مقاله پژوهشي

تأثیر کاهش بار تمرین و شرایط هیپوباریک هایپوکسی متعاقب تمرین اینتروال فزاینده بر سطوح HIF-1α و میزان آپوپتوز برونش و برونشیول بافت ریه رت‌های نر ویستار

صابر نیازی[۱]، شادمهر میردار[۲]، رضا بزار[۳]، غلامرضا حمیدیان[٤]، وحید طالبی[٥]

تاریخ دریافت ۱٤۰۰/۰۲/۱۹ تاریخ پذیرش ۱٤۰۰/۰۷/۰۵

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: دست‌یابی اوج و حفظ عملکرد ورزشی برای ورزشکاران حائز اهمیت است، تیپر و قرارگیری در شرایط محیطی راهبردی برای رسیدن به این هدف است. اما آسیب‌های داخلی همچون بافت ریه در این شرایط کمتر موردتوجه قرار گرفته است. هدف از مطالعه حاضر برسی تأثیر کاهش بار تمرین و شرایط هیپوباریک هایپوکسی متعاقب تمرین اینتروال فزاینده بر سطوح HIF-1α و میزان آپوپتوز برونش وبرونشیول بافت ریه رت‌های نر ویستار بود.

مواد و روش کار: ازاین‌رو نمونه‌های پژوهش حاضر، ۳۰ سر رت نر ویستار (۶ سر کنترل، ۲۴ سر تجربی)، سالم (۴ هفته‌ای با میانگین وزنی ۹±۷۲ گرم) بود. گروه تجربی پس از ۶ هفته تمرین تناوبی به چهار گروه تمرین اینتروال، تیپر، هیپوباریک هایپوکسی و تیپر هایپوکسی تقسیم شدند. گروه‌های تجربی به مدت سه هفته با ادامه تمرین اینتروال، تیپر و شرایط هایپوکسی به اجرای تمرین تناوبی پرداختند. جهت اندازه‌گیری میزان HIF-1α و آپوپتوز برونش و برونشیول، بافت ریه خارج و موردسنجش قرار گرفت. داده‌ها با روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه ارزیابی شد.

یافته‌ها: قرارگیری در شرایط هیپوباریک هایپوکسی با افزایش معنی‌داری در میزان HIF-1α، آپوپتوز برونش و برونشیول ریه (P≤۰/۰۵)، همچنین تیپر در مقایسه با شرایط هیپوباریک هایپوکسی با کاهش معنی‌داری (P≤۰/۰۵) در میزان HIF-1α، آپوپتوز برونش و برونشیول بافت ریه همراه بود.

بحث و نتیجه‌گیری: بنابراین شرایط هیپوباریک هایپوکسی با افزایش میزان HIF-1α و آپوپتوز برونش و برونشیول ریه همراه است که به‌کارگیری تیپر می‌تواند به‌عنوان روشی در کاهش HIF-1α و آپوپتوز برونش و برونشیول ریه ناشی از تمرین اینتروال فزاینده و شرایط محیطی مؤثر باشد.

کلیدواژه‌ها: فاکتور القایی هایپوکسی ۱ آلفا، آپوپتوز، تمرین اینتروال فزاینده، تیپر، پرسیاوش، ریه

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره ششم، ص ٤٤۷-٤۳۷ ، شهریور ۱٤۰۰

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه خوارزمی، تلفن: ۰۹۱۲۸۹۰۹۸۵۶

Email: Saber_niazi@yahoo.com

مقدمه

ورزشکاران و مربیان تیم‌های ورزشی برای رسیدن به بالاترین سطح عملکرد و افزایش سازگاری فیزیولوژیکی، به تمرینات شدید و سخت رو می‌آورند و یا از مزایای شرایط محیطی خاص، امکانات ویژه تمرینی و... بهره‌مند می‌شوند. تمرین اینتروال فزاینده اثرات سودمندی بر عملکرد ورزشی دارد (۱). اما باید به این مورد هم اشاره داشت که، این نوع تمرینات در کنار فواید زیاد می‌تواند عملکرد ایمنی را تضعیف کند. یکی از دلایل تضعیف سیستم ایمنی بالابودن حجم، شدت تمرینات و کوتاه بودن زمان بازگشت به حالت اولیه در فصل مسابقه است که ورزشکار را در معرض بیش‌تمرینی قرار داده و موجب بروز خستگی عمومی توأم با افت در عملکرد سیستم ایمنی می‌شود. بافت ریه و مجاری دستگاه تنفسی ازجمله اندام‌هایی‌اند که تحت تأثیر تمرینات ورزشی شدید در معرض تنش بالای اکسیژن قرار گرفته و احتمال آسیب آن‌ها وجود دارد. در اکثر تحقیقات آسیب مجاری تنفسی فوقانی (URTI) با تمرینات ورزشی شدید را موردبررسی قرار داده (۲)، اما تاکنون به ایجاد

[۱] دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

[۲] استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

[۳] کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی محض، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

[٤] استادیار، دکتری‌ای تخصصی بافت شناسی، گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

[٥] دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-24]

[DOI: 10.52547/umj.32.6.437]

آسیب مجاری تنفسی تحتانی[1] (DRTI) ناشی از تمرینات شدید توجه بسیار کمی شده است. مجاری تنفسی تحتانی هم تحت شرایط تمرینات شدید صدمه می‌بینند که این آسیب ممکن است به تحریکات ایجادشده توسط هایپوکسی در این تمرینات برگردد. در واقع این هایپوکسی برای بافت ریه و مجاری برونش و برونشیول آن می‌تواند آسیب‌زا باشد (۳). در این میان فاکتور القایی هایپوکسی-۱ آلفا نقش مهمی ایفا می‌کند. فاکتور القایی هایپوکسی-۱ (HIF-1) تنظیم‌کننده‌ی کلیدی پاسخ‌های مولکولی به هایپوکسی و میانجی دامنه‌ی وسیعی از مکانیسم‌های سلولی و فیزیولوژیکی ضروری برای سازگاری با اکسیژن محسوب می‌شود. پروتئین HIF-1α علاوه بر اینکه در تنظیم بیان ژن هدف در آنژیوژنز، خون‌رسانی، متابولیسم انرژی و زنده ماندن سلول ضروری است (۴)، می‌تواند تأثیرات مضر پاتوفیزیولوژیکی در بیماری‌های ایسکمی[2]، دیابت، آترواسکلروزیس[3]، بیماری آلزایمر، بیماری مزمن انسدادی ریه[4]، اختلالات التهابی و سرطان بر جای بگذارد (۵). این شرایط هایپوکسی همچنین می‌تواند در طی فعالیت‌های ورزشی که بدن نیاز به اکسیژن بیشتری پیدا می‌کند ایجادشده و باعث بیان پروتئین HIF-1α شود.

در محرومیت از اکسیژن معمولاً با موقعیتی مواجه می‌شویم که هم می‌تواند منجر به بهبود برخی عوامل فیزیولوژیکی و هم ایجاد شرایط پاتوفیزیولوژیک شود. اخیراً مشخص‌شده بافت‌هایی که دچار التهاب مزمن، به دلایل مختلفی 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 (۶، ۷). ویرا و همکاران[5] (۲۰۰۸) به بررسی تأثیر ورزش هوازی در کاهش التهاب و رمدلینگ رگ‌ها و پارانشیم ریوی موش‌ها با التهاب و آلرژی مزمن ریوی پرداختند. التهاب و رمدلینگ رگ‌ها و پارانشیم ریوی با تجزیه‌وتحلیل کمی ائوزینوفیل و سلول‌های منونوکلئال و کلاژن و ضخامت عضلات صاف ارزیابی شد. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که شرایط هوازی باعث کاهش التهاب رگ‌ها و پارانشیم و رمدلینگ ریوی در مدل تجربی موش‌هایی که دچار التهاب آلرژی مزمن ریه بودند شد. این تأثیرات ممکن است به دلیل کاهش پاسخ Th_2 باشد و توسط افزایش اینترلوکین-۱۰ و کاهش بیان NF-KB و MCP-1 و IGF-I توضیح داده شود (۸). در واقع نشان داده‌شده که هایپوکسی یک تهدید شدید سلول، بافت و ارگانیسم‌ها برای زنده ماندن است. در شرایط پاتوفیزیولوژیک معمولاً شرایط حذف HIF-1α یک نقش کلیدی در سلول‌های ایمنی T، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال بازی می‌کند (۶). هایپوکسی ممکن است به علت آسیب حاد ریوی باشد که منجر به ناهنجاری در عملکرد ریه و اختلال در بهبود آن شود. اختلالی که توأم با آپوپتوز بافت ریه در شرایط کووید-۱۹ نیز در مطالعات گزارش شده است (۹). اتفاقات اولیه در آسیب حاد ریوی شامل آسیب لایه‌ی پوششی آلوئولار، آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار، آدم ریوی، و در مراحل بعدی هایپرپلازی سلول‌های آلوئولار نوع II، آپوپتوز برونش و برونشیول، غالب و گاهی منجر به فیبروزیس می‌شوند. در طول آسیب حاد ریوی، افزایش عروقی شدن عمدتاً می‌تواند درنتیجه‌ی هایپوکسی، ایسکمی و یا تحریکات التهابی باشد. نقش سیستم HIF در تعدیل نفوذ عروقی شدن ریوی تنها با تعداد انگشت‌شمار مطالعات، منتشر شده است. در یک مدل ایسکمی هایپوکسی مجدد، تنظیم مثبت سطوح پروتئین HIF-1 با افزایش در سطوح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و تقویت موانع مخل همراه بود (۱۰).

در مورد بافت ریه نیز این مهم حائز اهمیت است که سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار ریه معمولاً به‌خوبی اکسیژن‌گیری می‌شوند اما ممکن است در بسیاری از شرایط پاتولوژیکی و بعضی شرایط محیطی مانند صعود به ارتفاع در معرض هیپوکسی قرار گیرند (۱۱). فعالیت کاسپاز ۳، Apaf-1 [6] واسطه کاسپاز ۹ و رهایی سیتوکروم c در چندین نوع سلول‌های تحت شرایط هایپوکسی گزارش شده است. همچنین مشاهده‌شده که بیان HIF-1α و HIF-1β به‌طور معنی‌داری مرتبط با آپوپتوز و فاکتورهای پیش آپوپتوزی مثل کاسپاز ۳، Fas و Fas ligand است (۱۲). در واقع آپوپتوز می‌تواند در پاسخ به هایپوکسی ایجاد شود. شدت هایپوکسی تعیین‌کننده‌ی این است که آیا سلول آپوپتوز شود یا با هایپوکسی تطابق پیدا کند و جان سالم به در برد. پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوزی[7] شامل Bcl-2 و Bcl-xl و پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی Bax، Bad، Bak و Bid هستند که باعث تحریک مرگ برنامه‌ریزی‌شده می‌شوند و هایپوکسی با تأثیر بر روی این پروتئین‌ها سبب ایجاد و یا عدم ایجاد آپوپتوز می‌شود. آپوپتوز

1 Dipper Respiratory Tract Infection
2 Ischemia
3 Atherosclerosis
4 Pulmonary Obstructive Disease Symptoms

5 Viera et al 2008
6Apoptotic Protease Activating Factor 1
7Anti apoptotic

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-24]
[DOI: 10.52547/umj.32.6.437]

ناشی از هایپوکسی می‌تواند از مسیر میتوکندری، در صورت کاهش ATP مشتق از میتوکندری از طریق پروتئین‌های Bak و Bax (موش‌های مایس فاقد این دو پروتئین هستند و در برابر آپوپتوز ناشی از فقدان اکسیژن مقاوم‌اند) و یا از طریق گونه‌های فعال اکسیژنی (ROS) ایجاد شود (۱۳). شین دا لی[1] و همکاران در سال ۲۰۰۶ اثرات هایپوکسی متناوب بلندمدت را روی میتوکندری و مسیر آپوپتوزی وابسته به گیرنده مرگ در قلب موش را بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان داد مسیر آپوپتوزی وابسته به میتوکندری BNIP3، کاسپاز ۳، کاسپاز ۸، کاسپاز ۹ و مسیر آپوپتوزی وابسته به گیرنده مرگ Fas به‌طور معنی‌داری بعد ۴ هفته افزایش یافت و حتی بعد ۸ هفته بیشتر افزایش یافت علاوه به راین Bcl2، پروتئین ضد آپوپتوزی مرتبط به میتوکندری و سیتوکروم C اکسیداز بعد ۴ هفته کاهش یافت و همچنین بعد ۸ هفته کاهش بیشتری داشت. نتایج نشان داد که مسیرهای آپوپتوزی وابسته به میتوکندری و مسیرهای آپوپتوزی وابسته به گیرنده مرگ Fas در قلب موش در هایپوکسی بلندمدت فعال هستند. در کنار این موارد مشخص‌شده که هایپوکسی علت اصلی آسیب ریوی است. در مراحل اولیه هایپوکسی، تغییرات مخربی رخ می‌دهد که منجر به آسیب لایه‌ی پوششی آلوئولار، آپوپتوز سلول‌های اپیتلیال آلوئولار II و آدم ریوی می‌شود. عامل سیگنالینگ آپوپتوز در این جریان به فاکتور القایی هایپوکسی بر می‌گردد (۸). سلول‌های اپیتلیال آلوئولار در طول توسعه بلوغ ریه نرمال، پاتولوژی در آسیب حاد ریه و فیبروز ریوی هم تحت آپوپتوز قرار می‌گیرند (۱۴).

یکی از راه‌هایی که برای کاهش آسیب‌های ناشی از تمرین طولانی‌مدت و شدید مورداستفاده قرار می‌گیرد، تکنیک تیپر[2] است. هدف از این تکنیک به حداقل رساندن خستگی انباشته‌شده، بدون به خطر انداختن سازگاری ناشی از تمرین است (۱۵). در برنامه‌های تمرینی ورزشکاران اهمیت دوره تیپر به‌گونه‌ای است که گفته می‌شود بهترین برنامه تمرینات آمادگی که در دنیا وجود دارد، با یک برنامه بی‌تأثیر و ناموفق تیپر، به هدر می‌رود (۱۶). محققان نشان دادند که مدت‌زمان بهینه تیپر برای یک ورزشکار ثابت نیست اما وابسته به تمرینات انجام‌شده قبل از تیپر می‌باشد و می‌توان با در نظر گرفتن مدت‌زمان و شدت تمرینات قبلی، از تیپرهای خطی، تصاعدی آهسته، تصاعدی سریع و پلکانی استفاده کرد (۱۵) با توجه به مطالعات و اثرات احتمالی ناشی از تمرین پر شدت، بکار گیری تیپر کاهش شدت به همراه حفظ فشار فیزیولوژیک ناشی از شرایط هیپوباریک هایپوکسی از اهداف این پژوهش بوده است، به‌طور کلی سؤال اصلی پژوهش تأثیر کاهش بار تمرین و شرایط هیپوباریک هایپوکسی متعاقب تمرین اینتروال فزاینده بر سطوح HIF-1α و میزان آپوپتوز برونش وبرونشیول بافت ریه رت‌های نر ویستار بود.

مواد و روش کار

نمونه آماری این پژوهش شامل ۳۰ سر موش صحرائی ویستار نر (سن ۴ هفته‌ای، میانگین وزنی ۹±۷۲ گرم) مرکز انستیتو پاستور آمل بود. که به آزمایشگاه جانوری گروه فیزیولوژی ورزش دانشگاه مازندران انتقال یافت و به‌صورت تصادفی به دو گروه تمرین (n=۲۴) و کنترل (n=۶) تقسیم شدند. نمونه‌ها سالم و فاقد هرگونه سابقه بیماری بودند. که پس از یک هفته آشنایی با محیط در دمای نگهداری ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵درصد چرخه‌ی روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری می‌شدند. در طول مدت پژوهش، غذای استاندارد پلت (ساخت شرکت به‌پرور) و آب به‌طور آزاد در اختیار نمونه‌ها قرار می‌گرفت. نمونه‌های تجربی پس از مرحله آشنا سازی با دویدن بر روی تردمیل جانوری، وارد برنامه تمرین تناوبی شدند. مرحله آشنا سازی شامل چهار روز برنامه تمرینی تناوبی با سرعت ۱۰ تا ۲۵ متر بر دقیقه مطابق الگوی برنامه تمرینی تناوبی فزاینده اجرا شد. برنامه تمرینی تناوبی فزاینده اصلی به صورت ۱۰ تکرار ۱ دقیقه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای انجام شد، به‌گونه‌ای که سرعت استراحت نصف سرعت دویدن بود و کل تمرین روزانه برای هر استراحت نصف سرعت دویدن بود و کل تمرین روزانه برای هر رت، ۳۰ دقیقه به طول می‌انجامید. تمرین نمونه‌ها چهار جلسه در هفته در مرحله آماده سازی و پنج جلسه در طول اجرای برنامه تمرین اینتروال فزاینده اصلی پژوهش انجام شد. برنامه تمرین تناوبی فزاینده با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه (۶۶٪ VO_2max) شروع و با سرعت ۷۰ متر بر دقیقه (۱۸۵٪ VO_2max) در پایان هفته ششم اتمام یافت (جدول ۱). به غیر از زمان فعالیت اصلی، ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن در نظر گرفته شد (۱۷). جهت تحریک به دویدن، شوک الکتریکی ملایمی در عقی دستگاه تعبیه شد. برای جلوگیری از اثر احتمالی استرس ناشی از شوک الکتریکی بر یافته‌های پژوهش، به روش شرطی سازی با صدا به حیوانات آموزش داده شد تا از نزدیک شدن و استراحت در بخش انتهایی دستگاه خودداری شود (۱۸).

پس از پایان مرحله اول پژوهش (تمرین اینتروال فزاینده شش هفته‌ای)، مرحله دوم پژوهش که القای شرایط محیطی هایپوکسی و کاهش بار تمرین بود، اجرا شد. این مرحله سه هفته به طول

[1] ShinDa lee

2- Tapering

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-24]

[DOI: 10.52547/umj.32.6.437]

انجامید به گونه‌ای که ۲۴ ســـر از نمونه‌های گروه تمرین پس از ۶ هفتـه تمرین بـه چهـار گروه ادامه دهنده تمرین اینتروال فزاینده (n=۶)، محیط هایپوکســـی (گروه هایپوکســـی)(n=۶)، کاهش بار تمرینی (تیپر) (n=۶) و اعمال تیپر و شرایط محیطی توامان (n=۶) باهم شـدند. اتاقک کم فشـار[1] در ارتفاع شـبیه‌سـازی شـده معادل ۲۷۵۰ مـتـر (فشـــار جـو:۵۵۰mmHg، ۱۱۵/۱۳mmHg، ۱mmhg:PCO_2، ۴۳۴/۷۱mmHg:PN_2) به مدت سه هفته به‌طور شبانه روز زندگی کردند و به‌جز مواقع تمرین کردن، جایگزینی آب و غذا از اتاقک خارج نشـدند. گروه تیپر هایپوکســی در طول ســه هفتـه قرارگرفتن در شـــرایط زنـدگی در اتاقک کم فشـــار، برنامه تمرینی خود را با شـدت کمتر از برنامه انتهای هفته شـشم تمرین انیتروال فزاینده (تیپر شـدت معادل ۳۰درصد) اجرا کردند. در این گروه شدت دویدن از ۷۰ متر در دقیقه به ۵۰ متر در دقیقه کاهش یـافـت و بقیه شـــرایط اجرای پروتکل تمرین مانند گروه تمرین ۶ هفتـه‌ای بود (جدول ۱). شـــدت تمرینات با توجه به مقاله مروری هاولی و همکاران (۱۹۹۵) برآورد شد (۱۹). در پایان دوره نمونه‌ها کشته و بافت ریه آن‌ها جداسازی و مورد بررسی قرار گرفت.

نمونه برداری بافت ریه:

نمونه‌گیری بافتی از ریه موش‌ها ۴۸ ساعت پس از اتمام دوره پژوهش انجام شـد (۱۷). برای این منظور با تزریق ۳ واحد محلول کتـامین[2] (۵۰-۳۰ میلی‌گرم بـه ازای هر کیلوگرم وزن رت) و زایلازین[3] (۵-۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) بی‌هوش و بلافاصـله بافت ریه آن‌ها خارج شـد. بافت‌های ریه با اسـتفاده از ترازوی Sartorius:B1 1500 وزن شـد و با اسـتفاده از اسـتوانه مدرج و قانون ارشمیدوس حجم بافت ریه اندازه گیری شد. متغیر وابسـته پژوهش شـامل تغییرات آپوپتوز سلول‌های بافت پوششی و مجاری ریوی و سطح HIF-1α بافت ریه بود که مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفـت. برای تعیین شـــاخص آپوپتوزی، لوب راســـت ریـه‌ی نمونه‌ها به منظور تثبیت در محلول فیکســاتیو فرمالین ۱۰درصـد قرار داده شد. جهت تهیه مقاطع میکروسکوپی از نمونه‌ها، به روش معمول تهیـه مقاطع بافتی پارافینی عمل گردید. در این روش پس از ثبوت، با اسـتفاده از دسـتگاه هیسـتوکینت مدل ۲۰۰۰ ساخت شـــرکـت لیکـا آلمان، مراحل مختلف پاســاژ شـــامل آب‌گیری، شفاف‌سازی و آغشتگی به پارافین انجام گرفت (۲۰).

تشخیص ایمونوهیستوشیمیایی سلول‌های آپوپتوز شده:

جهت تشخیص آپوپتوز بافت پوششی مجاری هوایی (برونش و برونشـیال)، هسـته این سلول‌ها با استفاده از روش غیر رادیواکتیو نشـان‌دار کردن انتهایی در جای خود رنگ شده و شناسایی گردید. در این روش، پس از ثبوت و طی مراحل معمول و اسـتاندارد تهیه مقـاطع بـافتی، برش‌هـایی به ضـــخامت ۳ میکرومتر تهیه گردید. سپس مقاطع با استفاده از دو ظرف گزیلول پارافین زدایی شده و با غلظت‌های نزولی الکل آب‌دهی شـــدند و در نهایت ســـه مرتبه با محلول بافر فسـفات عاری از نوکلئاز شـسـتشو شدند. جهت از بین بردن پراکســیدازهای درون‌زاد، مقاطع با پراکســید هیدروژن ۰/۳ درصـــد در متـانول بـه مدت ۳۰ دقیقه و در دمای ۲۵-۱۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. سپس مقاطع بعد از شستشو با بافر فسفات عـاری از نوکلئـاز بـا کمک پروتئیناز K تیمار شـــدند (۲۰). کیت آزمایشـگاهی مورد اسـتفاده در این تحقیق کیت تشـخیص مرگ سـلولی POD سـاخت شـرکت روژ آلمان (کیت شماره ۹۱۰ ۸۱۷ ۶۸۴ ۱۱) بود که تمامی مراحل آن مطابق با دســـتورالعمل همراه کیت انجام پذیرفت. برای تعیین شـــاخص آپوپتوزی در هر مقطع، ۱۰ برونش و برونشیول با بزرگنمایی بالا مورد بررسی قرار گرفت و هســـته‌های TUNEL مثبت (هســـته‌هایی به رنگ قهوه‌ای تیره و یکنواخت) و TUNEL منفی بافت پوشـشی هر مجرا شمارش شد. سپس شاخص آپوپتوزی (LI) از فرمول زیر محاسبه گردید (۲۱):

$$LI= a/(a+b) \times 100$$

"a" تعداد هســـته‌های TUNEL مثبت و "b" تعداد هســـته‌های TUNEL منفی در هر ناحیه می‌باشد.

اندازه گیری سطح HIF-1α بافت ریه:

متغیر وابسته دیگر پژوهش شامل سطوح HIF-1αریه بود که مورد ارزیابی و تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت. تعیین ســـطوح HIF-1α ریه با اسـتفاده از کیت CUSABIO BIOTECH کشـور چین با حسـاسـیت ۷۸ pg/ml. به روش الایزا توسط دستگاه الایزا ریدر کمپانیTecan مدل Sun Rise کشـور اتریش انجام شد. برای این منظور، ابتدا لوب راست بافت ریه با استفاده از نیتروژن مایع پودر و ســـپس در محلول بافر هموژنیزه و به مدت ۱۵ دقیقه و ســـرعت ۳۰۰۰g ســانتریفیوژ شـد. محلول به دسـت آمده برای سـنجش شاخص مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد.

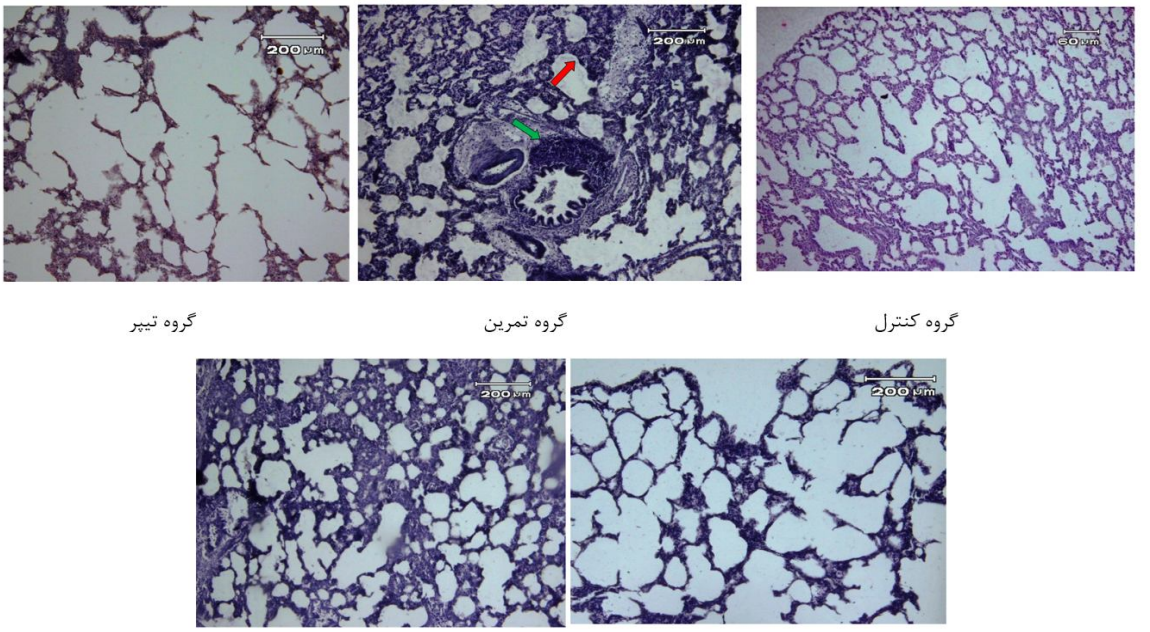
جهت اندازه گیری میانگین و انحراف معیار از آمار توصـیفی و جهـت ارزیـابی طبیعی بودن داده‌هـا از آزمون آمـاری کولموگروف اســـمیزنوف اســـتفاده شـــد. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی بانفرونی نیز جهت مقایســـه‌میانگین گروه‌ها اســـتفاده شـــد. کلیه محاســـبات با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ در سطح معناداری P≤۰/۰۵ انجام پذیرفت.

[1] Hypoxic chamber
[2] Ketamine
[3] Xylazine

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-24]
[DOI: 10.52547/umj.32.6.437]

یافته‌ها

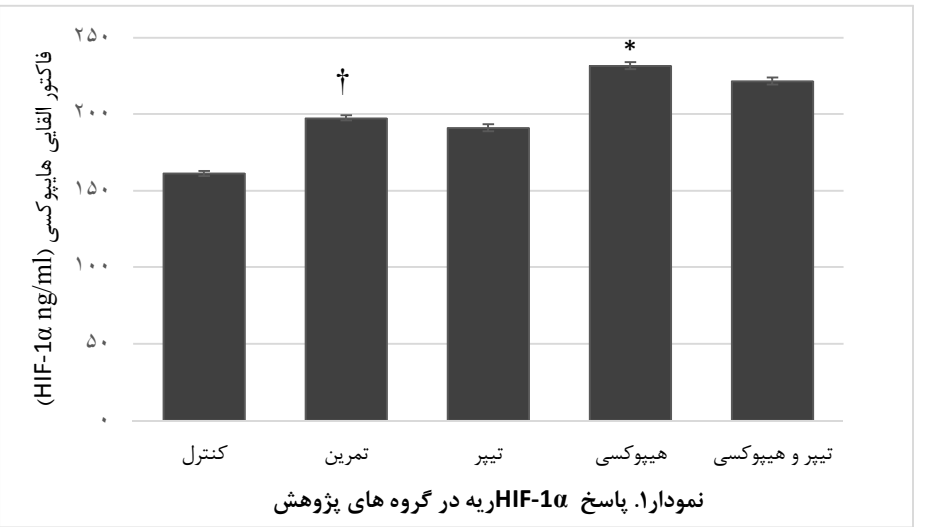
نتایج تحلیل آماری نشان داد سطوح HIF-1α (۳۶/۱۲درصد) و آپوپتوز برونش (۷۱۰درصد) و برونشیول (۷۸۰درصد) بافت ریه رت‌ها در گروه تمرین به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (P≤۰/۰۵). در گروه هایپوکسی، سطوح HIF-1α (۳۴/۳۲درصد) و آپوپتوز برونش (۸۵۰درصد) و برونشیول (۹۳۰درصد) بافت ریه رت‌ها به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه تمرین افزایش نشان داد (P≤۰/۰۵). درحالی که گروه تیپر به تنهایی نسبت به گروه تیپر هایپوکسی کاهش معنی‌داری در سطوح HIF-1α (۳۰/۴۲، P≤۰/۰۵)، و غیر معنی‌دار آپوپتوز برونش (۱۰/۹۱درصد، P≥۰/۰۵) و آپوپتوز برونشیول (P≥۰/۰۵) بدون تغییر را نشان داد.



گروه تیپر　　گروه تمرین　　گروه کنترل

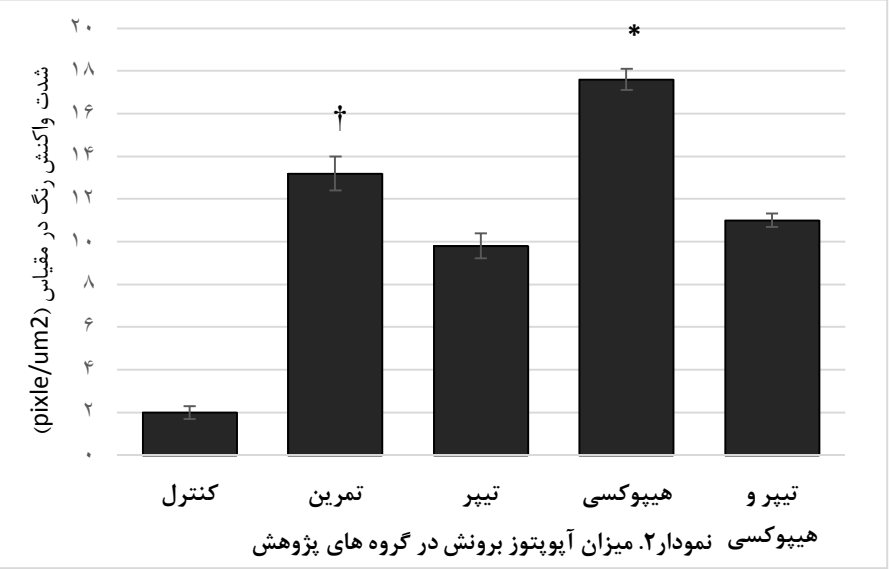
گروه هایپوکسی　　گروه تیپر بهمراه هایپوکسی

تصویر (۱): میکرو گراف از بافت ریه گروه‌های پژوهش: آنتی بادی ثانویه POD به رنگ FITC متصل شده است و هسته سلول به رنگ PI رنگ آمیزی شده است. بزرگنمایی تصاویر در مقیاس ۴۰x صورت گرفته است. موجود در تصاویر (واکنش رنگ قهوه‌ای) نشانه واکنش مثبت برای حضور آنتی بادی است.

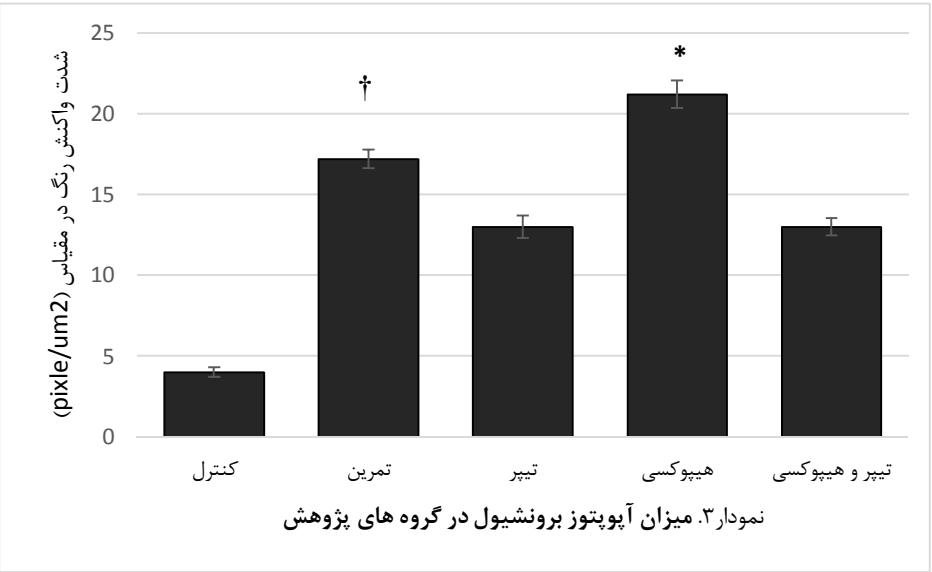


نمودار (۱): میانگین و خطای استاندارد HIF-1α باف ریه؛ † نشان معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، × نشان معنی‌داری نسبت به تمرین، تیپر، تیپر هایپوکسی.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-24]
[DOI: 10.52547/umj.32.6.437]



نمودار (۲): میانگین و خطای استاندارد میزان آپوپتوز برونش. داده‌ها بر حسب میانگین ± خطای استاندارد و با مقیاس شدت رنگ در واحد پیکسل بر میکرومتر مربع (pixle/um2) گزارش شده است. † نشان معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، × نشان معنی‌داری نسبت به تمرین، تیپر، تیپر هایپوکسی.



نمودار (۳): میانگین و خطای استاندارد میزان آپوپتوز برونشیول. داده‌ها بر حسب میانگین ± خطای استاندارد و با مقیاس شدت رنگ در واحد پیکسل بر میکرومتر مربع ($pixle/um^2$) گزارش شده است. † نشان معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، × نشان معنی‌داری نسبت به تمرین، تیپر، تیپر هایپوکسی.

بحث و نتیجه گیری

پژوهش حاضر به بررسی اثر کاهش بار تمرینی و شرایط محیطی هیپوباریک هایپوکسی بر میزان آپوپتوز برونش و برونشیول و نیز سطوح HIF-1α بافت ریه رت‌های نر ویستار پرداخت. یافته‌ها نشان‌داد، شرایط محیطی هایپوکسی با افزایش سطوح HIF-1α و همچنین آپوپتوز برونش و برونشیول بافت ریه همراه است. از طرفی کاهش بار تمرینی با کاهش سطوح HIF-1α همراه بود ولی در میزان آپوپتوز برونش و برونشیول تأثیر معنی‌داری نداشت. با این حال نسبت به گروه هایپوکسی به تنهایی با کاهش همراه بود. فشارها و استرس فیزیکی ناشی تمرینات آماده سازی در ورزشکاران، ممکن است موجب اختلال در هموستاز بدنی و آسیب سیستم ایمنی شود، به بیان دیگر ورزشکاران برای بهبود اجرای

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-24]
[DOI: 10.52547/umj.32.6.437]

خود، تحت فشار افزایش بارتمرینی قرار می‌گیرند (۲، ۱۶). علاوه بر این، تمرین اینتروال فزاینده می‌تواند شـرایط کمبود اکسـیژنی یا هایپوکسـی را بر دسـتگاه‌های مختلف بدنی درپی داشـته باشـد قرارگرفتن در شـرایط هایپوکسـی هم این اثرات را تشدید می‌کند. هایپوکسـی زمینه‌سـاز بسـیاری از سازگاری‌های مطلوب عملکردی ورزشـکاران و همچنین سـازگاری‌های فیزیولوژیک و پاسـخ‌های پاتوفیزیولوژیک است (۵). مطالعات اولیه به مسیرهای HIF-1α که با کمبود اکسیژن فعال می‌شود، عمدتاً به عنوان یک نقش حمایت کننده در تطبیق تومور از طریق افزایش فرایندهایی مانند رگ‌زایی، متابولیسـم گلیکولیتیک و حیات تومور توجه داشـته‌اند، اما اخیراً مشخص شده است که مسیر HIF-1α یک نقش کلیدی در تنظیم ایمنی و التهاب دارد (۲۲). از این رو به نظر می‌رسد پروتئین HIF-1α می‌تواند عامل ایجاد کننده آسـیب‌های مختلف نیز باشد که در شـرایط هیپوباریک هایپوکسـی و هایپوکسـی ناشـی از تمرینات ورزشـی شـدید و طولانی‌مدت بیان می‌شـود (۵) هی و همکاران[1] (۲۰۱۲) بیان کردند که هایپوکسـی علت اصلی آسیب ریوی است. در مراحل اولیه هایپوکسـی، تغییرات مخربی رخ می‌دهد که منجر به آسیب بافت پوششی آلوئولار، آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار II و آدم ریوی می‌شـود (۸)، بنـابراین پروتئین HIF-1α می‌تواند عـامـل ایجاد کننده آسـیب‌های مختلف باشـد که در شـرایط هیپوباریک هایپوکسی و هایپوکسی ناشی از تمرینات ورزشی شدید و طولانی‌مدت بیان می‌شود. که در پژوهش ما نیز سطوح HIF-1α بافت ریه در گروه‌های تمرین و هیپوباریک هایپوکسی افزایش نشان داد. از این جهت با پژوهش لاندبی و همکاران[2] همسـو بود، آن‌ها بیان کردند که سـطوح mRNA HIF-1α و HIF-2α در عضـلات اسـکلتی افراد تمرین نکرده در پاسخ به ورزش حاد افزایش می‌یابد (۲۳). این افزایش در بیان HIF-1α در عضـلات ممکن است جهت سـازگاری عضـلانی با شـرایط بی‌هوازی مهم باشـد، در این زمینه راندکویسـت[3] نشـان داد که هایپوکسی ایجاد شده در اثر تمرینات ورزشـی، می‌تواند یکی از مهم‌ترین عوامل برای سازگاری عضلات با تمرینـات ورزشـی بـاشـد و پروتئین HIF-1α یکی از مهم‌ترین فاکتورهای این سـازگاری‌ها اسـت (۲۴). از طرفی با مطالعه دی اسـمت و همکاران[4] ناهمسـو بود آن‌ها نشـان دادند که ده دقیقه انسـداد شـریانی باعث افزایش مایونوکلئوس‌های بیان کننده HIF-1α می‌شود. با این حال، نه تمرین نورموکسیک و نه کمبود اکسیژن در طول "زنـدگی در ارتفـاع" بـاعـث تغییر در انتقـال، تثبیـت یـا رونویسـی HIF عضـله در پاسـخ به هیپوکسی حاد ناشی از انسداد شـریانی می‌شـود. ازجمله تفاوت‌های پژوهش ما با تحقیق عنوان شـده قرار گیری مزمن گروه‌های هیپوباریک هایپوکسـی پژوهش حاضر در مقابل اثر حاد انسداد شریانی عضلات می‌توان عنوان کرد با این حال به نظر می‌رسد کاهش سطوح HIF-1α در گروه کاهش بار تمرینی در مقایسه با گروه‌های تمرین، هیپوباریم هایپوکسی به تنهـایی و هیپوبـاریـک هایپوکسـی به همراه تیپر از عومل بهبود جریان خونی در شرایط تیپر به‌عنوان اکسیژن رسانی بهتر و کاهش کمتر کمبود اکسیژن در دسترس بافت عنوان کرد.

مطالعات نشـان داده‌اند که فاکتور القای هایپوکسـی یک الفا بـه‌عنوان یـک عامل پیش التهابی در فرآیند آپوپتوز می‌تواند نقش داشـته باشد. در واقع تطبیق سلول به هایپوکسی همیشه منجر به تکثیر و بقای سلولی نمی‌شود بلکه در بعضی شرایط سلول می‌میرد. نشـان داده شـده که هیپوکسی در بعضی موارد سلول‌ها را وادار به آپوپتوز کرده که در آن HIF-1αنقش کلیدی بازی می‌کند (۱۲). در واقع مشـخص شـده است که در کنار سایر تأثیرات HIF-1α بر روی سلول‌های بدن، هایپوکسی و خود ژن HIF-1α بسته به نوع و شرایط تجربی سلول به عنوان یک فاکتور پیش آپوپتوزی و یا ضد آپوپتوزی عمل می‌کند. به نظر می‌رسـد که شرایط پیش آپوپتوزی هنگام هایپوکسی طولانی‌مدت و شدید رخ دهد که در آن HIF-1α به همراه ژن P53 نقش تعیین کننده داشـته باشـد (۲۵). مکانیزم آپوپتوز یک نقش کلیدی در آسـیب‌های بافت پوشـشی دارد، بدین صـورت که سلول در حال مرگ دفع می‌گردد. یکی از این مکانیزم های دفع، شـامل شـناسـایی فسـفاتیدیلیسـرین۵ غشاء پلاسمایی توسـط ماکروفاژها اسـت. همچنین رها سـازی TGH-β از ماکرو فاژها در اثر آپوپتوز افزایش می‌یابد. که این کار برای محدود کردن التهاب بیش از حد اسـت.، چرا که TGH-β به‌عنوان کاهنده سوپر اکسـیدازها عمل می‌کند و TGF-β به‌عنوان یک میانجی در اپی تلیوم راههای هوایی ساخته می‌شود. برای فهمیدن آپوپتوز اپیتلیال برونش و یا برونشـیال می‌توان به حضـور P85 که یک آنزیم از خانواده PI3Kاسـت پی برد که فعال کننده کاسـپاز ۳ می‌باشـد (۲۶). در سال‌های اخیر پژوهش در زمینه آپوپتوز توجه بسیاری از پژوهشـگران ورزشـی را به خود جلب کرده است. زیرا شواهد نشان می‌دهد که علاوه بر مرگ سـلولی به شـکل نکروز، مرگ سلولی به صورت آپوپتوز نیز با فعالیت ورزشی رخ می‌دهد. ورزش بیش از حد یا ورزش شدید ممکن است موجب آسیب مکانیکی قابل ملاحظه‌ای شـود که با پاسـخ‌های التهابی منجر به آپوپتوز و نکروز نمود پیدا می‌کند. ورزش شـدید باعث تعدیل بسـیاری از عواملی می‌شود که

1 He et al
2 Lundby, C et al
3 Rundqvist et al
4 S De Smet et al
5 Phosphatidylserine

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-24]
[DOI: 10.52547/umj.32.6.437]

ممکن است آپوپتوز را در انواع بافت‌ها تغییر دهد. مطالعات نشان می‌دهد که فعالیت‌های ورزشی شدید موجب افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئید، غلظت کلسیم داخل سلولی و تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر در شرایط کمبود اکسیژن ناشی از شدت بالای تمرینی یا شرایط محیطی که ورزشکاران جهت بهبود عملکرد و سازگاری‌های فیزیولوژیک آن مورد استفاده قرار می‌دهند، می‌شود که این امر عاملی برای ایجاد آسیب‌هایی ازجمله کاهش عملکرد سیستم ایمنی همچون آپوپتوز بشمار می‌رود. اگرچه مکانیسم دقیق آپوپتوز هنوز مشخص نیست، اما ممکن است با توجه به نوع سلول و نوع تحریکات متفاوت باشد (۲۷) پژوهش‌های مختلف نشان می‌دهند آپوپتوز می‌تواند در پاسخ به هایپوکسی القا شود. شدت هایپوکسی تعیین می‌کند که آیا سلول با هایپوکسی سازوگار می‌شود و زنده می‌ماند و یا دچار مرگ می‌شود. محیط هایپوکسیک از انرژی لازم که برای زنده ماندن سلول مورد نیاز است جلوگیری می‌کند و سلول دچار مرگ می‌شود. البته سلول‌های پروتئینی تنظیمی آپوپتوز به‌طور ظریفی متعادل بوده همچنین در شرایط هایپوکسی یک توازن پیچیده بین عواملی که موجب آپوپتوز می‌شوند و عواملی که با آپوپتوز مقابله می‌کنند وجود دارد (۱۳). در پژوهش حاضر گروه‌های هیپوکسی نیز در اتاقک‌کم فشار در ارتفاع شبیه سازی شده مصنوعی زندگی می‌کردند. ارتفاعاتی با ۲۵۰۰ متر بیشتر اثرات فیزیولوژیک قابل توجهی بر بدن وارد می‌کند (۲۸) پایین بودن فشار جو به این معنی است که فشار سهمی اکسیژن نیز پایین است که نوبه خود باعث محدودیت در رسیدن اکسیژن به بافت‌ها می‌شود. کاهش انتقال اکسیژن در بافت‌ها باعث بروز هایپوکسی (کمبود اکسیژن) می‌شود (۲۹). هایپوکسی می‌تواند سبب القاء آپوپتوز، از طریق نفوذ پذیری غشای میتوکندری که منجر به آزاد سازی سیتوکروم cاز فضای بین دو غشا میتوکندری به داخل سیتوزول می‌شود گردد. آپوپتوزیس که در شرایط هایپوکسی رخ می‌دهد بیشتر توسط مهار زنجیره الکترون از غشاء داخلی میتوکندری صورت می‌گیرد. کمبود اکسیژن، حمل و نقل پروتون را مهار می‌کند و در نتیجه باعث کاهش پتانسیل غشاء می‌شود. کاهش ATP به دست آمده از میتوکندری، سبب فعال شدن پروتئین‌های پیش آپوپتوزی مثل BAX,BAD می‌شود و در نهایت منجر به انتشار سیتوکروم C به داخل سیتوزول می‌گردد (۳۰). از این روی سلولهای فاقد پروتئین‌های پیش آپوپتوزی (BAX، BAD) نسبت به آپوپتوز ناشی از فقدان اکسیژن مقاوم هستند (۳۱). هم راستا با پژوهش حال حاضر شین دا لی[6] و همکاران، اثرات هایپوکسی متناوب بلندمدت را روی میتوکندری و مسیر آپوپتوزی وابسته به گیرنده مرگ را بررسی کردند نتایج نشان داد مسیر آپوپتوزی وابسته به میتوکندری BNIP3، کاسپاز ۳، کاسپاز ۸، کاسپاز ۹ و مسیر آپوپتوزی وابسته به گیرنده مرگ Fas به‌طور معنی‌داری بعد ۴ هفته افزایش یافت و حتی بعد ۸ هفته بیشتر افزایش یافت علاوه به راین Bcl2، پروتئین ضد آپوپتوزی مرتبط به میتوکندری و سیتوکروم C اکسیداز بعد ۴ هفته کاهش یافت و همچنین بعد ۸ هفته کاهش بیشتری داشت. نتایج نشان داد که مسیرهای آپوپتوزی وابسته به میتوکندری و مسیرهای آپوپتوزی وابسته به گیرنده مرگFas در قلب موش در هایپوکسی بلندمدت فعال هستند (۳۲). رولز[7] و همکاران نیز اثر تمرین اینتروال در شرایط هایپوکسی بر روی عملکرد دو چرخه سواری را بررسی کردند. آن‌ها چنین نتیجه گرفتند که ۴ هفته تمرین اینتروال موجب بهبود عملکرد استقامتی می‌شود، اگرچه در معرض شرایط هایپوکسی کوتاه مدت (۱۱۴ دقیقه در هفته) افزایش زیادی در عملکرد و تغییرات هماتولوژی[8] حاصل نشد (۳۳). در طرف مقابل تأثیرات پیش آپوپتوزی هایپوکسی، سلول‌ها می‌تواند در شرایط هایپوکسی در برابر آپوپتوز مقاوم بشوند. در پژوهشی دیگر نشان دادند که سلول‌های درمان شده توسط فاکتور القایی قوی آپوپتوز یعنی استرواسپرین [9] در شرایط هایپوکسی شدید در ارتفاع بالا نسبت به سطح دریا، حساسیت کمتری به آپوپتوز داشتند. که مقاومت در برابر مرگ در سلول‌های هایپوکسیک حداقل در دو سطح صورت می‌گیرد: در میتوکندری و در سیتوزول سلول، در سلول‌های معالجه شده توسط استرواسپرین، پروتئین‌های پیش آپوپتوزی BAX در طی هایپوکسی در میتوکندری سرکوب می‌گردد. BAX پروتئینی است که باعث رهایی سیتوکروم Cبه داخل سیتوزول می‌شود که در نتیجه رهایی سیتوکروم Cبه داخل سلول در طی هایپوکسی کاهش می‌یابد که از مرگ سلولی جلوگیری می‌کند(۳۴) همچنین در پژوهش حاضر سایر گروه‌های هایپوکسی تغییرات آپوپتوزی کمتری داشتند که به علت ترکیب تیپر در گروه تیپرهایپوکسی می‌باشد. فرهنگی و زهساز در مطالعه خود نشان دادند که تیپر، سایتوکین‌های التهابی را کاهش می‌دهد سایتوکین‌های التهابی ازجمله عواملی هستند که منجر به القای آپوپتوز می‌شوند(۳۵)

تشکر و قدردانی

[6] Shin-Da lee
[7] Roels
[8] Haematology
[9] Staurosporine,

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-24]
[DOI: 10.52547/umj.32.6.437]

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی و مسئول آزمایشگاه جانوری دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران تقدیر می‌شود.

References:

1. Lundby C, Millet GP, Calbet JA, Bärtsch P, Subudhi AW. Does 'altitude training'increase exercise performance in elite athletes? Br J Sports Med2012;46(11):792-5.
2. Papacosta E, Gleeson M. Effects of intensified training and taper on immune function. Revista Brasileira de Educação Física e Esporte 2013;27(1):159-76.
3. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. Cell Mol Immunol 2007;4(6):419-29.
4. 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-1α expression. Br J Anaesth 2011;106(4):590-9.
5. Dayan F, Mazure NM, Brahimi-Horn MC, Pouysségur J. A dialogue between the hypoxia-inducible factor and the tumor microenvironment. Cancer Microenvironment 2008;1(1):53-68.
6. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell 2012;148(3):399-408.
7. Groenman F, Rutter M, Caniggia I, Tibboel D, Post M. Hypoxia-inducible factors in the first trimester human lung. J Histochem Cytochem 2007;55(4):355-63.
8. He X, Shi X, Yuan H, Xu H, Li Y, Zou Z. Propofol attenuates hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial type II cells through down-regulating hypoxia-inducible factor-1α. Injury 2012;43(3):279-83.
9. Jain A, Doyle DJ. Apoptosis and pericyte loss in alveolar capillaries in COVID-19 infection: choice of markers matters. Intensive Care Med 2020;46(10):1965-6.
10. 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. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;22(3):272-9.
11. Clerici C, Planès C. Gene regulation in the adaptive process to hypoxia in lung epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009;296(3):L267-L74.
12. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). Mol Pharmacol 2006;70(5):1469-80.
13. Greijer A, Van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. J Clin Pathol 2004;57(10):1009-14.
14. Krick S, Eul BG, Hanze J, Savai R, Grimminger F, Seeger W, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1α in hypoxia-induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells. Am J Respir Cell Mol Biol 2005;32(5):395-403.
15. Mujika I, Padilla S. Scientific bases for precompetition tapering strategies. Med Sci Sports Exerc 2003;35(7):1182-7.
16. Mujika I. Intense training: the key to optimal performance before and during the taper. Scand J Med Sci Sports 2010;20(s2):24-31.
17. 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
18. Mirdar S, Niazi S, Gholizadeh Karam A, Azzar R. Effect of High intensity interval training and hypobaric hypoxia on Body weight changes and Endurance performance in Male wistar rats following the tapering program. Journal of Jiroft University of Medical Sciences 2020;6(2):234-43.
19. Howley ET, Bassett DR, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. Med Sci Sports Exerc 1995;27:1292- 301.
20. Yadegari M, Riahy S, Mirdar S, Hamidian G. Effect of the adiantum capillus veneris extract on Bax and Bcl2

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-24]

[DOI: 10.52547/umj.32.6.437]

apoptotic markers of lung modulation in trained rats and exposed to hypoxic stress. J Med Plants 2018;4(64):162-71.

21. Mirdar S, Kazemzadeh Y, Arabzadeh E, Shirvani H, Hamidian G. The effects of tapering with and without ethanolic extract of Nigella sativa on Hypoxia Inducible Factor-1α and exercise-induced bronchial changes. J Mil Med 2019;21(2):131-41.
22. Scholz CC, Taylor CT. Targeting the HIF pathway in inflammation and immunity. Curr Opin Pharmacol 2013;13(4):646-53.23. Lundby C, Gassmann M, Pilegaard H. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1α and HIF-2α mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions. Eur J Appl Physiol 2006;96(4):363-9.
24. Rundqvist H. Skeletal muscle HIF-1 and exercise. Institutionen för fysiologi och farmakologi/Department of Physiology; 2008.
25. Piret J-P, Mottet D, Raes M, Michiels C. Is HIF-1α a pro-or an anti-apoptotic protein? Biochem Pharmacol 2002;64(5):889-92.
26. Bucchieri F, Puddicombe SM, Lordan JL, Richter A, Buchanan D, Wilson SJ, et al. Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2002;27(2):179-85.
27. Wang Z, Yu K, Hu Y, Su F, Gao Z, Hu T, et al. Schisantherin A induces cell apoptosis through ROS/JNK signaling pathway in human gastric cancer cells. Biochem Pharmacol 2020;173:113673.
28. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. Physiology of sport and exercise. Human kinetics; 2015.
29. Armstrong LE, Armstrong LE. Performing in extreme environments. Human kinetics Champaign, IL; 2000.
30. Saikumar P, Dong Z, Patel Y, Hall K, Hopfer U, Weinberg JM, et al. Role of hypoxia-induced Bax translocation and cytochrome c release in reoxygenation injury. Oncogene 1998;17(26):3401-15.
31. McClintock DS, Santore MT, Lee VY, Brunelle J, Budinger GS, Zong W-X, et al. Bcl-2 family members and functional electron transport chain regulate oxygen deprivation-induced cell death. Mol Cell Biol 2002;22(1):94-104.
32. Lee S-D, Kuo W-W, Lin JA, Chu Y-F, Wang C-K, Yeh Y-L, et al. Effects of long-term intermittent hypoxia on mitochondrial and Fas death receptor dependent apoptotic pathways in rat hearts. Int J Cardiol 2007;116(3):348-56.
33. Roels B, Millet GP, Marcoux C, Coste O, Bentley DJ, Candau RB. Effects of hypoxic interval training on cycling performance. Med Sci Sports Exerc2005;37(1):138-46.
34. Dong Z, Wang JZ, Yu F, Venkatachalam MA. Apoptosis-resistance of hypoxic cells: multiple factors involved and a role for IAP-2. Am J Pathol2003;163(2):663-71.
35. Souza KL, Gurgul-Convey E, Elsner M, Lenzen S. Interaction between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in insulin-producing cells. J Endocrinol 2008;197(1):139-50.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-24]

[DOI: 10.52547/umj.32.6.437]

Original Article

EVALUATION OF HIF-1A RESPONSE AND THE RATE OF BRONCHIAL AND BRONCHIOLE APOPTOSIS IN LUNG TISSUE OF MALE WISTAR RATS IN CASE OF DECREASED EXERCISE LOAD AND HYPOBARIC HYPOXIA CONDITIONS BELONGING TO HIGH-INTENSITY INTERVAL TRAINING

Saber Niazi[1], Shadmehr Mirdar[2], Reza Bazar[3], Gholamreza Hamidian[4], Vahid Talebi[5]

Received: 9 May, 2021; Accepted: 27 September, 2021

Abstract

Background & Aims: Achieving the peak of athletic performance by being in environmental conditions such as hypobaric hypoxia and maintaining it by reducing exercise pressure is of great importance for athletes, among which injuries to internal organs such as lung tissue due to these conditions are less considered. The aim of the present study was to evaluate the response of HIF-1α and the rate of bronchial and bronchiole apoptosis in lung tissue of male Wistar rats following reduced exercise load in hypoxic hypoxia.

Materials & Methods: The samples of the present study included 24 male Wistar rats (8 control, 16 experimental), healthy and without disease (4 weeks with a mean weight of 72 9 9 g). The experimental group was kept in hypobaric hypoxia for 3 weeks after 6 weeks of periodic training. Half of the experimental rats performed periodic exercises with less intensity (Taper) during three weeks of exposure to hypobaric hypoxia. To measure HIF-1α levels and bronchial apoptosis and pulmonary bronchioles, lung tissue was removed and assayed. Data were analyzed by one-way analysis of variance.

Results: Findings showed that exposure to hypobaric hypoxia caused a significant increase in HIF-1α and bronchial apoptosis and pulmonary bronchioles ($p \geq 0.05$). Taper was also associated with a significant decrease ($p \geq 0.05$) in HIF-1α and bronchial apoptosis and lung tissue bronchioles compared to hypobaric hypoxia and high-intensity interval training.

***Conclusion*:** Exposure to hypobaric hypoxia is associated with an increase in HIF-1α and bronchial apoptosis and pulmonary bronchioles, which can be used as a method to reduce HIF-1α and bronchial apoptosis and pulmonary bronchioles.

Keywords: Hypoxia 1 alpha induction factor, Apoptosis, Increasing interval training, Taper, Lung

Address: Kharazmi University, Tehran, Iran
Tel: +989128909856
Email: Saber_niazi@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2021: 32(6): 447 ISSN: 2717-008X

[1] *PhD in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Science, Kharazmi University, Tehran, Iran (Corresponding Author)*
[2] *Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Science, University of Mazandaran, Babolsar, Iran*
[3] *MSc of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Science, University of Mazandaran, Babolsar, Iran*
[4] *Assistant Professor, PhD in Comparative Histology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran*
[5] *PhD in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Science, University of Mazandaran, Babolsar, Iran*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-24]

[DOI: 10.52547/umj.32.6.437]