

تأثیر یک دوره تمرین شنای استقامتی زیربیشینه و مسمومیت با کادمیوم در دوران بارداری بر پاسخ فاکتور رشد سلول کبدی رت‌های نوزاد

حسین علی اصغرزاده اولیایی^{۱*}، شادمهر میردار هریجانی^۲، نرگس موسوی^۳

چکیده

زمینه و هدف: قرارگرفتن در معرض کادمیوم در ابتدای بارداری، اثراتی طولانی بر رشد و عملکرد کبد می‌گذارد. یکی از مسیرهایی که رشد و تکثیر کبد جنین را کنترل می‌کند، فاکتور رشد سلول کبدی (HGF) است. این پژوهش با هدف تعیین تأثیر یک دوره برنامه تمرین شنای استقامتی بر تغییرات سطوح فاکتور رشد سلول کبدی نوزادان موش‌های بارداری در معرض مسمومیت با کادمیوم انجام شد.

روش بررسی: در این پژوهش تجربی، ۳۲ موش صحرایی بارداری با میانگین وزنی 20 ± 20 گرم به چهار گروه (کنترل، تمرین، کادمیوم، تمرین - کادمیوم) تقسیم شدند. برنامه تمرینی در دوران بارداری ۶۰ دقیقه شنا در روز و به مدت ۵ روز در هفته بود. گروه کادمیوم از روز اول بارداری تا روز زایمان، کادمیوم کلراید را به صورت محلول در آب آشامیدنی (به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) دریافت کردند. گروه تمرین - کادمیوم همزمان با دریافت کادمیوم، برنامه تمرینی را اجرا کردند. نمونه‌گیری بافتی از کبد نوزادان ۲ روز پس از تولد انجام گرفت و سطوح HGF با استفاده از روش Elisa اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، تفاوت میانگین مقادیر سطوح HGF گروه تجربی تمرین شنای استقامتی - کادمیوم و کنترل به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=0/797$)، اما در گروه کادمیوم، افزایش معنی‌داری در سطوح HGF ($p=0/025$) کبد نوزادان مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد تمرین شنای استقامتی در تعدیل کاهش سطوح HGF ناشی از مسمومیت با کادمیوم کبد نوزادان می‌تواند مؤثر باشد.

کلیدواژه‌ها: پروتئین‌های پیش‌سرطان‌زاهای سی - مت؛ کادمیوم؛ هپاتوسیت‌ها؛ بارداری.

^۱کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، اداره آموزش و پرورش بابل، مازندران، ایران.

^۲دانشیار فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران.

^۳کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

حسین علی اصغرزاده اولیایی، اداره آموزش و پرورش بابل، مازندران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
h.oliaei@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۸/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۳/۲/۱۴

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Asgharzade Oliaei HA, Mirdar Harijani Sh, Musavi N. The Effects of a submaximal endurance swimming training period and cadmium poisoning during pregnancy on the hepatocyte growth factor response in neonatal rats. Qom Univ Med Sci J 2015;9(1):38-45. [Full Text in Persian]

مقدمه

کادمیوم (Cadmium) یکی از آلاینده‌های صنعتی و یک فلز سمی سنگین است که باعث مسمومیت ریه، کبد، کلیه، استخوان، سیستم تنفسی و سیستم ایمنی شده و در نقص عملکرد این بافت‌ها نیز نقش دارد (۱-۳). کادمیوم با نیمه‌عمر بیولوژیکی طولانی، (۲-۳ دهه) در بدن انسان انباشته می‌شود (۲) و به‌طور طبیعی در کره خاکی وجود دارد. هنگامی که گیاهان مواد مغذی را از خاک می‌گیرند فلزات سنگین مانند کادمیوم را به همراه آنها جذب می‌کنند. منابع اولیه آلودگی با کادمیوم در انسان؛ غذا و مصرف سیگار است (۴). همچنین کادمیوم منجر به تضعیف سطوح پلاسمایی کورتیزول، گلوکز و لاکتات ناشی از محرک تنش‌زا در نوعی ماهی قزل‌آلا می‌شود (۵). متوسط غلظت کادمیوم برنج خام در شمال ایران ۰/۳۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم گزارش شده است، این در حالی است که غلظت کادمیوم خاک به‌تدریج از ۰/۳۳ به ۰/۳۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم طی سالهای ۱۹۹۸ و ۱۹۹۹ افزایش یافته است (۶). قرارگیری در معرض کادمیوم به مدت طولانی (به‌صورت خوراکی و یا به‌صورت مخلوط گاز و هوا)، مسمومیت زیادی ایجاد نمی‌کند، ولی وجود ۶۰ میلی‌گرم کادمیوم و یا بیشتر در هر لیتر آب آشامیدنی می‌تواند با کاهش وزن نوزاد همراه باشد (۷). از طرف دیگر، در بررسی اثرات کادمیوم در طی بارداری؛ کاهش در تعداد، وزن و مرگ جنین گزارش شده است. همچنین عنوان شده است نوزادان حتی اگر به سلامت و بدون هیچ‌گونه ناتوانی متولد شوند، دارای تأخیر رشد هستند. Kuriwaki و همکاران (سال ۲۰۰۵) با قرار دادن موش‌های ماده باردار به‌طور روزانه در معرض ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کادمیوم، انباشتگی معنی‌دار کادمیوم را در کبد جنین گزارش کردند (۸).

در میان اندام‌های بدن، کبد موقعیت منحصر به فردی در داخل بدن داشته و اعمال غدد درون‌ریز داخلی را به عهده دارد که خون را از طریق سمیت‌زدایی، آماده (۹) و مولکول‌های فعال و فاکتورهای رشدی بیولوژیکی مانند فاکتور رشد سلول کبدی (Hepatocyte Growth Factor, HGF) را به گردش خون رها می‌سازد (۱۰). HGF در کبد بزرگسالان و تحت شرایط فیزیولوژیک بیان شده و به‌طور مؤثری در طی آسیب و یا بازسازی کبد دچار تنظیم افزایشی می‌شود (۱۱).

گزارش شده است بیان HGF در آسیب کبدی ناشی از مواد شیمیایی مانند اتانول، تترا کلراید کربن، فنوباریتال (Phenobarbital)، دیلانتین (Dilantin) و والیوم (Valium) افزایش می‌یابد (۱۲، ۱۳). این افزایش با زیاده‌شدن سطوح mRNA این فاکتور در کبد، طحال و ریه همراه است که احتمالاً افزایش HGF در پلاسما و کبد پس از آسیب کبدی، در تکثیر سلول‌های کبدی نقش دارد (۱۴). گزارش شده است پس از انجام فعالیت‌های ورزشی، سطوح HGF سرم ورزشکاران و بیماران قلبی افزایش می‌یابد (۱۵، ۱۶). در برخی مطالعات دیگر نیز به این نتیجه دست یافتند که یک جلسه انقباضات برونگرا منجر به افزایش HGF می‌شود که این مدت برای فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای کافی می‌باشد (۱۷). در مورد تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر مسمومیت ناشی از کادمیوم و دیگر فلزات سنگین در طی بارداری، پژوهش‌های اندکی وجود دارد. میردار و همکاران (سال ۲۰۱۳) در بررسی "اثرات تمرین شنا بر سطوح فاکتور القایی هایپوکسی (Hypoxia Inducible Factor-1 α) ریه نوزادان موش‌های صحرایی باردار در معرض مسمومیت با کادمیوم" نشان دادند تمرینات ورزشی شنا با جبران کاهش سطوح فاکتور القایی هایپوکسی ناشی از کادمیوم می‌تواند تأثیرات منفی آن را در ریه نوزادان تعدیل کند (۱۸). Milnerowicz و همکاران (سال ۲۰۰۴) نیز اثرات ترکیبی کادمیوم و فعالیت ورزشی را بر میزان تجمع کادمیوم در بدن افراد سیگاری بررسی و گزارش کردند غلظت بالاتر کادمیوم در خون و ادرار پس از فعالیت ورزشی، نشان‌دهنده تأثیر مثبت فعالیت ورزشی بر دفع کادمیوم می‌باشد (۱۹). براساس گزارش محمدی و همکاران (سال ۲۰۱۳) فعالیت ورزشی اختیاری، از التهاب و استرس اکسایشی ناشی از مسمومیت با سرب جلوگیری می‌کند (۲۰). با توجه به بررسی‌های انجام‌شده توسط نویسندگان، تاکنون پژوهشی که در آن اثر یک دوره برنامه تمرین شنای استقامتی بر تغییرات سطوح HGF کبد نوزادان موش‌های باردار در معرض مسمومیت با کادمیوم بررسی شده باشد، یافت نشد. به‌نظر می‌رسد فعالیت بدنی با شدت زیرپیشینه در طی بارداری، راه حل مناسبی برای دفع اثرات ناشی از کادمیوم بر نوزادان است. از طرفی، با توجه به انتقال کادمیوم از طریق مادر به جنین و عوارض ناشی از آن بر نوزاد و اثر افزایشی فعالیت ورزشی بر HGF و از طرف دیگر، اثرات

متضاد آنها بر نوزاد، این تحقیق با هدف تعیین اثر یک دوره برنامه تمرین شنای استقامتی بر تغییرات سطوح HGF کبد نوزادان موش‌های باردار در معرض مسمومیت با کادمیوم صورت گرفت.

روش بررسی

این پژوهش تجربی در آزمایشگاه گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه مازندران انجام شد. برای انجام این پژوهش، ۳۲ سر موش ماده نژاد ویستار با میانگین وزنی 20 ± 20 گرم از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شد. حیوانات در اتاق مخصوص با درجه حرارت 23 ± 2 سانتیگراد و در شرایط روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. پس از یک هفته انتقال به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید، هر دو موش ماده با یک موش نر جهت جفت‌گیری در یک قفس قرار داده شدند و پس از ۲۴ ساعت با بررسی توده واژینال، روز اول بارداری موش‌ها مشخص گردید. سپس موش‌های باردار به چهار گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل که به‌طور طبیعی دوران بارداری خود را طی کردند؛
۲- گروه تمرین که از روز اول بارداری تا روز زایمان ۵ روز در هفته به تمرین شنا پرداختند؛
۳- گروه کادمیوم که از روز اول بارداری تا روز زایمان کادمیوم کلراید را به‌صورت محلول در آب آشامیدنی (به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در لیتر) دریافت کردند؛
۴- گروه تمرین - کادمیوم که همزمان با اجرای برنامه تمرینی در معرض مسمومیت با کادمیوم قرار گرفتند.

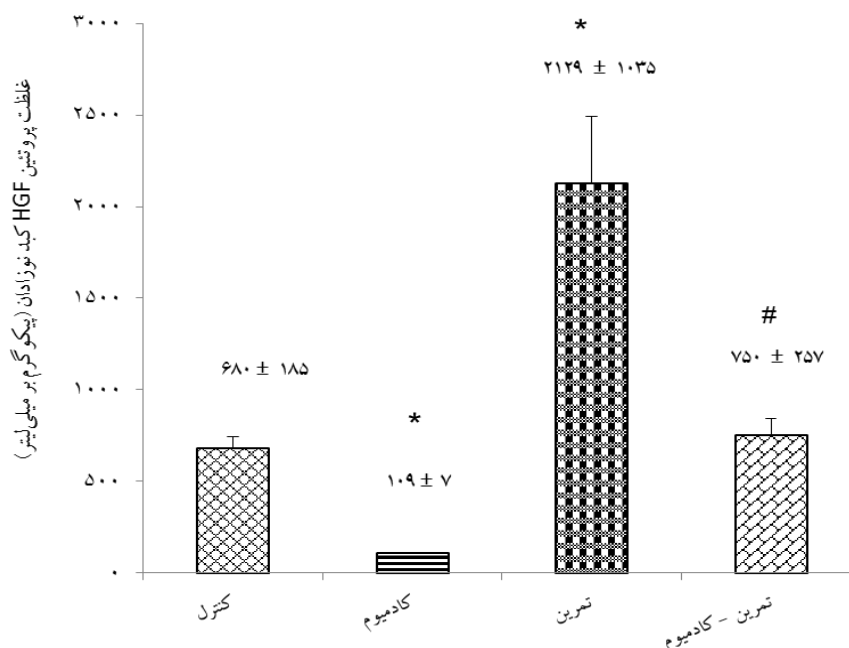
در گروه تمرین، موش‌های سفید آزمایشگاهی باردار یک‌بار در روز و ۵ روز در هفته در استخر ویژه‌ای به ابعاد $50 \times 50 \times 100$ سانتی‌متر که توسط میردار و همکاران (سال ۲۰۱۲) در دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران ساخته شده بود به شنا پرداختند. این برنامه صبح‌ها از ساعت ۸ اجرا می‌شد. برنامه اصلی تمرین شنا پس از بارداری با ۳۰ دقیقه آغاز گردید که این مدت با افزایش ۵ دقیقه به‌طور 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 می‌گرفت که در هفته سازگاری با تمرین ثابت و در هفته‌های تمرین در طی دوران بارداری با ثابت‌ماندن زمان ۶۰ دقیقه، سرعت و قدرت جریان آب از ۷ به ۱۵ لیتر در دقیقه افزایش یافت (۲۱).

کادمیوم در طول دوره بارداری به‌صورت کادمیوم کلراید محلول در آب به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در لیتر، از طریق آب آشامیدنی در اختیار موش‌ها قرار گرفت (۲۲). ظروف آب حاوی کادمیوم به‌طور روزانه کنترل و همواره پر می‌شد، به‌طوری‌که موش‌ها در تمام مدت قادر به مصرف آب به مقدار دلخواه بودند. نمونه‌گیری بافتی از کبد نوزادان ۲ روز پس از تولد انجام شد. بدین منظور حیوانات با تزریق مخلوط کتامین (۸۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و سپس با قیچی سر آنها جدا و بافت کبد خارج گردید (۲۳). نمونه‌های بافت کبد پس از اندازه‌گیری وزن، در میکروتیوپ قرار گرفته و به‌وسیله مایع نیتروژن فریز شده و در یخچال در دمای -80 درجه سانتیگراد قرار گرفتند. سطوح HGF با استفاده از کیت ویژه (ساخت کشور چین) به روش Elisa تعیین گردید. تمامی مراحل اجرای پژوهش مطابق با دستورالعمل مؤسسه سلامت و تغذیه در مورد مراقبت، استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران انجام شد.

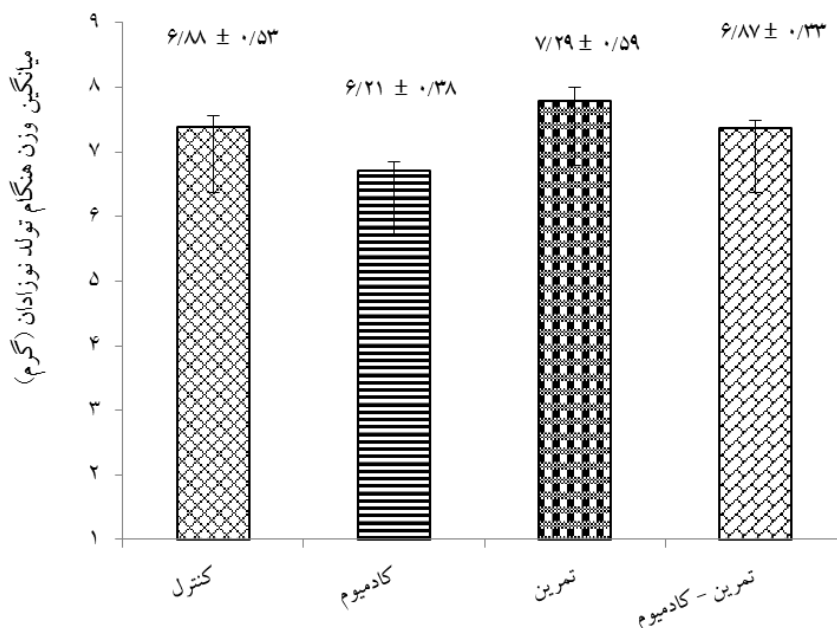
داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ تحلیل شدند. به‌منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌های تجربی و کنترل، از آزمون نرمالیتی کولموگرواف- اسمیرنوف و آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و جهت بررسی تفاوت بین گروهی، از آزمون تعقیبی LSD در سطح خطای $\alpha < 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه با روش مداخله‌ای تمرین شنا (به تنهایی)، سطوح HGF کبد به میزان ۳۱۳٪ افزایش یافت و تفاوت میانگین گروه کنترل و کادمیوم به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p=0.044$). همچنین برنامه تمرین شنای استقامتی (به تنهایی) منجر به افزایش معنی‌دار سطوح HGF کبد نوزاد شد ($p=0.001$). تفاوت میانگین مقادیر سطوح HGF گروه تجربی تمرین شنای استقامتی - کادمیوم و کنترل به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=0.797$), اما مقایسه تفاوت میانگین مقادیر سطوح HGF گروه تمرین شنای استقامتی - کادمیوم با گروه کادمیوم، معنی‌دار بود ($p=0.025$) (نمودار شماره ۱). میانگین وزن هنگام تولد نوزادان در گروه‌ها، اختلاف معنی‌دار آماری نداشت (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱: غلظت پروتئین HGF کبد نوزادان (پیکوگرم بر میلی لیتر) در گروه‌های مختلف پژوهش
 علامت * نشانه معنی‌داری نسبت به گروه کنترل ($p \leq 0/05$) و # نشانه معنی‌داری نسبت به کادمیوم ($p = 0/05$) می‌باشد.
 نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد شده از میانگین (SEM) ارائه شده است.



نمودار شماره ۲: تغییرات وزن هنگام تولد نوزادان گروه‌های مختلف (گرم).
 نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد شده از میانگین (SEM) ارائه شده است.

بحث

در پژوهش حاضر یافته اصلی، عدم تغییر معنی‌دار سطوح HGF کبد نوزادان موش‌های باردار در معرض مسمومیت با کادمیوم با مداخله تمرینی در مقایسه با گروه کنترل را نشان داد. این درحالی است که مسمومیت با کادمیوم (به تنهایی) همراه با کاهش معنی‌دار سطوح HGF مؤید این مطلب است که انجام تمرین شنای استقامتی در جلوگیری از اثرات مسمومیت‌زایی ناشی از کادمیوم می‌تواند مؤثر باشد. طبق تحقیقات انجام‌شده، این نخستین پژوهشی است که اثر یک دوره برنامه تمرین شنای استقامتی بر تغییرات سطوح HGF کبد نوزادان موش‌های باردار در معرض مسمومیت با کادمیوم را مورد بررسی قرار داده است. در پژوهشی مشابه، میردار و همکاران (سال ۲۰۱۳) با بررسی اثرات تمرین شنای استقامتی بر ریه نوزادان مادرانی که در دوران بارداری در معرض مسمومیت با کادمیوم قرار داشتند گزارش کردند تمرین شنای استقامتی با تحت تأثیر قرار دادن سطوح فاکتور القایی هایپوکسی ریه نوزادان می‌تواند با سمیت کادمیوم مصرفی در دوران بارداری مقابله کند (۱۸). از آنجایی که در تحقیقات گوناگون نشان داده‌اند کادمیوم با مهار فعالیت آنزیم‌ها و مولکول‌های ضد اکسایشی موجب اختلال در عملکرد دستگاه دفاعی آنتی‌اکسیدانتی و ایجاد استرس اکسایشی می‌شود (۲۴) و استرس اکسایشی نیز موجب افزایش فعالیت HGF می‌گردد (۲۵)، لذا انتظار می‌رفت مصرف کادمیوم باعث افزایش سطوح این پروتئین شود، اما این پیش‌فرض با داده‌های به دست آمده در پژوهش حاضر مغایرت داشت.

کادمیوم در غلظت‌های پایین (۱ میکرومول) در سلول‌های کبدی موش‌های صحرایی بالغ، موجب مهار زودگذر متیل ترانسفراز DNA- (سیتوزین-۵) شده و با تغییر شکل متوالی سلول‌ها، تکثیر زیاد و قدرت تهاجم بالا؛ متیلاسیون DNA را کاهش می‌دهد (۲۶). متیلاسیون DNA یک ابزار سلولی برای سرکوبی ژن‌های بزرگ مقیاس است و هایپومتیلاسیون DNA با بیان فزاینده ژن‌های مهم درگیر در سرطان‌زایی ارتباط دارد (۲۶). شواهد نشان می‌دهند متاستاز (Metastasis) سلول‌های توموری دقیقاً با محیط کوچک اطراف جراحات‌های اولیه تومور در ارتباط بوده که در آن فاکتورهای رشد و سایتوکین‌هایی مانند HGF، رشد بدخیم، تهاجم

و انتشار تومور اولیه را پشتیبانی می‌کنند. از طرفی، HGF در انواع سیستم کشت سلولی موجب دگرگونی می‌شود و به‌عنوان یک نشانه برای پیش‌بینی سرطان سلول‌های کبدی پیشنهاد شده است (۲۶). اما در پژوهش حاضر با توجه به کاهش معنی‌دار سطوح HGF کبدی نوزادان، کادمیوم در کبد نوزادان باعث ایجاد تومور و سرطان نشد (۲۷)، که احتمالاً این امر ناشی از مصرف کادمیوم به‌صورت محلول در آب آشامیدنی (نه به‌صورت تزریق) (۷) از یک سو و قرارگرفتن در معرض مسمومیت ناشی از کادمیوم در سرتاسر دوره بارداری (به جای مصرف حاد آن) بوده است. در موش‌های صحرایی، قرارگرفتن در معرض کادمیوم حاد و مزمن منجر به تجمع کادمیوم در لوزالمعده و متعاقباً کاهش سطوح انسولین سرم و حتی سرکوب فعالیت ترشحی سلول‌های β لوزالمعده می‌شود که این موضوع اثر مسمومیت‌زایی کادمیوم بر لوزالمعده را تأیید می‌کند (۲۸، ۲۹)، در نتیجه، قرارگیری در معرض کادمیوم می‌تواند با هایپرگلیسمی نیز همراه باشد. Morishita و همکاران (سال ۱۹۹۷) در بررسی نقش HGF در آسیب اندوتلیال در بیماران دیابتی عنوان کردند غلظت بالای Glucose-D باعث مرگ سلول اندوتلیال می‌شود و تولید HGF در حضور غلظت بالای Glucose-D به‌دلیل مرگ سلول‌های اندوتلیال کاهش می‌یابد. به‌علاوه، ترشح فاکتور رشد تومور بتا - یک (TGF- β 1-Tumor Growth Factor- β 1) به‌عنوان یکی از مهارکننده‌های HGF در سلول‌های اندوتلیال، در اثر غلظت بالای Glucose-D تحریک شده و در نتیجه تولید HGF را مهار می‌کند (۳۰). در همین راستا، Matsumoto و همکاران (سال ۱۹۹۲) نشان دادند با اضافه‌کردن ۱۰ نانوگرم بر میلی‌گرم TGF- β 1 و دگزامتازون به محیط کشت سلول‌های MRC-5، فیبروبلاست‌های ریه جنین انسان و سلول‌های لوکمی پرومیلوسیتیک (Promyelocytic Leukemic Cells)؛ مقدار HGF ترشح‌شده به درون محیط کشت، ۴۰-۳۰٪ مهار می‌شود (۳۱). بر همین اساس، احتمال می‌رود در تحقیق حاضر نیز کادمیوم با افزایش سرکوب‌کننده‌های HGF؛ یعنی گلوکوکورتیکوئیدها (۳۱) و TGF- β 1 (۳۰)، موجب تنظیم کاهش معنی‌دار سطوح HGF کبد نوزادان در مقایسه با گروه کنترل شده باشد. همچنین در مطالعه حاضر، ۳ هفته تمرین استقامتی شنای زیربیشینه در مادران، موجب

افزایش معنی‌دار سطوح HGF کبد نوزادان آنها شد که با نتایج به‌دست‌آمده Morici و همکاران (سال ۲۰۰۵) و O'Reilly و همکاران (سال ۲۰۰۸) همخوانی و با نتایج Palange و همکاران (سال ۲۰۰۶) در تضاد بود (۱۵، ۱۷، ۳۲).

نتایج به دست آمده در این پژوهش، نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار سطوح HGF کبدی گروه شنا (۲۱۲۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) در مقایسه با گروه کنترل (۶۸۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) می‌باشد. تحقیقات، نقش HGF را به‌طور جدی در رشد کبد جنین نشان داده‌اند، همچنین بیان HGF و گیرنده‌اش را در کبد نسبت به دیگر بافت‌ها، بالا گزارش کرده‌اند. از طرفی، HGF در رشد سلول‌های خون‌ساز کبد حضور داشته که ممکن است HGF را نه تنها در تشکیل کبد؛ بلکه در خون‌سازی نیز درگیر کند (۱۳). در تحقیق حاضر به‌منظور بررسی تأثیر تمرین شنای استقامتی بر سطوح HGF کبد نوزادان موش‌های صحرایی و جهت رعایت اصل اضافه بار تمرینی به‌منظور ایجاد سازگاری با شرایط تمرین، از برنامه تمرینی زیربیشینه و پیش‌رونده استفاده شد. براساس نتایج پژوهشگران، سطوح HGF بعد از فعالیت استقامتی افزایش می‌یابد و به‌نظر می‌رسد نوع فعالیت و سطح آمادگی ورزشکاران باعث ترشح و تعدیل فاکتورهای رشدی و سایتوکاین‌ها می‌شود. Morici و همکاران (سال ۲۰۰۵) در بررسی فعالیت ورزشی فوق‌بیشینه پاروژنی بر نمونه‌های خون‌ساز، مشاهده کردند فعالیت ورزشی، فاکتورهای رشدی؛ یعنی HGF و فاکتور رشد اندوتلیال عروق (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) را اندکی پس از فعالیت افزایش می‌دهد (۱۵).

در همین راستا، گزارش شده است HGF به‌عنوان یک عامل آنژیوژنزی قوی اثرات خود را به‌طور مستقیم به‌وسیله عمل بر کمپلکس‌های چسبندگی سلول و فرآیند مورفوژنیک و به‌طور غیرمستقیم، به‌وسیله تولید و ترشح فاکتورهای آنژیوژنزی از قبیل (Interleulin-8)، VEGF و کاهش ترومبوزپاندین - ۱ (Thrombospondin-1) اعمال می‌کند. همچنین HGF قادر به تحریک بیان فاکتورهای آنژیوژنیک در سلول‌های اندوتلیال شامل MMP1، خود HGF و گیرنده HGF به‌وسیله القای Ets-1 می‌باشد (۳۳).

نتایج به دست آمده در این پژوهش، نشان‌دهنده عدم تغییر معنی‌دار وزن تولد نوزادان گروه تمرین - کادمیوم ($6/87 \pm 0/33$ گرم) در مقایسه با گروه کنترل ($6/88 \pm 0/53$ گرم) بود. براساس نتایج Ronco و همکاران (سال ۲۰۰۹)، قرارگرفتن در معرض کادمیوم در طی بارداری موجب کاهش معنی‌دار وزن تولد جنین و افزایش گلوکوکورتیکوئیدها (۳۴)، به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های منفی بیان ژن HGF (۳۱) در مادر و جنین می‌شود (۳۴). به‌علاوه طبق نتایج، قرارگرفتن در معرض کادمیوم، از جذب و انتقال مس، سدیم و پتاسیم، روی و آهن از جفت به جنین جلوگیری می‌کند که احتمالاً با کاهش غلظت عناصر ریز و درشت در بافت کلیه و کبد می‌تواند بر متابولیسم و رشد جنین نیز تأثیرگذار باشد (۸)، اما شکل فعال HGF یک محرک قوی سنتز DNA و تحرک سلول است و به‌عنوان یک عامل رشدی، روند پیشرفت چرخه سلولی از G0 به مرحله G1 را تحریک می‌کند (۳۵). پژوهشگران نقش HGF را به‌طور جدی در رشد کبد جنین نشان داده‌اند و بیان HGF و گیرنده‌اش را در کبد در مقایسه با دیگر بافت‌ها، بالا گزارش کرده‌اند. به‌علاوه، HGF در رشد سلول‌های خون‌ساز کبد حضور دارد که ممکن است HGF را نه تنها در تشکیل کبد؛ بلکه در خون‌سازی نیز درگیر کند (۱۳). بنابراین، در تحقیق حاضر انجام تمرینات ورزشی شنا توسط مادران توانست با افزایش سطوح HGF بافت کبد (به‌عنوان نشانه افزایش رشد کبد در طی نوزادی)، به‌وسیله افزایش خون‌سازی، بهبود جریان خون جنین و جفت (به‌عنوان یک میانجی تغذیه‌ای و ایمونولوژیک بین مادر و جنین) (۳۶)، همچنین بهبود جذب و انتقال عناصر ریز و درشت کبد؛ بر متابولیسم و رشد جنین اثر گذاشته و کاهش وزن تولد ناشی از مسمومیت با کادمیوم را نیز تعدیل کند.

نتیجه‌گیری

طبق یافته‌های مطالعه حاضر، می‌توان چنین نتیجه گرفت احتمالاً تمرینات منظم شنای استقامتی در تعدیل کاهش سطوح HGF ناشی از مسمومیت با کادمیوم کبد نوزادان مؤثر خواهد بود.

References:

1. Bruscalupi G, Massimi M, Devirgiliis LC, Leoni S. Multiple parameters are involved in the effects of cadmium on prenatal hepatocytes. *Toxicol In Vitro* 2009;23(7):1311-8.
2. Douglas M, Templeton YL. Multiple roles of cadmium in cell death and survival. *Chemico-Biol Interact* 2010;188:267-75.
3. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res* 2003;533(1-2):107-20.
4. Arnold SM, Zarnke RL, Lynn TV, Chimonas MA, Frank A. Public health evaluation of cadmium concentrations in liver and kidney of moose (*Alces alces*) from four areas of Alaska. *Sci Total Environ* 2006;357:103-11.
5. Sandhu N, McGeer JC, Vijayan MM. Exposure to environmental levels of waterborne cadmium impacts corticosteroidogenic and metabolic capacities, and compromises secondary stressor performance in rainbow trout. *Aquat Toxicol* 2014;146:20-7.
6. Boodaqui H, Yonesian M, Mahvi AH, Mohammadi MA, Dehghani MH, Nazmara Sh. cadmium, lead and arsenic concentration in soil and underground water and its relationship with chemical fertilizer in paddy soil. *J Mazand Univ Med Sci* 2012;21(1):20-8. [Full Text in Persian]
7. Hazelhoff Roelfzema W, Roelofsen AM, Leene W, Peereboom-Stegeman HJ. Effects of cadmium exposure during pregnancy on cadmium and zinc concentrations in neonatal liver and consequences for the offspring. *Arch Toxicol* 1989;63(1):38-42.
8. Kuriwaki J, Nishijo M, Honda R, Tawara K, Nakagawa H, Hori E, et al. Effects of cadmium exposure during pregnancy on trace elements in fetal rat liver and kidney. *Toxicol Lett* 2005;156(3):369-76.
9. Duncan SA. Mechanisms controlling early development of the liver. *Mech Dev* 2003;120(1):19-33.
10. Aoi W, Ichiishi E, Sakamoto N, Tsujimoto A, Tokuda H, Yoshikawa T. Effect of exercise on hepatic gene expression in rats: A microarray analysis. *Life Sci* 2004;75(26):3117-28.
11. Khai NC, Takahashi T, Ushikoshi H, Nagano S, Yuge K, Esaki M, et al. In vivo hepatic HB-EGF gene transduction inhibits Fas-induced liver injury and induces liver regeneration in mice: A comparative study to HGF. *J Hepatol* 2006;44(6):1046-54.
12. Valdés-Arzate A, Luna A, Bucio L, Licon C, Clemens DL, Souza V, et al. Hepatocyte growth factor protects hepatocytes against oxidative injury induced by ethanol metabolism. *Free Radic Biol Med* 2009;47(4):424-30.
13. Zarnegar R, Michalopoulos GK. The many faces of hepatocyte growth factor: From hepatopoiesis to hematopoiesis. *J Cell Biol* 1995;129(5):1177-80.
14. Yagi Y, Sotani T, Nagao T, Horio T, Yamamoto I, Gohda E. Induction by staurosporine of hepatocyte growth factor production in human skin fibroblasts independent of protein kinase inhibition. *Biochem Pharmacol* 2003; 66(9):1797-808.
15. Morici G, Zangla D, Santoro A, Pelosi E, Petrucci E, Gioia M, et al. Supramaximal exercise mobilizes hematopoietic progenitors and reticulocytes in athletes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289(5):R1496-503.
16. Yasuda S, Goto Y, Takaki H, Asaumi Y, Baba T, Miyazaki S, et al. Exercise-induced hepatocyte growth factor production in patients after acute myocardial infarction: Its relationship to exercise capacity and brain natriuretic peptide levels. *Circ J* 2004;68(4):304-7.
17. O'Reilly C, McKay B, Phillips S, Tarnopolsky M, Parise G. Hepatocyte growth factor (HGF) and the satellite cell response following muscle lengthening contractions in humans. *Muscle Nerve* 2008;38(5):1434-42.

18. Mirdar Sh, Arab A, Hedayati M, Hajizadeh A. Evaluation of the effect of a swimming training program on levels of lung hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) in pups of mother rats exposed to cadmium. *Qom Univ Med Sci J* 2013;7(3):11-20. [Full Text in Persian]
19. Milnerowicz H, Nowak P, Wielogorska D, Wochynski Z, Sobiech KA. Effects of moderate physical exercise on blood and urine concentrations of cadium and metallothionein in runners. *Biol Sport* 2004;21(1):81-92.
20. Mohammadi M, Ghaznavi R, Keyhanmanesh R, Sadeghipour HR, Naderi R, et al. Voluntary exercise prevents lead-induced elevation of oxidative stress and inflammation markers in male rat blood. *Sci World J* 2013;2013:1-5.
21. Mirdar Sh, Arab A, Hedayati M, Hajizade A. The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1 α levels of neonatal lung. *Tehran Uni Med J* 2012;69(12):754-60. [Full Text in Persian]
22. Barański B, Stetkiewicz I, Trzcinka-Ochocka M, Sitarek K, Szymczak W. Teratogenicity, fetal toxicity and tissue concentration of cadmium administered to female rats during organogenesis. *J Appl Toxicol* 1982;2(5):255-9.
23. Van Pelt L. Ketamine and xylazine for surgical anesthesia in rats. *J Am Vet Med Assoc* 1977;171(9):842-4.
24. Limón-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res* 2009;674(1-2):137-47.
25. Kitta K, Day RM, Ikeda T, Suzuki YJ. Hepatocyte growth factor protects cardiac myocytes against oxidative stress-induced apoptosis. *Free Radical Biol Med* 2001;31(7):902-10.
26. Waisberg M, Joseph P, Hale B, Beyersmann D. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology* 2003;192(2-3):95-117.
27. Wu WS. The signaling mechanism of ROS in tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25(4):695-705.
28. Merali Z, Singhal RL. Diabetogenic effects of chronic oral cadmium administration to neonatal rats. *Br J Pharmacol* 1980;69(1):151-7.
29. Hectors TL, Vanparys C, Van der Ven K, Martens GA, Jorens PG, Van Gaal LF, et al. Environmental pollutants and type 2 diabetes: A review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia* 2011;54(6):1273-90.
30. Morishita R, Nakamura S, Nakamura Y, Aoki M, Moriguchi A, Kida I, et al. Potential role of an endothelium-specific growth factor, hepatocyte growth factor, on endothelial damage in diabetes. *Diabetes* 1997;46(1):138-42.
31. Matsumoto K, Tajima H, Okazaki H, Nakamura T. Negative regulation of hepatocyte growth factor gene expression in human lung fibroblasts and leukemic cells by transforming growth factor-beta 1 and glucocorticoids. *J Biol Chem* 1992;267(35):24917-20.
32. Palange P, Testa U, Huertas A, Calabro L, Antonucci R, Petrucci E, et al. Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD. *Eur Respir J* 2006;27(3):529-41.
33. Jiang WG, Martin TA, Parr C, Davies G, Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor, its receptor, and their potential value in cancer therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53(1):35-69.
34. Ronco AM, Urrutia M, Montenegro M, Llanos M. Cadmium exposure during pregnancy reduces birth weight and increases maternal and foetal glucocorticoids. *Toxicol Let* 2009;188(3):186-91.
35. Tsai CC, Wu JP, Lin YM, Yeh YL, Ho TJ, Kuo CH, et al. The effect of *Elephantopus scaber* L. on liver regeneration after partial hepatectomy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:1-11.
36. Prater MR, Laudermilch CL, Liang C, Holladay SD. Placental oxidative stress alters expression of murine osteogenic genes and impairs fetal skeletal formation. *Placenta* 2008;29(9):802-8.