The effect of swimming training on lung TGF-β levels in pregnant rats exposed to cadmium poisoning (The effect of training and cadmium on lung TGF-β in pregnant

Shadmehr Mirdar [1]*, Tahereh Bayani[2]

[1]Associate Professor of Exercise Physiology, Dep. of Exercise physiology, Faculty of Physical education and sport Sciences (Ph.D),University of Mazandaran.

[2] Physical Education and Sport Science–Sport physiology (M.Sc), University of Mazandaran.

Received: 13 October 2022; Accepted: 24 December 2022

Abstract

TGF-β implicated in the control of cell proliferation, differentiation, and other cellular functions in lung and having anti-inflammatory effect in various tissues, including lung tissue. The aim of the present study was to investigate the effect of swimming training on lungs TGF-β levels in pregnant rats were exposed to cadmium poisoning. 32 female Wistar rats, eight years old, approximate weight 180-200 g after 2 weeks the introduction of a new environment and stress due to water and pregnancy ,Dividing the 4 Groups, swimming, cadmium, cadmium - swimming and control groups. cadmium is a pollutant that can cause poisoning and problems for the mother and fetus. Swimming training in the last three weeks of pregnancy starting from the first day and continued for 5 days a week, 60 minutes a day. Sample of lung tissue was performed two days after delivery TGF-β concentration in lung tissue was calculated by ELISA. Statistical analysis of data was performed by one-way analysis of variance using a tukey method and $p \leq 0.05$. Results showed that maternal body weight has been significantly reduced in cadmium. swimming and swimming – Cadmium groups, $p \leq 0.001$. maternal lungs TGF-β levels of cadmium group significantly decreased compared to the control group, $p \leq 0.05$. But, TGF-β had a significant increase in swimming group compared to the control group $p \leq 0.05$. Based on these results, cadmium poisoning during pregnancy decreases TGF-β in lung tissue. endurance swimming exercises can improve this decrease and adjust these changes with incremental adjustment.

Keywords: TGF-β, Swimming, Pregnancy, Cadmium.

20.1001.1.27834603.1401.2.2.1.1

* **Corresponding author**: Faculty of Physical education and sport Sciences (Ph.D) in University of Mazandaran.
Email: Sh.mirdar@umz.ac.ir

اثر یک دوره برنامه تمرینی شنا بر عامل تغییر دهنده رشد بتا ریه موش های باردار در معرض مسمومیت با کادمیوم

شادمهر میردارهریجانی[1*] طاهره بیانی[2]

[1] دانشیار فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

[2] کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۲۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۰۳

چکیده

مقدمه و هدف: فاکتور عامل تغییر دهنده رشد بتا (TGF-β) در کنترل تکثیر، تمایز سلولی و سایر عملکردهای سلولی ریه نقش دارد و دارای اثرضد التهابی در بافت های مختلف از جمله بافت ریوی می باشد. هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر یک دوره برنامه تمرینی شنا بر سطوح TGF-β ریه موش های باردار در معرض مسمومیت با کادمیوم بود. در این پژوهش تجربی ۳۲ سر موش ماده نژاد ویستار با سن هشت هفته، وزن تقریبی ۱۸۰-۲۰۰ گرم پس از دو هفته آشنایی با محیط جدید و استرس ناشی از آب و بارداری به چهار گروه شنا، کادمیوم، کادمیوم - شنا و کنترل تقسیم شدند. کادمیوم آلاینده ای است که می‌تواند موجب مسمومیت و بروز مشکلاتی برای مادر و جنین شود. برنامه تمرینی شنا از روز اول بارداری شروع و در طی سه هفته، ۵ روز در هفته و به مدت ۶۰ دقیقه در هر روز ادامه یافت. نمونه‌گیری از بافت ریه دو روز پس از زایمان انجام شد. غلظت TGF-β بافت ریه با استفاده از روش الایزا (ELISA) تعیین گردید. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی در سطح ۰/۰۵ $p\leq$ انجام شد. یافته ها نشان دادند که وزن موش های مادر در گروه های کادمیوم، شنا و شنا-کادمیوم به طور معنی داری کمتر بود($p \leq$ ۰/۰۰۱). سطح TGF-βریه مادران گروه کادمیوم نسبت به گروه کنترل به طور معنی دار کمتر بود($p \leq$ ۰/۰۳۹). اما TGF-β گروه شنا نسبت به گروه کنترل به طور معنی دار بیشتر بود.($p \leq$ ۰/۰۰۴). براساس این نتایج، مسمومیت با کادمیوم در دوران بارداری موجب کاهش TGF-βدر بافت ریه می‌شود. استفاده از تمرینات استقامتی شنا می‌تواند این کاهش را بهبود بخشد و با تنظیم افزایشی، این تغییرات را تعدیل نماید.

کلید واژه ها: عامل تغییر دهنده رشد بتا (TGF-β) ، شنا، دوران بارداری، کادمیوم.

20.1001.1.27834603.1401.2.2.1.1

[*] نویسنده مسئول: دکتر شادمهر میردار، دانشیار فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
شماره تلفن: ۰۹۱۱۳۱۲۰۶۳۹ . ایمیل: Sh.mirdar@umz.ac.ir

مقدمه

عامل تغییر دهنده رشد بتا (Transforming growth factor beta)، پروتئینی است که در کنترل تکثیر و تمایز سلولی و سایر عملکردهای سلولی نقش دارد (۱). این متغیر نقش مهمی در ایمنی، بیماری های قلبی، دیابت، سرطان و غیره بازی می‌کند. گزارش ها اثر ضد التهابی و تعدیل کنندگی فاکتور TGF-β در التهاب‌ها را تایید می‌کنند (۱- ۵). TGF-β نقش مهمی در بیماری‌های مزمن مجاری هوایی، از جمله فرایند تغییر ساختار آن‌ها که منجر به انسداد راه هوایی می‌شود، ایفا می کند و نقش قابل توجهی در تغییر فعالیت فیبروبلاست‌ها در جهت بازسازی ساختار راه هوایی دارد (۶).

انجی بیلفیلد و همکاران(۲۰۱۹) با مطالعه عملکرد فیبروبلاست های ریه در بیماران مزمن ریوی دریافتند فیبروبلاست های درون شبکه ای در بیماران COPD با آمفیزم در مقایسه با فیبروبلاست‌های گروه کنترل TGF-β بیشتری آزاد می‌کند. جالب آنکه در این بیماران، بیان میانجی‌های فعال درون سلولی TGF-β کاهش اما بازدارنده‌های مسیر فعالیت TGF-β افزایش می‌یابند. در نتیجه پاسخ فیبروبلاست‌های بیماران COPD به TGF-β کاهش می‌یابد. این یافته ها تفاوت در قابلیت ویژه سلول به پیام رسانی TGF-β را روشن تر می‌سازد. بنابراین فیبروبلاست‌های بیماران آمفیزمی ظرفیت کمتری برای فعال سازی فرایندهای ترمیمی دارد که به گسترش آمفیزم می‌انجامد (۷). موریس و همکاران (۲۰۰۳) در مطالعه ای تاثیر کاهش پیام رسانیTGF-βبر افزایش بیان متالوپروتیيناز زمینه ای را مورد تایید قرار دادند که می تواند منجر به تخریب ماتریکس خارج سلولی شود. این واکنش می تواند با بروز آمفیزم مادرزادی یا اکتسابی مرتبط باشد (۸). از سوی دیگر آلاینده‌های محیطی و صنعتی مانند کادمیوم نیزموجب بروز بیماری‌های مختلف از جمله آمفیزم در سیستم تنفسی می‌شوند. کادمیوم درطبیعت تجزیه نمی‌شود، اگر در آب، خاک و کودها (کودهای فسفاته) وجود داشته باشد، به آسانی توسط گیاهان جذب و وارد زنجیره غذایی می‌شود (۹). دود سیگار نیز یکی از منابع مهم کادمیوم است و افراد جامعه به ویژه مادران باردار به آسانی در معرض این آلاینده قرار می‌گیرند (۱۰). این فلز مقاومت دفاعی بدن را کاهش داده و حتی استنشاق غلظت پایین آن موجب بروز آسیب‌های ریوی از جمله آمفیزم ریوی می‌شود(۹، ۱۱). علاوه بر این مسمومیت مادر با کادمیوم می‌تواند موجب کاهش وزن نوزادان (۱۲) و بروز بیماری‌های مختلفی در مادر شود. یکی از عوارض مسمومیت مادر با کادمیوم آسیب‌های ریوی است که موجب نارسایی های تنفسی و مشکلاتی برای مادر و جنین می‌شود (۱۳).

با توجه به نقش و رابطه بیان شده برای TGF-β در بیماری‌های ریوی از جمله آمفیزم و با توجه به اینکه دوران بارداری دوران حساسی است و سلامت مادر رابطه مستقیمی با سلامت و رشد جنین دارد، بنابراین مطالعه تغییرات این فاکتور در مادرانی که در معرض مسمومیت با کادمیوم قرار دارند می‌تواند اطلاعات راهگشایی را برای پیشگیری یا درمان آسیب های تنفسی ارائه دهد.

از سوی دیگر بعضی از مطالعات نقش فعالیت ها و تمرینات ورزشی بر میزان TGF-β را مورد بررسی قرار دارند. زارکوشا و همکاران (۲۰۰۶) افزایش این فاکتور را بلافاصله و دو ساعت بعد از تمرین شدید گزارش کردند (۱۴). در حالی که روسا و همکاران(۲۰۱۳) این افزایش را ۲۴ ساعت بعد از تمرین استقامتی با ۷۰ درصد VO_{2peak} و نه بلافاصله بعد تمرین گزارش کردند (۱۵). بعضی از مطالعات افزایشTGF-β را پس از تمرینات شدید قدرتی گزارش کردند (۱۶). به عقیده برخی از محققان تنها در ورزش هایی که موجب بروز واکنش های التهابی می‌شوند و شدید هستند فاکتور TGF-β افزایش می‌یابد (۱۴، ۱۷). حال آنکه ورزش های شدید برای همه افراد از جمله سالمندان و افراد باردار با محدودیت هایی همراه است. بنابراین اطلاعات موجود در زمینه اثر تمرینات ورزشی بر میزان TGF-β مبهم است و نیاز به بررسی بیشتر دارد. همچنین بعضی از مطالعات انجام شده در مورد اثر ورزش بر

مسمومیت های ناشی از کادمیوم حاکی از نقش تمرینات ورزشی در بهبود عوارض ناشی از کادمیوم است. از جمله مطالعه غـدیری و همکاران(۲۰۱۹) نشان داد که هشت هفته تمرین استقامتی موجب بهبود شاخص‌های آپوپتوزی در بافت قلب موش های در معرض کادمیوم شد(۱۸). سیکویر و همکاران (۲۰۲۰) نتیجه گرفتند که تمرین با در معرض قرار دادن مداوم بدن در گرما مـی توانـد روش مناسبی برای دفع فلز سمی کادمیوم باشد(۱۹). توجه به نکات اشاره شده، این پرسش مطرح می شود که آیا تمرینات ورزشی شنای استقامتی زیربیشینه در دوران بارداری بر میزان TGF-β اثر دارد؟ علاوه براین پاسخ TGF-β در دوران بـارداری بـر مـوش هـای ماده نژاد ویستار در معرض مسمومیت با کادمیوم چگونه خواهد بود؟

مواد و روش ها

این پژوهش از نوع پژوهش‌های تجربی بود که در آزمایشگاه تربیت بدنی دانشگاه مازندران انجام شد. در ایـن پـژوهش از ۳۲ مـوش ماده نژاد ویستار با سن هشت هفته و با وزن تقریبی ۱۸۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در اتاق مخصوص با درجه حرارت دمـای ۲ ± ۲۳ درجه سانتی گراد و شرایط تاریکی و روشنایی ۱۲-۱۲ ساعت نگهداری شدند و بـه آب و غـذای کـافی دسترسـی داشـتند. نگهداری حیوانات مطابق با راهنمای انیستیتوی بین المللی سلامت و پروتکل های این مطالعه با رعایت اصول اعلامیـه هلسـینکی و ضوابط اخلاق پزشکی به انجام رسید.

پس از یک هفته انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نیز یک هفته آشنایی با تمرین شنا یک موش نر با دو موش ماده در قفس برای جفت گیری قرار داده شدند. ۲۴ ساعت پس از آن با بررسی توده واژینال اولین روز بارداری مشخص شد و مـوش ها به طور تصادفی به چهار گروه هشت تایی تمرین شنا، کادمیوم، تمرین شنا و کادمیوم و گروه کنترل تقسیم شدند.

۱-گروه تمرینی ۵ روز در هفته به مدت ۶۰ دقیقه شنا می‌کردند.

۲- گروه کادمیوم،کادمیوم کلراید محلول در آب به میزان ۴۰ میلی گرم برکیلوگرم وزن بدن، از طریق آب آشـامیدنی بـه مـوش هـا خورانده شد(۲۰).

۳- گروه شنا- کادمیوم که هم در معرض کادمیوم قرار داشتند و هم تمرینات گروه تمرینی را انجام می‌دادند.

۳-گروه کنترل که شامل موش‌های بارداری بود که در شرایط طبیعی قرار داشتند.

برنامه تمرینی

به منظور انجام برنامه تمرینی شنا محقق از استخر شنا (یک مخزن آب به ابعاد ۵۰×۵۰×۱۰۰ سانتی متری با درجه حـرارت ۳۰-۳۲ درجه سانتی گراد)، استخر شنا ویژه جوندگان (طراحی و ساخت میردار و همکاران) استفاده نمود. به منظورآشنایی بـا آب و کـاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی در طی یک هفته به مدت ۱۰ الی ۳۰ دقیقه در داخل استخر آب قرار گرفتند. موش‌هـای باردار در گروه تمرینی یک بار در روز (پنج روز در هفته) تا روز زایمان در مخزن مورد نظر به مدت سه هفتـه بـه شـنا پرداختنـد. مدت زمان برنامه تمرینی شنا از روز اول بارداری شروع شد که ۳۰ دقیقه بود و با افزایش پـنج دقیقـه روزانـه در هفتـه دوم بـه ۶۰ دقیقه رسید. این زمان ۶۰ دقیقه تا پایان هفته سوم ثابت بود. اضافه بار تمرینی از طریق تنظیم قدرت و سرعت آب هنگام شنا انجام شد. برای این منظور با ثابت ماندن زمان، قدرت جریان آب از هفت به پانزده لیتر در دقیقه قدرت افزایش می یافت که ایـن فرآینـد با استفاده از فلومتر کنترل شد(۲۱).

نمونه برداری و آنالیز آزمایشگاهی

نمونه‌گیری از بافت ریه دو روز پس از زایمان انجام شد. برای این منظور با تزریق محلول کتامین(۵۰-۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۵-۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) بی‌هوش و کشته شدند(۲۲). سپس با استفاده از تیغ جراحی بافت ریه خارج شد و با استفاده از ترازوی Sartorius:BI 1500 با دقت ۰/۰۰۱ وزن شدند. آنگاه بافت‌ها توسط تیغ جراحی جدا شده و در تیوب‌های مخصوص، بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شدند و سپس برای نگه‌داری در فریزر دمای ۷۰- درجه سانتیگراد منتقل شدند. ابتدا بافت‌ها با استفاده از مایع نیتروژن پودر شده و سپس در محلول بافر هموژنیزه به مدت ۱۰ دقیقه و سرعت ۸۰۰۰g سانتریفیوژ شد. محلول بدست آمده برای سنجش شاخص مورد نظر در یخ خشک قرار داده شد. غلظت TGF-β بافت ریه با استفاده از روش الایزا (ELISA) و براساس دستورالعمل ,Rat Transforming Growth factor β1 (TGF-β1) CUSABIO BIOTECH, Wuhan, China تعیین گردید. از کیت الایزا ساخت کشور چین برای اندازه گیری TGF-β استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل یافته های این پژوهش از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. کلیه محاسبات آماری مربوط به آزمون فرض ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 19 و در سطح معناداری ۰/۰۵ ≥p انجام شد.

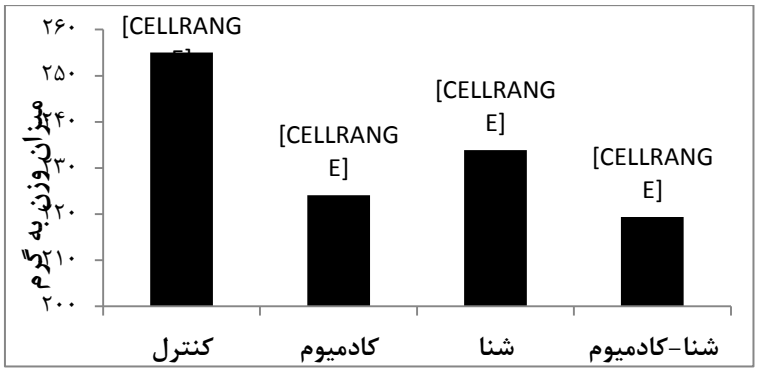
یافته ها

یافته‌های پژوهش درشکل شماره یک میانگین وزن آزمودنی‌ها به گرم را نشان می‌دهد. میانگین وزن بدن مادران گروه‌های کادمیوم (۱۲,۱۱٪) ، شنا (۸,۳۱ ٪) ، کادمیوم-شنا (۱۴٪) نسبت به گروه کنترل کمتر بود. وزن مادران گروه کادمیوم، شنا و شنا-کادمیوم در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشت (P ≤۰/۰۰۱). همچنین مصرف روزانه کادمیوم در آب آشامیدنی موش‌های رت باردار نژاد ویستار در طی دوران بارداری موجب کاهش معنی دار وزن آنها در مقایسه با گروه شنا (P≤۰/۰۵) و در مقایسه باگروه کنترل (P≤۰/۰۰۱) گردید.

یافته‌های پژوهش در شکل شماره دو نشان می‌دهد که سطح TGF-B ریه مادران در گروه‌های شنا (۴۱,۴۷٪) ، کادمیوم-شنا(۹,۰۸٪) نسبت به گروه کنترل بیشتر و در گروه کادمیوم (۳۳,۹۳٪) نسبت به گروه کنترل کمتر بود. داده های آماری جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که مقدار F محاسبه شده برای مقایسه اختلاف اندازه گیری آنالیز واریانس یک طرفه TGF-B ریه مادران ۱۴/۷۹می باشد که در سطح آلفای ۵ درصد معنی دار است. بنابراین بین سطوح TGF-B ریه مادران در گروه های شنا ، کادمیوم-شنا نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار و در گروه کادمیوم نسبت به گروه کنترل کاهش معنی دار وجود داشت (P≤ ۰/ ۰۵).

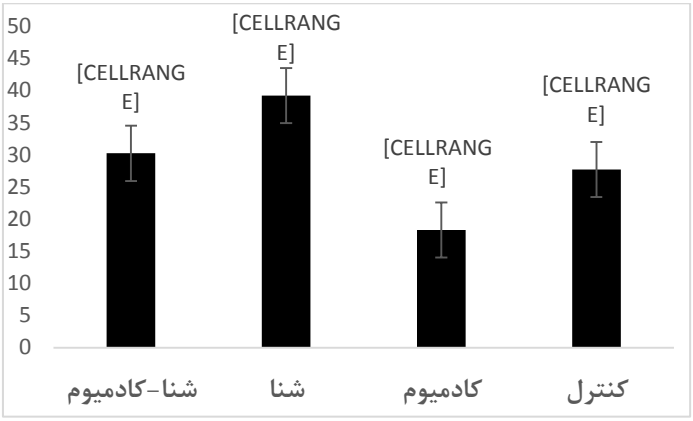
جدول شماره ۱. نتایج ازمون آماری TGF-B ریه در گروه های مختلف

منبع تغییرات / آماره	درجه آزادی	مجموع مربعات	مربع میانگین	مقدارF	مقدارP
بین گروه ها	۸	۳۸۳۳,۶۴	۴۷۹,۲۱	۱۴,۷۹	۰,۰۰۱
باقیمانده	۶۳	۲۰۴۱,۴۴	۳۲,۴۰		
مجموع	۷۱	۵۸۷۵,۰۸			



شکل شماره ۱. میانگین تغییرات وزن موش های رت مادر نژاد ویستار

α تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کنترل ($p<0.05$) ¥. تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کادمیوم ($p<0.05$)



شکل شماره ۲.میانگین تغییرات سطوح TGF-B ریه گرو های پژوهش

α تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کنترل ($p<0.05$) ¥. تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کادمیوم $p<0.05$

بحث

هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین استقامتی شنا بر سطح TGF-B ریه موش‌های مادر در معرض مسمومیت با کادمیوم بود. افزایش وزن مادران در دوره بارداری مربوط به رشد جنین، جفت، رحم، افزایش حجم خون، ذخایر چربی پستان‌هاست و وزن گیری ناکافی با کاهش رشد و خطر تولد زودرس جنین ارتباط مستقیم دارد. همچنین با ایجاد نقایص لوله های عصبی به ویژه در ابتدای دوره بارداری مرتبط است (۲۳). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که وزن مادران در گروه کادمیوم، شنا و کادمیوم - شنا به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل کمتر بود ($P\leq ۰/۰۰۱$) ، به طوری که وزن مادران در گروه کادمیوم (۱۱/۱۲ درصد)، شنا (۸/۳۱ درصد) و در گروه کادمیوم- شنا (۱۴درصد) نسبت به گروه کنترل کمتر بود. بنابراین کادمیوم و ورزش هر دو موجب کاهش وزن مادر شد.

فعالیت بدنی منظم در اوقات فراغت مادر در دوران بارداری احتمال تولد کودک با وزن کم را کاهش می‌دهد(۲۴). کادمیوم به دلیل نیمه عمر طولانی در بدن می تواند اثرات جبران ناپذیری در مادر و جنین ایجاد کند (۲۵). تحقیقات گذشته نشان داده اند کادمیوم باعث ایجاد اثرات نامطلوب در تکامل لوله عصبی می‌شود (۲۶)، و فرزندان مادرانی که در معرض کادمیوم قرار می گیرند وزن کمتری نسبت به فرزندان مادران طبیعی دارند(۲۷). از علائم مسمومیت با کادمیوم کاهش شدید جریان خون جفت و رحم است که

این کاهش جریان خون جفت و رحم باعث کاهش خون رسانی به جنین و به عبارتی دیگر، کاهش اکسیژن و مواد غذایی مورد نیاز جنین می شود که می تواند عاملی برای کاهش وزن جنین ها باشد. علت دیگر کاهش وزن در گروه های کادمیوم، ناشی از اختلال و آسیب های وارده به دستگاه گوارش مادر باردار از جمله ایجاد اسهال، استفراغ و حالت تهوع در اثر تماس با کادمیوم، همچنین مصرف پایین آب و غذا در موش آلوده به کادمیوم است(۲۸).

یافته های این پژوهش مبنی بر کاهش وزن مادر با یافته‌های بعضی از مطالعات قبلی انجام شده مغایرت دارد (۲۴، ۲۹). مطالعات نشان می دهند که انجام تمرینات منظم جسمانی در طول دوران بارداری عوارض معین و مشخصی بر پیامدهای حاملگی نداشته و تنها ممکن است خطر تولد نوزادان با وزن پایین و بسیار پایین را کاهش دهد (۲۴، ۲۹). یافته های مگان و همکاران(۲۰۰۲) در مورد تاثیر ورزش بر وزن گیری مادر در دوران بارداری تفاوت معنی داری بین گروه کنترل و ورزش سنگین نشان نداد و وزن این دو گروه تفاوتی نداشت(۲۹). گرشاسبی و فقیه زاده (۲۰۰۵) نیز نشان دادند که تمرین کم شدت به صورت سه جلسه در هفته به مدت ۱۲ هفته در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معنی داری در افزایش وزن مادر در دوران بارداری ، طول حاملگی و وزن نوزاد ایجاد نمی‌کند (۳۰). با توجه به نکات فوق ممکن است شدت و مدت زمان هر جلسه ،تعداد جلسات در هفته ، سابقه ورزشی قبل از بارداری و نوع ورزش (هوازی و بی هوازی) بر وزن گیری مادر در طول بارداری تاثیر بگذارد. بنابراین علت احتمالی مغایرت یافته پژوهش حاضر با یافته های مگان، گرشاسبی و سایرین را شاید بتوان در برنامه تمرینی به ویژه تعداد جلسات بیشتر درطول هفته مربوط دانست.

از سوی دیگر نتایج پژوهش حاضر حاکی از کاهش معنی دار TGF-β نسبت به گروه کنترل بود . انجی بیلفیلد و همکاران(۲۰۱۹) کاهش پاسخ فیبروبلاست های بیماران COPD به TGF-β را گزارش کردند(۷). موریس و همکاران (۲۰۰۳) نیز اشاره کردند که کاهش پیام رسانی TGF-β می تواند با بروز آمفیزم مرتبط باشد(۸).

آمفیزم می تواند با مهار سنتز TGF-β همراه باشد. از آنجایی که TGF-β به طور بالقوه، تکثیر سلولی را مهار و تمایز سلولی و تولید ماتریکس خارج سلولی را تنظیم می کند، کاهش فعالیت TGF-β منجر به تخریب ساختمان آلوئولی می‌شود (۳۱). مطالعات جدید نیز بر پیام رسانی TGF-β در نمونه‌های انسانی مبتلا به آمفیزم متمرکز شده اند. بنابراین بر اساس شواهد ذکر شده (۷، ۸) در بیماران آمفیزمی TGF-β کاهش می‌یابد و قرار گیری در معرض کادمیوم نیز موجب، آمفیزم می‌شود (۹، ۱۱، ۳۱، ۳۲) . در نتیجه کاهش TGF-β در پژوهش حاضر را ممکن است بتوان به آمفیزم ریوی به علت قرار گیری در معرض کادمیوم نسبت داد.

علاوه براین، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطح فاکتور رشدی TGF-β ریه مادران گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافت.

این نتیجه با یافته های هرینگ و همکاران (۲۰۰۲) و زارکوشا و همکاران (۲۰۰۶)همخوانی دارد (۱۴، ۱۶). هرینگ و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که سطح TGF-βبعد از ۴ هفته تمرین قدرتی شدید افزایش می‌یابد. زارکوشا و همکاران (۲۰۰۶) نیز با برنامه تمرینی متفاوت بر روی آزمودنی های جوان ورزشکار TGF-β را قبل، بلافاصله بعد و ۲ ساعت بعد از تمرین ورزشی شدید بررسی کردند. نتایج نشان داد که سطح TGF-βریه طور معنی داری از ۲۰/۵۸ نانوگرم بر میلی لیتر در قبل از تمرین به ۲/۷ ± ۵۵/۳۷ بلافاصله بعد از تمرین و ۱/۹۵± ۴۰/۰۳ در دو ساعت بعد از تمرین افزایش یافت (۱۴). این در حالی است که روسا و همکاران (۲۰۱۳) این افزایش را ۲۴ ساعت بعد از تمرین و نه بلافاصله بعد تمرین گزارش کردند (۱۵). در مطالعه روسا ۱۰ مرد بزرگسال به مدت یک ساعت با ۷۰ درصد VO_{2peak}تمرین کردند. نمونه های بزاقی قبل و در زمان های ۰ ، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از

تمرین جمع آوری شد. نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که بلافاصله بعد از تمرین با ۷۰ درصد VO_{2peak} تغییری در TGF-β مشاهده نشد اما ۲۴ ساعت بعد از این تمرین TGF-βافزایش یافت(۱۵).

به نظر می‌رسد شرایط هایپوکسی همانند سایر فاکتورهای رشدی ذکر شده محرک مشترک افزایش TGF-β و سایر فاکتورهای مورد نظر باشد . همچنین افزایش TGF-β می‌تواند با فرایند سازگاری بدن با تمرینات ورزشی نیز مرتبط باشد.

اهمیت فاکتورهای رشدی در شرایط پاتولوژیک جزییات مکانیسم اثر تمرین را مهم می سازد. تمرینات شدید موجب آسیب تارهای عضلانی می شوند و به طور غیر اختصاصی پاسخ های التهابی را به دنبال دارند. فعال شدن فرایند التهاب سلولی می تواند طیف وسیعی از واسطه های التهابی و عوامل رشدی را به کار گیرد. در نتیجه میزان TGF-β افزایش می‌یابد (۱۴، ۱۷). اما در پژوهش حاضر الگوی اجرای تمرین و نیز شدت آن به اندازه ای نبود که موجب آسیب تارهای عضلانی شود. ژانگ و همکاران(۲۰۲۰) تغییر در بیان TGF-β mRNA در عضلات بعد از فشار مکانیکی را گزارش کرد (۳۳) و لگلسیاس و همکاران(۲۰۲۰) افزایش بیان TGF-β را در عضلات صاف عروقی نشان دادند (۳۴) بنابراین فشار مکانیکی ناشی از ورزش و افزایش بیانTGF-β mRNA، شرایط هایپوکسی ناشی از ورزش و نیز فعال شدن واکنش های التهابی در تمرینات شدید می‌تواند توجیه افزایش TGF-β پس از ورزش باشد (۱۷،۱، ۳۴، ۳۵، ۳۶، ۳۷).

به طور کلی نتایج این پژوهش نشان داد که مسمومیت با کادمیوم در دوران بارداری موجب کاهش TGF-βدر بافت ریه می‌شود. استفاده از تمرینات استقامتی شنا می‌تواند این کاهش را بهبود بخشد و با تظیم افزایشی، این تغییرات را تعدیل نماید. این یافته نقش حفاظتی شنا در برابرآسیب‌های احتمالی نظیر آمفیزم ریوی به ویژه در مادران بارداری که در معرض مسمومیت با کادمیوم قرار دارند را شایسته توجه می‌داند.

منابع

1. Kelley J. Transformin Growth Factor-β. In: Cytokines of the Lung. *CRC Press*, 2022;101-37.
2. Ritchie AI, Wedzicha JA. (2022). Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clinics in Chest Medicine*, 2020;41(3):421-38.
3. Frangogiannis, NG. Transforming growth factor–β in tissue fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*, 2020 Mar;217(3):e20190103. [doi:10.1084/jem.20190103]
4. Guignabert C, Humbert M. Targeting transforming growth factor-β receptors in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 2021 Feb;57(2):2002341. [doi: 10.1183/13993003.02341-2020]
5. Chen J, Ding ZY, Li S, Liu S, Xiao C, Li Z, Zhang BX, Chen XP, Yang X. Targeting transforming growth factor-β signaling for enhanced cancer chemotherapy. *Theranostics*, 2021;11(3):1345-68.
6. Mirzamanai SM, Zare AA, steel Imani E, Mohammad Noorani M.TGF-βs expression in primary airway fibroblast of chemical patient injured by sulfor mustard. *Iranian Journal of War and Public Health*. 2012 Jan; 4(1):6-15. Available from: http://ijwph.ir/article-1-127-en.html [In Persion].
7. Ng-Blichfeldt JP, de Jong T, Kortekaas RK, Wu X, Lindner M, Guryev V, Hiemstra PS, Stolk J, Königshoff M, Gosens R. TGF-β activation impairs fibroblast ability to support adult lung epithelial progenitor cell organoid formation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2019 Jul;317(1):14-28. [doi: 10.1152/ajplung.00400.2018]
8. Morris DG, Huang X, Kaminski N, Wang Y, Shapiro SD, Dolganov G, Glick A, Sheppard D. Loss of integrin αvβ6-mediated TGF-β activation causes Mmp12-dependent emphysema. *Nature*, 2003 Mar; 422(6928):169-73. [doi: 10.1038/nature01413]
9. Dhillon KS, Dhillon SK. Genesis of seleniferous soils and associated animal and human health problems. *Advances in Agronomy*, 2019 Jan;154:1-80. [doi: 10.1016/bs.agron.2018.11.001]

10. Repic A, Bulat P, Antonijevic B, Antunovic M, Dzudovic J, Buha A, Bulat Z. The influence of smoking habits on cadmium and lead blood levels in the Serbian adult people. *Environmental Science and Pollution Research*, 2020 Jan;27(1):751-60. [doi: 10.1007/s11356-019-06840-1]
11. Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L, Infante PF. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 2007 Apr;13(2):202-12. [doi: 10.1179/oeh.2007.13.2.202]
12. Toren K, Olin AC, Johnsson A, Vikgren J, Forsgard N, Bergstrom G, Sallsten G, Barregard L. The association between cadmium exposure and chronic airflow limitation and emphysema: The Swedish CArdioPulmonary Bio Image Study (SCAPIS pilot). *European Respiratory Journal*, 2019 Nov;54(5):1900960. [doi: 0.1183/13993003.00960-2019]
13. Siafakas NM, Antoniou KM, Tzortzaki EG. Role of angiogenesis and vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2007 Dec;2(4):462-543.
14. Czarkowska-Paczek B, Bartlomiejczyk I, Przybylski J. The serum levels of growth factors: PDGF, TGF-beta and VEGF are increased after strenuous physical exercise. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2006 Jun;57(2):189-97. [PMID: 16845225]
15. Rosa L, Teixeira AA, Lira FS, Tufik S, Mello MT, Santos RV. Moderate acute exercise (70% VO2 peak) induces TGF-β, α-amylase and IgA in saliva during recovery. *Oral Diseases*, 2014 Mar;20(2):186-90. [doi: 10.1111/odi.12088]
16. Hering S, Jost C, Schulz H, Hellmich B, Schatz H, Pfeiffer A. Circulating transforming growth factor β1 (TGFβ1) is elevated by extensive exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 2002 Mar;86(5):406-10. [doi: 10.1007/s00421-001-0537-5]
17. Shimoda LA, Semenza GL. HIF and the lung: role of hypoxia-inducible factors in pulmonary development and disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011 Jan;183(2):152. [doi: 10.1164/rccm.201009-1393PP]
18. Ghajari H, Hosseini SA, Farsi S. The effect of endurance training along with cadmium consumption on Bcl-2 and bax gene expressions in heart tissue of rats. *Annals of Military and Health Sciences Research*, 2019 Mar;17(1): e86795. [doi: 10.5812/amh.86795]
19 Siquier-Coll J, Bartolome I, Perez-Quintero M, Munoz D, Robles MC, Maynar-Marino M. Effect of exposure to high temperatures in the excretion of cadmium and lead. *Journal of Thermal Biology*, 2020 Apr;89:e102545. [doi: 10.1016/j.jtherbio.2020.102545]
20. Baranski B, Stetkiewicz I, Trzcinka-Ochocka M, Sitarek K, Szymczak W. Teratogenicity, fetal toxicity and tissue concentration of cadmium administered to female rats during organogenesis. *Journal of Applied Toxicology*, 1982 Oct;2(5):255-9. [doi: 10.1002/jat.2550020508]
21. Mirdar S, Arab A, Hedayati M, Hajizade A. The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1α levels of neonatal lung. *Tehran University Medical Journal*, 2012 Mar,69(12):754-60. [In Persion]
22. Gustavsson C, Yassin K, Wahlstrom E, Cheung L, Lindberg J, Brismar K, Ostenson CG, Norstedt G, Tollet-Egnell P. Sex-different hepatic glycogen content and glucose output in rats. *BMC Biochemistry*, 2010 Dec;11(1):1-17. [doi: 10.1186/1471-2091-11-38]
23. Liu Z, Cai L, Liu Y, Chen W, Wang Q. Association between prenatal cadmium exposure and cognitive development of offspring: A systematic review. Environmental Pollution, 2019 Nov;254:113081. [doi: 10.1016/j.envpol.2019.113081]
24. Malta MB, Neves PA, Lourenço BH, Benício MH, Werneck GL, Castro MC, Cardoso MA, MINA-Brazil Study Working Group. Leisure-time physical activity in Amazonian pregnant women and offspring birth weight: A prospective cohort study. *PloS One*, 2022 Mar;17(3):e0265164. [doi: 10.1371/journal.pone .0265164]
25. Kumar S, Sharma A. Cadmium toxicity: effects on human reproduction and fertility. *Reviews on Environmental Health*, 2019 Dec;34(4):327-38. [doi: 10.1515/reveh-2019-0016]
26. Wang F, Fan F, Wang L, Ye W, Zhang Q, Xie S. Maternal cadmium levels during pregnancy and the relationship with preeclampsia and fetal biometric parameters. *Biological Trace Element Research*, 2018 Dec;186(2):322-9. [doi: 10.1007/s12011-018-1312-3]

27. Amegah AK, Sewor C, Jaakkola JJ. Cadmium exposure and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review and dose–response meta-analysis of cohort and cohort-based case–control studies. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2021 Mar;31(2):299-317. [doi: 10.1038/s41370-021-00289-6]
28 Geng HX, Wang L. Cadmium: Toxic effects on placental and embryonic development. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2019 Apr;67:102-7. [doi: 10.1016/j.etap.2019.02.006]
29. Magann EF, Evans SF, Weitz B, Newnham J. Antepartum, Intrapartum, and Neonatal. Significance of Exercise on Healthy Low-Risk Pregnant Working Women. *Obstetrics & Gynecology*, 2002 Mar;99(3):466-72.
30. Garshasbi A, Faghih Zadeh S. The effect of exercise on the intensity of low back pain in pregnant women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2005 Mar;88(3):271-5. [doi: 10.1016/j.ijgo.2004.12.001]
31. Parker MM, Hao Y, Guo F, Pham B, Chase R, Platig J, Cho MH, Hersh CP, Thannickal VJ, Crapo J, Washko G. Identification of an emphysema-associated genetic variant near TGFB2 with regulatory effects in lung fibroblasts. *Elife*, 2019 Jul;8:e42720. [doi: 10.7554/eLife.42720]
32. Fagerberg B, Barregard L. Review of cadmium exposure and smoking-independent effects on atherosclerotic cardiovascular disease in the general population. *Journal of Internal Medicine*, 2021 Dec;290(6):1153-79. [doi: 10.1111/joim.1335]
33. Zhang X, Simmons CA, Santerre JP. Paracrine signalling from monocytes enables desirable extracellular matrix accumulation and temporally appropriate phenotype of vascular smooth muscle cell-like cells derived from adipose stromal cells. *Acta Biomaterialia*, 2020 Feb;103:129-41. [doi: 10.1016/j.actbio.2019.12.006]
34. Iglesias-Echevarria M, Johnson R, Rafuse M, Ding Y, Tan W. Vascular grafts with tailored stiffness and a ligand environment via multiarmed polymer sheath for expeditious regeneration. *ACS Applied Bio Materials*, 2020 Dec;4(1):545-58. [doi: 10.1021/acsabm.0c01114]
35. Mohammadnezhad G, Matin Homaee H, Ghazalian F. Effect of 6 Weeks of Aerobic Training on TGF-B1, Myostatin and Matrix Metalloproteinase 9 Genes Expression in the Tendon of Fast-and Slow-Twitch Muscles of Male Wistar Rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, 2020 Aug;23(3):278-91. [doi: 10.32598/jams.23.3.5849.2] [In Persian]
36. Widiastuti IA, Arsyad A, Idris I, Patellongi I, Kadriyan H, Buanayuda GW, Sari DP, Rosyidi RM. Exercise adaptations and TGF-β1 levels in recreational cyclists. *Annals of Medicine and Surgery*, 2021 Oct;70:102872. [doi: 10.1016/j.amsu.2021.102872]
37. Regouski M, Galenko O, Doleac J, Olsen AL, Jacobs V, Liechty D, White KL, Bunch TJ, Lee PM, Rutigliano HM, Polejaeva IA. Spontaneous atrial fibrillation in transgenic goats with TGF (transforming growth factor)-β1 induced atrial myopathy with endurance exercise. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2019 Nov;12(11):e007499. [doi: 10.1161/CIRCEP.119.007499]