


تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی و مکمل کورکومین بر میزان HIF-1 α

ریه موش‌های صحرائی در معرض استات سرب

ابوالقاسم گرگی ^۱، شادمهر میردار^۲، سعید نظری^۳، مهدی هدایتی^۴

۱- کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه مازندران

۲- دانشیار دانشگاه مازندران

۳- کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه شهید بهشتی


۴- دانشیار بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۱/۳/۲۳

تاریخ دریافت مقاله: ۹۰/۱۰/۲۷

چکیده

فاکتور القایی ناشی از هیپوکسی (HIF-1 α) به عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی کلیدی پاسخ‌های مولکولی به هیپوکسی، میانجی دامن‌دهی وسیعی از مکانیسم‌های سلولی و فیزیولوژیکی لازم برای سازگاری با کاهش اکسیژن محسوب می‌شود. پژوهش حاضر قصد دارد با توجه به اثرات متقابل متغیر محیطی آلاینده‌ای چون سرب و برخورداری از نقش آنتی‌اکسیدانی کورکومین، از سوی دیگر در کنار تمرینات منظم ورزشی استقامتی، تغییرات مذکور را به صورت تعاملی بر میزان تغییرات شاخصی چون HIF-1 α ریه مورد مطالعه قرار دهد. برای این منظور ۶۰ سر موش صحرائی ویستارتر ۵۰ روزها مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شدند که به طور تصادفی در گروه‌های کنترل و حلال گروه‌های تمرینی (تمرین+ سرب و تمرین+ مکمل+سرب) و گروه‌های بدون تمرین (کورکومین+ سرب و گروه سرب) تقسیم شدند. برنامه‌ی تمرینی برای گروه‌های تمرینی دویدن روی نوارگردان بدون شیب به صورت پیش‌رونده بین ۶۴-۲۵ دقیقه و با سرعت بین ۲۲-۱۵ متر در دقیقه به مدت ۸ هفته اجرا شد. پس از ۸ هفته تمرین، و ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین موش‌ها کشته شدند و بافت‌های مورد نظر جمع‌آوری شدند. اندازه‌گیری HIF-1 α با استفاده از کیت و به روش ELISA استفاده شد. به منظور تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهش از آزمون کالموگراف اسمیرنف، آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون LSD در سطح $P < 0.05$ استفاده شد. نتایج پژوهش نشان داد تزریق درون صفاقی سرب باعث افزایش مقادیر سرب در گروه سرب شد. بین سطوح HIF-1 α ریه گروه کنترل در مقایسه با گروه‌های سرب و تمرین، مکمل، سرب و گروه حلال در مقایسه با گروه تمرین، مکمل، سرب و بین گروه‌های سرب در مقایسه با تمرین و سرب و گروه تمرین، مکمل، سرب و بین گروه‌های سرب در مقایسه با تمرین و سرب کاهش معنی‌داری مشاهده شد. نتایج حاصل از پژوهش نشان داد که استفاده از تمرینات منظم استقامتی، می‌تواند اثرات ناشی از استات سرب را مهار کند و تمرین منظم ورزشی استقامتی به عنوان یک راهکار مفید و موثر در برابر اثرات و آلودگی ناشی از سرب می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. همچنین با توجه به تحقیقات انجام گرفته، حضور کورکومین در بین تمرین و سرب، انتظار می‌رفت که موجب کاهش و مهار HIF-1 α شود اما چنین چیزی مشاهده نشد. در واقع ترکیب تمرین، کورکومین، سرب موجب افزایش HIF-1 α شده است که شاید ناشی از دوز آن باشد.

واژه‌های کلیدی: HIF-1 α ، تمرین استقامتی، مکمل کورکومین، سرب نویسنده مسئول: ابوالقاسم گرگی

بابلسر، دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی. تلفن: ۰۹۳۵۸۸۵۷۳۳۹

E-Mail: ghasemgorji@ymail.com

The effect of endurance training and curcumin supplement on lung HIF- $\alpha 1$ levels in rat exposed to lead acetate

Abstract

Background and purpose: Hypoxia inducible factor-1 α (HIF- $\alpha 1$) as a key regulator of molecular responses to hypoxia is regarded as a mediator for a large scope of cellular and physiological mechanisms necessary for compatibility with decrease of oxygen. The aim of present research was to study the effect of endurance training, curcumin supplement and lead on the lung HIF- $\alpha 1$ levels. **Methods:** Sixty 50-day-old male wistar rat are divided to two control groups, two exercise groups (exercise + lead and exercise + lead + supplement) and two groups without exercise (curcumin + lead and lead). The exercise includes running with speed of 15 to 22 meter per minute on the animal treadmill without slope for 25 to 64 minutes for eight weeks. After the eight weeks of exercise and seventy-two hours after the last exercise the rat are killed and the intended tissues are used for measuring HIF- $\alpha 1$ using kit and ELISA method. Kolmogorov Smirnov test and LSD test in the level $P < 0.05$ are used to analyze the findings of the research. **Results:** The results of the research indicate intra peritoneum injection of lead increase the amount of lead in the lead group. A significant increase in the level of HIF- $\alpha 1$ in lung is seen in the control group in contrast to lead group and exercise + lead + supplement group and in vehicle group in contrast to exercise + lead + supplement group and in lead + supplement group in contrast to exercise + lead + supplement group. A significant decrease in the level of HIF- $\alpha 1$ in lung is seen in lead group in contrast to exercise + lead group and in exercise + lead + supplement group in contrast to exercise + lead group. The results of the research indicate intra-peritoneum injection of lead increase the amount of lead in the lead group. A significant decrease in the level of HIF- $\alpha 1$ in liver is seen only in lead group in contrast to exercise + lead + supplement group and lead group. **Conclusion:** The results of this research indicate regular endurance exercise can counteract the effects of stat lead and it can be regarded as a useful solution for pollution caused by lead. Also according to previous research the presence curcumin in of the train and lead, are expected to reduce and inhibit HIF- $\alpha 1$ but there was no such thing, in lung tissue combined exercise, curcumin, lead, HIF- $\alpha 1$ is increased because it can be attributed to the dose.

Key words: HIF-1 α , endurance exercise, curcumin, lead

مقدمه

۰/۰۵ میلی‌گرم در لیتر تعیین شده است (۳). مسمومیت با سرب به دو شکل حاد و مزمن مشاهده می‌شود و شدت وقوع آن به عوامل مختلفی بستگی دارد که از جمله مهمترین آنها می‌توان به میزان سرب وارد شده به بدن، میزان حلالیت ترکیبات مختلف سرب در بدن، سن، جنس، نژاد و فصل اشاره کرد. مهمترین راه ورود سرب به بدن از طریق دستگاه گوارش است. سرب از طریق استنشاق هوای آلوده نیز می‌تواند وارد بدن شود. پس از آنکه سرب جذب و وارد خون شد، بیش از ۹۰ درصد آن با گلبول‌های قرمز همراه می‌شود (۲،۳). همچنین سرب آزاد موجود در پلاسما در بافت‌های نرم بدن توزیع شده، سپس از بافت‌های نرم به طرف استخوان‌ها می‌رود، به‌طوری‌که در نهایت بیشترین تجمع را در بافت‌های استخوانی خواهد داشت.

سرب موجود در استخوان از لحاظ بیولوژیکی غیرفعال است، اما در وضعیت‌هایی که برداشت فیزیولوژیکی مواد معدنی از استخوان صورت می‌گیرد، (مانند اسیدوز، پرکاری تیروئید، آبستنی، هیپوکلسیمی) ممکن است دوباره فعال شده و سبب بروز مسمومیت شود (۶،۳،۲). راه اصلی جذب فلز سنگین سرب دستگاه گوارش و تنفسی است.

عناصر موجود در محیط اطراف انسان بر سلامت او اثرات متفاوتی دارند. یکی از عناصری که حتی به مقدار کم نیز اثرات سوء زیادی بر روی سلامتی انسان‌ها دارد سرب می‌باشد که هیچ نقش مفیدی در بدن انسان ندارد، و وجود هر مقدار از آن در بدن به عنوان یک عامل خطر ساز محسوب می‌شود (۱). منابع طبیعی سرب تنها مقدار اندکی از سرب موجود در هوا، غذا، آب و گرد و غبار را به خود اختصاص می‌دهند و سرب عمدتاً از سوختن سوخت‌های فسیلی در اتومبیل‌ها و صنایع ایجاد می‌شود. سرب به عنوان یکی از فراوانترین آلاینده‌ها، عنصری ناهمگون در برابر بافت‌های بدن است که برخلاف سایر عناصر حیاتی مانند روی و سلیوم برای بافت‌های بدن سم محسوب می‌شود که در صورت افزایش میزان آن در خون موجب بیماری‌های مختلف کبدی، کلیوی، قلبی عروقی، تنفسی، عفونی، عصبی و سرطان می‌شود (۳،۲). مقادیر بیش از ۰/۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در خون، باعث اثرات سمی زنجیروار دستگاه‌های مختلف در حیوانات و انسان می‌شود (۲). حد ماکزیمم غلظت سرب در آب توسط سازمان‌های مربوطه به مقدار

رادیكال‌های آزاد آسيب بيشتري ببينند (۲۶،۲۸). فاکتور القايي هيپوکسی^۱ (HIF-1 α) به عنوان یک تنظيم‌کننده‌ی کلیدی پاسخ‌های مولکولی به هيپوکسی، ميانجی دامنه‌ی وسيعی از مکانيسم‌های سلولی و فيزيولوژیکی لازم برای سازگاری با کاهش اکسيژن محسوب می‌شود (۵). HIF-1 α در سال ۱۹۹۲ توسط سمنزا^۲ و وانگ^۳ و در پی پژوهشی در زمينه سازوکارهای مولکولی ایجاد شده در شرایط هيپوکسی و چگونگی پاسخ هورمون اريتروپويتين به هيپوکسی کشف شد. رونویسی کمپلکس HIF-1 α به عنوان یک تنظيم‌کننده‌ی کلیدی پاسخ‌های مولکولی به هيپوکسی، میانجی دامنه‌ی وسيعی از مکانيسم‌های سلولی و فيزيولوژیکی ضروری برای سازگاری با کاهش اکسيژن می‌باشد (۶). رونویسی HIF-1 α یکی از اصلی‌ترین سازوکارهای حفظ هموستاز اکسيژن هنگام مواجهه بافت‌ها در معرض هيپوکسی است (۲۲). هيپوکسی با تحریک استرس اکسایشی، موجب افزایش تولید ROS و در نتیجه بیان و تسهيل تثبيت HIF-1 α می‌شود (۷،۶). تغيير در میزان اکسيژن در دسترس بافت‌های بدن نیازمند یک سری تغییرات فيزيولوژیکی می‌باشد تا اکسيژن‌رسانی مناسب به بافت‌ها و سلول‌ها فراهم کند و هموستاز اکسيژن را نیز حفظ کند. قلب، ریه‌ها و دستگاه عروق خونی سيستم‌های تنظيم‌کننده‌ی هستند که توزيع دقيق مقدار اکسيژن را در سراسر ارگانيسم پستانداران بر عهده دارند. تحریکات مکرر و متناوب ناشی از کاهش اکسيژن، موجب ایجاد تغییرات و سازگاری‌هایی در پاسخ‌های تهويه‌ای و قلبی-تنفسی در بدن می‌شود. برای ایجاد این سازگاری‌ها در ریه، حضور HIF-1 α به عنوان یک تنظيم‌کننده‌ی پاسخ‌های هيپوکسی، لازم و ضروری است (۸). پاسخ‌های، با توجه به آثار اکسایشی زیان بار سرب از یک سو و نقش HIF-1 α به عنوان تنظيم‌کننده‌ی کلیدی پاسخ‌های مولکولی به هيپوکسی از سوی دیگر، راه‌های مختلفی برای خنثی سازی یا کم کردن این آثار زیان‌آور بررسی شده است. یکی از این راهکارها توجه به تغذیه و مواد غذایی به ویژه مواد ضد اکسایشی می‌باشد. از جمله این مواد غذایی زردچوبه و یا به طور دقيق تر، کورکومین است که یکی از مواد تشكيل دهنده آن را تشكيل می‌دهد.

¹ Hypoxia inducible factor 1 α

² Semenza

³ Wang

بزرگسالان در حدود ۱۵-۵٪ درصد و کودکان به دلیل اختلاف متابوليکی و فيزيولوژیکی ۳۰-۴۰٪ سرب خورده شده را جذب می‌کنند (۱۲). سرب و کلسیم از یک مکانيسم عبور در دستگاه گوارش استفاده می‌کنند. سرب بعد از جذب، ۹۹٪ آن به هموگلوبين اريتروسیت‌ها متصل می‌شود و باقيمانده آن به صورت آزاد در سرم وجود دارد. این فلز ابتدا در بافت‌های نرم مانند کبد و کلیه پخش شده سپس وارد استخوان، مو و دندان می‌شود. حدود ۹۵٪ سرب وارد شده به بدن در استخوان‌ها یافت می‌شود. از سوی دیگر سرب از طریق عرق نیز دفع می‌شود. همچنين قابلیت عبور از جفت را نیز دارا است. با این حال بخش اعظم آن از طریق ادرار دفع می‌شود (۳۰،۶). قرار گرفتن در معرض سرب به خصوص در سنين پايين اثرات زیان‌باری بر دستگاه‌های بدن، نظیر دستگاه عصبی، گوارشی، ایمنی، تناسلی، عضلانی-اسکلتی، تنفسی، کلیوی، خونی و قلبی-عروقی دارد (۱۲).

بررسی‌ها نشان می‌دهد اثرات سمی سرب ممکن است از طریق تولید رادیكال‌های آزاد و در نتیجه افزایش پراکسیداسيون لیپیدی و دیگر آسيب‌های ساختاری باعث اختلال در عملکرد دستگاه‌های مختلف بدن شود. مطالعات مختلف آثار نامطلوب استرس اکسایشی سرب بر بخش‌های گوناگون بدن انسان را مرود تایید قرار داده‌اند (۲). پژوهش‌ها نشان می‌دهند که سرب باعث تشكيل رادیكال‌های آزاد شده، تعادل اکسایش و ضد اکسایشی بدن را به هم زده و در نتیجه عملکرد دستگاه دفاعی ضد اکسایشی بدن را تغییر می‌دهد (۴). تمرینات منظم بدنی توانایی دستگاه‌های ضد اکسایشی بدن را افزایش داده و بدن را در مقابل خاصیت تخریب‌کنندگی رادیكال‌های آزاد که در اثر تمرینات ورزشی افزایش می‌یابند، محافظت می‌کند. این یافته موضوع مهمی است، زیرا نشان می‌دهد که چگونه بدن خود را با نیازهای ورزش سازگار می‌کند. این تغییرات به طور آهسته و به مرور زمان و به صورت موازی با دیگر سازگاری‌های ورزش رخ می‌دهد. از سوی دیگر فعالیت‌های ورزشی شدید و ناگهانی در افراد تمرین نکرده دستگاه دفاعی بدن را در برابر اثر تخریبی رادیكال‌های آزاد در هم می‌شکند. بنابراین افرادی که اغلب بی‌تحرک هستند، اما در پایان هفته خود را درگیر مسابقات بسیار شدید ورزشی می‌کنند ممکن است نسبت به افرادی که در شرایط مناسب بدنی قرار دارند، در مقابل

سازگاری‌های مختلف در اثر تمرینات استقامتی، فاکتورهای مختلف باید بصورت موضعی و سیستمی باهم فعالیت کنند. هیپوکسی موضعی ناشی از تمرینات استقامتی از ابتدایی‌ترین محرک‌ها برای ایجاد سازگاری‌هایی مثل افزایش چگالی مویرگی و ظرفیت اکسایشی می‌باشد. سازوکارهایی که نسبت به استرس‌های اکسیژنی حساس می‌باشند، در اثر تمرینات استقامتی می‌توانند نسبت به تغییرات ایجاد شده سازگار شوند. مثلاً فعالیت‌های میوکندریایی نسبت به فراهمی و در دسترس بودن اکسیژن بسیار حساس می‌باشند. در پستانداران HIF-1 α در بیشتر بافت‌ها مانند مغز، کبد، کلیه، ریه، قلب، پوست، رحم، طحال و عضله بیان می‌شود. مشخص شده است که بیان HIF-1 α در تارهای گلیکولیتیکی بیشتر از تارهای اکسیداتیو می‌باشد (۱۹،۲۱). هلن ویندسکیت در مقاله‌ای مروری دریافت که با انجام ورزش‌های استقامتی میزان بیان و فعالیت HIF-1 α در عضلات اسکلتی و بافت‌هایی نظیر ریه و کبد افزایش می‌یابد (۱۹). ویدمن و جانسون^۷ (۲۰۰۸) و مارتا سی^۸ و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که بیان HIF-1 α با انجام یک وهله تمرین استقامتی افزایش می‌یابد و بنابراین ممکن است به عنوان یک فاکتور مهم درگیر در پاسخ‌های سازگاری به تمرینات استقامتی به شمار رود (۲۰،۱۹). رمیمونیر^۹ و همکاران (۲۰۰۹) و استیون دی ماسون^{۱۰} و همکاران (۲۰۰۷) و لیلینگ چیو^{۱۱} و همکاران (۲۰۰۴) در تحقیقاتی مجزا به این نتیجه دست یافتند که در طی تمرینات استقامتی، عضلات اسکلتی فشار اکسیژنی شدید و مکرری را تجربه می‌کنند. اولین پاسخ به سازگاری با فشارهای هیپوکسی ایجاد شده در عضلات، رونویسی HIF-1 α می‌باشد که گلیکولیز و آنژیوژنز را در پاسخ به سطوح پایین اکسیژن بافت‌ها تنظیم می‌کند (۲۳،۲۲،۲۱).

کورکومین حدود ۳٪ از ترکیب زردچوبه را به خود اختصاص می‌دهد و اثرات ضد اکسایشی در مقابل رادیکال‌های آزاد دارد (۱۱،۱۰). کورکومین ماده زرد رنگ گیاه کورکومالونگا^۱ و دارای فعالیت‌های بیولوژیکی وسیعی است. یکی از این فعالیت‌ها، فعالیت ضد اکسایشی آن می‌باشد. استرس اکسایشی که در اثر عوامل مختلف ایجاد می‌شود، می‌تواند آسیب‌های سلولی و بافتی مختلفی را بوجود آورد. دستگاه دفاعی ضد اکسایشی بدن یکی از دستگاه‌های مهمی است که در جریان ایجاد استرس اکسایشی مختل می‌شود (۱۷). ترکیب فنولی کورکومین دارای اثرات دارویی گسترده‌ای از قبیل ضد عفونت (۱۲)، ضد اکسایشی و ضد رشد و پیشرفت تومورها و سلول‌های سرطانی، کاهش کلسترول خون، جلوگیری از ترومبوز و انفارکتوس قلبی و غیره است (۱۴،۱۳). برخی مطالعات اثرات ضد اکسایشی کورکومین موجود در زردچوبه را در غیر فعال ساختن رادیکال آزاد به اثبات رساندند (۱۶،۱۵). همچنین بررسی‌های مختلف نشان می‌دهند که کورکومین از تثبیت بیان ژنی HIF-1 α جلوگیری کرده و فعالیت آن را مهار می‌کند (۱۷).

پورن فورن چینتاننا^۲ (۲۰۰۸) در مطالعاتش به این نتیجه رسید که کورکومین با مهار چندین شاخص زیستی آنژیوژنز مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^۳ (VEGF) و سیکلوکسی ژناز^۴ (COX-2) از پیشرفت تومورها جلوگیری می‌کند. همچنین در پایان این تحقیق پیشنهاد شد که می‌توان از کورکومین به عنوان یک دارو برای توقف پیشرفت تومورها استفاده کرد (۱۳). مون کیونگ بای^۵ و همکاران (۲۰۰۶) و هیونسانگ چوی^۶ و همکاران (۲۰۰۶) در بررسی نقش کورکومین بر روی HIF-1 α به این نتیجه رسیدند که کورکومین مهار VEGF را از طریق توقف رونویسی فعالیت HIF-1 α انجام می‌دهد و تحت شرایط هیپوکسی، کورکومین تنظیم بیان ژنی HIF-1 α و VEGF را مختل می‌کند (۱۸،۱۷). ضمناً کورکومین به عنوان یک ماده ضد اکسایشی که در برابر استرس اکسایشی حاصل از سمیت استات سرب قرار می‌گیرد، سبب تعادل در ردوکس بدن و بافت‌ها ایجاد می‌شود. بنابراین استفاده بیش از اندازه این ماده می‌تواند یک دلیل موجه در ایجاد اختلال در اثرگذاری آن باشد (۱۸).

از سوی دیگر، فعالیت بدنی نیز در زمره عوامل اثرگذار بر روی میزان HIF-1 α به‌شمار می‌رود. برای ایجاد

¹ Curcuma longa

² Pornphromchintana

³ Vascular endothelial growth factor

⁴ Cyclooxygenase-2

⁵ Moon Kyoungbae

⁶ Hyungsungchoi

⁷ Weidman and Rs Johnson

⁸ Martha C

⁹ Remimounier

¹⁰ Steven D. Mason

¹¹ Li-ling Chiu

مختلف تقسیم‌بندی شدند (جدول ۱). سپس متغیرهای مستقل پژوهش شامل اجرای ۸ هفته تمرین بر روی نوارگردان بدون شیب و یا مکمل کورکومین و یا تزریق سرب روی گروه‌های تمرینی و مکمل اجرا شد، در حالی که گروه کنترل بدون دریافت هیچگونه متغیر مستقلی به مدت ۸ هفته در قفس نگهداری شد. به علاوه، با توجه به اینکه تزریق‌های متعدد و استرس احتمالی ناشی از قرار دادن سرنگ در زیر صفاق می‌تواند باعث ایجاد استرس در حیوان شود، لذا برای مجزا سازی اثر استرس ناشی از سرنگ و استرس ناشی از سرب از گروه مجزایی موسوم به حلال استفاده شد که در مدت ۸ هفته و هر هفته سه جلسه حلال کورکومین (اتیل اولئات) را به صورت زیر صفاقی دریافت می‌کردند. به علاوه، با توجه به اثرات احتمالی ورزش بر کاهش اثرات مضر سرب، از گروه مجزایی موسوم به گروه سرب نیز برای نشان دادن آثار سرب بر HIF-1 α استفاده شد. در این پژوهش، برای جلوگیری از اثر سن بر تغییرات شاخص‌های مورد نظر در پژوهش، تمام حیوانات در انتهای پژوهش با شرایط کاملاً مشابه کشته شدند.

تمام گروه‌ها در شرایط استراحتی (حداقل ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و یا ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق استنات سرب و یا شم) با تزریق ۳ واحد محلول کتامین و زایلازین کشته شدند. پس از جداسازی بافت‌های مربوطه، بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد و سپس در دمای -70°C درجه سانتیگراد ذخیره شد. در ذیل نحوه جمع‌آوری داده‌ها به تفصیل ارائه شده است.

نحوه تزریق سرب، کورکومین حلال کورکومین (اتیل اولئات)

پروتکل تزریق سرب، مکمل کورکومین و شم کورکومین (اتیل اولئات) هفته ای سه جلسه و به مدت ۸ هفته اجرا شد. برای تهیه محلول سرب ابتدا دو گرم از استنات سرب را با ترازوی با دقت $0.01/0$ وزن کرده و در یک ظرف مدرج قرار داده و سپس محلول را با آب مقطر به تدریج تا ۱۰۰ سی‌سی رقیق گردید. با توجه به نتایج پژوهش دانیل و همکاران که تاثیر دوز ۲۰ میلی‌گرم را در ایجاد استرس نشان دادند (۲۴)، لذا در این پژوهش نیز ۲۰ میلی‌گرم محلول استنات سرب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر صفاقی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته به تمام گروه‌ها (به استثنای گروه‌های کنترل و حلال) تزریق

با عنایت به نکات پیش گفته شده، پژوهش حاضر در همین راستا در پی این است تا با توجه به اثرات متقابل متغیر محیطی آلاینده ای چون سرب از یک سو و برخورداری از نقش آنتی اکسیدانی کورکومین از سوی دیگر در کنار تمرینات منظم ورزشی استقامتی، تغییرات مذکور را به صورت تعاملی بر میزان تغییرات شاخصی چون HIF-1 α ریه در موش‌های آزمودنی مورد مطالعه قرار دهد.

روش پژوهش

برای این منظور ۶۰ سرموش ۵۰ روزه صحرایی نژاد ویستار پس از انتقال به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان به صورت تصادفی به گروه‌های تمرین (تمرین + سرب) و (تمرین + سرب + کورکومین) و بدون تمرین تقسیم می‌شوند. گروه بدون تمرین به نوبه خود به گروه‌های مکمل (مکمل کورکومین + سرب و گروه سرب) و گروه‌های کنترل (گروه کنترل و گروه شم) دسته‌بندی شدند.

محیط پژوهش و غذا

پس از انتقال آزمودنی‌ها به محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته (هفته یاول) جهت تطابق با محیط جدید به صورت گروه‌های ۴ سرموش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای 20°C تا 24°C درجه سانتی‌گراد، رطوبت 45% تا 55% و چرخه تاریکی به روشنایی $12:12$ ساعت نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش نیز حیوانات از غذا به صورت پلت و به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن و با توجه به وزن کشتی هفتگی مصرف می‌کردند. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس قرار داده می‌شد.

نحوه اجرای پژوهش

پس از هماهنگی لازم با مرکز انستیتو پاستور، ۶۰ سرب موش صحرایی بالغ تقریباً ۵۰ روزه نژاد ویستار خریداری و به حیوان‌خانه دانشگاه منتقل و در قفس‌های پلی‌کربنات (در هر قفس تعداد ۴ سرب موش) نگهداری شدند. از آنجا که جابجایی و انتقال حیوانات باعث ایجاد استرس در آنها می‌شود از این رو ابتدا آزمودنی‌ها به مدت ۲ هفته در محیط جدید نگهداری شدند و سپس به طور تصادفی به گروه‌های

تمرین در حدی نیست که بتواند تغییر قابل توجهی در میزان ظرفیت هوازی به وجود آورد (۲۵). برنامه‌ی تمرینی برای گروه‌های تمرینی عبارت بود: دویدن روی نوارگردان بدون شیب ویژه‌ی جوندگان که در آن تمرین با رعایت اصل اضافه بار به صورت پیش‌رونده بین ۶۴-۲۵ دقیقه و با سرعت بین ۲۲-۱۵ متر در دقیقه اجرا شد. این برنامه به مدت ۸ هفته و هر هفته نيز در ۵ جلسه اجرا شد (جدول ۲). برای گرم کردن نیز آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه دویده و سپس برای رسیدن به سرعت مورد نظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه به سرعت نوارگردان افزوده شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوارگردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد. کل برنامه تمرینی روی نوارگردان بدون شیب انجام شد (جدول ۲).

شد. به گروه‌های دریافت‌کننده کورکومین نیز ۳۰ میلی‌گرم کورکومین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به شکل محلول با اتیل اولئات تزریق شد. برای این کار ۳ گرم کورکومین را در ۱ سی‌سی الکل حل کرده و حجم آن را با حلال اتیل اولئات به ۱۰۰ سی‌سی رسانده و ۳ روز در هفته به مدت ۸ هفته بصورت زیر صفاقی تزریق کردیم (۲۴). به علاوه، به گروه حلال نیز ۳۰ میلی‌گرم (اتیل اولئات) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر صفاقی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته تزریق شد.

برنامه تمرین

قبل از اجرای برنامه تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت یک هفته با نحوه‌ی انجام فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند. برنامه‌ی آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بوده است (۲۵). بررسی‌ها نشان داد که این میزان

جدول ۱. مشخصات آزمودنی‌ها به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

گروه	متغیرها	تعداد اعضای گروه	میانگین قد	میانگین وزن هنگام شروع تحقیق (گرم)	میانگین وزن هنگام بافت برداری (گرم)
کنترل		۷	۲۳	۲۶۸	۳۲۶
حلال		۷	۲۳/۱۶	۲۵۲	۳۲۱
سرب		۷	۲۳/۲۱	۲۸۵	۳۱۱
تمرین و سرب		۷	۲۳/۵	۲۹۵	۳۱۳
مکمل و سرب		۷	۲۲/۳۵	۲۷۰	۲۸۴
مکمل، تمرین و سرب		۷	۲۳/۵۶	۲۹۶	۳۳۱

جدول ۲. برنامه تمرینی استفاده شده در پژوهش حاضر در طی ۸ هفته

جلسات تمرین	هفته‌ها	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
اول	سرعت (متر در دقیقه) مدت (دقیقه)	۱۵ ۲۵	۱۶ ۳۰	۱۷ ۳۵	۱۸ ۴۰	۱۹ ۴۵	۲۰ ۵۰	۲۱ ۵۵	۲۲ ۶۰
دوم	سرعت (متر در دقیقه) مدت (دقیقه)	۱۵ ۲۶	۱۶ ۳۱	۱۷ ۳۶	۱۸ ۴۱	۱۹ ۴۶	۲۰ ۵۱	۲۱ ۵۶	۲۲ ۶۱
سوم	سرعت (متر در دقیقه) مدت (دقیقه)	۱۵ ۲۷	۱۶ ۳۲	۱۷ ۳۷	۱۸ ۴۲	۱۹ ۴۷	۲۰ ۵۲	۲۱ ۵۷	۲۲ ۶۲
چهارم	سرعت (متر در دقیقه) مدت (دقیقه)	۱۵ ۲۸	۱۶ ۳۳	۱۷ ۳۸	۱۸ ۴۳	۱۹ ۴۸	۲۰ ۵۳	۲۱ ۵۸	۲۲ ۶۳
پنجم	سرعت (متر در دقیقه) مدت (دقیقه)	۱۵ ۲۹	۱۶ ۳۴	۱۷ ۳۹	۱۸ ۴۴	۱۹ ۴۹	۲۰ ۵۴	۲۱ ۵۹	۲۲ ۶۴

بافت‌برداری و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی

در این مرحله، ابتدا موش‌ها با محلول کتامین-زایلازین (با تزریق ۳ واحد محلول کتامین و زایلازین با نسبت ۵ به ۲)، بیهوش و با گیوتین کشته شدند. سپس ابتدا با استفاده از تیغ جراحی بافت‌های ریه خارج شد و با استفاده از ترازوی Sartorius:Bl 1500 با دقت ۰/۰۰۱ وزن شد. آنگاه بافت‌ها توسط تیغ جراحی جدا شده و در تیوب‌های مخصوص قرار داده شدند، سپس بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شده و سپس در دمای -۷۰ درجه سانتیگراد ذخیره شد. برای اندازه‌گیری HIF-1 α از روش ELISA (۲۱) استفاده شد. برای این منظور، ابتدا بافت‌ها با استفاده از مایع نیتروژن پودر شد و سپس در بافری حاوی هموژنیزه و سپس به مدت ۱۰ دقیقه و سرعت ۸۰۰۰ g سانتریفیوژ شد. محلول بدست آمده برای سنجش شاخص موردنظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد.

روش‌های آماری

پس از تحلیل آزمایشگاهی نمونه‌های خونی، داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و استنباطی تحلیل شد. ابتدا با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنف نحوه توزیع داده‌ها بررسی شد. سپس با توجه به توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون LSD به منظور بررسی تفاوت‌های درون گروهی با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده گردید. در این بررسی‌ها مقدار $P \leq 0.05$ به معنای رد فرضیه صفر در نظر گرفته شد.

نتایج

ظرفیت ضداکسایشی تام^۱

جدول شماره ۳ میانگین و انحراف معیار ظرفیت ضداکسایشی تام را در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. اطلاعات این جدول مشخص می‌کند که میانگین ظرفیت ضداکسایشی تام در گروه تمرین-کورکومین-سرب نسبت به گروه‌های کنترل، حلال، سرب، تمرین-سرب، و کورکومین-سرب بیشتر می‌باشد. میانگین ظرفیت ضداکسایشی تام گروه سرب نسبت به گروه‌های کنترل، تمرین-سرب، کورکومین-سرب، تمرین-کورکومین-سرب، به ترتیب کاهشی به میزان ۰/۳۳، ۰/۳۳، ۰/۳۳ و ۰/۳۳ درصد را نشان می‌دهد. همچنین میانگین ظرفیت ضداکسایشی تام آزمودنی‌های گروه‌های تمرین-سرب، کورکومین-سرب و تمرین-کورکومین-سرب نسبت به گروه کنترل به میزان ۸۱/۴، ۸۰/۴ و ۵۴/۱۴ درصد افزایش یافته است.

مالون‌دی‌آلدهید^۲

داده‌های توصیفی به دست آمده از مالون‌دی‌آلدهید سرم گروه‌های گوناگون پژوهش در جدول شماره ۴ مشخص شده است. نتایج حاکی است میانگین مالون‌دی‌آلدهید سرم

^۱ Total Antioxidant Capacity (TAC)

^۲ Malondialdehyde (MDA)

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار TAC (میکرومول در میلی‌لیتر) در گروه‌های مختلف

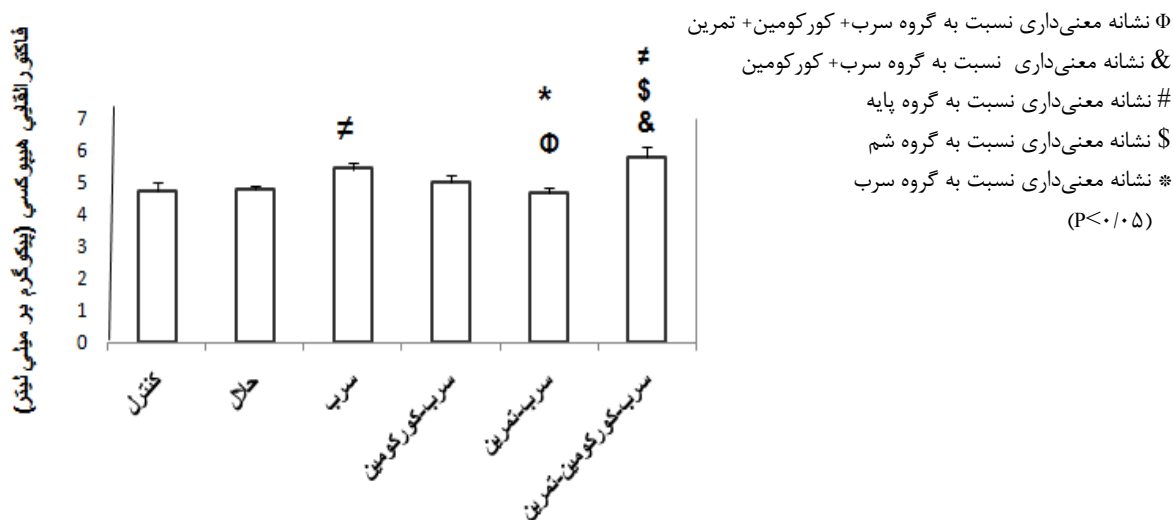
گروه‌ها شاخص	کنترل	حلال	سرب	تمرین و سرب	مکمل و سرب	تمرین، مکمل و سرب
میانگین TAC	۸۵۷۱/۳۹۲	۷۵۰۰/۳۸۵	۸۵۷۱/۲۷۹	۷۵۰۰/۴۱۱	۷۱۴۳/۴۱۱	۳۷۵۰/۴۵۰
انحراف معیار	۴۰۸۰۲/۱۱	۸۹۲۲/۸	۳۳۴۲۰/۱۴	۸۷۴۴/۱۳	۳۷۶۰۵/۵۴	۷۴۰۷۳/۱۹

جدول ۴. میانگین و انحراف معیار MDA (نانو مول در میلی‌لیتر) در گروه‌های مختلف

گروه‌ها شاخص	کنترل	حلال	سرب	تمرین و سرب	مکمل و سرب	تمرین، مکمل و سرب
میانگین MDA	۹۸۵۷/۲۴	۲۶/۸۲۵۰	۰۸۵۷/۴۶	۴۱۲۵/۱۸	۸۲۸۶/۳۵	۳۶۲۵/۱۳
انحراف معیار	۱۳۹۸۲/۴	۸۵۳۹۴/۲	۲۲۱۴۳/۹	۲۸۴۷۹/۳	۴۹۵۵۷/۶	۵۳۶۵۵/۲

جدول ۵. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه آزمون آماری HIF-1 α ریه در گروه‌های مختلف

آماره	متغیر	مجموع مربعات	درجه آزادی	مربع میانگین	ارزش F	سطح معنی داری
	تغییرات بین گروهی	۷/۰۵۸	۵	۱/۴۱۲	۳/۷۶۹	۰/۰۰۸
	درون گروهی	۱۳/۴۸	۳۶	۰/۳۷۵		

نمودار ۱. اثرات تمرین و مکمل کور کومین روی HIF-1 α ریه موش‌های صحرایی نر در معرض سرب

سرب و تمرین، مکمل، سرب و گروه حلال در مقایسه با گروه تمرین، مکمل، سرب و گروه مکمل و سرب در مقایسه با گروه تمرین، مکمل، سرب افزایش معنی دار و بین گروه‌های سرب در مقایسه با تمرین و سرب و گروه تمرین، مکمل، سرب در مقایسه با تمرین و سرب کاهش معنی داری مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به افزایش معنی داری مقادیر HIF-1 α ریه در گروه سرب در مقایسه با گروه پایه و نیز افزایش معنی داری این شاخص التهابی در گروه سرب-کور کومین-تمرین در مقایسه با گروه کنترل و حلال و سرب-کور کومین و از سوی دیگر کاهش معنی داری در مقدار HIF-1 α ریه در گروه سرب-تمرین در مقایسه با گروه سرب و سرب-کور کومین-تمرین، سیگنال‌های فاکتور القایی هیپوکسی در هموستاز اکسیژن از اهمیت ویژه‌ای در ساز و کارهای افزایش کارایی بافتی در برابر عوامل نامطلوب محیطی ایفا می‌کند.

در گروه تمرین-مکمل-سرب نسبت به گروه‌های کنترل، حلال، سرب، تمرین-سرب و مکمل-سرب کمتر می‌باشد. میانگین مالون‌دی‌آلدهید گروه سرب نسبت به گروه‌های کنترل، تمرین-سرب، مکمل-سرب و تمرین-مکمل-سرب افزایشی به میزان ۴۴/۸۴، ۲۹/۱۵۰، ۶۳/۲۸ و ۸۹/۲۴۴ درصد را نشان می‌دهد. همچنین میانگین مالون‌دی‌آلدهید آزمودنی‌های گروه‌های تمرین-سرب و تمرین-کور کومین-سرب نسبت به گروه کنترل کاهشی به میزان ۲۶/۳۰، ۵۲/۴۶ درصد و گروه کور کومین افزایشی به میزان ۴۳/۴۰ را نشان می‌دهد.

تغییرات HIF-1 α در گروه‌های مختلف

باتوجه به ارزش نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه در جدول شماره ۵ و نمودار شماره یک، تفاوت معنی داری بین سطوح HIF-1 α ریه گروه‌های مختلف پس از اجرای ۸ هفته تمرین استقامتی شنای زیربیشینه، مکمل کور کومین و یا ترکیبی از تمرین و مکمل وجود دارد، به طوری که بین سطوح HIF-1 α ریه گروه کنترل در مقایسه با گروه‌های

جداگانه‌ای است. اما از سوی دیگر نتایج پژوهش حاکی است دریافت سرب باعث افزایش معنی‌داری HIF-1 α شده است. با توجه به رابطه موجود بین تمرین استقامتی و استرس اکسایشی، که اکثر تحقیقات نشان می‌دهند، به نظر می‌رسد تمرین استقامتی اثرات ناشی از استرس اکسایشی را مهار نموده (۲۸)، و در نتیجه می‌توان این انتظار را هم داشت که ترکیب تمرین و سرب، موجب کاهش HIF-1 α شود. در واقع تمرینات منظم بدنی، توانایی دستگاه‌های ضد اکسایشی بدن را افزایش داده و بدن را در مقابل خاصیت تخریب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد که در اثر ورزش افزایش می‌یابند، محافظت می‌کند (۲۸). نتایج بدست آمده از این تحقیق نشان می‌دهند که در هر دو بافت ریه و کبد، ترکیب تمرین و سرب موجب کاهش معنی‌دار HIF-1 α شده است. یعنی می‌توان گفت که ۸ هفته تمرین استقامتی، با مهار اثر سمیت استنات سرب و استرس اکسایشی حاصل از آن توانسته است از افزایش HIF-1 α جلوگیری کند. با توجه به این که هدف اصلی محقق این تحقیق، روشن شدن اثر تمرین استقامتی و مکمل کورکومین بر روی اثرات سرب بود، لذا می‌توان گفت ۸ هفته تمرین استقامتی می‌تواند اثرات ناشی از استنات سرب را مهار کند و به‌عنوان یک راهکار تعدیل‌کننده اثرات تخریبی ناشی از آلاینده سرب مورد توجه قرار گیرد.

از سوی دیگر اثرات کورکومین به عنوان یک ماده آنتی‌اکسیدان در مهار احتمالی ناشی از سمیت سرب و نیز اختلالات ناشی از آن نیز حائز اهمیت است. یاجینگ شان و همکاران (۲۰۱۰) در تحقیقی نشان دادند که از کورکومین می‌توان به عنوان یک ماده آنتی‌اکسیدان قوی در برابر استرس‌های اکسایشی و اثرات ناشی از آن استفاده کرد (۲۹). همچنین آهامد ماکسود و همکاران (۲۰۰۷) که در یک تحقیقی به بررسی اثر کورکومین بر روی سرب پرداخته بودند به این نتیجه دست یافتند که کورکومینیک ماده غذایی آنتی‌اکسیدانی قوی محسوب شده و نقش مهمی در مهار اثرات ناشی از سمیت سرب داشته و می‌تواند آنرا مهار کند (۳).

از طرف دیگر تحقیقات مختلفی نشان می‌دهند که کورکومین از فعالیت HIF-1 α جلوگیری می‌کند. هیونسانگ چوی و همکاران (۲۰۰۶) به بررسی ارتباط بین کورکومین و HIF-1 α پرداختند. نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که کورکومین از فعالیت HIF-1 α جلوگیری کرده و

از آنجایی که تا کنون در تحقیقی تغییرات HIF-1 α در معرض استنات سرب توسط محقق یافت نشده است، لذا محقق با استفاده از استرس اکسایشی حاصل از قرارگیری در معرض استنات سرب، رابطه بین سرب و HIF-1 α را مورد بررسی قرار داده است. با توجه به تحقیقات مختلفی که بر روی تعامل و ارتباط استرس اکسایشی و فاکتور HIF-1 α بر روی آزمودنی‌های انسان انجام شده است، نتایج حاکی از آن است که ارتباط مستقیمی بین استرس اکسایشی و فعالیت HIF-1 α وجود دارد (۷).

در مطالعه حاضر مشخص شد تزریق درون صفاقی ۲۰ میلی‌گرم محلول استنات سرب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته باعث افزایش معنی‌دار مقادیر سرب خوندر گروه سرب در مقایسه با گروه‌های دیگر شد و این افزایش به نوبه خود موجب افزایش HIF-1 α گردید که این نتیجه با اکثر تحقیقات انجام گرفته همسو می‌باشد. وینسنت پیالوکس و همکاران (۲۰۰۹) در تحقیقی به بررسی ارتباط بین استرس اکسایشی و HIF-1 α تحت شرایط هیپوکسی پرداختند. نتایج حاصل نشان داد که تحت شرایط هیپوکسی، ایجاد استرس اکسایشی و تولید ROS برای تثبیت و افزایش فعالیت HIF-1 α موثر و مفید می‌باشد (۷).

همچنین وینسنت پیالوکس و همکاران (۲۰۰۹) در تحقیقی دیگر به بررسی نقش HIF-1 α و استرس اکسایشی در تعدیل پاسخ‌های تهویه‌ای بعد از انجام تمرینات ورزشی بر روی ورزشکاران پرداختند. نتایج حاصل نشان داد که استرس اکسایشی و ROS تولیدی تحت شرایط هیپوکسی با افزایش فعالیت HIF-1 α می‌تواند در سازگاری‌های ریوی ایجاد شده پس از انجام تمرینات ورزشی، نقش مهم و بسزایی را داشته باشد (۲۶).

الکس گالانیس و همکاران (۲۰۰۸) به بررسی رابطه بین HIF-1 α و استرس اکسایشی پرداختند که نتایج نشان می‌دهد، بین استرس اکسایشی و ROS تولیدی ناشی از آن و HIF-1 α یک رابطه مستقیمی وجود دارد که حضور ROS موجب اثبات و افزایش فعالیت HIF-1 α می‌شود (۲۷). اکثر پژوهش‌های انجام گرفته نشان می‌دهند که HIF-1 α یک فاکتور کلیدی و مهم در ایجاد سازگاری‌های مختلف بعد از انجام تمرینات استقامتی می‌باشد. در این تحقیق، از آنجایی که همه گروه‌ها سرب دریافت کرده‌اند، لذا اثر ۸ هفته تمرین استقامتی بر تغییرات HIF-1 α نیازمند مطالعه

بافت ریه که به عنوان مهم‌ترین بافت در تنفس و برقراری هموستاز اکسیژن می‌باشد، می‌تواند در اثر آسیب‌های ناشی از استات سرب، دچار تغییرات و آسیب‌های ساختاری شود که این آسیب‌ها می‌توانند موجب اختلال و به هم خوردن هموستاز اکسیژن شوند. نتیجه‌ای که از این تغییرات ممکن است ایجاد شود، افزایش بی‌رویه در تولید و فعالیت HIF-1 α می‌تواند باشد و کورکومین به کار رفته نتوانسته باشد که بطور کامل آن را مهار کند.

به‌طور کلی نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان داد که استفاده از تمرینات منظم استقامتی، می‌تواند اثرات ناشی از استات سرب را مهار کند و می‌توان از تمرین منظم ورزشی بعنوان یک راهکار مفید و موثر در برابر اثرات و آلودگی ناشی از سرب استفاده کرد. ضمناً از آنجایی که این تحقیق به نوعی اولین پژوهش انجام گرفته در رابطه با بررسی تغییرات HIF-1 α در طی ۸ هفته تمرین استقامتی در موش‌هایی که هم کورکومین دریافت کردند و هم در معرض استات سرب بودند بود، نتایج متفاوتی در رابطه ی بین کورکومین و سرب و کورکومین و HIF-1 α نشان داد که روشن شدن دلایل آن به تحقیقات آینده مربوط می‌شود.

آنرا مهار می‌کند (۱۷). اما نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که در واقع در بافت ریه، فقط در مقایسه گروه سرب با گروه مکمل، سرب یک کاهش دیده می‌شود که آن هم معنی‌دار نمی‌باشد، که ممکن است ناشی از ویژگی‌های بافت ریه باشد.

مطالعات مختلفی که به بررسی ارتباط کورکومین و HIF-1 α پرداخته‌اند، در واقع همه آنها به این موضوع که کورکومین می‌تواند یک عامل ضدسرطانی باشد و در پیدا کردن مکانیسم این عمل به نقش آن بر روی HIF-1 α پرداخته‌اند. یعنی در واقع تحقیقی که بخواهد رابطه HIF-1 α و کورکومین را طی تمرینات استقامتی و یا در معرض مواد آلاینده‌ای مانند استات سرب مورد بررسی قرار دهد، توسط محقق تاکنون یافت نشده است. با توجه به تحقیقات انجام شده، مشخص شده است که عمل ضد سرطانی کورکومین از طریق فعالیت ضد آنژیوژنیک انجام می‌گیرد. در واقع فعالیت ضد سرطانی کورکومین از طریق غیرفعال کردن HIF-1 α صورت می‌گیرد (۱۷، ۱۱).

اما از جمله دلایل علت عدم کاهش معنی‌دار فعالیت HIF-1 α در پی تجویز کورکومین در ریه می‌تواند به دوز و مقدار کورکومین بکار رفته در این تحقیق برگردد. چرا که میزان ۲۰-۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها، بیشتر از مقادیری است که در تحقیقات دیگری که به بررسی رابطه کورکومین و HIF-1 α پرداخته‌اند بکار رفته است (۱۷). کورکومین به عنوان یک ماده ضد اکسایشی که در برابر استرس اکسایشی حاصل از سمیت استات سرب قرار می‌گیرد، یک تعادلی را در بدن و بافت‌ها ایجاد می‌کند. بنابراین بکار بردن بیش از اندازه این ماده ممکن است موجب اختلال در اثر بخشی آن شده باشد.

از طرف دیگر سازگاری‌های تهویه‌ای و ریویویکی از مهمترین سازگاری‌هایی است که در اثر تمرینات استقامتی در بدن ایجاد می‌شود. بنابراین بافت ریویویکی از مهمترین بافت‌ها در ایجاد این سازگاری‌ها می‌باشد. با توجه به اثر پذیری بیشتر ریه از آلودگی ناشی از استات سرب، اختلال در ساختار بافت ریه را نیز می‌توان بعنوان یکی دیگر از دلایل بکار برد. HIF-1 α فاکتوری است که در حفظ هموستاز اکسیژن در بافت‌های مختلف نقش مهمی را ایفا می‌کند (۷، ۳۰). در واقع به هم خوردن هموستاز اکسیژن در بافت‌ها در اثر عوامل مختلف می‌تواند یکی از مهم‌ترین عواملی باشد که موجب افزایش فعالیت HIF-1 α می‌شود.

منابع

- 12- Baharat b.aggarwal, anushree kumar and alok c.bharti. (2003). Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies. *Anticancer research* 23: 363-398.
- 13- Preetha Anand ,Sherin G. Thomas,Ajaikumar B. Kunnumakkara ,Chitra Sundaram,Kuzhuvelil B. Harikumar ,Bokyung Sung ,Sheeja T. Tharakan,Krishna Misra,Indira K. Priyadarsini ,Kallikat N. Rajasekharan,Bharat B. Aggarwal .(2008). Biological activities of curcumin and its analogues(Congeners) made by man and Mother Nature. *biochemical pharmacology* 7 6 1590 – 1611.
- 14- Pornphrom chintana. (2008). role of curcumin on tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *naresuan university journal* 16(3):239-254.
- 15- Pornprom Yoysungnoen, Ponthip Wirachwong, Chatchawan Changtam, Apichart Suksamrarn, Suthiluk Patumraj. (2008). Anti-cancer and anti-angiogenic effects of curcumin and tetrahydrocurcumin on implanted hepatocellular carcinoma in nude mice. *World J Gastroenterol* April 7; 14(13): 2003-2009.
- 16- Ping-Chi Hsu,Yueliang Leon Guo. (2002). Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology* 180 33/44.
- 17- Qing-Yi Wei,Wei-Feng Chen, Bo Zhou, Li Yang,Zhong-Li Liu. (2006). Inhibition of lipid peroxidation and protein oxidation in rat liver mitochondria by curcumin and its analogues. *Biochimica et Biophysica Acta* 1760 70 – 77.
- 18- Hyunsung Choi, Yang-Sook Chun, Seung-Won Kim, Myung-Suk Kim, and Jong-Wan Park.(2006). Curcumin Inhibits Hypoxia-Inducible Factor-1 by Degrading Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator: A Mechanism of Tumor Growth Inhibition. *MolPharmacol*70:1664–167.
- 19- Moon kyoung bae, se hee kim, joo won jeong, you mee lee, hae sun kim, su ryun kim, il youn, soo kyoung bae and kyu won kim. (2006). Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1. *Oncology reports* 15: 1557-1562.
- 20- Helene rundqvist. (2008). Skeletal muscle HIF-1 and exercise. *karolinska ISBN* 978-91-7357-555-3.
- 21- Martha C. Tissot van Patot , Natalie J. Serkova , Manuel Haschke , Douglas J. Kominsky ,Robert C. Roach, Uwe Christians, Thomas K. Henthorn , Benjamin Honigman. (2009). Enhancedleukocyte HIF-1 α and HIF-1 DNA binding in humans after rapid ascent to 4300 m. *Elsevier Free Radical Biology & Medicine* 46 1551–1557.
- ۱- رجبعلیان، سعید؛ شاهی صدر آبادی، فاطمه؛ دبیری، شهریار؛ نژادراوری، عباس؛ صالحی نژاد، پروین؛ حسینی، رفعت؛ (۱۳۸۶): **بررسی اثر سرب بر رشد سلول‌های آستروسیت جنین انسان و بیان ژن BAX در محیط کشت**، مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دوره ششم، شماره چهارم، ۲۶۴-۲۵۵.
- 2- Van Gaal F.L., Mertens L.I., and De Block E.C. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 444: 875-880.
- 3- Ahamed M., Siddiqui M,K. (2007) Low level lead exposure and oxidative stress: Current opinions. *ClinicaChimicaActa*383; 57–64.
- 4- AhamedMaqsood, SiddiquiMohd. KaleemJaved. (2007). Environmental lead toxicity and nutritional factors. *Clinical Nutrition* 26, 400 – 408.
- 5- Amit Bhattacharya , Rakesh Shukla, Kim N. Dietrich, Robert L. Bornschein. (2006). Effect of early lead exposure on the maturation of children's posturalbalance: A longitudinal study. *Neurotoxicology and Teratology* 28 376–385.
- 6- Weidemann and RS Johnson . (2008) Biology of HIF-1 α . *Cell Death and Differentiation* 15, 621–627.
- 7- Vincent Pialoux, Julien V. Brugniaux, Nicole Fellmanna, Jean-Paul Richalet,Paul Robach, Laurent Schmitt, Jean Coudert, Rémi Mounier. (2009). Oxidative stress and HIF-1 α modulate hypoxic ventilatory responses after hypoxic training on athletes. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 167 217–220.
- 8- Vincent Pialoux,Rémi Mounier,Allison D. Brown,Craig D. Steinback Jean M. Rawling,Marc J. Poulin .(2009). Relationship between oxidative stress and HIF-1 α mRNA during sustained hypoxia in humans. *Free Radical Biology & Medicine* 46 321–326.
- 9- Semenza Gregg L. (2000). HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J ApplPhysiol*88: 1474–1480.
- 10- Daniel P. Gale, Patrick H. Maxwell.(2009) The role of HIF in immunity. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 10.012.
- 11- Anupama E. Gururaj, Madesh Belakavadi, Deepak A. Venkatesh,Dieter Marm_e, and Bharathi P. Salimath.(2002). Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 297 934–942.

- 30- Ya-Jing Shang, Xiao-Ling Jin, Xian-Ling Shang, Jiang-Jiang Tang, Guo-Yun Liu, Fang Dai, Yi-Ping Qian, Gui-Juan Fan, Qiang Liu, Bo Zhou. (2010). Antioxidant capacity of curcumin-directed analogues: Structure-activity relationship and influence of microenvironment. *Food Chemistry* 119 1435-14.
- 31- Steven J. Prior, James M. Hagberg, Dana A. Phares, Michael D. Brown, Liane Fairfull, Robert E. Ferrell, and Stephen M. Roth. (2003). Sequence variation in hypoxia-inducible factor 1 (HIF1A): Association with maximal oxygen consumption. *Physiol Genomics* 10.1152.
- 22- Rémi Mounier, Vincent Pialoux, Belle Roels, Claire Thomas, Grégoire Millet, Jacques Mercier, Jean Coudert, Nicole Fellmann and Eric Clottes. (2009). Effect of intermittent hypoxic training on HIF gene expression in human skeletal muscle and leukocytes. *European Journal of Applied Physiology* 1439-6319.
- 23- Steven D. Mason, Helene Rundqvist, Ioanna Papandreou, Roger Duh, Wayne J. McNulty, Richard A. Howlett, I. Mark Olfert, Carl Johan Sundberg, Nicholas C. Denko, Lorenz Poellinger, and Randall S. Johnson. (2007). HIF-1 α in Endurance Training: Suppression of Oxidative Metabolism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. doi:10.1152/ajpregu.00335.2007.
- 24- Li-Ling Chiu, Shih-Wei, Chou Yu-Min, Cho Hsin-Yi Ho, John L. Ivy, Desmond Hunt, Paulus S. Wang, Chia-Hua Kuo. (2004). Effect of Prolonged Intermittent Hypoxia and Exercise Training on Glucose Tolerance and Muscle GLUT4 Protein Expression in Rats. *J Biomed Sci* 2004;11:838-846.
- 25- Daniel Sh., Limson J. L., Dairam A., Watkins G. M., Daya S. (2004). Through metal binding, curcumin protects against lead- and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. *Journal Of Inorganic Biochemistry*; 98:266-275.
- ۲۶- چوبینه، سیروس؛ دبیدی روشن، ولی اله؛ گائینی، عباس علی؛ (۱۳۸۶): اثر دو روش تمرینی تداومی و تناوبی هوازی بر HS-CRP موش‌های صحرایی ویستار، نشریه‌ی علوم حرکتی و ورزش، سال پنجم، جلد اول، شماره ۹، ص ۱۳-۱.
- 27- Vincent Pialoux, Julien V. Brugniaux, Nicole Fellmann, Jean-Paul Richalet, Paul Robach, Laurent Schmitt, Jean Coudert, Rémi Mounier. (2009). Oxidative stress and HIF-1 α modulate hypoxic ventilatory responses after hypoxic training on athletes. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 167, 217-220.
- 28- Alex Galanis, Aglaia Pappa, Antonis Giannakakis, Evripidis Lanitis, Denarda Dangaj, Raphael Sandaltzopoulos. (2008). Reactive oxygen species and HIF-1 signalling in cancer. *Cancer Letters* 266, 12-20.
- 29- Zwry S, ukru Serdar Balci, Serkan Revan, Pinar Peker Akalın and Firuze Kurtoglu. (2009). Comparison of Oxidative Stress and Antioxidant Capacity Before and After Running Exercises in Both Sexes. *GENDER MEDICINE/VOL. 6, NO. 4.*