌تواند بر سلامت مادر و جنین اثرگذار باشد. مشخص شده است که کادمیوم از طریق ایجاد و تولید رادیکال آزاد اکسیژن منجر به استرس اکسایشی می‌شود [۱۴]. آلکس کلنتر^۱ و همکاران (۲۰۰۹)، لورن^۲ و همکاران (۲۰۰۸)، هیروشی لزوتا و همکاران^۳ (۲۰۱۰) و کیونگ سون لی^۴ و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که تولید ROS باعث تحریک بیان VEGF در درون بدن و محیط آزمایشگاهی می‌شود [۹]. [۱۵-۱۷]. در بررسی اثرات کادمیوم در طی دوران بارداری کاهش در تعداد، وزن و مرگ جنین گزارش شده است. همچنین عنوان شده است نوزادان حتی اگر به سلامت و بدون هیچ‌گونه ناتوانی متولد شوند دارای تأخیر رشد هستند [۱۱]. از

2. Alexa Klettner
1. Lauraen
1. HiROShi Izuta
2. kung sun lee

5. Wistar

تصادفی به چهار گروه هشت تایی تقسیم شدند: ۱- موش‌های بارداری که در طی سه هفته کادمیوم را به صورت کادمیوم کلراید در آب به میزان ۴۰۰ میلی گرم در لیتر از طریق آب آشامیدنی به طور آزاد دریافت می‌کردند؛ ۲- موش‌های بارداری که به مدت سه هفته علاوه بر دریافت کادمیوم، پنج روز در هفته به مدت ۶۰ دقیقه در روز شنا می‌کردند؛ ۳- موش‌های کنترل بارداری که در شرایط معمولی و مدت مذکور در آزمایشگاه نگهداری می‌شدند؛ ۴- موش‌های بارداری که پروتکل تمرین (شنا پنج روز در هفته به مدت ۶۰ دقیقه در روز) به مدت سه هفته بر آنها اعمال می‌شد.

پس از انجام جفت‌گیری و مشخص شدن زمان شروع بارداری، موش‌های باردار در گروه‌های تمرینی یک بار در روز (۵ روز در هفته) در یک مخزن آب به ابعاد ۵۰×۵۰×۱۰۰ سانتی‌متری با درجه حرارت ۳۲-۳۰ درجه سانتی‌گراد که توسط میردار و همکارانش در دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران ساخته شده بود در طی ۳ هفته بارداری و سه هفته شیردهی به شنا پرداختند. مدت زمان تمرین در آب در روز اول ۳۰ دقیقه بود که با افزایش ۵ دقیقه در هر جلسه، این مدت در هفته دوم به ۶۰ دقیقه رسید و سپس این زمان تثبیت شد. اضافه بار تمرینی از طریق تنظیم قدرت و سرعت آب هنگام شنا انجام می‌شد. سرعت جریان آب از هفت به ۱۵ لیتر در دقیقه و قدرت آب بر حسب لیتر در دقیقه از ۵ الی ۱۰ لیتر افزایش یافت که میزان آن به ترتیب به ۵، ۷ و ۱۰ لیتر در طی سه هفته رسید و تا پایان هفته ششم ادامه یافت [۱۹].

نمونه‌گیری بافتی از بافت قلب نوزادان موش‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (بیست و یک روز پس از تولد) انجام شد. برای این منظور از هر مادر یک نوزاد بیست و یک روزه به طور تصادفی انتخاب و با ترکیبی از کتامین^۱ (۵۰-۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین^۲ (سه تا پنج میلی گرم

به ازای هر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. سپس نمونه‌گیری بافتی از قلب نوزادان به سرعت انجام شد. بافت قلب با استفاده از ترازوی Sartorius:BI 1500 با دقت ۰/۰۰۱ وزن شد و در میکروتیوپ‌های ویژه قرار داده شد و سپس بلافاصله در مایع نیتروژن قرار گرفت و سپس تا زمان هموژنیزه شدن در دمای ۸۰ °C- نگه‌داری شد. سطح VEGF بافت قلب با استفاده از کیت ویژه (ساخت کشور چین، ووهان، شرکت کازابو^۳ با حساسیت ۰/۳۹ pg/m) به روش الیزا تعیین گردید. برای این منظور، ابتدا بافت‌ها پودر شده و سپس در محلول بافر هموژنیزه (بافر فسفات با pH=7.4 با غلظت ۱۰۰ میلی مولار حاوی 150KIU/mL آپروتینین به عنوان آنتی‌پروتئاز) به مدت ۱۰ دقیقه و سرعت ۸۰۰۰g سانتریفیوژ شد. محلول بدست آمده برای سنجش شاخص مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای بررسی توزیع طبیعی استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی LSD به منظور بررسی تفاوت‌های بین گروهی استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار $p < 0.05$ به منظور رد فرض صفر در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین وزن هنگام تولد نوزادان و وزن بعد از ۲۱ روز گروه‌های آزمودنی در نمودارهای ۱ و ۲ نشان داده شده است. یافته‌های پژوهش حاکی از افزایش غیرمعنادار میانگین وزن هنگام تولد نوزادان گروه شنا (۵/۹٪) و کاهش غیرمعنادار گروه‌های کادمیوم (۹/۷۳٪) و تمرین+کادمیوم (۰/۱۴٪) نسبت به گروه کنترل است.

1 Ketamine

2 Xylazine

³ Cusabio

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد وزن قلب نوزادان گروه‌های آزمودنی

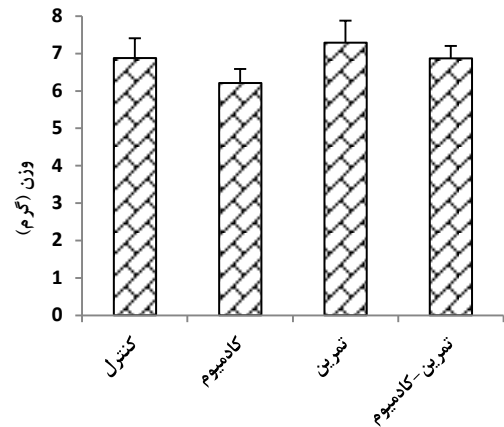
گروه	وزن تر قلب	انحراف استاندارد
کنترل	۰/۰۴۳۵	۰/۰۰۵۱
کادمیوم	۰/۰۳۹۱	۰/۰۰۶۸
تمرین	*۰/۰۵۱۹	۰/۰۰۵۴
تمرین-کادمیوم	۰/۰۳۷۴	۰/۰۰۴۷

* نشانه معنی‌داری نسبت به گروه‌های کنترل

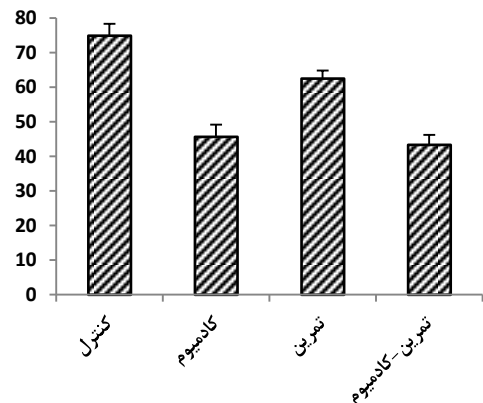
یافته‌های پژوهش در نمودار ۳ نشان می‌دهد، میانگین سطوح VEGF بافت قلب نوزادان گروه تمرین به صورت معناداری ($p=0/011$) در مقایسه با کنترل افزایش (۱۳/۴۴٪) یافت. این در حالی است که سطوح VEGF کاهش معناداری در گروه‌های کادمیوم (۱۹/۰۹٪) و تمرین + کادمیوم (۲۸/۲۳٪) نسبت به گروه کنترل داشت.

بحث و نتیجه‌گیری

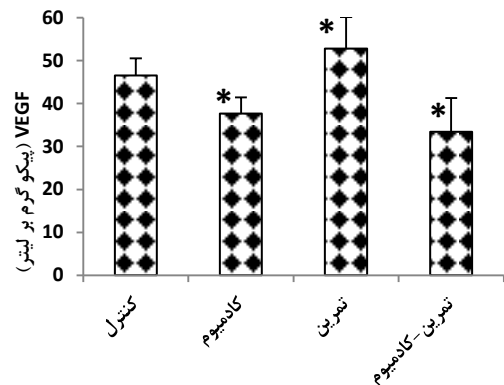
هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین استقامتی شنا بر تغییرات سطوح VEGF بافت قلب نوزادان موش‌های باردار نژاد ویستار در معرض مسمومیت کادمیوم بود. نتایج نشان داد که یک دوره تمرین شنا موجب افزایش معنادار سطوح VEGF بافت قلب نوزادان در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل شد. اکثر تحقیقات نشان می‌دهند که با انجام تمرینات استقامتی، میزان فعالیت VEGF نیز افزایش می‌یابد، چرا که VEGF یک فاکتور کلیدی و مهم در ایجاد سازگاری‌های مختلف آنژیوژنزی بعد از انجام تمرینات استقامتی است. کراوس ریموند^۱ و دیگران (۲۰۰۴) در بررسی مقطعی در مورد پاسخ VEGF پلازما به مقدار نسبی اضافه بار در تمرینات استقامتی بیان کردند که افزایش VEGF تنها در تمرینات استقامتی دیده می‌شود و در تمرینات کوتاه مدت تغییری در VEGF مشاهده نمی‌شود [۴]. همچنین وود^۲ و دیگران (۲۰۰۶) بیان کردند که افزایش mRNA VEGF در افراد سالمی که تمرین طولانی انجام داده‌اند روی می‌دهد. این افزایش زمانی



نمودار ۱. میانگین و خطای استاندارد وزن زمان تولد نوزادان گروه‌های آزمودنی



نمودار ۲. میانگین و خطای استاندارد وزن نوزادان بعد از ۲۱ روز گروه‌های آزمودنی



نمودار ۳. میانگین و خطای استاندارد VEGF بافت قلب نوزادان گروه‌های آزمودنی
*نشانه معنی‌داری نسبت به گروه‌های کنترل

علاوه بر این مقایسه وزن تر قلب نوزادان در جدول ۱ مبین کاهش غیرمعنادار ۱۰/۱۱٪ وزن قلب گروه کادمیوم ($p=0/172$) و کاهش غیرمعنادار ۱۴/۰۲ درصدی گروه تمرین-کادمیوم ($p=0/058$) نسبت به گروه کنترل است. این در حالی است که گروه تمرین افزایش معناداری ($p=0/01$) ۱۹/۳۱٪ در وزن تر بافت قلبی در مقایسه با گروه کنترل داشت.

1 Kraus Raymond

2.Wood

اتفاق می‌افتد که ۳۰٪ افزایش بار فراهم شده باشد [۲۰]. برای ایجاد سازگاری‌ها در اثر تمرینات استقامتی، فاکتورهای مختلفی باید به صورت موضعی و سیستمی با هم فعالیت کنند. هایپوکسی موضعی ناشی از تمرینات استقامتی [۲۱] از ابتدایی‌ترین محرک‌ها برای ایجاد سازگاری‌هایی مثل افزایش چگالی مویرگی و ظرفیت اکسیداتیو است [۲۲، ۲۳]. سازکارهایی که نسبت به استرس‌های اکسیژنی حساس هستند و در اثر تمرینات استقامتی می‌توانند نسبت به تغییرات ایجاد شده سازگار شوند. به عنوان مثال فعالیت‌های میتوکندریایی نسبت به فراهمی و در دسترس بودن اکسیژن بسیار حساس است [۲۴] تمرین‌های ورزشی سخت مانند تمرین‌ها و مسابقاتی که ورزشکاران حرفه‌ای انجام می‌دهند، اکسیژن مصرفی و تولید رادیکال‌های آزاد داخل سلولی را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد [۷]. این امر به عدم تعادل در هموستاز اکسیدانی-آنتی اکسیدانی و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) هنگام تمرین‌های سخت منجر می‌شود که سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بدن را به مبارزه می‌طلبد. در صورتی که تولید رادیکال‌های آزاد از توان مقابله سیستم دفاع آنتی اکسیدانی درون‌ساز بدن فراتر رود، فشار اکسایشی ایجاد می‌شود [۲۵]. نتیجه این مقابله، کاهش ذخایر آنتی اکسیدانی و افزایش حساسیت بافت‌های بدن به آسیب اکسایشی است [۲۶].

با توجه به موارد ذکر شده، افزایش VEGF بافت قلب نوزادان پس از یک دوره شنای استقامتی در دوره بارداری و شیرخوارگی را شاید بتوان به ایجاد استرس اکسایشی در اثر فعالیت انجام شده و تولید ROS مرتبط دانست. همچنین افزایش VEGF در بافت قلب نوزادانی که خود به طور مستقیم تحت هیچ برنامه تمرینی نبوده‌اند، نشان دهنده ایجاد سازگاری‌های ورزشی بوده که احتمال می‌رود فعالیت ورزشی در دوران بارداری در افزایش استقامت نوزادان مؤثر واقع گردد.

بنابراین این نکته به ذهن متبادر می‌شود که با توجه به نیاز جنین به محیط هایپوکسیک برای رشد عروق جنینی، فعالیت ورزشی با ایجاد چنین محیطی شاید بتواند قادر به کمک به فرایند رشد و نمو جنین باشد [۱۹].

از سوی دیگر پس از قرار گرفتن آزمودنی‌ها در معرض کادمیوم، سطوح VEGF بافت قلب نوزادان گروه کادمیوم و کادمیوم-تمرین در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد. مطالعات نشان می‌دهد افزایش قرارگیری در معرض کادمیوم موجب افزایش تولید ROS و متعاقب آن موجب تثبیت و افزایش فعالیت HIF-1 α نیز می‌شود [۲۲]. به نحوی که تحریک ROS ممکن است باعث افزایش در تراوایی عروق از طریق تنظیم افزایشی VEGF شود که این افزایش VEGF نیز خود متأثر از تنظیم افزایشی فاکتور القایی ناشی از هایپوکسی (HIF-1 α) ناشی از گونه‌های آزاد اکسیژن است [۹]. همچنین کیونگ ژو^۳ و همکاران (۲۰۰۷) بیان کرده‌اند که هایپوکسی، فاکتور رشد و استرس اکسایشی باعث افزایش بیان VEGF می‌شود [۲۷].

بنابراین با توجه به موارد ذکر شده، انتظار می‌رود کادمیوم با ایجاد استرس اکسایشی موجب افزایش سطوح VEGF شده که این انتظار با نتایج به دست آمده در این پژوهش مغایر است. در پژوهش حاضر، پس از خوراندن کادمیوم به آزمودنی‌ها میانگین سطوح بافت قلب نوزادان گروه کادمیوم و کادمیوم-تمرین در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار داشت که این کاهش میزان VEGF در اثر کادمیوم را می‌توان به دوز کادمیوم مصرفی نسبت داد. بنابراین این نکته به ذهن متبادر می‌شود که دوز بالای کادمیوم موجب تخریب بافت قلب و در نتیجه کاهش سطوح VEGF شده است به نحوی که یافته‌های مطالعات بافتی نشان داد که مصرف کادمیوم موجب تغییرات بافتی در گروه کادمیوم شد. نتایج پژوهش حاضر با

2. Hypoxia-inducible factor 1-alpha

3. Qiongzhou

1. Reactive oxygen species

سازوکارهای حفاظتی و حمایتی سیستم دفاعی بدن دارد ولی قرار گرفتن در معرض مقادیر زیاد کادمیوم اثرات پاتولوژیکی بر VEGF که یک عامل کلیدی در دوران نمو و جنینی محسوب می‌شود، دارد؛ به نحوی که مانع از اثرات سودمند تمرینات استقامتی برای سلامت جنین و نوزاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از طرح پژوهانه است که با حمایت مالی دانشگاه پیام نور کرمانشاه اجرا گردید.

نتایج کیم^۱ و همکاران (۲۰۱۱) در مورد اثرات دوگانه کادمیوم در غلظت‌های پایین (۵ و ۱۰ میلی مول) در افزایش VEGF و در غلظت‌های بالا از طریق تخریب سلول و در نتیجه مهار بیان VEGF [۲۸] هم سو است. علاوه بر این مسمومیت با کادمیوم در زنان باردار ممکن است موجب کاهش وزن نوزادان [۲۹] شود. مطالعات حاکی از وجود شیب مادر به جنین در کادمیوم خون و حفظ انتخابی بعضی از مواد و از جمله کادمیوم در جفت است. این امر بر نسبت روی به کادمیوم اثر می‌گذارد و کاهش وزن نوزاد هنگام تولد ممکن است به علت فقدان روی در اثر کاهش نسبت روی به کادمیوم در جفت باشد [۱۱، ۳۰]. این نتایج با یافته‌های پژوهش حاضر همخوانی دارد. به نحوی که مصرف کادمیوم موجب کاهش وزن گروه‌های کادمیوم و کادمیوم-تمرین در زمان تولد و ۲۱ روز بعد از تولد نسبت به گروه کنترل شد. از سوی دیگر نتایج حاصل از داده‌های پژوهش حاضر کاهش وزن قلب گروه کادمیوم و کادمیوم-تمرین نسبت به گروه کنترل و تمرین را نیز مورد تأیید قرار داد. در پژوهش میترا^۲ و همکاران در سال ۲۰۱۴ که به بررسی تأثیر کادمیوم بر استرس اکسیداتیو بر روی رت پرداختند، همراه با کاهش وزن تر قلب آزمودنی‌ها، افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو از قبیل سوپراکسید دسموتاز در گروه کادمیوم نسبت به گروه کنترل مشاهده کردند. این در حالی است که برخی از پژوهشگران در همین راستا کاهش وزن کبد [۳۱] و قلب [۳۲] را نشان دادند. بنابراین این نکته به ذهن متبادر می‌شود که احتمال دارد آسیب بافت قلب ناشی از کادمیوم بر سازوکارهای اکسیداتیو تأثیرگذار است.

به طور کلی با توجه به کاهش سطوح VEGF قلب نوزادان گروه کادمیوم در مقایسه با گروه کنترل و نیز افزایش معنادار سطوح VEGF قلب نوزادان گروه تمرین استقامتی شنا، به نظر می‌رسد تمرین استقامتی تأثیر سودمندی بر

1. Kim

2. Mitra

References

1. Saeedi AA, Aminianfar M, Darvishi M, Faraji S. The role of negative pressure wound therapy in the treatment of war wounds. *Ebnesina*. 2011; 14(1):48-54. [Persian]
2. Dai J, Rabie AB. VEGF: an essential mediator of both angiogenesis and endochondral ossification. *Journal of dental research*. 2007; 86(10):937-950.
3. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine reviews*. 1997; 18(1):4-25.
4. Kraus RM, Stallings HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *Journal of applied physiology*. 2004; 96(4):1445-1450.
5. Tang K, Xia FC, Wagner PD, Breen EC. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2010; 170(1):16-22.
6. Tang KC, Breen EC, Wagner PD. Inactivation of VEGF in skeletal muscle results in decreased capillary number and apoptosis. *The official journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002; 16(4):A91.
7. Azizi M, Razmjou S, Rajabi H, Hedayati M, Sharifi S. Effects of antioxidant supplementation on oxidative stress and muscle injury in elite female swimmers after a strenuous training period. *Iranian journal of nutrition sciences & food technology*. 2010; 5(3):1-10. [Persian]
8. Yadegari M, Riahy S, Mirdar S, Hamidian G, Mosadegh P. Assessment of interleukin-6 level and lung inflammatory cells after high-intensity interval training and stay in hypoxic conditions. *Ebnesina*. 2016; 18(3):26-36. [Persian]
9. Lee KS, Kim SR, Park SJ, Park HS, Min KH, Lee MH, et al. Hydrogen peroxide induces vascular permeability via regulation of vascular endothelial growth factor. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2006; 35(2):190-197.
10. 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-R526.
11. Mirdar S, Mahdinia I, Bayani T. The effect of endurance swimming training on lung VEGF level in pregnant rats exposed to cadmium poisoning. *Sport biosciences*. 2016; 8(29):177-191. [Persian]
12. Mohammadi S, Madizadeh R, Khoshdel AR, Mirzaii-Dizgah I. The effect of blood flow restricted resistance training on serum hormone levels in relation to muscle size and strength in young men. *Ebnesina*. 2014; 15(4):10-16. [Persian]
13. Šmirjškova S, Ondrašovičová O, Kašková A, Lakticova K. The effect of cadmium and lead pollution on human and animal health. *Folia veterinaria*. 2005; 49(3):31-32.
14. Demirevska-Kepova K, Simova-Stoilova L, Stoyanova ZP, Feller U. Cadmium stress in barley: growth, leaf pigment, and protein composition and detoxification of reactive oxygen species. *Journal of plant nutrition*. 2006; 29(3):451-468.
15. Klettner A, Roider J. Constitutive and oxidative-stress-induced expression of VEGF in the RPE are differently regulated by different Mitogen-activated protein kinases. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2009; 247(11):1487-1492.
16. Laurent G, Solari F, Mateescu B, Karaca M, Castel J, Bourachot B, et al. Oxidative stress contributes to aging by enhancing pancreatic angiogenesis and insulin signaling. *Cell metabolism*. 2008; 7(2):113-124.
17. Izuta H, Matsunaga N, Shimazawa M, Sugiyama T, Ikeda T, Hara H. Proliferative diabetic retinopathy and relations among antioxidant activity, oxidative stress, and VEGF in the vitreous body. *Molecular vision*. 2010; 16:130-136.
18. Pringle KG, Kind KL, Sferruzzi-Perri AN, Thompson JG, Roberts CT. Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy. *Human reproduction update*. 2010; 16(4):415-431.
19. Mirdar S, Arab A, Hedayati M, Hajizade A. The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1 α levels of neonatal lung. *Tehran University of Medical Sciences*. 2012; 69(12):754-760. [Persian]
20. Wood RE, Sanderson BE, Askew CD, Walker PJ, Green S, Stewart IB. Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth factor to exercise in patients with peripheral arterial disease. *Clinical science*. 2006; 111(6):401-409.
21. Mehri-Alvar Y, Nazem F, Sayari AA, Sayevand Z, Karami S, Erfani Adab F. The effect of exercise on the immune response in different environmental conditions. *Ebnesina*. 2014; 16(3):23-31. [Persian]
22. Köhl R, Zhou J, Brüne B. Reactive oxygen species attenuate nitric-oxide-mediated hypoxia-inducible factor-1 α stabilization. *Free radical biology & medicine*. 2006; 40(8):1430-1442.
23. Shimoda LA, Semenza GL. HIF and the lung: role of hypoxia-inducible factors in pulmonary development and disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011; 183(2):152-156.
24. Park S-S, Bae I, Lee YJ. Flavonoids-induced accumulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α /2 α is mediated through chelation of iron. *Journal of cellular biochemistry*. 2008; 103(6):1989-1998.
25. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, Förster I, Pawlinski R, Mackman N, et al. HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*. 2003; 112(5):645-657.
26. Zarei M. Risk factors for musculoskeletal injuries after basic combat training among Iranian cadets. *Ebnesina*. 2017; 19(1):36-44. [Persian]
27. Zhou Q, Liu L-Z, Fu B, Hu X, Shi X, Fang J, et al. Reactive oxygen species regulate insulin-induced VEGF and HIF-1 α expression through the activation of p70S6K1 in human prostate cancer cells. *Carcinogenesis*. 2007; 28(1):28-37.
28. Kim J, Lim W, Ko Y, Kwon H, Kim S, Kim O, et al. The effects of cadmium on VEGF-mediated angiogenesis in HUVECs. *Journal of applied toxicology*. 2012; 32(5):342-349.
29. Kanter M, Yoruk M, Koc A, Meral I, Karaca T. Effects of cadmium exposure on morphological aspects of pancreas, weights of fetus and placenta in streptozotocin-induced diabetic pregnant rats. *Biological trace element research*. 2003; 93(1-3):189-200.
30. Kippler M, Hoque AMW, Raqib R, Ohrvik H, Ekström E-C, Vahter M. Accumulation of cadmium in human placenta interacts with the transport of micronutrients to the fetus. *Toxicology letters*. 2010; 192(2):162-168.
31. Mirdar S, Hedayati M, Hajizade A. The effect of endurance swimming exercise on HIF-1 Levels in Livers of pregnant rats exposed to cadmium toxicity. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2014; 12(11):919-928. [Persian]
32. Mitra E, Ghosh D, Ghosh AK, Basu A, Chattopadhyay A, Pattari SK, et al. Aqueous Tulsi leaf (*Ocimum sanctum*) extract possesses antioxidant properties and protects against cadmium-induced oxidative stress in rat heart. *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2014; 6(1):500-513.

The effect of endurance swimming training on vascular endothelial growth factor levels in heart of neonatal rats exposed to Cadmium toxicity

Nobahar M¹, *Arzani A², Mirdar Sh³

Abstract

Background: Vascular endothelial growth factor (VEGF) has an important role in vascular development for growth and differentiation of organs during prenatal and postnatal periods. Therefore the aim of this study was to investigate the effect of endurance swimming of rats during pregnancy and breastfeeding periods on cardiac VEGF levels of rat pups against the exposures to cadmium during fetal and newborn period.

Materials and methods: Pregnant Wistar rats (n=32) were divided into control, cadmium, exercise, and cadmium-exercise groups. Training protocol includes five sessions per week (three weeks during both pregnancy and infancy periods). Swimming began with 30 minutes in first session. By adding five minutes per next sessions, the time of swimming sessions increased to 60 minutes within the second week of training. The rats received 400 ppm cadmium as cadmium chloride in drinking water. Sampling of pups' heart tissue was done 22 days after the birth. VEGF levels of heart tissue were determined using ELISA method. Statistical analysis of data was conducted by Kolmogorov–Smirnov test, one-way analysis of variance, and LSD method. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The findings showed significant decrease in heart VEGF levels of cadmium and cadmium-exercise groups and also significant increase in heart VEGF levels of exercise group compared with the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: The results indicated that endurance swimming training has a beneficial effect on the protective and supportive mechanisms of immune system. However, exposure to high levels of cadmium exerts some pathological effects on VEGF. So, it prevents from the beneficial effects of endurance training on the health of the fetus and newborn.

Keywords: VEGF, Pregnancy, Swimming, Cadmium

1. PhD student at exercise physiology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

2. PhD student, Department of Exercise physiology, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran (*Corresponding Author) Akram_arzani@yahoo.com

3. Professor, Department of Exercise physiology, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran