

تأثیر تمرین استقامتی شنا در دوران بارداری بر شاخص آپوپتوزی کبد نوزادان موش‌های صحرایی

شادمهر میردار^{*}, حسین علی اصغرزاده اولیایی^{**}, غلامرضا حمیدیان^{***}

* دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران.

** کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران.

*** استادیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۹/۲۶

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۳/۱۸

چکیده

این مطالعه با هدف بررسی تأثیر یک دوره تمرین استقامتی شنا در دوران بارداری بر شاخص آپوپتوزی کبد نوزادان موش‌های صحرایی انجام شده است. ۱۶ موش صحرایی باردار (20 ± 20 گرم) به دو گروه (کنترل و تمرین) تقسیم شدند. گروه تمرین از روز اول بارداری تا روز زایمان در استخر ویژه‌ای وادر به شنا شدند. نمونه برداری از بافت کبد نوزادان روز دوم پس از تولد انجام و شاخص درصد آپوپتوزی کبد با استفاده از تست TUNEL تعیین شد. برای تجزیه و تحلیل یافته‌های این پژوهش از آزمون تی مستقل یکنمونه‌ای در سطح خطای $\alpha \leq 0.05$ استفاده شد. نتایج نشان داد میانگین شاخص آپوپتوزی کبد نوزادان در گروه کنترل برابر با $6/40$ درصد و در گروه تمرین شنا $6/20$ درصد بود که حاکی از فقدان تفاوت معنی دار بین دو گروه بود ($p > 0.05$). نوزادان گروه تمرین شنا افزایش غیرمعنی داری را در وزن هنگام تولد نشان دادند ($p < 0.05$). این نتایج نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی استقامتی شنا در طی بارداری احتمالاً تأثیر منفی و نگران‌کننده‌ای بر رشد و شاخص آپوپتوزی کبد نوزادان ندارد.

واژه‌های کلیدی: آپوپتوزیس، تمرین شنا، کبد نوزاد، بارداری.

Effects of swimming endurance training during pregnancy on apoptotic index of rat's neonate liver

Mirdar, Sh.*., Aliasgharzade Oliaei, H.*., Hamidian, Gh. ***

* Associate Professor, Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Iran.

** Master of Science, Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Iran.

*** Assistant Professor, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Iran.

Abstract

Background: This study aimed to examine the effects of endurance swimming training during pregnancy on pregnant rat's neonate liver tissue apoptotic index. **Methods:** 16 pregnant rats (200 ± 20 g) were divided into two swimming and control groups. The rats of training group were forced from first day of pregnancy to delivery in a particular pool. The sampling of the neonate liver tissue was performed two days after birth and the liver apoptotic percent index was determined with TUNEL technique. Statistical analysis of the data was done using independent t-test ($\alpha \leq 0.05$). **Results:** The results showed that the average neonate liver apoptotic index in the control and training group respectively was 6.40% and 6.20% that indicate no significant difference between two groups ($p > 0.05$). In addition, exercise produced no significant changes in birth weight ($p > 0.05$). **Conclusion:** These results suggest that swimming endurance training during pregnancy maybe have no negative and worrying impact on neonate growth and liver apoptotic index.

Keywords: Apoptosis, Swimming Training, Neonate Liver, Pregnancy

1. shadmehr.mirdar@gmail.com

مقدمه

دوران بارداری حساس‌ترین مرحله زندگی بانوان است. این دوران از این‌نظر حائز اهمیت است که سلامت و بهترزیستن مادر به طور مستقیم در زندگی جنین مؤثر است [۱]. پژوهشگران نشان داده‌اند نوزادان مادرانی که در دوران بارداری در فعالیت‌های ورزشی شرکت می‌کنند از مزایایی چون کاهش چربی، بهبود تحمل استرس، بلوغ عصبی و رفتاری مناسب‌تر برخوردارند. در مقابل، برخی دیگر نیز معتقدند نوزادان مادرانی که حجم بالای فعالیت‌های ورزشی را در دوران بارداری تجربه می‌کنند در مقایسه با گروه دارای حجم برنامه تمرینی کمتر، لاغرتر و سبک‌ترند [۲]. تغییر در مصرف اکسیژن طی دوران بارداری در هنگام استراحت مادر یا فعالیت‌های ورزشی با تحمل وزن باشد زیرا آن‌ها به نوع فعالیت ورزشی اجرایشده بستگی دارد (مانند پیاده‌روی، پله و دویدن روی نوارگردن) که مصرف اکسیژن در مقایسه با وضعیت غیر بارداری افزایش می‌یابد [۲]. اما براساس تحقیقات پژوهشگران اکثر خانم‌ها از آگاهی کافی درباره سطح شناخته شده و مقبول ورزش در بارداری خصوصاً از لحاظ مدت و شدت فعالیت‌هایی نظیر شنا و پیاده‌روی برخوردار نیستند [۳]. حضور در فعالیت‌های ورزشی پیامدهای مفیدی دارد که می‌توان به اثر آن بر کبد و نقش جدایی ناپذیر آن در فیزیولوژی ورزش نیز اشاره کرد. کبد سوبستراهای انرژی را از طریق چرخه کوری و کاتابولیسم گلیکوژن برای بافت‌های پیرامونی فراهم می‌کند و به علاوه مولکول‌های فعال بیولوژیکی مانند فاکتورهای رشدی را به درون گردش خون رها می‌کند [۴]. اما شواهد نشان می‌دهند تمرین‌های استقامتی با ایجاد استرس اکسایشی و میتوکندریایی باعث ایجاد آسیب کبدی می‌شود [۵] و عوامل آغازکننده آپوپتوزیس یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی^۱ را رها می‌سازد [۶]. هنگام فعالیت‌های ورزشی جریان خون به سمت اندام‌های داخلی مانند روده و کبد محدود می‌شود و بعد از فعالیت‌های ورزشی به سطوح استراحتی بازمی‌گردد. این وضعیت شبیه ایسکمی-توزیع مجدد است و ممکن است به افزایش تشکیل گونه‌های اکسیژن واکنشی^۲ (ROS) بینجامد [۷]. تولید فزاینده ROS بدون دفاع آنتی اکسیدانتی کافی به استرس اکسایشی^۳ و مرگ سلولی و آپوپتوزیس منجر می‌شود که متضمن ایجاد انواع بیماری‌ها و ناهنجاری‌های رشدی و سالم‌نمدی است [۸]. یکی از موقعیت‌های ویژه برای تولید رادیکال‌های آزاد و به دنبال آن افزایش استرس اکسایشی دوران بارداری است. براساس نتایج حکاک‌دخت و همکاران (۲۰۱۱) در دوران بارداری که فشار اکسایشی در بدن مادر بیشتر می‌شود، انجام تمرین هوایی افزایش فعالیت سیستم ضد اکسایشی بدن را درپی دارد [۹]. به علاوه، مولکول‌های آنتی آپوپتوزیس مختلف هم با تمرین ورزشی افزایش پیدا می‌کنند و پس از بی‌تمرینی در سطوح بالایی باقی می‌مانند [۱۰]. نتایج مطالعه بائیک و همکاران (۲۰۱۲) نیز نشان داد در توله‌موش‌هایی که به علت جداشدن از مادر دچار آپوپتوز سلول‌های عصبی شده بودند، آپوپتوزیس به‌طور معنی‌داری افزایش یافت، اما فعالیت استقامتی روی نوارگردن آپوپتوزیس ناشی از جدایی

1. Programmed Cell Death

2. Reactive Oxygen Species

3. Oxidative Stress

مادر را سرکوب کرد و افسردگی ناشی از آن را نیز کاهش داد [۱۱]. با توجه به نکاتی که گزارش شد، در پاسخ به ابهامات ناشی از اثرات آپوپتوزیس یا حفاظتی فعالیتهای ورزشی در موقعیت‌های فیزیولوژیک مختلف و از جمله دوران حیاتی و حساس بارداری که تأثیر انکارناپذیری بر نوزاد و اندام‌های حیاتی او از جمله کبد دارد، مطالعه آن ضروری و اجتناب‌ناپذیر است. بنابراین محقق در صدد است با بررسی اثر یک دوره برنامه تمرین استقامتی شنا بر شاخص آپوپتوزی کبدی نوزادان موش‌های باردار، به پرسش‌های مربوط به این زمینه پاسخ دهد.

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از جمله پژوهش‌های تجربی بود که دو گروه از موش‌های صحرایی باردار را مطالعه کرد. برای این پژوهش ۱۶ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰ ± ۲۰ گرم از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شد. به منظور سازگاری حیوانات با محیط جدید، موش‌ها به مدت یک هفته به همراه آب و غذای کافی در مکانی ویژه با دمای کنترل شده ۲۳ ± ۲ درجه سانتی‌گراد و در روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. قبل از اجرای مرحله اصلی پژوهش، با توجه به اینکه این پژوهش برای اولین بار در کشور به اجرا درمی‌آمد و نمونه مشابهی نداشت، محقق استخر ویژه موش‌های رت و مایس را با سفارش ساخت یک مخزن آب فایبرگلاس به ابعاد $۱۰۰\times ۵۰\times ۵۰$ سانتی‌متر طراحی کرد. پس از ارزیابی اولیه استخر به منظور افزایش دقت کار، قابلیت کنترل جریان آب مخزن با استفاده از فلومتر^۱ و تنظیم دور پمپ فراهم شد و درنتیجه امکان گردش آب به جای وضعیت راکد مرحله مقدماتی به مخزن افزوده شد تا امکان شنا و تحرک بیشتر موش‌ها را فراهم آورد. سپس با تنظیم برنامه تمرینی و اصلاحات لازم برنامه نهایی به اجرا درآمد. قبل از اجرای برنامه تمرینی، به منظور آشنازی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با محیط تمرینی، موش‌ها دو هفته در داخل آب استخر قرار گرفتند. مدت زمان تمرین شنا طی دوره سازگاری ۱۰ دقیقه و جریان آب راکد بود [۱۲]. پس از انتقال به محیط جدید و انجام تمرین شنا، هردو 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 مشخص شد [۱۳]. سپس موش‌ها به دو گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه اول شامل موش‌هایی بود که به طور طبیعی دوران بارداری خود را طی می‌کردند (گروه کنترل) و گروه دوم موش‌های بارداری که از روز اول بارداری تا روز زایمان در یک دوره برنامه تمرین استقامتی شنا شرکت کردند. کلیه مراحل تمرین و اجرای پژوهش مطابق با دستورالعمل مؤسسه سلامت و تغذیه درباره مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران انجام شد.

موش‌های باردار در گروه‌های تمرینی یکبار در روز و پنج روز در هفته تا روز زایمان در استخر در طی سه هفته به شنا پرداختند. این برنامه صبح‌ها از ساعت ۸ به اجرا در می‌آمد. مدت زمان تمرین در آب در روز اول بارداری ۱۰ دقیقه بود که این مدت با افزایش پنج دقیقه روزانه به زمان تمرین در هفته دوم به ۶۰ دقیقه رسید. زمان

دقیقه تا پایان هفته سوم ثابت بود. اضافه‌بار تمرینی از طریق تنظیم قدرت و سرعت آب هنگام شنا انجام می‌شد که در هفت‌های سازگاری تمرین ثابت و در هفت‌های تمرین در طی دوران بارداری با ثابت‌ماندن زمان ۶۰ دقیقه سرعت جریان آب از ۷ به ۱۵ لیتر در دقیقه افزایش یافت[۱۲].

نمونه‌گیری بافتی از کبد نوزادان دو روز پس از تولد انجام شد. حیوانات با تزریق مخلوط کتامین (۹۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش و سپس با قیچی سر بریده شدند[۱۴]. برای مطالعه ساختار بافت‌شناسی، نمونه‌های بافت کبد پس از اندازه‌گیری وزن، به منظور ثبیت در محلول فیکساتیو فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. جهت تهیه مقاطع میکروسکوپی از نمونه‌ها، به روش معمول تهیه مقاطع بافتی عمل شد. در این روش، پس از ثبوت، با استفاده از دستگاه هیستوکینت مدل ۲۰۰۰ ساخت شرکت لیکا آلمان، مراحل مختلف پاساژ بافتی شامل آب‌گیری (با استفاده از ۷ ظرف الكل با غلظت صعودی)، شفاف‌سازی (با استفاده از ۲ ظرف گزیلول) و آغشتنگی به پارافین انجام گرفت و سپس با استفاده از میکروتوم دوار برش‌های بافتی به ضخامت ۷-۵ میکرومتر جهت مطالعه تغییرات ساختار بافتی و ضخامت ۳ میکرومتر جهت مطالعه ایمونوهیستوشیمی تهیه شد. به منظور مطالعه تغییرات ساختار بافتی، برش‌های مدد نظر با استفاده از رنگ هماتوکسیلین-اژوزین رنگ‌آمیزی شدند و با میکروسکوپ نوری سه‌چشمی اولمپیوس متصل به دوربین دیجیتال تحت بررسی و ارزیابی قرار گرفتند.

جهت تشخیص سلول‌های آپوپتوز شده، هسته این سلول‌ها با استفاده از روش غیر رادیواکتیو نشان‌دارکردن انتهایی در جای خود^۱ رنگ و شناسایی شد. در این روش، پس از ثبوت و طی مراحل معمول و استاندارد تهیه مقاطع بافتی، برش‌هایی به ضخامت ۳ میکرومتر تهیه شد. سپس مقاطع با استفاده از دو ظرف گزیلول پارافین‌زدایی شدند و با غلظت‌های نزولی الكل آب‌دهی شدند و در نهایت سه مرتبه با محلول بافر فسفات عاری از نوکلئاز شستشو شدند. جهت ازبین‌بردن پراکسیدازهای درون‌زاد، مقاطع با پراکسید هیدروژن ۰/۳ درصد در متابول به مدت ۳۰ دقیقه و در دمای ۱۵-۲۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. سپس مقاطع بعد از شستشو با بافر فسفات عاری از نوکلئاز با کمک پروتئین کیناز K تیمار شدند. کیت آزمایشگاهی به کار رفته در این تحقیق کیت تشخیص مرگ سلولی POD ساخت شرکت روز آلمان (کیت شماره ۱۰ ۹۱۷ ۸۱۷ ۶۶۸۴) بود که تمام مراحل آن مطابق با دستورالعمل همراه کیت انجام پذیرفت. برای تعیین شاخص آپوپتوزی در هر مقطع، ۱۰ میدان دید میکروسکوپی با بزرگ‌نمایی بالا به طور تصادفی در هر ناحیه انتخاب شد و هسته‌های TUNEL مثبت (هسته‌هایی به رنگ قهوه‌ای تیره و یکنواخت) و TUNEL منفی شمارش شد. سپس شاخص آپوپتوزی^۲ (LI) از فرمول زیر محاسبه شد:

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

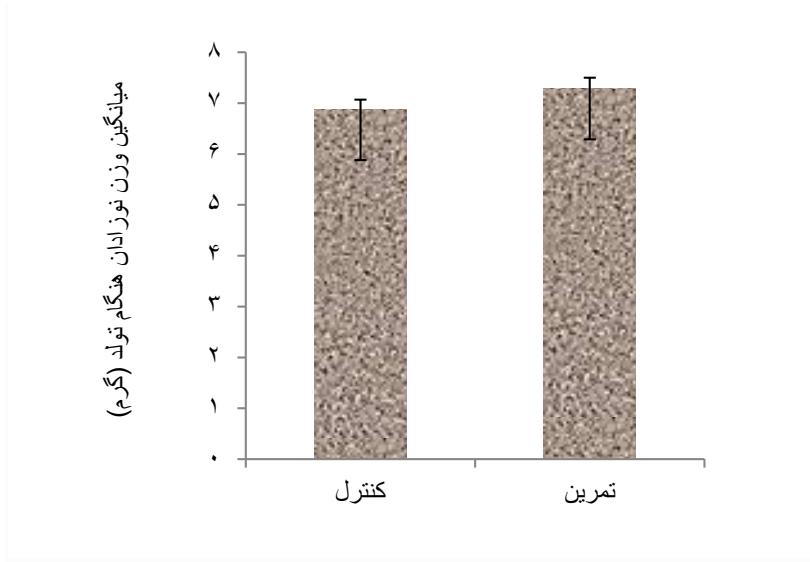
"a" تعداد هسته‌های TUNEL مثبت و "b" تعداد هسته‌های TUNEL منفی در هر ناحیه است [۱۵].

1. In Situ End Labeling
2. Labeling Index

جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون نرمالیتی کلموگراف اسمیرنف و آزمون تی مستقل یکنمونه‌ای استفاده شد. تمام محاسبات با استفاده از نرمافزار اس‌پی‌اس اس ۲۱ و در سطح خطای ($\alpha \leq 0.05$) انجام گرفت.

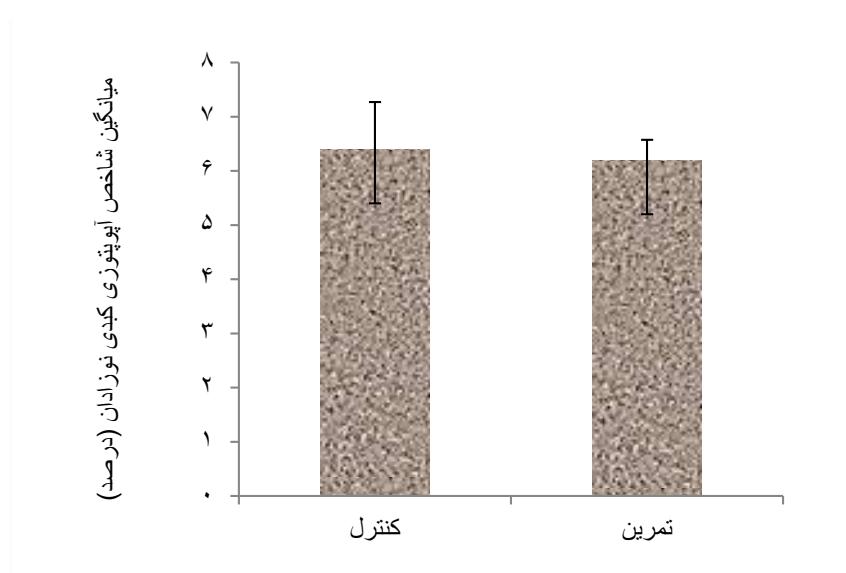
نتایج

نتایج تغییرات وزن بدن آزمودنی‌های دو گروه مبین افزایش غیرمعنی‌دار وزن نوزادان موش‌های گروه تمرین نسبت به گروه کنترل بود (نمودار ۱). میانگین وزن بدن نوزادان گروه تمرین استقامتی شنا ۷/۲۹ گرم و میانگین وزن بدن نوزادان گروه کنترل ۶/۸۸ گرم بود.



نمودار-۱. مقایسه میانگین وزن بدن نوزادان موش‌های گروه تمرین و کنترل (گرم)

شاخص آپوپتوزی کبد نوزادان گروه تمرین استقامتی شنا در مقایسه با نوزادان گروه کنترل تغییر معنی‌داری نداشت (نمودار ۲). میانگین شاخص آپوپتوزی بافت کبد در گروه تمرین استقامتی شنا ۶/۲۰ درصد و میانگین شاخص آپوپتوز کبدی در گروه کنترل ۶/۴۰ درصد بود.



نمودار-۲. مقایسه میانگین شاخص آپوپتوزی کبدی نوزادان (درصد)

بحث

هدف این پژوهش تأثیر یک دوره تمرین استقامتی شنا در دوران بارداری موش‌های نژاد ویستار بر شاخص آپوپتوزی کبد نوزادان موش‌های باردار بود. نتایج پژوهش حاضر درباره وزن بدن نوزادان نشان داد تمرین استقامتی شنا باعث افزایش غیرمعنی دار ۶ درصدی وزن تولد نوزادان شد. این نتایج مخالف یافته‌های پژوهش هافتون و همکاران (۲۰۰۰) است که کاهش توده بدنی نوزادان موش‌هایی را گزارش کردند که از چهار هفته پیش از بارداری تا روز نوزدهم بارداری تمرین کرده بودند. این پژوهشگران پیشنهاد کردند که جنین تحت استرس هایپوكسیک، توده اندام‌های حیاتی مانند مغز، قلب و کبد را به قیمت توزیع مجدد جریان خون از اندام‌های غیرحیاتی، مثل کلیه، به اندام‌های حیاتی حفظ می‌کند. این سازوکارهای تطبیقی به طور نامناسبی به اندازه بدنی کوچک‌تر جنین و اندام‌های حیاتی بزرگ‌تر منجر می‌شود که نسبت بزرگ‌تر اندام‌های حیاتی جنین به کل توده بدنی جنین آشکار می‌شود [۱۶]. به نظر می‌رسد تفاوت یافته‌های پژوهش حاضر با پژوهش هافتون و همکاران درباره وزن تولد نوزادان ناشی از تفاوت‌های مهم در دو پروتکل تمرینی باشد. پروتکل تمرینی به کاررفته در پژوهش هافتون دویden روی نوارگردان به مدت ۶۰ دقیقه و ۵ روز در هفته بود، درحالی که پژوهش حاضر برنامه تمرین شامل شنای استقامتی زیربیشینه با شدت تدریجی و سپس ثبیت آن بود. تمرین ورزشی آبی به دلیل نیاز نداشتن به تحمل وزن در آب ظاهراً جایگزین معقول‌تری نسبت به برنامه ورزشی روی زمین است [۲]. بنابراین نوع و شدت پروتکل تمرینی پژوهش حاضر به‌گونه‌ای بود که بر وزن تولد نوزادان تأثیر منفی نداشت.

از سوی دیگر، نتایج پژوهش حاضر نشان داد یک دوره برنامه تمرینی شنای استقامتی موش‌های باردار تغییر معنی‌داری در شاخص آپوپتوزی کبد نوزادان آنها ایجاد نکرد. با توجه به بررسی‌های انجام شده تاکنون پژوهشی مشابه با پژوهش حاضر یافت نشده است. اهمیت آپوپتوزیس طی رشد مجرای کبد به‌وسیله نمایش آن در

جنین‌های دارای سندروم میکل نشان داده شد که در آن مقاومت صفحه پوششی، کاهش تعداد سلول‌های آپوپتوزی و افزایش سطوح bcl-2 را نشان داد^[۶].

به نظر می‌رسد در طی رشد جنین هم تکثیر سلولی و هم آپوپتوزیس برای رشد صحیح بافت اصلی کبد ضروری هستند^[۶]. بقا یا آپوپتوزیس سلول به‌وسیله تعامل بین مولکول‌های آغازگر آپوپتوزی و آنتی آپوپتوزی تعیین می‌شود^[۱۰]. میردار و همکاران (۲۰۱۲) در پژوهشی گزارش کردند سطوح فاکتور القایی هایپوکسی آلفا^۱ (HIF-1α) به‌طور معنی‌داری در ریه نوزادان موش‌های بارداری که در دوران بارداری تمرين شنای استقامتی داشتند افزایش می‌یابد^[۱۲]. هایپوکسی و خصوصاً HIF-1α اثرات آغازگر آپوپتوزی یا آنتی آپوپتوزی اعمال می‌کند. فعالیت آغازگر آپوپتوزی، بیشتر در هایپوکسی طولانی یا شدید اتفاق می‌افتد و از اشتراک و به‌هم‌پیوستگی HIF-1α و P53^[۱۷] به‌منزله عامل مهمی ناشی می‌شود که آپوپتوزیس میتوکندریایی را از طریق مسیر مستقل از نسخه‌برداری القا می‌کند^[۱۸]. از آنجایی که آپوپتوزیس مبتنی بر شدت هایپوکسی است و هایپوکسی متوسط به‌واسطه بیان پروتئین‌های آنتی آپوپتوزی متفاوت به‌وسیله فعالیت رونویسی HIF-1 نسبتاً حفاظتی است^[۱۷] به نظر می‌رسد در تحقیق حاضر شدت هایپوکسی ایجادشده از طریق تمرين استقامتی شنای زیربیشینه تغییر معنی‌داری در آپوپتوزیس بافت کبد نوزادان ایجاد نکرد. به‌خوبی نشان داده شده است که تمرين ورزشی منظم وضعیت آنتی اکسیدانتی را در بسیاری از بافت‌ها از جمله کبد بهبود می‌بخشد^[۱۹]. علاوه‌بر سوپر اکسید دیسموتازها، خانواده وابسته به گلوتاتیون‌ها در مقابله با استرس اکسایشی نقش مهمی دارند. گلوتاتیون پروکسیداز^۴ به عنوان آنزیم آنتی اکسیدانتی نقش مهمی در تنظیم آپوپتوزیس ایفا می‌کند^[۲۰]. حکاک دخت و همکاران (۲۰۱۱) افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم گلوتاتیون پروکسیداز را در موش‌های باردار گزارش کردند^[۹]. از آنجایی که برای ایجاد سازگاری در اثر تمرين استقامتی، عوامل مختلفی باید به صورت موضعی و سیستمی باهم فعالیت کنند^[۱۲]، افزایش فعالیت احتمالی آنزیم گلوتاتیون پروکسیداز^۴ می‌تواند یکی دیگر از سازوکارهای کنترل آپوپتوزیس در گروه تمرينی در پژوهش حاضر باشد. احتمالاً افزایش تدریجی در شدت تمرين، آبشاری از مولکول‌ها و عوامل آنتی آپوپتوزی و آنتی اکسیدانتی به راه می‌اندازد تا با تمرين استقامتی درجهت کنترل القای آپوپتوزیس در بافت‌ها به‌ویژه کبد نوزادان مادر ایجاد نکند. علاوه‌براین، اگر مادران باردار بتوانند با نیازهای فیزیولوژیکی فعالیت ورزشی و رشد کودک سازگاری پیدا کنند فعالیت ورزشی در طی بارداری نه تنها خطری برای مادر و نوزاد ندارد، بلکه می‌توانند سودمند نیز باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به تغییر غیرمعنی‌دار شاخص آپوپتوزی کبد نوزادان موش صحرایی در پی تمرين شنای استقامتی، پیشنهاد می‌شود برای اطمینان بیشتر، شاخص آپوپتوزی طی تمرين شنای استقامتی درباره نمونه‌های انسانی نیز ارزیابی شود.

1. Hypoxia Inducible Factor-1

منابع

1. Sedaghati, P., Ardjmand, A., Sedaghati, N. (2006). Does regular ergometric training have any effect on the pregnancy outcome?. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2006. 16(3): 325-31.
2. Field, T. (2012). Prenatal exercise research. *Infant Behavior & Development.* 35(3): 397-407.
3. Allock, H. (2001). Royal London Hospital Department of sports. BASEM Congress.
4. Aoi, W., Ichii E, Sakamoto N, Tsujimoto A, Tokuda H, Yoshikawa T. (2004). Effect of exercise on hepatic gene expression in rats: a microarray analysis. *Life Sciences.* 75(29): 3117-28.
5. Sun, L, Shen, W., Liu, Z., Guan, S., Liu, J., Ding, S. (2010). Endurance exercise causes mitochondrial and oxidative stress in rat liver: Effects of a combination of mitochondrial targeting nutrients. *Life Sciences.* 86(1-2): 39-44.
6. Bai, J., Odin, J.A. (2003). Apoptosis and the liver: relation to autoimmunity and related conditions. *Autoimmunity Reviews.* 2003. 2(1): 36-42.
7. Mikami, T., Sumida, S., Ishibashi, Y., Ohta, S. (2004). Endurance exercise training inhibits activity of plasma GOT and liver caspase-3 of mice [correction of rats] exposed to stress by induction of heat shock protein 70. *Journal of Applied Physiology.* 96(5): 1776-81.
8. Leonarduzzi, G., Sottero, B., Poli, G. (2010). Targeting tissue oxidative damage by means of cell signaling modulators: the antioxidant concept revisited. *Pharmacology & Therapeutics.* 128(2): 336-74.
٩. حکای دخت، الهام، سلامی، فاطمه، رجبی، حمیده. اثر تمرین هوایی و مکمل های ویتامینی E و C بر GSH و آنزیم های ضد اکسایشی GPX و SOD در موش های باردار. *فصلنامه المپیک.* ۳(۵۵): ۵۶-۴۷.
10. Su, S.H., Jen, C.J., Chen, H.I. (2011). NO signaling in exercise training-induced anti-apoptotic effects in human neutrophils. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 405(1): 58-63.
11. Baek, S.S., Jun, T.W., Kim, K.J., Shin, M.S., Kang, S.Y., Kim, C.J. (2012). Effects of postnatal treadmill exercise on apoptotic neuronal cell death and cell proliferation of maternal-separated rat pups. *Brain & Development* 34(1): 45-56.
12. Mirdar, S., Arab, A., Hajizade, A., Hedayati, M. (2012). The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1α levels of neonatal lung. *Tehran Univ Med J.* 69(12): 754-60.
13. Koumentaki, A., Anthony, F., Poston, L., Wheeler, T. (2002). Low-protein diet impairs vascular relaxation in virgin and pregnant rats. *Clin Sci.* 102(5): 553-60.
14. Van Pelt, L.F. (1977). Ketamine and xylazine for surgical anesthesia in rats. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 171(9): 842-4.
15. Melen-Mucha, G., Balcerzak, E., Mucha, S., Panczyk, M., Lipa, S., Mirowski, M. (2004). Expression of p65 gene in experimental colon cancer under the influence of 5-fluorouracil given alone and in combination with hormonal modulation. *Neoplasma.* 51(4): 319-24.
16. Houghton, P.E., Mottola, M.F., Plust, J.H., Schachter, C.L. (2000). Effect of maternal exercise on fetal and placental glycogen storage in the mature rat. *Canadian Journal of Applied Physiology.* 25(6): 443-52.
17. Piret, J.P., Mottet, D., Raes, M., Michiels, C. (2002). Is HIF-1α a pro- or an anti-apoptotic protein? (2002). *Biochemical Pharmacology.* 64(5-6): 889-92.
18. Qi, Z., He, J., Zhang, Y., Shao, Y., Ding, S. (2011). Exercise training attenuates oxidative stress and decreases p53 protein content in skeletal muscle of type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Free Radical Biology and Medicine.* 50(7): 794-800.
19. Mallikarjuna, K., Shanmugam, K.R., Nishanth, K., Wu, M.C., Hou, C.W., Kuo, C.H., Reddy, K.S. (2010). Alcohol-induced deterioration in primary antioxidant and glutathione family enzymes reversed by exercise training in the liver of old rats. *Alcohol.* 44(6): 523-9.
20. Ufer, C., Wang, C.C. (2011). The roles of glutathione peroxidases during embryo development. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 4: 1-14.