

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

صابر نیازی^۱، شادمهر میردار^۲، رضا بزار^۳، غلامرضا حمیدیان^۴، وحید طالبی^۵

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۰۲/۱۹ تاریخ پذیرش ۱۴۰۰/۰۷/۰۵

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 مورد توجه قرار گرفته است. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر کاهش بار تمرین و شرایط هیپوباریک هایپوکسی متعاقب تمرین اینتروال فزاینده بر سطوح HIF-1 α و میزان آپوپتوز برونش و برونشیول بافت ریه رت‌های نر ویستار بود.

مواد و روش کار: از این‌رو نمونه‌های پژوهش حاضر، ۳۰ سر رت نر ویستار (۶ سر کنترل، ۲۴ سر تجربی)، سالم (۴ هفته‌ای با میانگین وزنی ۷۲±۹ 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-1 α و آپوپتوز برونش و برونشیول، بافت ریه خارج و مورد سنجش قرار گرفت. داده‌ها با روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه ارزیابی شد.

یافته‌ها: قرارگیری در شرایط هیپوباریک هایپوکسی با افزایش معنی‌داری در میزان HIF-1 α ، آپوپتوز برونش و برونشیول ریه ($P \leq 0.05$)، همچنین تیپر در مقایسه با شرایط هیپوباریک هایپوکسی با کاهش معنی‌داری ($P \leq 0.05$) در میزان HIF-1 α ، آپوپتوز برونش و برونشیول بافت ریه همراه بود.

بحث و نتیجه‌گیری: بنابراین شرایط هیپوباریک هایپوکسی با افزایش میزان HIF-1 α و آپوپتوز برونش و برونشیول ریه همراه است که به‌کارگیری تیپر می‌تواند به‌عنوان روشی در کاهش HIF-1 α 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 ۴۴۷-۴۳۷، شهریور ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه خوارزمی، تلفن: ۰۹۱۲۸۹۰۹۸۵۶

Email: Saber_niazi@yahoo.com

مقدمه

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 از جمله 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 مورد بررسی قرار داده (۲)، اما تاکنون به ایجاد

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

^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، بابل، ایران

^۳ کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی محض، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابل، ایران

^۴ استادیار، دکتری‌ای تخصصی بافت شناسی، گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

^۵ دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابل، ایران

اینترلوکین-10 و کاهش بیان NF-KB و MCP-1 و IGF-I توضیح داده شود (۸). در واقع نشان داده شده که هایپوکسی یک تهدید شدید سلول، بافت و ارگانسیم‌ها برای زنده ماندن است. در شرایط پاتوفیزیولوژیک معمولاً شرایط حذف HIF-1 α 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 هایپریپلازی سلول‌های آلوئولار نوع II، آپوپتوز برونش و برونشبول، غالب و گاهی منجر به فیبروزیس می‌شوند. در طول آسیب حاد ریوی، افزایش عروقی شدن عمدتاً می‌تواند در نتیجه‌ی 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-1^۶ واسطه کاسپاز ۹ و رهایی سیتوکروم c در چندین نوع سلول‌های تحت شرایط هایپوکسی گزارش شده است. همچنین مشاهده شده که بیان HIF-1 α و HIF-1 β 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^۷ شامل Bcl-2 و Bcl-x1 و پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی Bax، Bad، Bak و Bid هستند که باعث تحریک مرگ برنامه‌ریزی شده می‌شوند و هایپوکسی با تأثیر بر روی این پروتئین‌ها سبب ایجاد و یا عدم ایجاد آپوپتوز می‌شود. آپوپتوز

آسیب مجاری تنفسی تحتانی^۱ (DRTI) ناشی از تمرینات شدید توجه بسیار کمی شده است. مجاری تنفسی تحتانی هم تحت شرایط تمرینات شدید صدمه می‌بیند 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 برونشبول آن می‌تواند آسیب‌زا باشد (۳). در این میان فاکتور القایی هایپوکسی-1 α نقش مهمی ایفا می‌کند. فاکتور القایی هایپوکسی-1 (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-1 α 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^۲، دیابت، آترواسکلروزیس^۳، بیماری آلزایمر، بیماری مزمن انسدادی ریه^۴، 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-1 α 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 مشخص شده 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^۵ (۲۰۰۸) به بررسی تأثیر ورزش هوازی در کاهش التهاب و رم‌دیلینگ رگ‌ها و پارانشیم ریوی موش‌ها با التهاب و آلرژی مزمن ریوی پرداختند. التهاب و رم‌دیلینگ رگ‌ها و پارانشیم ریوی با تجزیه و تحلیل 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 رم‌دیلینگ ریوی در مدل تجربی موش‌هایی که دچار التهاب آلرژی مزمن ریه بودند شد. این تأثیرات ممکن است به دلیل کاهش پاسخ Th₂ باشد و توسط افزایش

⁵ Viera et al 2008

⁶ Apoptotic Protease Activating Factor 1

⁷ Anti apoptotic

1 Dipper Respiratory Tract Infection

2 Ischemia

3 Atherosclerosis

4 Pulmonary Obstructive Disease Symptoms

تمرین و شرایط هیپوباریک هایپوکسی متعاقب تمرین اینتروال فزاینده بر سطوح HIF-1 α و میزان آپوپتوز برونش و برونشسیول بافت ریه رت‌های نر ویستار بود.

مواد و روش کار

نمونه آماری این پژوهش شامل ۳۰ سر موش صحرایی ویستار نر (سن ۴ هفته‌ای، میانگین وزنی 72 ± 9 گرم) مرکز انستیتو پاستور آمل بود. که به آزمایشگاه جانوری گروه فیزیولوژی ورزش دانشگاه مازندران انتقال یافت و به صورت تصادفی به دو گروه تمرین ($n=24$) و کنترل ($n=6$) تقسیم شدند. نمونه‌ها سالم و فاقد هرگونه سابقه بیماری بودند. که پس از یک هفته آشنایی با محیط در دمای نگهداری 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد 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، به گونه‌ای 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 (VO_2max ۶۶٪) شروع و با سرعت ۷۰ متر بر دقیقه (VO_2max ۱۸۵٪) 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

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^۱ 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 مشخص شده 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 مورد استفاده قرار می‌گیرد، تکنیک تیپر^۲ 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، بکارگیری 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

^۱ ShinDa lee

انجامید به گونه‌ای که ۲۴ سر از نمونه‌های گروه تمرین پس از ۶ هفته تمرین به چهار گروه ادامه دهنده تمرین اینتروال فزاینده (n=۶)، محیط هایپوکسی (گروه هایپوکسی) (n=۶)، کاهش بار تمرینی (تیپر) (n=۶) و اعمال تیپر و شرایط محیطی توامان (n=۶) باهم شدند. اتاقک کم فشار^۱ در ارتفاع شبیه‌سازی شده معادل ۲۷۵۰ متر (فشار جو: ۵۵۰ mmHg، ۱۱۵/۱۳ mmHg، ۱ mmHg:PCO₂، ۴۳۴/۷۱ mmHg:PN₂) به مدت سه هفته به‌طور شبانه روز زندگی کردند و به‌جز مواقع تمرین کردن، جایگزینی آب و غذا از اتاقک خارج نشدند. گروه تیپر هایپوکسی در طول سه هفته قرار گرفتن در شرایط زندگی در اتاقک کم فشار، برنامه تمرینی خود را با شدت کمتر از برنامه انتهای هفته ششم تمرین اینتروال فزاینده (تیپر شدت معادل ۳۰ درصد) اجرا کردند. در این گروه شدت دوییدن از ۷۰ متر در دقیقه به ۵۰ متر در دقیقه کاهش یافت و بقیه شرایط اجرای پروتکل تمرین مانند گروه تمرین ۶ هفته‌ای بود (جدول ۱). شدت تمرینات با توجه به مقاله مروری هاوولی 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 شد (۱۷). برای این منظور با تزریق ۳ واحد محلول کتامین^۲ (۵۰-۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن رت) و زایلازین^۳ (۵-۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) بی‌هوش و بلافاصله بافت ریه آن‌ها خارج شد. بافت‌های ریه با استفاده از ترازوی Sartorius:BI 1500 وزن شد و با استفاده از استوانه مدرج و قانون ارشمیدوس حجم بافت ریه اندازه‌گیری شد. متغیر وابسته پژوهش شامل تغییرات آپوپتوز سلول‌های بافت پوششی و مجاری ریوی و سطح HIF-1 α بافت ریه بود که مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای تعیین شاخص آپوپتوزی، لوب راست ریه‌ی نمونه‌ها به منظور تثبیت در محلول فیکساتیو فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. جهت تهیه مقاطع میکروسکوپی از نمونه‌ها، به روش معمول تهیه مقاطع بافتی پارافینی عمل گردید. در این روش پس از ثبوت، با استفاده از دستگاه هیستوکینت مدل ۲۰۰۰ ساخت شرکت لیکا آلمان، مراحل مختلف پاساژ شامل آب‌گیری، شفاف‌سازی و آغشتگی به پارافین انجام گرفت (۲۰).

تشخیص ایمنونوهیستوشیمیایی سلول‌های آپوپتوز شده:

جهت تشخیص آپوپتوز بافت پوششی مجاری هوایی (برونش و برونشیال)، هسته این سلول‌ها با استفاده از روش غیر رادیواکتیو

نشان‌دار کردن انتهای در جای خود رنگ شده و شناسایی گردید. در این روش، پس از ثبوت و طی مراحل معمول و استاندارد تهیه مقاطع بافتی، برش‌هایی به ضخامت ۳ میکرومتر تهیه گردید. سپس مقاطع با استفاده از دو ظرف گزیلول پارافین زدایی شده و با غلظت‌های نزولی الکل آب‌دهی شدند و در نهایت سه مرتبه با محلول بافر فسفات عاری از نوکلئاز شستشو شدند. جهت از بین بردن پراکسیدازهای درون‌زاد، مقاطع با پراکسید هیدروژن ۰/۳ درصد در متانول به مدت ۳۰ دقیقه و در دمای ۲۵-۱۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. سپس مقاطع بعد از شستشو با بافر فسفات عاری از نوکلئاز با کمک پروتئیناز K تیمار شدند (۲۰). کیت آزمایشگاهی مورد استفاده در این تحقیق کیت تشخیص مرگ سلولی POD ساخت شرکت روژ آلمان (کیت شماره ۹۱۰ ۸۱۷ ۶۸۴) بود که تمامی مراحل آن مطابق با دستورالعمل همراه کیت انجام پذیرفت. برای تعیین شاخص آپوپتوزی در هر مقطع، ۱۰ برونش و برونشیول با بزرگنمایی بالا مورد بررسی قرار گرفت و هسته‌های TUNEL مثبت (هسته‌هایی به رنگ قهوه‌ای تیره و یکنواخت) و TUNEL منفی بافت پوششی هر مجرا شمارش شد. سپس شاخص آپوپتوزی (LI) از فرمول زیر محاسبه گردید (۲۱):

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

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

اندازه‌گیری سطح HIF-1 α بافت ریه:

متغیر وابسته دیگر پژوهش شامل سطوح HIF-1 α ریه بود که مورد ارزیابی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تعیین سطوح HIF-1 α ریه با استفاده از کیت CUSABIO BIOTECH کشور چین با حساسیت ۰.۷۸ pg/ml. به روش الایزا توسط دستگاه الایزا ریدر کمپانی Tecan مدل Sun Rise کشور اتریش انجام شد. برای این منظور، ابتدا لوب راست بافت ریه با استفاده از نیتروژن مایع پودر و سپس در محلول بافر هموزنیزه و به مدت ۱۵ دقیقه و سرعت ۳۰۰۰ g سانتریفیوژ شد. محلول به دست آمده برای سنجش شاخص مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. جهت اندازه‌گیری میانگین و انحراف معیار از آمار توصیفی و جهت ارزیابی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمینزوف استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی بانفرونی نیز جهت مقایسه میانگین گروه‌ها استفاده شد. کلیه محاسبات با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ در سطح معناداری $P \leq 0.05$ انجام پذیرفت.

³ Xylazine

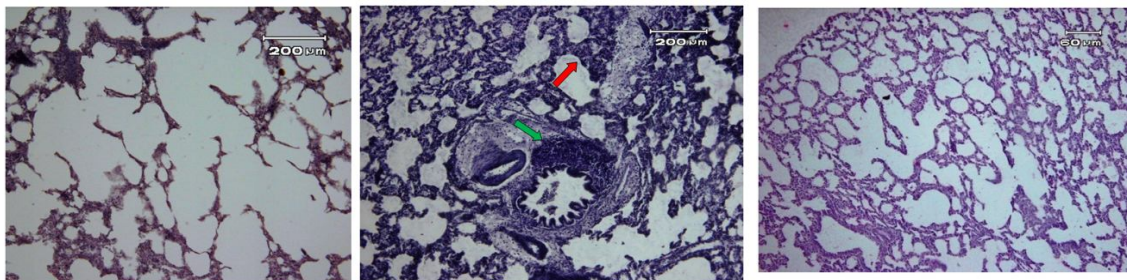
¹ Hypoxic chamber

² Ketamine

یافته‌ها

(۹۳۰ درصد) بافت ریه رت‌ها به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه تمرین افزایش نشان داد ($P \leq 0/05$). در حالی که گروه تیپر به تنهایی نسبت به گروه تیپر هایپوکسی کاهش معنی‌داری در سطوح HIF-1 α (۳۰/۴۲، $P \leq 0/05$)، و غیر معنی‌دار آپوتوز برونش (۱۰/۹۱ درصد، $P \geq 0/05$) و آپوتوز برونشیول ($P \geq 0/05$) بدون تغییر را نشان داد.

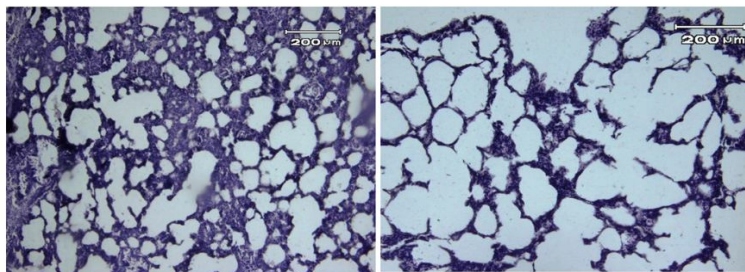
نتایج تحلیل آماری نشان داد سطوح HIF-1 α (۳۶/۱۲ درصد) و آپوتوز برونش (۷۱۰ درصد) و برونشیول (۷۸۰ درصد) بافت ریه رت‌ها در گروه تمرین به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است ($P \leq 0/05$). در گروه هایپوکسی، سطوح HIF-1 α (۳۴/۳۲ درصد) و آپوتوز برونش (۸۵۰ درصد) و برونشیول



گروه تیپر

گروه تمرین

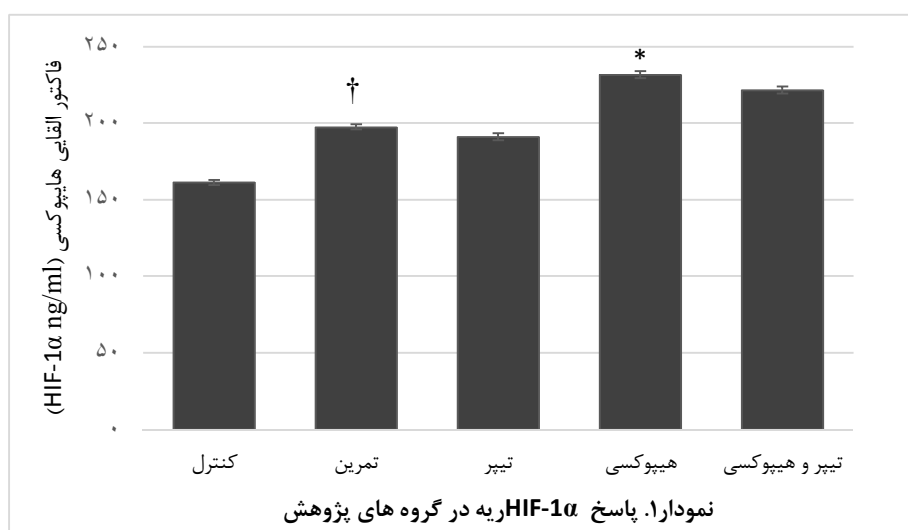
گروه کنترل



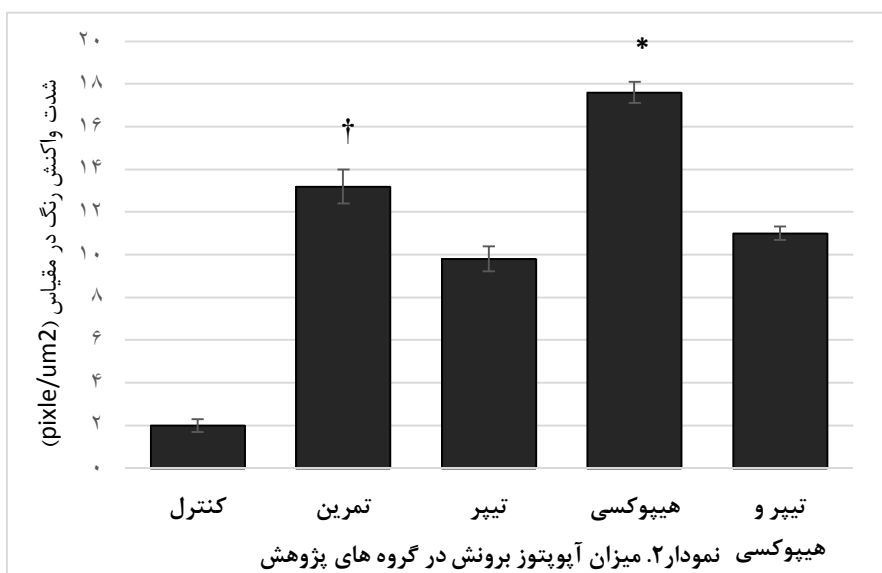
گروه هایپوکسی

گروه تیپر به‌مراه هایپوکسی

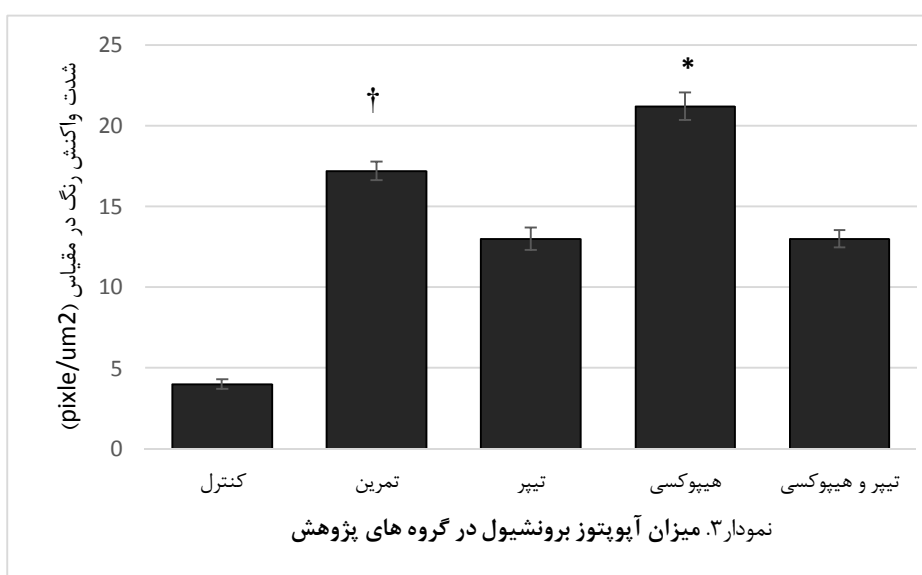
تصویر (۱): میکروگراف از بافت ریه گروه‌های پژوهش: آنتی بادی ثانویه POD به رنگ FITC متصل شده است و هسته سلول به رنگ PI رنگ آمیزی شده است. بزرگنمایی تصاویر در مقیاس $40\times$ صورت گرفته است. موجود در تصاویر (واکنش رنگ قهوه‌ای) نشانه واکنش مثبت برای حضور آنتی بادی است.



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



نمودار (۲): میانگین و خطای استاندارد میزان آپوپتوز برونش. داده‌ها بر حسب میانگین \pm خطای استاندارد و با مقیاس شدت رنگ در واحد پیکسل بر میکرومتر مربع (pixel/um²) گزارش شده است. [†] نشان معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، * نشان معنی‌داری نسبت به تمرین، تیبر، تیبر هایپوکسی.



نمودار (۳): میانگین و خطای استاندارد میزان آپوپتوز برونشیول. داده‌ها بر حسب میانگین \pm خطای استاندارد و با مقیاس شدت رنگ در واحد پیکسل بر میکرومتر مربع (pixel/um²) گزارش شده است. [†] نشان معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، * نشان معنی‌داری نسبت به تمرین، تیبر، تیبر هایپوکسی.

بحث و نتیجه گیری

کاهش بار تمرینی با کاهش سطوح HIF-1 α 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

پژوهش حاضر به بررسی اثر کاهش بار تمرینی و شرایط محیطی هیپوباریک هایپوکسی بر میزان آپوپتوز برونش و برونشیول و نیز سطوح HIF-1 α بافت ریه رت‌های نر ویستار پرداخت. یافته‌ها نشان داد، شرایط محیطی هایپوکسی با افزایش سطوح HIF-1 α و همچنین آپوپتوز برونش و برونشیول بافت ریه همراه است. از طرفی

شریانی می‌شود. از جمله تفاوت‌های پژوهش ما با تحقیق عنوان شده قرار گیری مزمن گروه‌های هیپوباریک هایپوکسی پژوهش حاضر در مقابل اثر حاد انسداد شریانی عضلات می‌توان عنوان کرد با این حال به نظر می‌رسد کاهش سطوح HIF-1 α در گروه کاهش بار تمرینی در مقایسه با گروه‌های تمرین، هیپوباریک هایپوکسی به تنهایی و هیپوباریک هایپوکسی به همراه تیپر از عوامل بهبود جریان خونی در شرایط تیپر به‌عنوان اکسیژن رسانی بهتر و کاهش کمتر کمبود اکسیژن در دسترس بافت عنوان کرد.

مطالعات نشان داده‌اند که فاکتور القای هایپوکسی یک الفا به‌عنوان یک عامل پیش التهابی در فرآیند آپوپتوز می‌تواند نقش داشته باشد. در واقع تطبیق سلول به هایپوکسی همیشه منجر به تکثیر و بقای سلولی نمی‌شود بلکه در بعضی شرایط سلول می‌میرد. نشان داده شده که هایپوکسی در بعضی موارد سلول‌ها را وادار به آپوپتوز کرده که در آن HIF-1 α نقش کلیدی بازی می‌کند (۱۲). در واقع مشخص شده است که در کنار سایر تأثیرات HIF-1 α بر روی سلول‌های بدن، هایپوکسی و خود ژن HIF-1 α بسته به نوع و شرایط تجربی سلول به عنوان یک فاکتور پیش آپوپتوزی و یا ضد آپوپتوزی عمل می‌کند. به نظر می‌رسد که شرایط پیش آپوپتوزی هنگام هایپوکسی طولانی‌مدت و شدید رخ دهد که در آن HIF-1 α به همراه ژن P53 نقش تعیین کننده داشته باشد (۲۵). مکانیزم آپوپتوز یک نقش کلیدی در آسیب‌های بافت پوششی دارد، بدین صورت که سلول در حال مرگ دفع می‌گردد. یکی از این مکانیزم‌های دفع، شامل شناسایی فسفاتیدیل‌سیرین ۵ غشاء پلاسمایی توسط ماکروفاژها است. همچنین رها سازی TGH- β از ماکروفاژها در اثر آپوپتوز افزایش می‌یابد. که این کار برای محدود کردن التهاب بیش از حد است، چرا که TGH- β به‌عنوان کاهنده سوپر اکسیدازها عمل می‌کند و TGF- β به‌عنوان یک میانجی در اپی تلیوم راه‌های هوایی ساخته می‌شود. برای فهمیدن آپوپتوز اپیتلیال برونش و یا برونش‌شمال می‌توان به حضور P85 که یک آنزیم از خانواده PI3K است پی برد که فعال کننده کاسپاز ۳ می‌باشد (۲۶). در سال‌های اخیر پژوهش در زمینه آپوپتوز توجه بسیاری از پژوهشگران ورزشی را به خود جلب کرده است. زیرا شواهد نشان می‌دهد که علاوه بر مرگ سلولی به شکل 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 شود که با پاسخ‌های التهابی منجر به آپوپتوز و نکروز نمود پیدا می‌کند. ورزش شدید باعث تعدیل بسیاری از عواملی می‌شود که

خود، تحت فشار افزایش بار تمرینی قرار می‌گیرند (۲، ۱۶). علاوه بر این، تمرین اینتروال فزاینده می‌تواند شرایط کمبود اکسیژنی یا هایپوکسی را بر دستگاه‌های مختلف بدنی در پی داشته باشد. قرار گرفتن در شرایط هایپوکسی هم این اثرات را تشدید می‌کند. هایپوکسی زمینه‌ساز بسیاری از سازگاری‌های مطلوب عملکردی ورزشکاران و همچنین سازگاری‌های فیزیولوژیک و پاسخ‌های پاتوفیزیولوژیک است (۵). مطالعات اولیه به مسیرهای HIF-1 α که با کمبود اکسیژن فعال می‌شود، عمدتاً به عنوان یک نقش حمایت کننده در تطبیق تومور از طریق افزایش فرایندهایی مانند رگ‌زایی، متابولیسم گلیکولیتیک و حیات تومور توجه داشته‌اند، اما اخیراً مشخص شده است که مسیر HIF-1 α یک نقش کلیدی در تنظیم ایمنی و التهاب دارد (۲۲). از این رو به نظر می‌رسد پروتئین HIF-1 α می‌تواند عامل ایجاد کننده آسیب‌های مختلف نیز باشد که در شرایط هیپوباریک هایپوکسی و هایپوکسی ناشی از تمرینات ورزشی شدید و طولانی‌مدت بیان می‌شود (۵) هی و همکاران^۱ (۲۰۱۲) بیان کردند که هایپوکسی علت اصلی آسیب ریوی است. در مراحل اولیه هایپوکسی، تغییرات مخربی رخ می‌دهد که منجر به آسیب بافت پوششی آلوئولار، آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار II و آدم ریوی می‌شود (۸)، بنابراین پروتئین HIF-1 α می‌تواند عامل ایجاد کننده آسیب‌های مختلف باشد که در شرایط هیپوباریک هایپوکسی و هایپوکسی ناشی از تمرینات ورزشی شدید و طولانی‌مدت بیان می‌شود. که در پژوهش ما نیز سطوح HIF-1 α بافت ریه در گروه‌های تمرین و هیپوباریک هایپوکسی افزایش نشان داد. از این جهت با پژوهش لاندبی و همکاران^۲ همسو بود، آن‌ها بیان کردند که سطوح mRNA HIF-1 α و HIF-2 α در عضلات اسکلتی افراد تمرین نکرده در پاسخ به ورزش حاد افزایش می‌یابد (۲۳). این افزایش در بیان HIF-1 α در عضلات ممکن است جهت سازگاری عضلانی با شرایط بی‌هوای مهم باشد، در این زمینه راندکوویست^۳ نشان داد که هایپوکسی ایجاد شده در اثر تمرینات ورزشی، می‌تواند یکی از مهم‌ترین عوامل برای سازگاری عضلات با تمرینات ورزشی باشد و پروتئین HIF-1 α یکی از مهم‌ترین فاکتورهای این سازگاری‌ها است (۲۴). از طرفی با مطالعه دی اسمت و همکاران^۴ ناهمسو بود آن‌ها نشان دادند که ده دقیقه انسداد شریانی باعث افزایش مایونوکلئوس‌های بیان کننده HIF-1 α می‌شود. با این حال، نه تمرین نورموکسیک و نه کمبود اکسیژن در طول "زندگی در ارتفاع" باعث تغییر در انتقال، تثبیت یا رونویسی HIF عضله در پاسخ به هایپوکسی حاد ناشی از انسداد

⁴ S De Smet et al

⁵ Phosphatidylserine

¹ He et al

² Lundby, C et al

³ Rundqvist et al

حال حاضر شین دا لی^۶ 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 به طور معنی داری بعد ۴ هفته افزایش یافت و حتی بعد ۸ هفته بیشتر افزایش یافت علاوه به این 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 (۳۲). رولز^۷ 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^۸ 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^۹ 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 C به داخل سیتوزول می‌شود که در نتیجه رهایی سیتوکروم C به 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 از جمله عواملی هستند که منجر به القای آپوپتوز می‌شوند (۳۵)

تشکر و قدردانی

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 از جمله 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 به طور 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 هایپوکسی نیز در اتاقک کم 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 C از 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 (BAD, BAX) نسبت به آپوپتوز ناشی از فقدان اکسیژن مقاوم هستند (۳۱). هم راستا با پژوهش

⁸ Haematology

⁹ Staurosporine,

⁶ Shin-Da lee

⁷ Roels

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

isolated ferret lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22(3):272-9.

References:

- Lundby C, Millet GP, Calbet JA, Bärtzsch P, Subudhi AW. Does 'altitude training' increase exercise performance in elite athletes? *Br J Sports Med* 2012;46(11):792-5.
- 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.
- Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell Mol Immunol* 2007;4(6):419-29.
- 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 α expression. *Br J Anaesth* 2011;106(4):590-9.
- 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.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012;148(3):399-408.
- 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.
- 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 α . *Injury* 2012;43(3):279-83.
- 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.
- 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
- 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.
- Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol* 2006;70(5):1469-80.
- 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.
- Krick S, Eul BG, Hanze J, Savai R, Grimminger F, Seeger W, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 α in hypoxia-induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32(5):395-403.
- Mujika I, Padilla S. Scientific bases for precompetition tapering strategies. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(7):1182-7.
- Mujika I. Intense training: the key to optimal performance before and during the taper. *Scand J Med Sci Sports* 2010;20(s2):24-31.
- 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
- 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.
- Howley ET, Bassett DR, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:1292- 301.
- Yadegari M, Riahy S, Mirdar S, Hamidian G. Effect of the adiantum capillus veneris extract on Bax and Bcl2

- 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-1 α 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-1 α and HIF-2 α 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-1 α 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 Exerc* 2005;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 Pathol* 2003;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.

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 Niazi¹, Shadmehr Mirdar², Reza Bazar³, Gholamreza Hamidian⁴, Vahid Talebi⁵

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-1 α 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 72.99 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-1 α 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-1 α and bronchial apoptosis and pulmonary bronchioles ($p \geq 0.05$). Taper was also associated with a significant decrease ($p \geq 0.05$) in HIF-1 α 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-1 α and bronchial apoptosis and pulmonary bronchioles, which can be used as a method to reduce HIF-1 α 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