

## تأثیر ۶ هفته تمرین اینتروال بر سطوح HIF-1 $\alpha$ ریه رت‌های در حال بالیدگی

شادمهر میردار<sup>۱</sup>، احسان عرب زاده<sup>۲</sup>، مهدی هدایتی<sup>۳</sup>

۱. دانشیار دانشگاه مازندران\*

۲. کارشناس ارشد دانشگاه مازندران

۳. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۰۷

### چکیده

هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر ۶ هفته تمرین اینتروال فزاینده بر سطوح HIF-1 $\alpha$  ریه رت‌های در حال بالیدگی بود. در پژوهش حاضر، برای بررسی اثر یک دوره تمرین اینتروال فزاینده بر پروتئین HIF-1 $\alpha$  ریه، ۳۰ سر موش صحرائی ویستار نر سه هفته‌ای با میانگین وزنی  $68 \pm 9$  گرم، بعد از دو هفته آشنایی به طور تصادفی به سه گروه پایه، تمرین اینتروال فزاینده و کنترل تقسیم شدند. برنامه‌ی تمرینی برای گروه تمرین اینتروال فزاینده به مدت ۶ هفته به صورت تناوبی با ۱۰ تکرار ۱ دقیقه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای انجام شد. اندازه‌گیری HIF-1 $\alpha$  با استفاده از کیت به روش ELISA انجام شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد تمرین اینتروال فزاینده سبب کاهش معنادار وزن بدنی و وزن تر ریه به ترتیب ۱۷/۸ و ۴۲/۰۲ درصد نسبت به گروه کنترل شد. هم‌چنین بین سطوح HIF-1 $\alpha$  گروه تمرین اینتروال فزاینده در مقایسه با گروه پایه و کنترل افزایش معناداری ( $P < 0.001$ ) مشاهده شد. به نظر می‌رسد افزایش HIF-1 $\alpha$  ریه به دنبال تمرینات اینتروال فزاینده، ایجاد کننده شرایط پاتوفیزیولوژیکی است که بر پارانشیم ریه و در نتیجه میزان تهویه رت‌ها تأثیرات منفی بر جای می‌گذارد. ضمناً روشن شدن نتایج و دلایل آن به پژوهش‌های بیشتری به ویژه بر روی نمونه‌های انسانی نیاز دارد.

**واژگان کلیدی:** تمرین اینتروال فزاینده، هایپوکسی، HIF-1 $\alpha$ ، بالیدگی.

### مقدمه

هایپوکسی حالتی است که در آن دسترسی و تحویل اکسیژن، کمتر از سطح لازم برای حفظ تنش فیزیولوژیکی اکسیژن برای یک بافت ویژه است (۱). فاکتور القایی هایپوکسی-۱ (HIF-1) تنظیم کننده‌ی کلیدی پاسخ‌های مولکولی به هایپوکسی بوده و به شکل هتروداایمر ۲ وجود دارد و از زیر واحدهای  $\alpha$  و  $\beta$  تشکیل می‌شود. زیر واحد  $\alpha$  در شرایط هایپوکسی بیان و علاوه بر این که در تنظیم بیان ژن هدف در آنژیوژنز، خون‌رسانی، متابولیسم انرژی و زنده ماندن سلول ضروری است (۲)، می‌تواند تاثیرات مضر پاتوفیزیولوژیکی در بیماری‌های ایسکمی، دیابت، آترواسکلروزیس، بیماری آلزایمر، بیماری مزمن انسدادی ریه، اختلالات التهابی و سرطان بر جای گذارد (۳). پژوهش‌های متعددی بیان پروتئین HIF-1 $\alpha$  را در شرایط هایپوکسی ناشی از تمرین ورزشی مورد بررسی قرار داده‌اند (۴،۵). نشان داده شده است که طولانی شدن مدت و شدت تمرینات ورزشی ممکن است به عنوان یک عامل در آسیب سیستم بدنی محسوب شود. این نوع تمرینات ورزشی می‌تواند به عنوان یک مدل موقت سرکوب‌گر سیستم ایمنی، از طریق استرس‌های فیزیکی نظیر هایپوکسی که در آن رخ می‌دهد، نقش داشته باشد (۶). اخیراً روشن شده است که مسیر HIF با هایپوکسی تنظیم می‌شود، نقش کلیدی در تنظیم ایمنی و التهاب دارد (۷).

تمرینات ورزشی منظم و با شدت متوسط، در مقایسه با حالت بی‌حرکی مطلق، برای سلامتی بدنی ورزشکاران و افراد عادی، دارای فواید بسیار حیاتی است. در مقابل تمرینات ورزشی شدید و طولانی مدت سبب ایجاد اختلال موقت در سیستم ایمنی، افزایش استرس اکسایشی و یا سندروم بیش-تمرینی برای ورزشکاران در سطوح بالاتر می‌شود (۸-۱۰). به بیان دیگر اختلالات ایمنی ناشی از ورزش، زمانی بارزتر می‌شود که مدت زمان تمرین افزایش (بیش از ۱/۵ ساعت)، شدت از متوسط به بالا صعود (۵۵ تا ۷۵ درصد  $Vo_{2max}$ ) و یا تمرین ورزشی بدون تغذیه مناسب انجام شود. هم‌چنین مشخص شده که تعداد و ظرفیت‌های عملکردی لکوسیت‌ها به دنبال تمرینات ورزشی شدید و طولانی مدت کاهش می‌یابد (۸). تمرینات اینتروال نیز اگر به صورت فزاینده و به مدت طولانی اجرا شود، ممکن است آثار مشابهی داشته باشد. شواهد زیادی نشان می‌دهند که میزان ایمونوگلوبین‌های A و M بعد از تمرینات اینتروال طولانی کاهش می‌یابد که می‌تواند از دلایل ایجاد عفونت مجاری تنفسی فوقانی در ورزشکاران باشد (۱۱،۱۲) زاورسکی<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند تمرینات اینتروال شدید سبب ایجاد ادم ریوی ملایم در تعدادی از زنان می‌شود (۱۳).

- 
1. Hypoxi Induce Factor-1
  2. Heterodimer
  3. Zavorsky

هایپوکسی ناشی از این نوع تمرینات نیز می‌تواند تاثیرات فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک گوناگونی در بافت ریه بر جای گذارد (۱۴).

پژوهش‌گران نشان دادند هایپوکسی علت اصلی آسیب ریوی است (۱۵). سمنازا<sup>۱</sup> (۲۰۱۲) در بررسی نقش فیزیولوژیکی و پزشکی فاکتور القایی هایپوکسی گزارش کرد که هایپوکسی طولانی مدت آلوئولار می‌تواند منجر به پرفشارخونی در شریان‌های ریوی شود (۱۶). بیان پروتئین HIF-1 $\alpha$  در تمام انواع سلول‌های موجود در ریه بزرگسالان با تحریک هایپوکسی ایجاد می‌شود (۱۷). هایپوکسی در بافت ریه به القاء آپوپتوز سلول‌های نوع II آلوئولار از طریق HIF-1 $\alpha$  کمک می‌کند (۱۸). هی و همکاران<sup>۲</sup> (۲۰۱۲) بیان کردند در مراحل اولیه هایپوکسی، تغییرات مخربی رخ می‌دهد که منجر به آسیب لایه‌ی پوششی آلوئولار، آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار نوع II و ادم ریوی می‌شود (۱۵). ایجاد هایپوکسی در ریه ممکن است به علت آسیب حاد ریوی باشد که منجر به ناهنجاری در عملکرد ریه و اختلال در بهبود آن شود (۱۹). همچنین می‌تواند به دنبال تمرینات ورزشی شدید و شرایط محیطی مانند صعود به ارتفاع رخ دهد که سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار ریه را در معرض کمبود اکسیژن قرار می‌دهد (۲۰). میردار و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی نقش HIF-1 $\alpha$  در بافت ریه پرداختند و نشان دادند که تمرین شنا موجب افزایش معنادار سطوح فاکتور القایی هایپوکسی ریه نوزادان گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل می‌شود (۲۱). در بررسی نوع تمرین و ایجاد هایپوکسی هم نشان داده شده است که تمرینات استقامتی، سطح HIF-1 $\alpha$  را کاهش می‌دهد؛ در حالی که افزایش ناگهانی شدت تمرین در مدت کم آن را بالا می‌برد (۴). رول و همکاران<sup>۳</sup> (۲۰۰۴) نیز بیان کردند که به نظر می‌رسد هایپوکسی تناوبی توسط تمرین اینتروال، حتی بعد از ۷ هفته نتواند تحریک کافی برای افزایش انتقال اکسیژن جریان خون با یک افزایش بیشتر در عملکرد، نسبت به تمرین نورموکسی ایجاد کند (۲۲).

با توجه به تاثیر تمرین اینتروال فزاینده بر افزایش شدید میزان تهویه، هایپوکسی بافت ریه و استرس بر مجاری پارانشیم ریوی، پژوهش حاضر کوشیده است تا به بررسی چگونگی اثربخشی متغیر مستقل پژوهش شامل ۶ هفته تمرین اینتروال فزاینده بر سطوح HIF-1 $\alpha$  ریه‌رت‌های در حال بالیدگی بپردازد.

- 
1. Semanza
  2. He et al
  3. Roels

### روش پژوهش

پژوهش حاضر پژوهشی تجربی بود. ۳۰ سر موش صحرائی ویستار نر سه هفته‌ای در این پژوهش شرکت داشتند که در محیط استاندارد به صورت گروه‌های ۵ تایی در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای  $23 \pm 2$  درجه سانتیگراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی پژوهش غذای استاندارد پلت و آب به صورت آزاد در اختیار قرار گرفت. پس از دو هفته آشنایی با نحوه‌ی فعالیت روی نوارگردان و سازگاری با محیط جدید، به صورت تصادفی به سه گروه پایه، تمرین اینتروال فزاینده و کنترل دسته‌بندی شدند. به نحوی که هر گروه شامل ۱۰ سر موش صحرائی بود. گروه پایه تا ابتدای پژوهش و گروه‌های تمرین اینتروال فزاینده و کنترل به مدت ۶ هفته پروتکل را ادامه دادند.

مرحله آشناسازی برای گروه تمرین شامل ۴ روز برنامه تمرینی اینتروال با سرعت ۱۰ تا ۲۵ متر بر دقیقه مطابق الگوی برنامه‌ی تمرینی اینتروال فزاینده اجرا شد. برنامه تمرینی اینتروال فزاینده به صورت ۱۰ تکرار ۱ دقیقه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای انجام شد. به گونه‌ای که سرعت استراحت نصف سرعت دویدن بود و کل زمان تمرین روزانه برای هر سر موش ۳۰ دقیقه طول می‌کشید. رت-ها برنامه تمرین اینتروال فزاینده را با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه شروع و با سرعت ۷۰ متر بر دقیقه به پایان رساندند. این برنامه به مدت ۶ هفته و هر هفته نیز به جز هفته اول، در ۶ جلسه اجرا شد (جزئیات بیشتر برنامه تمرینی در جدول ۱ گزارش شده است). به غیر از زمان فعالیت اصلی، ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن در نظر گرفته شد (۲۳).

جدول ۱- پروتکل تمرین اینتروال فزاینده (سرعت بر حسب متر بر دقیقه)

روزهای هفته	شنبه	یکشنبه	دوشنبه	سه‌شنبه	چهارشنبه	پنج‌شنبه	شنبه	دامنه سرعت در هفته
آشنایی	*	*	۱۰	۱۵	۲۰	۲۵	*	۱۰-۲۵
هفته اول	۲۰	۲۵	۲۵	*	۳۰	۳۰	*	۲۰-۳۰
هفته دوم	۳۰	۴۰	۴۰	۳۵	۴۰	۴۵	*	۳۰-۴۵
هفته سوم	۴۵	۴۵	۵۰	۴۵	۵۰	۵۵	*	۴۵-۵۵
هفته چهارم	۵۵	۵۵	۵۵	۵۰	۶۰	۶۵	*	۵۰-۶۵
هفته پنجم	۶۵	۶۵	۶۵	۶۵	۷۰	۷۰	*	۶۰-۷۰
هفته ششم	۶۵	۷۰	۷۰	۶۵	۷۰	۷۰	*	۶۵-۷۰

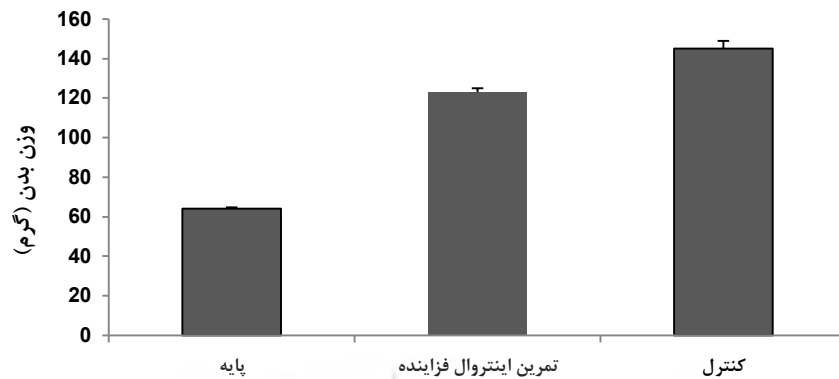
گروه پایه در ابتدای پژوهش و گروه‌های کنترل و تمرین اینتروال فزاینده در انتهای هفته ششم پروتکل (۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی برای گروه تمرینی) به صورت کاملاً یکسان با تزریق ۳ واحد محلول کتامین ۱ (۵۰-۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین ۲ (۵-۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش و با گیوتین کشته شدند. سپس با استفاده از تیغ جراحی بافت ریه خارج و با استفاده از ترازوی سارتوریوس بی ال ۳۱۵۰۰ با دقت ۰/۰۰۱ وزن شد. تعیین سطوح HIF-1 $\alpha$  با استفاده از کیت ویژه به روش الایزا انجام شد. 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 ۳۰۰۰g سانتریفیوژ شد. محلول به دست آمده برای سنجش شاخص مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف، آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی LSD به منظور بررسی تفاوت‌های بین‌گروهی استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار  $P \leq 0.05$  به منظور رد فرض صفر در نظر گرفته شد.

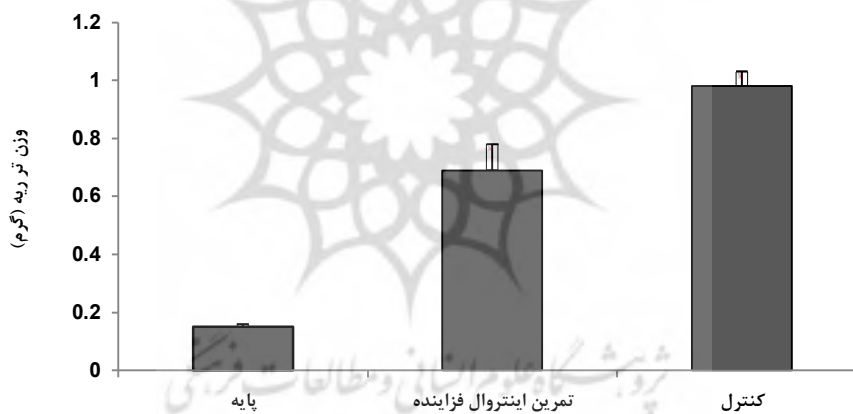
## نتایج

شکل ۱ و ۲ میانگین ( $\pm$  خطای معیار) وزن بدنی و وزن تر ریه آزمودنی‌ها را نشان می‌دهد. میانگین وزن بدنی رت‌های تمرین اینتروال فزاینده و کنترل پس از ۶ هفته بالیدگی نسبت به گروه پایه به ترتیب ۹۲/۳۴ و ۱۲۶/۵۹ درصد افزایش داشتند؛ این در حالی بود که گروه تمرین اینتروال فزاینده نسبت به گروه کنترل ۱۷/۸ درصد کاهش داشتند. همچنین تمرین اینتروال فزاینده سبب کاهش ۴۲/۰۲ درصدی وزن تر ریه رت‌ها در مقایسه با گروه کنترل شد.

- 
1. Ketamine
  2. Xylazine
  3. Sartorius:BI 1500

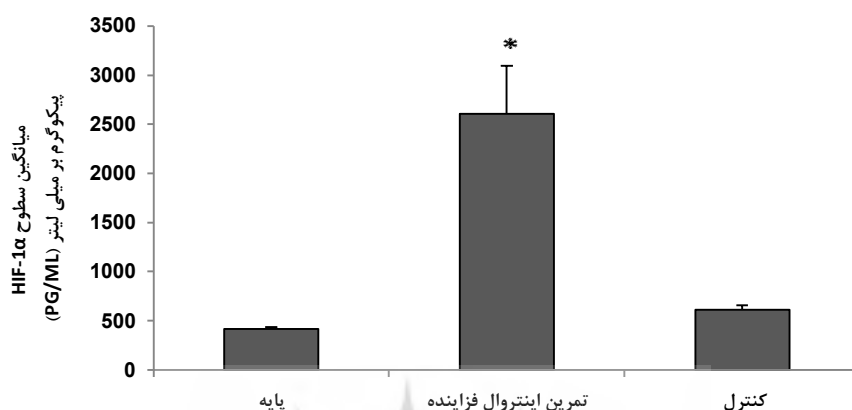


شکل ۱- میانگین ( $\pm$  خطای معیار) وزن بدنی رت‌ها



شکل ۲- میانگین ( $\pm$  خطای معیار) وزن تر ریه رت‌ها

ارزش F بدست آمده (۹/۳۶۸) از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه، مبین تفاوت معنادار بین سطوح HIF-1 $\alpha$  ریه گروه تمرینی پس از اجرای ۶ هفته تمرین اینتروال فزاینده است ( $P=0.001$ ). به طوری که داده‌های شکل ۳ نشان می‌دهد قرارگیری در معرض تمرینات اینتروال فزاینده باعث افزایش معنادار سطوح HIF-1 $\alpha$  گروه تمرین در مقایسه با گروه پایه و کنترل شده است ( $P\leq 0.05$ ).



شکل ۳. میانگین (± خطای معیار) داده‌های HIF-1 $\alpha$  گروه‌های پژوهش

\* نشانه‌ی معناداری نسبت به گروه پایه و کنترل

## بحث و نتیجه‌گیری

افزایش شدت و مدت تمرین ورزشی علاوه بر ایجاد چالش در هموستاز و سایر آسیب‌های ناشی از بیش‌تمرینی، استرس وارده بر دستگاه تنفسی بدن را نیز بالا برده و می‌تواند میزان اکسیژن رسانی را تحت تاثیر قرار دهد. در نتیجه هدف پژوهش حاضر، بررسی تاثیر شش هفته تمرین اینتروال فزاینده بر تغییرات HIF-1 $\alpha$  ریه رت‌های در حال بالیدگی بود. در مطالعه حاضر مشخص شد که تمرین اینتروال فزاینده سبب کاهش ۱۷/۰۸ درصدی وزن بدن رت‌ها نسبت به گروه کنترل شد. پژوهش‌های مختلف به بررسی تاثیرات متابولیسمی تمرینات اینتروال شدید پرداخته و بیان کرده‌اند که این نوع تمرینات می‌تواند باعث تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب از طریق افزایش آنزیم‌های کلیدی مسیر اکسیداسیون چربی به ویژه بتا‌اکسیداسیون و سیکل کربس شود. در نتیجه از این نوع تمرینات به عنوان یک روش موثر برای کاهش وزن و یا افزایش ظرفیت استقامتی بهره برده‌اند (۲۴،۲۵). در مورد تاثیر تمرین اینتروال بر سیستم تنفسی، پژوهش‌های متعددی به بررسی نقش این تمرینات در بیماری انسداد حاد ریوی (COPD) پرداخته و نشان داده‌اند که تمرینات اینتروال برای این بیماران می‌تواند مفید باشد (۲۶-۲۹). در این پژوهش‌ها، پژوهش‌گران از تمرینات

اینتروال با شدت مناسب برای این بیماران استفاده کردند و اغلب بهبود در عملکرد عضلات تنفسی را ملاک قرار داده‌اند. این در حالی است که در پژوهش حاضر مشاهده شد رت‌هایی که در معرض تمرین اینتروال فزاینده بودند یک کاهش وزن معنادار  $42/02$  درصدی را در وزن تر ریه نسبت به کنترل نشان دادند. کاهش وزن ریه در پژوهش حاضر ممکن است با افزایش شدید جریان تهویه در طول تمرین اینتروال فزاینده مرتبط باشد. همسو با این نتایج پژوهش‌گران نشان دادند که ورزش ممکن است سبب افزایش میزان تهویه بیش از  $200$  لیتر در دقیقه برای ورزشکاران سرعتی و توانی و همچنین دوندگان و شناگران مسافت‌های طولانی شود (۳۰،۳۱). همچنین بیان شده است که آسیب اپی‌تلیال برونش ممکن است در طی ورزش شدید رخ دهد (۳۲) که هایپوکسی ناشی از این نوع تمرینات می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای داشته باشد.

در پژوهش حاضر مشخص شد تمرینات ورزشی اینتروال فزاینده باعث افزایش  $326/63$  درصدی سطوح  $HIF-1\alpha$  ریه نسبت به گروه کنترل می‌شود که نشان دهنده‌ی هایپوکسی شدید این بافت در طی تمرین اینتروال فزاینده است. این نتایج همسو با سایر پژوهش‌هایی است که به بررسی سطوح این پروتئین در بافت عضلانی تمرکز داشته‌اند (۳۳،۳۴). از جمله این پژوهش‌ها به پژوهش لاندبی و همکاران (۲۰۰۶) می‌توان اشاره کرد. آن‌ها بیان کردند که سطوح  $HIF-1\alpha$  mRNA و  $HIF-2\alpha$  در عضلات اسکلتی افراد تمرین نکرده در پاسخ به ورزش حاد افزایش می‌یابد (۵). این افزایش در بیان  $HIF-1\alpha$  در عضلات ممکن است جهت سازگاری عضلانی با شرایط بی‌هوای مهم باشد. میردار و همکاران (۲۰۱۳) نیز افزایش میزان پروتئین  $HIF-1\alpha$  ریه نوزادان را به دنبال یک دوره تمرین استقامتی شنا در دوران بارداری موش‌های نژاد ویستار ماده نشان دادند و در پایان سطوح  $HIF-1\alpha$  را برای رشد ریه‌ی جنین به عنوان عنصر ضروری پیشنهاد کردند (۲۱). هایپوکسی یک پدیده طبیعی در طول مرحله تکامل جنینی است. به نظر می‌رسد که هایپوکسی موضعی هنگام ساخت اندام‌ها و به عنوان یک سیگنال برای تحریک تشکیل عروق خونی ضروری است و  $HIF-1\alpha$  نقش تنظیمی در رشد و عملکرد فیزیولوژیکی دستگاه‌های حیاتی مانند قلب و تنفس را بر عهده دارد (۳۵،۳۶). این یافته‌ها بیان‌کننده‌ی تاثیرات مفید فیزیولوژیکی پروتئین  $HIF-1\alpha$  است که با نتایج بدست آمده از پژوهش حاضر متفاوت است. در شرایط پاتوفیزیولوژیکی معمولاً مهم‌ترین دلیلی که بافت‌ها دچار هایپوکسی می‌شوند التهاب و ناکافی بودن جریان خون در گردش و یا ترکیبی از این دو است. در نواحی که دچار التهاب می‌شوند هایپوکسی به وجود می‌آید و شرایط برای رشد تومورها فراهم شده و غلظت گلوکز نیز در آن نواحی کاهش می‌یابد. عفونت‌های عمومی و خطرناک می‌توانند منجر به مسمومیت و تخریب ساختار و اندام‌هایی شوند که به طور حاد و یا مزمن در معرض هایپوکسی قرار می‌گیرند (۳۷).



نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرینات اینتروال شدید و طولانی مدت می‌تواند سبب ایجاد هایپوکسی در دستگاه تنفسی شود. این نوع هایپوکسی در بافت ریه می‌تواند آثار التهابی و پاتوفیزیولوژیک بر جای گذارد. مجدپور و همکاران (۲۰۰۳) نشان دادند که هایپوکسی حاد در نتیجه‌ی تغییرات التهابی در ریه نشان دهنده آسیب حاد ریوی است که به موجب آن ماکروفاژهای آلوئولار، تأثیرگذاران اصلی سلول در طول این پاسخ التهابی هستند (۳۸). اخیراً مشخص شده بافت‌هایی که دچار التهاب مزمن می‌شوند یک ناحیه هایپوکسی را ایجاد می‌کنند. این اختلالات احتمالاً به علت ترکیبی از عواملی نظیر اختلال در جریان خون به علت تخریب میکروسکوپی عروق (در پی آن اختلال در تحویل اکسیژن)، افزایش فعالیت متابولیکی فاکتورهای ساکن در بافت ملتهب و نفوذ سلول‌های ایمنی و مصرف اکسیژن توسط برخی از گونه‌های باکتریایی است (۳۹،۴۰). در واقع نشان داده شده است که هایپوکسی تهدیدی جدی برای سلول، بافت و ارگان‌سیم‌ها برای زنده ماندن است. در شرایط پاتوفیزیولوژیک معمولاً شرایط حذف HIF-1 $\alpha$  نقشی کلیدی در سلول‌های ایمنی T، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال بازی می‌کند (۷). در بافت ریه نیز هایپوکسی بر هومئوستاز آلوئول تأثیر می‌گذارد و ممکن است باعث تحریک آسیب اپی‌تلیال شود که در بیماری‌های ریوی مانند فیبروز دخیل است. هم‌چنین هایپوکسی، تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار را سرکوب و آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار نوع II (ATII) را از طریق فعالیت محور HIF-1 $\alpha$ /HRE و مکانیسم درگیر در Bnip-3L افزایش می‌دهد. هدف قرار دادن HIF-1 $\alpha$  ممکن است نشان‌دهنده‌ی یک استراتژی جدید باشد که می‌تواند مانع آسیب آلوئولار شود (۱۸).

به طور کلی، بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تمرینات اینتروال فزاینده به مدت ۶ هفته موجب کاهش وزن بدنی و وزن تر ریه و هم‌چنین موجب افزایش پروتئین HIF-1 $\alpha$  ریه در رت‌های در حال بالیدگی شد. با توجه به این که سیستم تنفسی نقش بسیار مهم را در تبادل اکسیژن به بافت‌های بدنی بر عهده دارد، ایجاد این تغییرات در بافت ریه به دنبال تمرینات اینتروال فزاینده به مدت طولانی می‌تواند تأثیر منفی بر عملکرد ورزشی داشته باشد.

## منابع

- 1) Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 versus HIF-2—Is one more important than the other? *Vascular pharmacology*. 2012; 56 (5):245-51.

- 2) Yeh C-H, Cho W, So EC, Chu C-C, Lin M-C, Wang J-J, et al. Propofol inhibits lipopolysaccharide-induced lung epithelial cell injury by reducing hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression. *British journal of anaesthesia*. 2011; 106 (4):590-9.
- 3) Dayan F, Mazure NM, Brahim-Horn MC, Pouysségur J. A dialogue between the hypoxia-inducible factor and the tumor microenvironment. *Cancer Microenvironment*. 2008; 1 (1):53-68.
- 4) Lunde IG, Anton SL, Bruusgaard JC, Rana ZA, Ellefsen S, Gundersen K. Hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  links fast-patterned muscle activity and fast muscle phenotype in rats. *The Journal of physiology*. 2011; 589 (6):1443-54.
- 5) Lundby C, Gassmann M, Pilegaard H. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions. *European journal of applied physiology*. 2006; 96 (4):363-9.
- 6) 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):2004-12.
- 7) Scholz CC, Taylor CT. Targeting the HIF pathway in inflammation and immunity. *Current opinion in pharmacology*. 2013; 13 (4):646-653.
- 8) Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2007; 103 (2):693-9.
- 9) MacKinnon LT. Overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immunology and cell biology*. 2000; 78 (5):502-9.
- 10) Gleeson M, McDonald W, Cripps A, Pyne D, Clancy R, Fricker P. The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clinical & Experimental Immunology*. 1995; 102 (1):210-6.
- 11) MacKinnon LT, Jenkins DG. Decreased salivary immunoglobulins after intense interval exercise before and after training. *Medicine and science in sports and exercise*. 1993; 25 (6):678-83.
- 12) Nieman DC. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Medicine and science in sports and exercise*. 1994; 26 (2):128-139.
- 13) Zavorsky GS, Saul L, Decker A, Ruiz P. Radiographic evidence of pulmonary edema during high-intensity interval training in women. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2006; 153 (2):181-90.
- 14) 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):152-6.
- 15) 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-1 $\alpha$ . *Injury*. 2012; 43 (3):279-83.
- 16) Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012; 148 (3):399-408.

- 17) Aimee YY, Frid MG, Shimoda LA, Wiener CM, Stenmark K, Semenza GL. Temporal, spatial, and oxygen-regulated expression of hypoxia-inducible factor-1 in the lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1998; 275 (4):L818-L26.
- 18) Krick S, Eul BG, Hanze J, Savai R, Grimminger F, Seeger W, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in hypoxia-induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2005; 32 (5):395-403.
- 19) Becker PM, Alcasabas A, Yu AY, Semenza GL, Bunton TE. Oxygen-independent upregulation of vascular endothelial growth factor and vascular barrier dysfunction during ventilated pulmonary ischemia in isolated ferret lungs. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2000; 22 (3):272-9.
- 20) Clerici C, Planès C. Gene regulation in the adaptive process to hypoxia in lung epithelial cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2009; 296 (3):L267-L74.
- 21) Mirdar S, Arab A. Evaluation of the Effect of a Swimming Training Program on Levels of Lung Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in Pups. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2013; 7 (3).
- 22) Roels B, Millet GP, Marcoux C, Coste O, Bentley DJ, Candau RB. Effects of hypoxic interval training on cycling performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2005; 37 (1):138-46.
- 23) 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.
- 24) Talanian JL, Galloway SD, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *Journal of applied physiology*. 2007; 102 (4):1439-47.
- 25) Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, Bradwell SN, Gibala MJ. Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. *Journal of applied physiology*. 2005; 98 (6):1985-90.
- 26) Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S, Stratakos G, Simoes DC, Georgiadou O, et al. Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *CHEST Journal*. 2005; 128 (6):3838-45.
- 27) Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2002; 20 (1):12-9.
- 28) Preusser BA, Winningham ML, Clanton TL. High-vs low-intensity inspiratory muscle interval training in patients with COPD. *CHEST Journal*. 1994; 106 (1):110-7.

- 29) Arnardóttir RH, Boman G, Larsson K, Hedenström H, Emtner M. Interval training compared with continuous training in patients with COPD. *Respiratory medicine*. 2007; 101 (6):1196-204.
- 30) O'DONNELL DE, Lam M, WEBB KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998; 158 (5):1557-65.
- 31) Helenius I, Ryttilä P, Sarna S, Lumme A, Helenius M, Remes V, et al. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2002; 109 (6):962-8.
- 32) Chimenti L, Morici G, Paternò A, Santagata R, Bonanno A, Profita M, et al. Bronchial epithelial damage after a half-marathon in nonasthmatic amateur runners. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2010; 298 (6):L857-L62.
- 33) Mason SD, Howlett RA, Kim MJ, Olfert IM, Hogan MC, McNulty W, et al. Loss of skeletal muscle HIF-1 $\alpha$  results in altered exercise endurance. *PLoS biology*. 2004; 2 (10):e288.
- 34) Mounier R, Pialoux V, Roels B, Thomas C, Millet G, Mercier J, et al. Effect of intermittent hypoxic training on HIF gene expression in human skeletal muscle and leukocytes. *European journal of applied physiology*. 2009; 105 (4):515-24.
- 35) Lee YM, Jeong CH, Koo SY, Son MJ, Song HS, Bae SK, et al. Determination of hypoxic region by hypoxia marker in developing mouse embryos in vivo: a possible signal for vessel development. *Developmental Dynamics*. 2001; 220 (2):175-86.
- 36) Semenza GL, Agani F, Iyer N, Kotch L, Laughner E, Leung S, et al. Regulation of Cardiovascular Development and Physiology by Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$ . *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999; 874 (1):262-8.
- 37) Weidemann A, Johnson R. Biology of HIF-1 $\alpha$ . *Cell Death & Differentiation*. 2008; 15 (4):621-7.
- 38) 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.
- 39) Colgan SP, Taylor CT. Hypoxia: an alarm signal during intestinal inflammation. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 7 (5):281-7.
- 40) Taylor CT, Colgan SP. Hypoxia and gastrointestinal disease. *Journal of Molecular Medicine*. 2007; 85 (12):1295-300.

ارجاع دهی به روش ونکوور:

میردار شادمهر، عرب زاده احسان، هدایتی مهدی. تاثیر ۶ هفته تمرین اینتروال بر سطوح HIF-1 $\alpha$  ریه رت‌های در حال بالیدگی. فیزیولوژی ورزشی. پاییز ۱۳۹۳؛ ۲۳(۳): ۳۶-۱۲۵.

**Effect of 6-week interval training on the levels of lung HIF-1 $\alpha$  in the maturing rat**

**Sh. Mirdar<sup>1</sup>, E. Arabzadeh<sup>2</sup>, M. Hedayati<sup>3</sup>**

1. Associate Professor at University of Mazandaran\*
2. Master of University of Mazandaran
3. Associate Professor at Shahid Beheshti University of Medical Sciences

**Received date: 2013/12/28**

**Accepted date: 2014/03/15**

---

**Abstract**

The purpose of this study was to investigate the effects of 6-week Incremental Interval Training (IIT) on the levels of lung HIF-1 $\alpha$  in the maturing rat. In this study, to assess the effect of two period IIT on lung HIF-1 $\alpha$  protein, 30 Newborn three-week old male Wistar rats (68 $\pm$ 9 g) after one week familiarization were randomly divided into basic, IIT and control groups. Interval training program for IIT group was performed with 10 reps 1-minute and 2-minute active rest for 6 weeks. Measurement of HIF-1 $\alpha$  was performed by ELISA kits. The results of this study showed that IIT significantly Decreased body weight and lung weight of rats were 17/8 and 42/02 percent respectively as compared with the control group. Also significantly increased (P<0.001) observed in levels of HIF-1 $\alpha$  between IIT group in comparison with baseline and the control group. Seems that increase in lung HIF-1 $\alpha$ , followed by IIT, causing the pathophysiology of the lung parenchyma and thereby a negative effect on the amount of rat ventilation. Meanwhile clarify the results and the reasons for its needed more research, particularly on human samples.

**Keywords:** Incremental interval training, Hypoxia, HIF-1 $\alpha$ , Maturation.

---

---

\* Corresponding author

E-mail: shadmehr.mirdar@gmail.com