اثر یک دوره برنامه تمرینی شنا بر سطوح فاکتور القایی هایپوکسی ریه نوزادان موش‌های باردار

شادمهر میردار،[1*] آنا عرب،[1]
مهدی هدایتی،[2] اکبر حاجی‌زاده[3]

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.
۲- پژوهشکده غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران

*نویسنده مسئول: بابلسر، دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، خیابان شهید بهشتی
تلفن: ۵۲۴۴۷۰۵ -۰۱۱۲
E-mail: shadmehr.mirdar@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۶/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۹/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: مسلم است که محیط رحم و دوره جنینی به طور عمیقی بر سلامتی و رشد پس از تولد اثر می‌گذارد و فعالیت HIF-1α در دوره زندگی جنینی و پس از تولد ضروری است. هدف این مطالعه بررسی تاثیر یک دوره تمرینات استقامتی شنا در دوران بارداری موش‌های نژاد ویستار بر سطوح فاکتور القایی هایپوکسی (HIF-1α) ریه‌ی نوزادان به عنوان عامل کلیدی تنظیم کننده اکسیژن آن‌ها بود. ***روش بررسی:*** تعداد ۱۶ سر موش ماده‌ی نژاد ویستار و وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم پس از دو هفته آشنایی با محیط جدید و استرس ناشی از آب و سپس بارداری به دو گروه شنا و کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرینی شنا از روز اول بارداری شروع و در طی سه هفته به‌مدت ۶۰ دقیقه در روز ادامه پیدا کرد. نمونه‌گیری بافتی از ریه نوزادان موش‌ها دو روز پس از تولد انجام شد. غلظت HIF-1α ریه با استفاده از روش الایزا (ELISA) تعیین گردید. تجزیه و تحلیل آماری یافته‌ها با استفاده از Independent t-test در سطح معنی‌داری (P≤۰/۰۵) انجام شد. ***یافته‌ها:*** یافته‌های تمرین شنا موجب افزایش معنی‌دار (P<۰/۰۰۱) سطوح HIF-1α ریه نوزادان در مقایسه با گروه کنترل شد. علاوه براین افزایش غیر معنی‌داری در وزن و نیز وزن ریه نوزادان گروه تمرین شنا مشاهده شد. ***نتیجه‌گیری:*** یافته‌های پژوهش سطوح HIF-1α را برای رشد ریه جنین به عنوان عنصر ضروری پیشنهاد می‌کند. علاوه براین بررسی بیش‌تر سطوح HIF-1α پس از تولد و در شرایط تمرینی مختلف می‌تواند تحلیل مناسب‌تری را بر اساس یافته‌های این پژوهش در اختیار قرار دهد.

کلمات کلیدی: تمرین شنا، موش‌های باردار، فاکتور القایی هایپوکسی، رشد جنین.

مقدمه

توانایی احساس و پاسخ به تغییرات در غلظت اکسیژن یک نیاز اساسی برای بقای همه ارگانیسم‌ها است. فاکتور القایی هایپوکسی Hypoxia-Inducible Factor -1 (HIF-1) تنظیم کننده‌ی کلیدی پاسخ‌های مولکولی به هایپوکسی و میانجی دامنه‌ی وسیعی از مکانیسم‌های سلولی و فیزیولوژیکی ضروری برای سازگاری با کاهش اکسیژن محسوب می‌شود.[1-3] هایپوکسی استرس اکسایشی را تحریک و موجب تسهیل پایدارسازی HIF-1α تحت شرایط هایپوکسی می‌شود.[4و5] این متغیر که تقریبا در همه انواع سلول‌ها وجود دارد، بر اساس میزان اکسیژن در دسترس تنظیم و موجب بیان صدها ژن می‌شود. HIF-1 به شکل هتروداِیمر (Heterodimer) وجود دارد و از زیر واحدهای α و β تشکیل می‌شود. HIF-1β در همه جا یافت می‌شود در حالی که HIF-1α در شرایط نورموکسیک در مقادیر خیلی کم وجود دارد. تحت شرایط نورموکسیک، پروتیین HIF-1α یوبیکوییتنه (Ubiquitination) می‌شود و در معرض تخریب پروتئازومی قرار می‌گیرد. اما هنگامی که سلول‌های عضله صاف سرخرگ ریوی، یا سلول‌های اندوتلیال در معرض هایپوکسی حاد (۱٪ اکسیژن) قرار می‌گیرند، افزایش سطوح پروتیین HIF-1α و اتصال آن به DNA رخ می‌دهد.[1] هایپوکسی یک پدیده طبیعی در طول مرحله تکامل جنینی (Embryogenesis) است. به نظر می‌رسد که هایپوکسی موضعی هنگام ساخت اندام‌ها و به عنوان یک سیگنال

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

برای تحریک تشکیل عروق خونی ضروری است و HIF-1α نقش تنظیمی در رشد و عملکرد فیزیولوژیکی دستگاه‌های حیاتی مانند قلب و تنفس را بر عهده دارد شود.[۶و۷] مطالعات نشان می‌دهد فاکتور القایی هایپوکسی در مراحل جنینی و پس از تولد نقش کلیدی بر عهده دارد. از سوی دیگر، فعالیت بدنی نیز در زمره عوامل اثرگذار بر روی میزان HIF-1α به شمار می‌رود. محققان نشان داده‌اند که با انجام فعالیت‌های ورزشی استقامتی میزان بیان و فعالیت HIF-1α در عضلات اسکلتی و بافت‌هایی نظیر ریه افزایش می‌یابد.[۸و۹] Weidman and Rs Johnson و Martha c نشان دادند که بیان HIF-1 α با انجام یک دوره تمرین استقامتی افزایش می‌یابد و بنابراین ممکن است به عنوان یک فاکتور مهم درگیر در پاسخ‌های سازگاری به تمرینات استقامتی به شمار رود.[۳و۱۰] Remimounier و StevenD.mason و Li-ling chiu به این نتیجه دست یافتند که در طی تمرینات استقامتی، اولین پاسخ سازگاری با فشارهای هایپوکسی ایجاد شده در عضلات، رونویسی HIF-1α می‌باشد که گلیکولیز و آنژیوژنز را در پاسخ به سطوح پایین اکسیژن بافت‌ها تنظیم می‌کند.

از سوی دیگر تغییراتی مانند افزایش چگالی مویرگی، تهویه ریوی، عملکرد قلبی- تنفسی، حجم میتوکندری، مصرف اسیدهای چرب، به‌کارگیری تارهای اکسیداتیو، فعالیت آنزیم هگزوکیناز، بازسازی کبد و کاهش تولید لاکتات، می‌توانند تحت تاثیر نقش تنظیمی HIF-1α قرار گیرند. از سوی دیگر برخی پژوهشگران HIF-1α را فاکتور کلیدی در پاسخ عضلات اسکلتی و بافت‌هایی مانند ریه به تمرینات استقامتی می‌دانند.[۹-۱۳]

علاوه بر این پژوهش‌های انجام شده بر روی موش‌های باردار نشان می‌دهد که تغییری در وزن مادران باردار تمرین کرده بر روی نوار گردان (با سرعت ۲۰ متر در دقیقه) و گروه کنترل رخ نداده است. اما اندازه و وزن ریه نوزادان مادران تمرین کرده، کم‌تر ولی دیواره آلوئولی ضخیم‌تر و فضای هوایی کوچک‌تری داشتند. هر چند نسبت حجم ریه به وزن بدن در گروه‌های تمرین و کنترل تفاوتی نداشت. برخی مطالعات پیشین اختلال در روند رشد طبیعی بافت‌های حیاتی جنینی از جمله قلب و ریه در پی فقدان HIF-1α را گزارش کردند.[۱۴] با توجه به موارد فوق و اهمیت نقش تمرینات ورزشی بر سلامت جنین مادران باردار، محقق در صدد بود تا با عنایت به اهمیت نقش HIF-1α در رشد جنین و مراحل بعد و نیز ارتباط نزدیک بین واکنش این پروتیین حساس به اکسیژن در بافت‌های مختلف بدن با تمرینات ورزشی تاثیر یک دوره تمرین استقامتی شنا در دوران بارداری بر سطوح HIF-1α ریه نوزادان آن‌ها را مورد مطالعه قرار دهد.

روش بررسی

این پژوهش از نوع پژوهش‌های تجربی بود که در آزمایشگاه گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه مازندران انجام شد. در این مطالعه از ۱۶ موش ماده نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم استفاده شد. حیوانات در اتاق مخصوص با درجه حرارت $23\pm2^{\circ}C$ و در شرایط روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگه‌داری شده و دسترسی به آب و غذای کافی داشتند. 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 و آزمودنی‌ها به طور تصادفی به دو گروه هشت‌تایی تقسیم شدند: ۱- گروه تمرینی که پنج روز در هفته به مدت ۶۰ دقیقه شنا می‌کرد و ۲- گروه کنترل شامل موش‌های بارداری بود که تحت شرایط طبیعی قرار داشتند. وزن موش‌های باردار دو بار در هفته اندازه‌گیری شد و هم‌چنین پس از زایمان تعداد و وزن نوزادان نیز ثبت شد. نگه‌داری حیوانات مطابق با راهنمای انستیتوی بین‌المللی سلامت و پروتکل‌های این مطالعه با رعایت اصول اعلامیه هلسینکی و ضوابط اخلاق پزشکی در دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران به انجام رسید.

برنامه تمرینی: قبل از اجرای مرحله اصلی پژوهش با توجه به

شکل- ۱: موش‌های ماده هنگام شنا در استخر ویژه

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

این‌که این پژوهش برای اولین بار در کشور به اجرا در می‌آمد و نمونه مشابهی وجود نداشت، محقق استخر ویژه موش‌های رت و مایس را با سفارش ساخت یک مخزن آب فایبرگلاس به ابعاد ۵۰×۵۰×۱۰۰ سانتی‌متر طراحی نمود. در مرحله اول امکان آب‌گیری و غوطه‌ور شدن موش‌های رت، تنظیم و کنترل درجه حرارت در محدوده ۳۵-۳۰ °C با هیتر فراهم گردید.

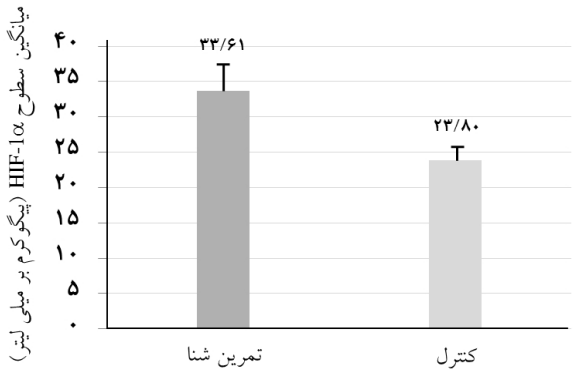
پس از ارزیابی اولیه استخر به منظور افزایش دقت کار، قابلیت کنترل دبی آب مخزن با استفاده از فلومتر (Flow meter) و تنظیم دور پمپ و در نتیجه امکان گردش جریان آب به جای وضعیت راکد مرحله مقدماتی به مخزن افزوده شد تا امکان شنا و تحرک موش‌ها را بهتر فراهم نماید. سپس با تنظیم برنامه تمرینی و اصلاحات لازم برنامه نهایی به اجرا درآمد. قبل از اجرای برنامه تمرینی به منظور آشنایی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی در طی دو هفته در داخل استخر آب قرار گرفتند. برای این منظور موش‌های باردار در گروه‌های تمرینی یک بار در روز (پنج روز در هفته) تا روز زایمان در این مخزن در طی سه هفته به شنا پرداختند. مدت زمان تمرین در آب در روز اول قبل از بارداری ۱۰ دقیقه بود که این مدت با افزایش پنج دقیقه روزانه به زمان تمرین در هفته دوم به ۶۰ دقیقه رسید. زمان ۶۰ دقیقه تا پایان هفته سوم ثابت بود. اضافه بار تمرینی از طریق تنظیم قدرت و سرعت آب هنگام شنا انجام می‌شد که در هفته‌های سازگاری تمرین ثابت و در هفته‌های تمرین در طی دوران بارداری با ثابت ماندن زمان ۶۰ دقیقه سرعت جریان آب از هفت به ۱۵ لیتر در دقیقه و قدرت جریان آب نیز متناسب با آن افزایش می‌یافت (شکل ۱).

بافت‌برداری ریه و آنالیز آزمایشگاهی: نمونه‌گیری بافتی از ریه نوزادان موش‌ها دو روز پس از تولد انجام شد. برای این منظور از هر مادر یک نوزاد دو روزه به طور تصادفی انتخاب و بدون بی‌هوشی و با قیچی سر بریده شدند. سپس نمونه‌گیری بافتی از ریه نوزادان به سرعت انجام شد. ریه بلافاصله وزن و در میکروتیوپ‌های ویژه در مایع نیتروژن قرار گرفت و سپس تا زمان هموژنیزه شدن در یخچال ۸۰- °C نگه‌داری شد. سطح فعالیت HIF-1α ریه با استفاده از کیت ویژه به روش آنزیم لینک ایمنواسی (ELISA) تعیین گردید.

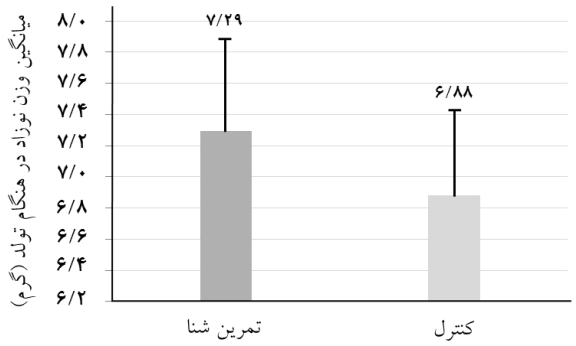
جهت تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov test و آزمون Independent sample t-test استفاده شد. تمامی محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری Sigma plot ویراست ۱۱ و سطح معنی‌داری آزمون‌ها P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

یافته‌های پژوهش در نمودار ۱ نشان می‌دهد سطوح HIF-1α ریه نوزادان گروه شنا در مقایسه با گروه کنترل به میزان قابل توجهی افزایش یافت که مبین تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بود (P<۰/۰۰۱). در حالی که مقایسه وزن تولد و وزن ریه دو گروه نشان‌دهنده برتری گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب به میزان شش و ۸/۵ درصد بود.

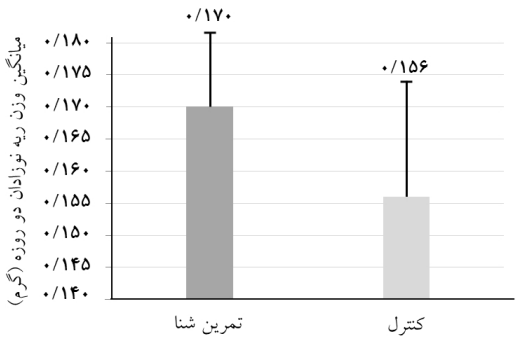


نمودار- ۱: تغییرات سطوح فعالیت HIF-1α ریه نوزادان موش دو روزه



نمودار- ۲: میانگین وزن نوزادان دو گروه مورد مطالعه در هنگام تولد

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]



نمودار- ۳: میانگین وزن ربه نوزادان دو روزه

بحث

نتایج حاصل از این پژوهش در پی یک دوره برنامه تمرینی شنا در طی دوران بارداری نشان‌دهنده‌ی افزایش معنی‌دار ($P<۰/۰۰۱$) سطوح HIF-1α ربه نوزادان است. این یافته‌ها با نتایج به دست آمده توسط Zoll و Lundby Carsten مطابقت دارد.[۱۵و۱۶] در حالی‌که Timmons و همکاران وی عدم تاثیر شش هفته تمرین دایره‌ای هوازی بر سطوح HIF-1α استراحتی را نشان دادند.[۱۷] Ookawara و همکاران نیز پس از اجرای یک برنامه سه‌ماهه شنا از پیشنهاد افزایش ناشی از تمرین سطوح پایه HIF-1α حمایت نکردند.[۱۸] Steven D. Mason و همکاران وی در تحقیقی به بررسی نقش HIF-1α در طی تمرینات استقامتی پرداختند که نتایج حاصل، برخلاف همه تحقیقات انجام گرفته نشان داد که پس از حذف HIF-1α، با انجام تمرینات استقامتی، سازگاری‌های مختلفی که با HIF-1α مرتبط می‌دانستند، کماکان در بدن مشاهده شده است. این تحقیق، تنها تحقیقی است که به زعم محقق، نشان می‌دهد که در طی تمرینات استقامتی، سازگاری‌های ایجاد شده توسط HIF-1α کنترل نمی‌شوند.[۱۳] نتایج به دست آمده در این پژوهش نشان دهنده افزایش معنی‌دار سطوح HIF-1α ربه نوزادان گروه شنا (۴/۰۴۷±۳۳/۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) در مقایسه با گروه کنترل (۲/۰۵۶±۲۳/۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) بود. در رابطه با اثر فعالیت ورزشی بر میزان HIF-1α تحقیقات اندکی وجود دارد. در حال حاضر پیرامون میزان فعالیت HIF-1 پس از یک دوره تمرینات ورزشی درازمدت اطلاعات روشنی در دسترس نیست که شاید این مسئله نتیجه تنظیم گذرا و موقتی پروتیین باشد و در عوض، بیان ژن هدف و سطوح HIF-1α mRNA اغلب به عنوان نشانه فعالیت HIF-1 مورد استفاده قرار می‌گیرد.[۸] ارگانیسم‌های تک‌سلولی و چندسلولی بدن برای تشخیص غلظت اکسیژن سازوکارهای مختلفی دارند.[۳] کاهش سطوح اکسیژن موجب ایجاد اختلال در عملکرد دستگاه‌هایی می‌شود که به حضور اکسیژن وابسته‌اند و اگر هایپوکسی خیلی شدید باشد، می‌تواند موجب مرگ سلول شود. بنابراین جای تعجب نیست که اگر در بدن سازوکارهایی وجود داشته باشند تا بتوانند دستگاه‌های بدن را در مقابل هایپوکسی ایجاد شده محافظت کنند و سبب ایجاد سازگاری‌هایی شوند.[۱۹] برای ایجاد سازگاری‌ها در اثر تمرینات استقامتی، فاکتورهای مختلفی باید به‌صورت موضعی و سیستمی باهم فعالیت کنند. هایپوکسی موضعی ناشی از تمرینات استقامتی از ابتدایی‌ترین محرک‌ها برای ایجاد سازگاری‌هایی مثل افزایش چگالی مویرگی و ظرفیت اکسیداتیو می‌باشد.[۸] سازوکارهایی که نسبت به استرس‌های اکسیژنی حساس می‌باشند، در اثر تمرینات استقامتی می‌توانند نسبت به تغییرات ایجاد شده سازگار شوند. مثلا فعالیت‌های میتوکندریایی نسبت به فراهمی و در دسترس بودن اکسیژن بسیار حساس می‌باشند.[۸] در پستانداران HIF-1α در بیش‌تر بافت‌ها مانند مغز، کبد، کلیه، ریه، قلب، پوست، رحم، طحال و عضله بیان می‌شود و وظیفه کنترل این سازگاری‌های ایجاد شده را بر عهده دارد.[۸] افزایش ROS تولیدی در اثر افزایش اکسیژن مصرفی در طول انجام فعالیت‌های ورزشی در تنظیم HIF-1α درگیر می‌باشد.[۸] در تحقیقات مختلف نشان داده شده است که فعالیت HIF-1α بعد از حتی یک جلسه فعالیت استقامتی افزایش یافته و سازوکارهایی که توسط HIF-1α تنظیم می‌شوند نیز افزایش می‌یابند.[۸] Helene Rundqvist در تحقیقی جامع به بررسی نقش HIF-1α در طی تمرینات ورزشی پرداخته است. نتایج حاصل از این تحقیق گواه این است که فعالیت HIF-1α بعد از حتی یک جلسه فعالیت استقامتی نیز افزایش یافته و مکانیسم‌های مختلفی که بعد از یک دوره فعالیت استقامتی دچار سازگاری می‌شوند نیز افزایش می‌یابند که این سازگاری‌ها توسط HIF-1α کنترل می‌شوند.[۸] یافته‌های پژوهش حاضر تغییرات کمی را در وزن ربه و نوزاد نشان دادند. به طوری که مقایسه وزن تولد و وزن ربه دو گروه نشان‌دهنده برتری گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب به میزان شش و ۸/۵ درصد بود. یافته‌های اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که ارتباط مشخصی بین فعالیت‌های جسمانی شدید با محدودیت رشد جنین در رحم مادر وجود دارد که باعث کاهش طول

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

مدت بارداری و تولد نوزادان با وزن پایین می‌گردد و البته نشان داده شده که این امر در مورد فعالیت‌هایی که جنبه تفریحی دارند صدق نمی‌کند.[۲۰] رشد ریه در جنین بستگی زیادی به مصرف اکسیژن در زمان افزایش نیاز های متابولیک دارد. مطالعات اخیر اهمیت حداقل سه فاکتور را در کنترل رشد و تکامل ریه در اواخر بارداری ضروری می‌داند. این فاکتورها عبارت از اغتشاش ریه‌ها (Distortion of lungs) به وسیله فشار خارجی، میزان مایع آمنیوتیک و مایع ریوی و تنفس داخل رحمی می‌باشند.[۲۱] برخی پژوهشگران معتقدند هایپوکسی ناشی از ارتفاع در دوران بارداری ممکن است باعث ناهنجاری‌های مادرزادی شود.[۲۲] از سوی دیگر بارداری بر کلیه عوامل موثر تحویل اکسیژن در مسیر گردش جفتی رحمی تاثیر می‌گذارد.[۲۳] از این رو به نظر می‌رسد بروز شرایط هایپوکسی به عوامل مختلفی وابسته است که می‌تواند به عنوان یک محرک محیطی موضعی، سیگنال‌های لازم را برای تحریک تشکیل عروق خونی موجب شود. بنابراین می‌توان گفت تولید فاکتورهای آنژیوژنیک ممکن است در رفتاری شبیه به ایجاد مولکول‌های آنژیوژنیک در سلول‌های توموری مختلف با هایپوکسی همراه شود. از این‌رو دور از ذهن به نظر نمی‌رسد که HIF-1 را یک تنظیم‌کننده کلیدی در تنظیم کمبود اکسیژن طی رشد عروق جنینی محسوب نمود.[۲۴] یافته‌های برخی محققان نشان می‌دهد جنین موش‌هایی که HIF-1 در آن‌ها به دلایل مختلف فعال نیست دچار نقایص قلبی عروقی شامل تشکیل عروق ناکافی و مدل‌سازی مجدد نابه‌جای عروقی می‌شوند.[۲۵و۲۶] علاوه بر این با توجه به برتری وزنی گروه تمرینی شنا در مقایسه با گروه کنترل، این یافته با یافته‌های برخی محققان مبنی بر اثرات محدود کننده تمرینات ورزشی بر رشد جنین در رحم مادر که ممکن است منجر به کاهش طول مدت بارداری و تولد نوزادان با وزن پایین شود، هم سو نیست.[۲۰] به نظر می‌رسد این امر احتمالا ناشی از ویژگی تمرین شنا و نیز به شدت آن وابسته باشد. به طور کلی با توجه به افزایش سطوح پروتیین HIF-1α ریه نوزادان در اثر یک دوره سه هفته‌ای تمرینات منظم شنا در دوران بارداری و عدم کاهش وزن نوزادان و هم‌چنین اثرات ذکر شده HIF-1α در رشد جنین می‌توان پیشنهاد کرد که شنای استقامتی منظم در دوران بارداری می‌تواند به عنوان فعالیتی مناسب در جهت کمک به رشد و نمو جنین مورد توجه قرار گیرد.

سپاسگزاری: از زحمات و دقت شایسته مهندس رضا صدوقی و نیز هم فکری و مشاوره‌های همکار محترم جناب آقای علیرضا صفایی عضو محترم هیات علمی دانشگاه مازندران در ساخت استخر شنای پژوهش حاضر قدردانی می‌گردد. این پژوهش بر اساس برنامه حمایت از توسعه فن‌آوری‌های راهبردی معاونت علمی و فن‌آوری ریاست جمهوری و قرارداد شماره ۳۳/د/۳۷۹ مورخ ۱۳۸۹/۳۰ معاونت پژوهشی دانشگاه مازندران انجام شده است.

References

1. Shimoda LA, Semenza GL. HIF and the lung: role of hypoxia-inducible factors in pulmonary development and disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):152-6.
2. Adams JM, Difazio LT, Rolandelli RH, Luján JJ, Haskó G, Csóka B, et al. HIF-1: a key mediator in hypoxia. *Acta Physiol Hung* 2009;96(1):19-28.
3. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1alpha. *Cell Death Differ* 2008;15(4):621-7.
4. Bell EL, Klimova TA, Eisenbart J, Schumacker PT, Chandel NS. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-inducible factor-dependent extension of the replicative life span during hypoxia. *Mol Cell Biol* 2007;27(16):5737-45.
5. Sanjuán-Pla A, Cervera AM, Apostolova N, Garcia-Bou R, Víctor VM, Murphy MP, et al. A targeted antioxidant reveals the importance of mitochondrial reactive oxygen species in the hypoxic signaling of HIF-1alpha. *FEBS Lett* 2005;579(12):2669-74.
6. 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. *Dev Dyn* 2001;220(2):175-86.
7. 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. *Ann N Y Acad Sci* 1999;874:262-8.
8. Rundqvist H. Skeletal Muscle Hif-1 and Exercise. Thesis for doctoral degree, published by Karolinska institute. Stockholm, Sweden, 2008.
9. 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. *Eur J Appl Physiol* 2009;105(4):515-24.
10. Tissot van Patot MC, Serkova NJ, Haschke M, Kominsky DJ, Roach RC, Christians U, et al. Enhanced leukocyte HIF-1alpha and HIF-1 DNA binding in humans after rapid ascent to 4300 m. *Free Radic Biol Med* 2009;46(11):1551-7.
11. Lum JJ, Bui T, Gruber M, Gordan JD, DeBerardinis RJ, Covello KL, et al. The transcription factor HIF-1alpha plays a critical role in the growth factor-dependent regulation of both aerobic and anaerobic glycolysis. *Genes Dev* 2007;21(9):1037-49.
12. Chiu LL, Chou SW, Cho YM, Ho HY, Ivy JL, Hunt D, et al. Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *J Biomed Sci* 2004;11(6):838-46.
13. Mason SD, Howlett RA, Kim MJ, Olfert IM, Hogan MC, McNulty W, et al. Loss of skeletal muscle HIF-1alpha results in altered exercise endurance. *PLoS Biol* 2004;2(10):e288.
14. Nagai A, Sakamoto K, Konno K. The effect of maternal exercise on somatic growth and lung development of fetal rats: morphologic and morphometric studies. *Pediatr Pulmonol* 1993;15(6):332-8.
15. Zoll J, Ponsot E, Dufour S, Doutreleau S, Ventura-Clapier R, Vogt M, et al. Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. III. Muscular adjustments of selected gene transcripts. *J Appl Physiol* 2006;100(4):1258-66.
16. Lundby C, Gassmann M, Pilegaard H. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1alpha and HIF-2alpha mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions. *Eur J Appl Physiol* 2006;96(4):363-9.
17. Timmons JA, Jansson E, Fischer H, Gustafsson T, Greenhaff PL, Ridden J, et al. Modulation of extracellular matrix genes reflects the magnitude of physiological adaptation to aerobic exercise training in humans. *BMC Biol* 2005;3:19.
18. Ookawara T, Suzuk K, Haga S, Ha S, Chung KS, Toshinai K, et al. Transcription regulation of gene expression in human skeletal muscle in response to endurance training. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2002;111(1-4):41-54.
19. Haddad JJ, Harb HL. Cytokines and the regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha. *Int Immunopharmacol* 2005;5(3):461-83.
20. ACOG Committee Obstetric Practice. ACOG Committee opinion. Number 267, January 2002: exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):171-3.
21. Ross K: Lung development in newborn guinea pigs and the effects of endurance exercise. Unpublished doctoral thesis, Simon Fraser University, 1984.
22. Ingalls TH, Curley FJ. Principles governing the genesis of congenital malformations induced in mice by hypoxia. *N Engl J Med* 1957;257(23):1121-7.
23. Moore LG, Shriver M, Bemis L, Hickler B, Wilson M, Brutsaert T, et al. Maternal adaptation to high-altitude pregnancy: an experiment of nature: a review. *Placenta* 2004;25 Suppl A:S60-71.
24. Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(1):71-7.
25. Ryan HE, Lo J, Johnson RS. HIF-1 alpha is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J* 1998;17(11):3005-15.
26. Adelman DM, Maltepe E, Simon MC. Multilineage embryonic hematopoiesis requires hypoxic ARNT activity. *Genes Dev* 1999;13(19):2478-83.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

Tehran University Medical Journal; Vol. 69, No. 12, March 2012: 754-760

The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1α levels of neonatal lung

Shadmehr Mirdar Ph.D.[1*]
Anna Arab M.Sc.[1]
Mehdi Hedayati Ph.D.[2]
Akbar Hajizade Ph.D.[3]

1- Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
2- Research Institute for Endocrine Scinces, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Department of Biology, Faculty of Basic sciences University of Mazandaran Babolsar, Iran.

[*] Corresponding author: Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Beheshti St., Babolsar, Iran.
Tel: +98- 112-5244705
E-mail: Shadmehr.mirdar@gmail.com

Received: September 17, 2011 Accepted: December 19, 2011

Abstract

***Background*:** Uterine environment and fetal period can profoundly affect health of the neonat. Hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) is a transcription factor that regulates cellular stress responses and its activity is essential in both embryogenesis and postnatal life. The aim of the present study was to investigate the effects of maternal swimming on rat pups' HIF-1α levels as a key regulator of oxygen in lungs.

***Methods*:** Sixteen female Wistar rats weighing 180- 200 grams were acclimated to a new environment consisting of equal light-darkness cycle and ad lib access to chow and adapted to the stress caused by water for two weeks. The rats were divided into two swimming and control groups. Swimming training began on the first day of pregnancy in a pool and continued for 3 weeks (1 h/day, 5 days/wk). Pups' lungs were removed two days after birth and their HIF-1α concentration was determined with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analysis of the data was done using independent t-test. A p-value smaller than 0.05 was considered statistically significant.

***Results*:** Swimming lead to a significant ($P<0.001$) increase in the pups' lung HIF-1α levels compared with the control group. Although 3-wk period of swimming training, showed no significant increase in weight and also lung weight of newborns. Thus it can be concluded that swimming endurance training in pregnancy, can be considered as appropriate alternative in order to embryos development.

Conclusion: Our research suggests that HIF-1α level is an essential element for the development of the lungs of embryos. Moreover, further studies on the lung HIF-1α levels at post-natal period with different modes of exercise will provide more clear insight into the mechanisms of the findings resulting from this study.

Keywords: Embryo development, hypoxia-inducible factor 1 alpha, pregnant, swimming, training.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]