

علوم زیستی ورزشی - تابستان ۱۳۹۵  
دوره ۸، شماره ۲، ص: ۱۷۷-۱۹۱  
تاریخ دریافت: ۹۳/۰۲/۰۳  
تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۱/۰۲

## تأثیر تمرین استقامتی شنا بر سطح VEGF ریه موش‌های باردار در معرض

### مسمومیت کادمیوم

شادمهر میردار<sup>۱\*</sup> - عیسی مهدی نیا<sup>۲</sup> - طاهره بیانی<sup>۳</sup>

۱. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران ۳۷۲. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران

### چکیده

هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر یک دوره برنامه تمرینی شنا بر سطح VEGF ریه موش‌های باردار در معرض مسمومیت با کادمیوم بود. ۳۲ سر موش ماده ویستار پس از دو هفته آشنایی با محیط جدید و آب و سپس بارداری، به گروه شنا، کادمیوم، کادمیوم - شنا و کنترل تقسیم شدند. تمرین شنا از روز اول بارداری شروع شد و در هفته دوم به ۶۰ دقیقه در روز رسید. نمونه‌گیری از بافت ریه دو روز پس از زایمان انجام گرفت. VEGF ریه با استفاده از روش الیزا (ELISA) تعیین شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون توکی در سطح معناداری ۰/۰۵  $P \leq$  انجام گرفت. نتایج نشان داد سطح VEGF ریه مادران بعد از زایمان در گروه کادمیوم به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ( $P \leq 0/001$ ). تفاوت VEGF ریه گروه شنا و گروه کنترل معنادار نبود. اما VEGF ریه گروه کادمیوم - شنا نسبت به گروه کادمیوم به‌طور معناداری بالاتر بود ( $P \leq 0/001$ ). با توجه به مهار فعالیت آنژیوژنز ریه توسط کادمیوم در دوران بارداری، می‌توان گفت تمرین ورزشی شنا برای حفظ سطح VEGF به‌عنوان شاخص رگ‌زایی، مفید است.

### واژه‌های کلیدی

دوران بارداری، شنا، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، کادمیوم.

## مقدمه

تأمین سلامت مادران باردار در جامعه صنعتی و پیشرفته امروز امری ضروری است. مسمومیت‌های ناشی از آلاینده‌های صنعتی، کشاورزی و مواد سمی می‌تواند تأثیر نامطلوبی بر سلامت مادر و جنین داشته باشد. یکی از این مواد سمی کادمیوم است. این ماده در طبیعت تجزیه نمی‌شود، اگر در آب، خاک و کودها (کودهای فسفات) وجود داشته باشد، به آسانی توسط گیاهان جذب و وارد زنجیره غذایی می‌شود (۵۱). سبزیجات و محصولاتمانند برنج در صورت آبیاری با فاضلاب شهری یا صنعتی ممکن است به کادمیوم آلوده شوند. ناظمی و همکاران (۲۰۱۰) کادمیوم بیشتر از محدوده استاندارد ارائه شده توسط سازمان بهداشت جهانی و سازمان غذا و دارو در سبزیجات کشت شده در اطراف شاهرود را گزارش کردند (۳۰). دود سیگار نیز یکی از منابع مهم کادمیوم است و افراد جامعه به‌ویژه مادران باردار به آسانی در معرض این آلاینده قرار می‌گیرند (۲۵).

این فلز مقاومت دفاعی بدن را کاهش می‌دهد و حتی استنشاق غلظت پایین آن موجب بروز آسیب‌های ریوی از جمله آمفیژم ریوی می‌شود (۱۴، ۵۱). برخی مطالعات بیماری‌های کلیوی، کبد، پانکراس، بیضه، جفت، سرطان، آسیب به استخوان‌ها، آسیب ریوی و آمفیژم را در پی تماس مزمن و طولانی با کادمیوم تأیید کرده‌اند (۵۱).

علاوه بر این مسمومیت مادر با کادمیوم ممکن است موجب کاهش وزن نوزادان (۱۶) و بروز بیماری‌های مختلفی در مادر شود. یکی از عوارض مسمومیت مادر با کادمیوم، آسیب‌های ریوی است که موجب نارسایی‌هایی تنفسی و مشکلاتی برای مادر و جنین می‌شود. بیماری‌های مزمن ریوی، اغلب در شرایط هیپوکسی می‌توانند از طریق تنظیم عواملی مانند اندوتلیال عروقی و تنظیم‌کننده‌های رگ‌زایی مانند سیتوکین‌ها موجب رگ‌زایی شوند (۴۰، ۴۸). در مقابل بیماران آمفیژمی اغلب با از دست رفتن عروق کوچک مواجه‌اند (۴۸). مطالعات تجربی سیافاکاس<sup>۱</sup> (۲۰۰۷) نشان می‌دهد که مویرگ‌های سلول‌های اندوتلیال ریه آسیب‌پذیرند و بقای آنها به وجود فاکتور رشد اندوتلیال عروقی<sup>۲</sup> VEGF وابسته است. آپوپتوزیس اندوتلیال به از دست رفتن مویرگ‌ها منجر می‌شود که می‌تواند مکانیسم مرکزی در بیماران مبتلا به آمفیژم باشد (۴۰).

---

1. Siafakas

2. Vascular endothelial growth factor

به‌طور کلی در آسیب‌های ریوی ناشی از مسمومیت با کادمیوم با دوز بالا، گسترش شبکهٔ عروقی در روند کنترل و درمان بیماری مهم است.

VEGF به‌عنوان یک مولکول اولیه عامل رگ‌زایی به‌طور فیزیولوژیک و پاتولوژیک شناخته شده است (۴۱). VEGF پروتئین علامت‌دهنده‌ای است که توسط سلول‌ها تولید می‌شود و رگ‌زایی را تحریک می‌کند. عضلات می‌تواند VEGF ترشح کنند. عملکرد طبیعی VEGF به‌وجود آوردن عروق خونی جدید طی تکامل جنینی، عروق خونی جدید پس از آسیب، در عضلات متعاقب تمرینات ورزشی و عروق جدید برای انشعاب عروق بسته‌شده است (۱۳).

در عین حال VEGF به‌عنوان فاکتور نفوذپذیری عروقی نیز محسوب می‌شود، زیرا این فاکتور قابلیت مؤثری در نفوذپذیری رگ‌های خونی دارد (۴۹). مطالعات بالینی و پیش‌بالینی با هدف استفاده از VEGF نیز مفید بودن این عامل را در شرایط پاتولوژی و بیماری‌هایی مانند ایسکمیک و خیم اندام‌ها، ایسکمی میوکاردیال و زخم‌های پوستی درمان‌نشده گزارش کردند (۵).

از سوی دیگر از جمله سازگاری‌های عروقی با فعالیت‌ها و تمرینات ورزشی، افزایش تعداد مویرگ‌ها و رگ‌زایی است. برخی مطالعات حاکی از تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر فاکتورهای رشدی است (۴۲، ۵۰). تمرینات ورزشی که موجب آنژیوژنز می‌شوند، از طریق عوامل رشدی، هورمون‌ها و سیتوکینین‌ها تحریک می‌شوند (۳۳، ۲۲). افزایش پروتئین VEGF در هر دو مدل‌های انسانی و حیوانی در پی تمرینات ورزشی گزارش شده است. اما شدت و مدت و تکرار و نوع ورزش می‌تواند بر پاسخ عوامل رشدی تأثیر بگذارد. پروتئین VEGF برای حفظ مویرگ‌های عضلانی به اندازهٔ توسعهٔ مویرگی در پاسخ به تمرین ورزشی در عضلات اسکلتی انسان لازم و ضروری است (۴۲، ۱).

مطالعات انجام‌گرفته در این زمینه نشان می‌دهد مقدار VEGF در مردان فعال افزایش می‌یابد، درحالی‌که در مردان سالم غیرفعال تغییری نمی‌کند (۱۷). از سوی دیگر مطالعهٔ گیو<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۰۴) نشان داد که سطوح VEGF در فواصل ۳۰ دقیقه، دو و شش ساعت پس از تمرین ورزشی کاهش می‌یابد (۹). پژوهش گوستافسون<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۰۲) نشان داد که مقدار VEGF استراحتی مردان ورزشکار نسبت به مردان غیرورزشکار پایین‌تر اما غیرمعنادار است. همچنین پروتئین VEGF در

---

1. GU

2. Gustafsson

عضلات اسکلتی انسان ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در پاسخ به ۱۰ روز تمرین باز کردن زانو تقریباً دو برابر افزایش می‌یابد (۱۰).

آمارال<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۰۰) دریافتند پروتئین VEGF در عضله اسکلتی موش در پاسخ به سه روز تمرین دویدن روی نوار گردان با سرعت ۲۰ متر در دقیقه و شیب ۵ درصد به مدت یک ساعت در روز، دو ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تقریباً دو برابر می‌شود (۱). از سوی دیگر شکرچی‌زاده و همکاران (۲۰۱۲) با مطالعه تأثیر چهار هفته تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از یک ستون یک متری که با اضافه کردن وزنه به دم موش‌ها انجام گرفت، گزارش کردند تمرین مقاومتی تأثیری بر سطح پلاسمایی VEGF در عضلات اسکلتی نداشته است (۳۸). از سوی دیگر هرچند تمرینات ورزشی در دوره بارداری برای سلامت مادر و جنین به‌طور معمول توصیه می‌شود، ماهیت سازگاری با تمرین در این دوره و چگونگی مفید واقع شدن آنها همچنان ناشناخته است (۸). مطالعات جدید حاکی از آن است که تمرینات ورزشی می‌توانند در این دوره موجب تحریک بیان عوامل مرتبط با رگ‌زایی مانند VEGF شوند. گیلبرت<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که تمرینات ورزشی منظم در دوران بارداری می‌تواند موجب افزایش بیان VEGF در موش‌ها شود (۸). اما آیا این پاسخ زمانی رخ می‌دهد که وضعیت موش‌ها طبیعی باشد یا در سایر مواقع مانند ابتلا به بیماری‌های مختلف یا مسمومیت با آلاینده‌ها نیز رخ می‌دهد؟ از آنجا که پژوهش روی آزمودنی‌های انسانی به دلیل آثار سوء احتمالی بر مادر یا جنین از نظر اخلاقی صحیح نیست، از موش‌ها استفاده شد. در ضمن با توجه به شرایط جسمانی و اضافه‌وزن در دوره بارداری تمرین استقامتی شنا انتخاب شد.

بنابراین، محقق در پژوهش حاضر درصدد است تا تأثیر سه هفته تمرین شنا بر VEGF ریه موش‌های ماده باردار در معرض مسمومیت با کادمیوم را بررسی کند.

### مواد و روش‌ها

این پژوهش از نوع تجربی است که در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی انجام گرفت. در این پژوهش از ۳۲ سر موش ماده نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در اتاق مخصوص با درجه حرارت دمای  $23 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و شرایط تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. نگهداری حیوانات مطابق با راهنمای انستیتوی بین‌المللی

1 . amaral

2 . Gilbert

سلامت و پروتکل‌های این مطالعه با رعایت اصول اعلامیه هلسینکی و ضوابط اخلاق پزشکی به انجام رسید.

پس از یک هفته انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نیز یک هفته آشنایی با تمرین شنا یک موش نر با دو موش ماده در قفس برای جفت‌گیری قرار داده شدند. ۲۴ ساعت پس از آن با بررسی توده واژینال اولین روز بارداری مشخص شد (۲۷) و آزمودنی‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه هشت‌تایی تمرین، کادمیوم، شنا و کادمیوم و گروه کنترل تقسیم شدند.

۱. گروه تمرینی که پنج روز در هفته به مدت ۶۰ دقیقه شنا می‌کردند.

۲. گروه کادمیوم که کادمیوم کلراید محلول در آب به مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم در لیتر، از طریق آب آشامیدنی به موش‌ها خورانده شد (۲۶).

۳. گروه شنا-کادمیوم که هم در معرض کادمیوم قرار داشتند و هم تمرینات گروه تمرینی را انجام می‌دادند.

۴. گروه کنترل شامل موش‌های بارداری بود که در شرایط طبیعی قرار داشتند.

برنامه تمرینی: به‌منظور انجام برنامه تمرینی شنا محقق از استخر شنای ساخته‌شده توسط میردار و همکاران (مخزن آب به ابعاد ۱۰۰×۵۰×۵۰ سانتی‌متر با درجه حرارت ۳۲-۳۰ درجه سانتی‌گراد) استفاده کرد. به‌منظور آشنایی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی طی یک هفته به مدت ۱۰ تا ۳۰ دقیقه در داخل استخر آب قرار گرفتند. موش‌های باردار در گروه تمرینی یک بار در روز (پنج روز در هفته) تا روز زایمان در مخزن مورد نظر به مدت سه هفته به شنا پرداختند. مدت زمان تمرین در آب در روز اول قبل از بارداری ۱۰ دقیقه بود که با افزایش روزانه ۵ دقیقه، این مدت در هفته دوم به ۶۰ دقیقه رسید. زمان ۶۰ دقیقه تا پایان هفته سوم ثابت بود. اضافه‌بار تمرینی از طریق تنظیم قدرت و سرعت آب هنگام شنا انجام می‌گرفت. به این منظور با ثابت ماندن زمان قدرت جریان آب از ۷ به ۱۵ لیتر در دقیقه قدرت افزایش می‌یافت که این فرایند با استفاده از متر و فلومتر انجام می‌گرفت (۲۸).

### نمونه برداری و آنالیز آزمایشگاهی

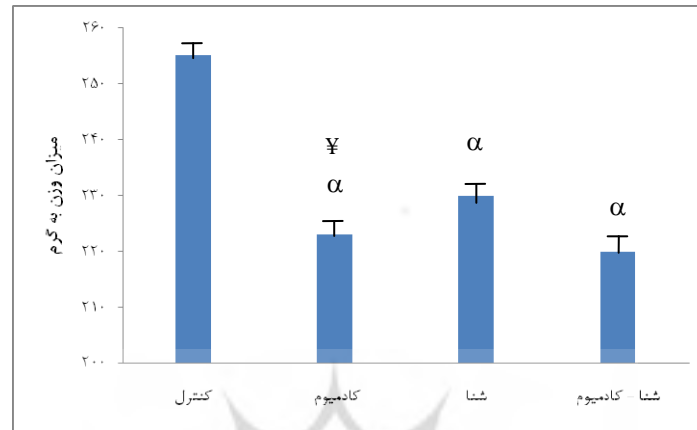
برنامه تمرینی شنا از روز اول بارداری شروع و طی سه هفته به مدت ۶۰ دقیقه در روز ادامه یافت. نمونه‌گیری از بافت ریه دو روز پس از زایمان انجام گرفت. موش‌ها با تزریق محلول کتامین<sup>۱</sup> (۵۰-۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین<sup>۲</sup> (۵-۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بی‌هوش و سربریده شدند (۸). سپس با استفاده از تیغ جراحی بافت ریه خارج شد، آنگاه بافت‌ها توسط تیغ جراحی جدا شده و در تیوب‌های مخصوص، بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شدند و سپس برای نگهداری در فریزر دمای  $-70^{\circ}\text{C}$  درجه سانتی‌گراد منتقل شدند. میزان فعالیت سطوح VEGF بافت ریه با استفاده از کیت (Sensitivity: 0.39 pg/m / Rat VEGF, (CUSABIO BIOTECH, Wuhan, China) و با روش الیزا (ELISA) تعیین شد. برای این منظور، ابتدا بافت‌ها با استفاده از مایع نیتروژن پودر شده و سپس در محلول بافر هموژنیزه به مدت ۱۰ دقیقه و سرعت ۸۰۰۰g سانتریفیوژ شد. محلول به دست آمده برای سنجش شاخص مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد.

به منظور تعیین توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف و برای تجزیه و تحلیل یافته‌ها از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. کلیه محاسبات آماری مربوط به آزمون فرض‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 19 و در سطح معناداری  $P \leq 0/05$  انجام گرفت.

### یافته‌ها

یافته‌های پژوهش در نمودار ۱ نشان می‌دهد که وزن مادران گروه کادمیوم، شنا و شنا-کادمیوم در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری یافته است ( $P \leq 0/001$ ). همچنین مصرف روزانه کادمیوم در آب آشامیدنی موش‌های رت نژاد ویستار در دوران بارداری موجب کاهش معنادار وزن آنها در مقایسه با گروه شنا  $P \leq 0/04$  و در مقایسه با گروه کنترل  $P \leq 0/01$  شد.

- 
1. Ketamine
  2. Xylazine



نشانه معناداری در ( $P \leq 0/001$ ) در مقایسه با گروه کنترل  
 ¥ نشانه معناداری گروه کادمیوم در مقایسه با گروه شنا در ( $P \leq 0/04$ ) و در مقایسه با گروه کنترل در ( $P \leq 0/001$ )  
 نمودار ۱. میانگین تغییرات وزن موش‌های رت مادر نژاد ویستار

یافته‌های پژوهش در نمودار ۲ نشان می‌دهد که VEGF ریه مادران در گروه کادمیوم به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ( $P \leq 0/001$ ).



نشانه معناداری ( $P \leq 0/001$ ) در مقایسه با گروه کادمیوم  
 ¥ نشانه معناداری ( $P \leq 0/001$ ) گروه کادمیوم در مقایسه با سایر گروه‌ها  
 نمودار ۲. میانگین تغییرات سطوح VEGF ریه گروه‌های پژوهش

از سوی دیگر سطح VEGF ریه مادران در گروه شنا (۱۵/۳۱ درصد) و در گروه کادمیوم-شنا (۱۷/۱۳ درصد) نسبت به گروه کنترل افزایش یافت که این افزایش از نظر آماری معنادار نبود. اما این تغییرات در سطوح VEGF ریه مادران گروه کادمیوم در مقایسه با سایر گروه‌ها به میزان معناداری کمتر بود ( $P \leq 0/001$ ).

### بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه درصدد بررسی تأثیر کادمیوم در دوران بارداری بر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ریه و نقش تمرین ورزشی شنای استقامتی زیربیشینه در برهمکنش نسبت به آلودگی زیست‌محیطی کادمیوم بود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که وزن مادران در گروه کادمیوم، شنا و کادمیوم - شنا به‌طور معناداری کاهش می‌یابد ( $P \leq 0/001$ )، و کادمیوم و ورزش شنا هر دو موجب کاهش وزن مادر می‌شود. در مورد اثر کادمیوم، یافته‌های این پژوهش با پژوهش‌های قبلی انجام‌گرفته روی موش‌های باردار همخوانی دارد (۱۸). 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 به‌علت فقدان روی در اثر کاهش نسبت روی به کادمیوم در جفت باشد (۱۸).

از سوی دیگر براساس نتایج مطالعات انجام‌شده فعالیت‌های منظم جسمانی در دوران بارداری عوارض معین و مشخصی بر پیامدهای حاملگی ندارد و تنها ممکن است خطر تولد نوزادان با وزن پایین و بسیار پایین را کاهش دهد (۲۱). گرشاسبی و فقیه‌زاده نیز نشان دادند که تمرین هوازی زیربیشینه به‌صورت سه جلسه در هفته به مدت دوازده هفته در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معناداری در افزایش وزن مادر در دوران بارداری، طول حاملگی و وزن نوزاد ایجاد نمی‌کند (۷). ممکن است شدت و مدت زمان هر جلسه، تعداد جلسات در هفته، سابقه انجام ورزش قبل از حاملگی و نوع ورزش (هوازی و بی‌هوازی) بر وزن‌گیری مادر در طول بارداری تأثیر بگذارد. یافته‌های مگان<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۰۲) در مورد تأثیر ورزش‌های مختلف (تمرین سبک هوازی، پنج بار در هفته به مدت ۲۰ هفته و تمرین ملایم و سنگین هوازی تا ۲۸ هفته) بر وزن‌گیری مادر در دوران حاملگی تفاوت معناداری بین گروه کنترل و گروه‌های تمرینی سبک و ملایم نشان نداد، اما گروه ورزش سنگین نوزادان کم‌وزن‌تری داشتند (۲۴) که با نتایج



پژوهش حاضر همخوانی دارد. بنابراین به نظر می‌رسد علت مغایرت یافته پژوهش حاضر با یافته‌های گرشاسبی و سایرین در برنامه تمرینی به‌ویژه تعداد جلسات بیشتر در طول هفته است. نتایج این پژوهش نشان داد که مقدار VEGF ریه مادران در گروه کادمیوم به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ( $P \leq 0/05$ ).

مطالعات نشان دادند که کادمیوم با مهار فعالیت آنزیم‌ها و مولکول‌های ضد اکسایشی موجب اختلال در دستگاه دفاعی ضد اکسایشی و ایجاد استرس اکسایشی می‌شود (۳۲، ۳۱، ۶). بدن با سازوکارهای دفاعی گوناگونی با استرس اکسایشی مقابله می‌کند. افزایش قرارگیری در معرض کادمیوم، موجب افزایش تولید گونه‌های اکسیژنی فعال<sup>۱</sup> (ROS) و در نتیجه ایجاد استرس اکسایشی می‌شود. از سوی دیگر افزایش مقدار ROS می‌تواند موجب افزایش و تثبیت فعالیت<sup>۲</sup> HIF-1 $\alpha$  شود (۳۶، ۴). تحریک ROS ممکن است موجب افزایش نفوذپذیری عروق از طریق تنظیم افزایشی VEGF شود که این افزایش VEGF نیز خود متأثر از تنظیم افزایشی فاکتور القایی ناشی از هیپوکسی (HIF-1 $\alpha$ ) است (۳۴). لی<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۰۶) گزارش کردند که استرس اکسایشی از طریق تولید ROS نقش بحرانی در شروع یا بدتر شدن استرس‌های ریوی ایفا می‌کند. همچنین موجب تحریک بیان VEGF می‌شود (۲۰)، بنابراین انتظار می‌رود کادمیوم با ایجاد استرس اکسایشی موجب افزایش بیان VEGF شود که با نتایج پژوهش حاضر مغایر است. کویینگ<sup>۴</sup> (۲۰۰۷)، الکس<sup>۵</sup> (۲۰۰۹) و هیروشی<sup>۶</sup> (۲۰۱۰) (۱۲) در پژوهش‌های جداگانه‌ای افزایش بیان VEGF در شرایط هیپوکسی و استرس اکسایشی را تأیید کردند که با یافته‌های پژوهش حاضر همخوانی ندارد. دوز مصرفی کادمیوم می‌تواند توجه احتمالی کاهش VEGF باشد. کادمیوم در شرایط هیپوکسی در رفتاری وابسته به دوز موجب کاهش سطوح همه MRNAهای ژن‌های القایی هیپوکسی می‌شود. در نتیجه می‌توان انتظار داشت که کادمیوم از اتصال HIF-1 $\alpha$  به عناصر پاسخ به هیپوکسی جلوگیری می‌کند. کادمیوم موجب مسدود شدن تثبیت ناشی از هیپوکسی پروتئین HIF-1 $\alpha$  و در نتیجه کاهش بیان ژن‌های القایی هیپوکسی شامل ژن

- 
- 1 . Reactive Oxygen species
  - 2 . Hypoxia inducible factor
  - 3 . Lee
  - 4 . Qiong
  - 5 . Alex
  - 6 . Hiroshi

اریتروپویتین و کمک به توسعه و ایجاد کم‌خونی می‌شود (۱۸). کادمیوم با دوز مصرفی در پژوهش حاضر سبب تخریب بافت ریه و در نتیجه

کاهش سطوح VEGF می‌شود که با می‌ج‌کنینسا ۱ و همکاران (۲۰۱۱) مبنی بر تأثیرات دوگانه کادمیوم در غلظت‌های پایین (۵ و ۱۰ میلی‌مول) در افزایش VEGF و مهار بیان VEGF در غلظت‌های بالا با تخریب سلول، همسوست (۱۷).

مطالعات مختلف احتمال ابتلا به آمفیوزم ریوی را در افراد در معرض مسمومیت با کادمیوم تأیید کردند (۲۳، ۱۷). یکی از نشانه‌های این بیماری کاهش فاکتورهای رشدی از جمله VEGF است (۴۳، ۴۶). بنابراین تغییرات بافتی ریه به علت قرارگیری در معرض کادمیوم می‌تواند توجیه کاهش VEGF در ریه موش‌های مادر در معرض کادمیوم باشد.

از سوی دیگر نتایج پژوهش حاضر حاکی از عدم تغییر معنادار مقدار VEGF ریه در پی یک دوره تمرین استقامتی شنا در دوران بارداری بود. مطالعات انجام‌گرفته روی موش‌های غیرباردار آمارال و همکاران (۲۰۰۰) (۱)، هوسین و همکاران (۱۵) و موش‌های باردار توسط گیلبرت و همکاران (۲۰۱۲) (۸) همخوانی ندارد.

براساس نتایج پژوهش‌ها VEGF عامل کلیدی مهمی در ایجاد سازگاری‌های مختلف آنژیوژنزی پس از انجام تمرینات استقامتی است. هایپوکسی موضعی ناشی از تمرینات استقامتی از ابتدایی‌ترین محرک‌ها برای ایجاد سازگاری‌هایی مانند افزایش چگالی مویرگی و ظرفیت اکسیداتیو است (۳۹، ۴۴). با این حال، هایپوکسی در برخی مطالعات مؤید افزایش بیان ROS (۱۱) و در برخی دیگر کاهش تولید آن بود (۴۵). از سوی دیگر ROS نتایج متفاوتی را در افزایش یا کاهش سطوح HIF-1 $\alpha$  نشان داده است (۲۹، ۴۷).

تمرینات سخت ورزشی مانند تمرین ورزشکاران حرفه‌ای برای مسابقات موجب افزایش چشمگیر اکسیژن مصرفی و تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود. این امر به عدم تعادل اکسیدان-آنتی‌اکسیدان و افزایش ROS هنگام تمرینات سخت منجر می‌شود و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن را به مبارزه می‌طلبد. در صورتی که تولید رادیکال‌های آزاد از توان مقابله سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن بالاتر رود، فشار اکسایشی ایجاد می‌شود (۳۷، ۲). نتیجه این مقابله کاهش ذخایر آنتی‌اکسیدانی و افزایش حساسیت

- 
- 1 . Kim
  - 2 . Husain

بافت‌های بدن به آسیب اکسایشی است (۳۷). بنابراین، به نظر می‌رسد نوع و شدت تمرین استقامتی و اضافه‌بار تمرینات در پاسخ VEGF مؤثر باشد. مطالعات انجام‌گرفته در مورد پاسخ VEGF پلاسما به مقدار نسبی اضافه‌بار در تمرینات استقامتی حاکی از آن است که افزایش VEGF تنها در تمرینات استقامتی همراه با اضافه‌بار مناسب دیده می‌شود و در تمرینات کوتاه‌مدت که همراه با آن انجام گرفته بود تغییری در VEGF مشاهده نشده است (۱۹،۳۵).

با توجه به باردار بودن آزمودنی‌های پژوهش‌های حاضر، شدت تمرین متناسب با وضعیت آزمودنی‌ها در نظر گرفته شد که می‌تواند علت احتمالی مغایرت نتایج پژوهش حاضر را توجیه کند، اما برای نتیجه‌گیری قطعی در این مورد به پژوهش‌های بیشتر نیاز است.

با وجود این نتایج این پژوهش حاکی از افزایش معنادار VEGF در گروه‌های شنا، شنا - کادمیوم نسبت به گروه کادمیوم بود. این مسئله نشان‌دهنده تأثیر مثبت فعالیت‌های ورزشی بر VEGF افراد در معرض مسمومیت با کادمیوم است. از سوی دیگر VEGF در گروه‌های شنا - کادمیوم نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری ندارد. بنابراین می‌توان گفت فعالیت استقامتی شنا می‌تواند سطح VEGF افراد باردار در معرض مسمومیت با کادمیوم را در سطح طبیعی حفظ کرده و از کاهش آن پیشگیری کند. به‌طور کلی نتایج این پژوهش نشان داد که مقدار VEGF ریه در نتیجه تمرین استقامتی شنا در دوران بارداری تغییری نمی‌کند. اما مسمومیت با کادمیوم موجب کاهش معنادار این فاکتور می‌شود. تمرین استقامتی در افرادی که در معرض مسمومیت با کادمیوم (نه افراد سالم و در شرایط طبیعی و عادی) قرار دارند، می‌تواند موجب افزایش معنادار سطح VEGF ریه شود.

به‌طور کلی به نظر می‌رسد وجود آلاینده‌ای چون کادمیوم در دوران بارداری موجب مهار فعالیت آنژیوژنز دستگاه تنفسی می‌شود و از تمرینات ورزشی شنای استقامتی زیر بیشینه منظم می‌توان در دوران بارداری بدون نگرانی استفاده کرد.

## منابع و مأخذ

1. Amaral S L, Papanek PE, Greene AS . (2001). Angiotensin II and VEGF are involved in angiogenesis induced by short-term exercise training. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*; 281(3): H1163-H1169.
2. Breen EC.(2007).VEGF in biological control.jornal of cellular biochemistry; 102:1358-1367.
3. Alexa K , Johann R.(2009) Constitutive and oxidative-stress-induced expression of VEGF

- in the RPE are differently regulated by different Mitogen-activated protein kinases  
Graefes Arch ClinExpOphthalmol; 247:1487–1492.
4. Charter MH.(2000). Food Safety and Toxicology. Wolf Publication; pp:54-56.
  5. Claesson W L.(2008). VEGF-B Taken to Our Hearts. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology; 28(9): 1575-1576.
  6. Eteng MU, Onwuka FC, Umoh IB, Abolaji AO.(2008). Transgenerational Effects of Cadmium Toxicity on Gonadal Steroid Levels and Reproductive Outcome of Wistar Rats, Journal of Applied Sciences Research ;4(7): 925-928.
  7. Garshasbi A, Faghieh Zadeh S. (2005). The effect of exercise on the intensity of low back pain in pregnant woman. Int Jour of Gyne and Obs; 88: 271-5. 26.
  8. Gilbert J S, Banek CT, Bauer A J, Gingery A, Dreyer H C.(2012). Placental and vascular adaptations to exercise training before and during pregnancy in the rat. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology: 303(5): R520-R526.
  9. Gu JW, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair TH .(2004). Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. BMC Physiology; 4:6-1.
  10. Gustafsson T, Knutsson A, Puntchart A, Kaijser L, Nordqvist AC, Sundberg CJ, et al.(2002). Increased expression of vascular endothelial growth factor  
Increased expression of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle in response to short-term one-legged exercise training. Pflugers Arch; 444: 752-9.
  11. Guzy R D, Hoyos E, Robin H, Chen L, Liu K D, Mansfield MC, et al.(2005). Mitochondrial complex 811III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing. Cell. Metab;1:401–408.
  12. HiROshi I, Nozomu M, Masamitsu Sh, I Tetsuya S, Tsunehiko I, Hideaki H .(2010). Proliferative diabetic retinopathy and relations among antioxidant activity, oxidative stress, and VEGF in the vitreous body. Molecular Vision; 16:130-13.
  13. Holmes K, Roberts O L, Thomas AM, Cross MJ.(2007). Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. Cellular signalling; 19(10): 2003-2012.
  14. Huff J, Lunn R M, Waalkes MP, Tomatis L, & Infante P F .(2007). Cadmium-induced cancers in animals and in humans. International journal of occupational and environmental health; 13(2): 202-212.
  15. Husain K.(2004). Physical conditioning modulates rat cardiac vascular endothelial growth factor gene expression in nitric oxidedeficient hypertension. Biochem Biophys Res Commun; 320:1169-1174.
  16. Kanter M, Yoruk M, Koc A, Meral I, Karaca T.(2003). Effects of cadmium exposure on morphological aspects of pancreas, weights of fetus and placenta in streptozotocin-induced diabetic pregnant rats. Biological trace element research;93(1): 189-200
  17. Kim j, Lim W, Ko Y, Kwon H, Kim S, Kim O, et al.(2012). The effect of cadmium on vegf-mediated angiogenesis in HUVECs. Journal of Applied Toxicology.;32(5), 342-349.

18. Kippler M, Hoque W, Raqib R, Öhrvik H, Ekström E, Vahter M.(2009). Accumulation of cadmium in human placenta interacts with the transport of micronutrients to the fetus, *Toxicol Lett*; 192(2):162-8.
19. Kraus R M, Stallings III H W, Yeager RC, Gavin TP.(2004). Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *J Appl Physiol*; 96: 1445–1450.
20. Lee K S, Kim S R, Park S J, Park H S, Min K H. Lee, M,et al.(2006). Hydrogen peroxide induces vascular permeability via regulation of vascular endothelial growth factor. *American journal of respiratory cell and molecular biolog*; 35(2), 190-197.
21. Leiferman JA, Evenson KR.(2003). The effect of regular leisure physical activity on birth outcomes. *Maternal and Child Health Journal.*; 17(1): 59-64.
22. Lloyd PG, Prior BM, Li H, Yang HT & Terjung RL .(2005). VEGF receptor antagonism blocks arteriogenesis, but only partially inhibits angiogenesis, in skeletal muscle of exercise-trained rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* ; 288, H759–H768.
23. MacNee W.(2007). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*; 28(3): 479-51328.
24. Magann EF, Evans ShF, Weitz B, Newnham J.(2002). Ante partum, Intrapartum, and neonatal significance of exercise on healthy low-risk pregnant working women. *Am J Obstet Gynecol*; 99:466-72..
25. Matović V, Aleksandra B, Zorica B, Danijela ĐĆ. (2011). Cadmium toxicity revisited: focus on oxidative stress induction and interactions with zinc and magnesium. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*; 62.1: 65-76.
26. Martelli BKL, Nal GA, Parizi JLS.(2014). Influence of water pH in oral changes caused by cadmium poisoning: an experimental study in rats. *Revista de Odontologia da UNESP*; 43(3):180-184.
27. McMullen S, Langley-Evans SC.(2005). Maternal low-protein diet in rat pregnancy programs blood pressure through sex-specific mechanisms. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*; 288(1): R85-R90
28. Mirdar SH, Arab A , Hedayati M, Hajizadeh A .(2012). The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  levels of neonatal lung. *Tehran University Medical Journal*; 69(12): 754-760.
29. Morillas-Ruiz J, Zafrilla P, Almar M, Cuevas MJ, Lopez FJ, Abellan P, et al.(2005). The effects of an antioxidant-supplemented beverage on exercise-induced oxidative stress: results from a placebo-controlled double-blind study in cyclists. *Eur J Appl Physiol* ; 95: 543-9.
30. Nazemi S, Asgari A, Raei M.(2010). Survey the Amount of Heavy Metals in Cultural Vegetables in Suburbs of Shahroud. *ijhe0*; 3 (2) :195-202
31. Nicola H, Patrick D, Jürgen W, Michael W, Gisela H. (2009). Dose- and route-dependent hormonal activity of the metalloestrogen cadmium in the rat uterus, *Toxicology Letters*; 191: 123–131.
32. Panjehpour M, Bayesteh M.(2008). The cytotoxic effects of cadmium chloride on the

- human lung carcinoma (Calu-6) cell line, *Rese arch in Pharmaceutical Sciences*; 3(2): 113-117.
33. Prior BM, Yang HT & Terjung RL(2004). What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol*; 97, 1119–1128
34. Qiong Z, Ling-Zhi L, Beibei F, Xiaowen H, Jing F, Bing HJ. (2007). Reactive oxygen species regulate insulin-induced VEGF and HIF-1 $\alpha$  expression. *Carcinogenesis*; vol.28 no.1 pp.28–37.
35. Rachel EW, Brad E S, Christopher D A, Philip J W, Simo G and Ian B. STEWART. (2006). Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth factor to exercise in patients with peripheral arterial disease. *Clinical Science*; 111, 401–409 .
36. Roman K , Jie Z , Bernhard B .(2006). Reactive oxygen species attenuate nitric-oxide-mediated hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  stabilization. *Free Radical Biology & Medicine*; 40: 1430–1442.
37. rundqvist H.(2008). skeletal muscle HIF-1 and exercise, karolinska ISBN:978-91-7357-555-3.
38. Shekarchizadeh P, Khazaei M, Gharakhanlou R, Karimian J, Safarzadeh AR.(2012) The Effects of Resistance Training on Plasma Angiogenic Factors in Normal Rats. *Journal of Isfahan Medical School*; 176:65-73.
39. Shimoda L A, Semenza G L. Semenza.(2011). HIF and the Lung Role of Hypoxia-inducible Factors in Pulmonary Development and Disease, *Am J Respir Crit Care Med*; 183: 152–156.
40. Siafakas N M, Antoniou K M, Tzortzaki E G.(2007). Role of angiogenesis and vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*; 2(4): 453.
41. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K.(2005). The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res*; 65(3): 550-63,62.
42. Tang K, Breen EC, Gerber HP, Ferrara NM, Wagner PD.(2002) .Inactivation of VEGF in skeletal muscle results in decreased capillary number and apoptosis. *FASEB J*; 16: A91.
43. Taraseviciene S L, Douglas IS, Nana-Sinkam PS, et al.( 2006). Is alveolar destruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease an immune disease? *Proc Am Thorac*; 3:687–690.
44. Tsao P N, Su YN, et al. (2004). Overexpression of placenta growth factor contributes to the pathogenesis of pulmonary emphysema. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 169(4): 505-511.
45. Vaux EC, Metzen KM, Yeates M, Ratcliffe PJ.( 2001) Regulation of hypoxia-inducible factor is preserved in the absence of a functioning mitochondrial respiratory chain. *Blood*; 98:296–302.
46. Viegi G, Pistelli F, et al. (2007) . Definition, epidemiology and natural history of COPD. *European Respiratory Journal*; 30(5): 993-1013.
47. Vincent HK, Bourguignon CM, Vincent KR, Weltman AL, Bryan M, Taylor AG.( 2006). Antioxidant supplementation lowers exercise-induced oxidative stress in young

- overweight adults. *Obesity* (Silver Spring, 14: 2224-35.
48. Voelkel N F, Douglas I S, Nicolls M. (2007). Angiogenesis in Chronic Lung Disease . *Chest*; 131(3): 874-879.
49. Wachsberger, P. R., Burd, R., Cardi, C., Thakur, M., Daskalakis, C., Holash, J., ... & Dicker, A. P. (2007). VEGF trap in combination with radiotherapy improves tumor control in u87 glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 67(5), 1526-1537.
- 50 Waters, R. E., Rotevatn, S., Li, P., Annex, B. H., & Yan, Z. (2004). Voluntary running induces fiber type-specific angiogenesis in mouse skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 287(5), C1342-C1348.
51. Wagner G J. (2004). Accumulation of cadmium in crop plants and its consequences to human health. *Advances in agronomy*1993;1: 173-212.

