

عنوان: تعدیل فشار اکسایشی از طریق مسیر انتقال پیام $TNF\alpha/SIRT1/NRF1$ و عملکرد کلیه با تمرین هوازی با دوشیب متفاوت در موش‌های مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD)

زهرا گلی^۱، دکتر فرزانه تقیان^۲، دکتر خسرو جلالی دهکردی^۳

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران، پست الکترونیک: z.goli1987@gmail.com، کد ارکید: 0009-0006-4557-9177

۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران، پست الکترونیک: ft.taghian@gmail.com (نویسنده مسئول)، کد ارکید: 0000-0001-9531-2952

۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران، پست الکترونیک: khosro.jalali@gmail.com، کد ارکید، 0000-0003-0210-5984

عنوان مکرر: تمرین هوازی با و بدون شیب بر عملکرد کلیه در بیماری مزمن کلیوی (ckd)

شماره تلفن: ۰۹۱۳۳۰۸۰۲۴۱

ایمیل: ft.taghian@gmail.com

Zahra goli¹, Farzaneh Taghian², khosro jalali dehkordi³

1. Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Isfahan (Khorasan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran. Email: z.goli1987@gmail.com. ORCID ID: 0009-0006-4557-9177

2. Associate Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Isfahan (Khorasan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran, Email: ft.taghian@gmail.com. ORCID ID: 0000-0001-9531-2952

3. Associate Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Isfahan (Khorasan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran, Email: khosro.jalali@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-0210-5984

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران. نشانی مکاتبه با نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان جی شرقی، ارغوانیه، بلوار دانشگاه، کدپستی ۳۹۹۹۸-۸۱۵۵۱، دکتر فرزانه

تقیان؛ e-mail: ft.taghian@gmail.com

مقدمه: هدف از پژوهش مقایسه تأثیر دونوع تمرین هوازی با وبدون شیب برتعدیل فشار اکسایشی وعملکرد کلیه موش مبتلابه بیماری CKD بوده است. **مواد وروشها:** تعداد ۲۴ سر موش ماده نژاد C57bl6 دوماهه با وزن $25 \pm 1/26$ گرم تصادفی به چهارگروه: کنترل سالم، موش های مبتلا به CKD، CKD و تمرین هوازی بدون شیب وCKD وتمرین هوازی با شیب تقسیم شدند. به منظور القای CKD پودرآدنین ۰/۲ درصد میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۴ هفته دریافت کردند. گروه تمرین هشت هفته تمرین تردمیل (۵ جلسه درهفته) یک گروه با شیب ۲۰درجه وگروه دیگر با شیب صفردرجه اجرا کردند. پس از آخرین جلسه تمرین، خون گیری به منظوراندازه گیری نیتروژن اوره خون، اوره وغلظت گلوکاتایون به روش الایزا انجام شد. بیان ژنهای SIRT1,NRF1,TNF- α با تکنیک qPCR-Real Time اندازه گیری شد. برای تجزیهوتحلیل آمارازآزمون آنوا یک طرفه وآزمون تعقیبی توکی و سطح معنی داری $P \leq 0/05$ استفاده شد. **یافتهها:** نتایج نشان دادالقای CKD موجب افزایش معنی دار درمقادیر نیتروژن اوره خون واوره و کاهش معنی دار غلظت گلوکاتایون نسبت به گروه کنترل سالم شد ($P < 0/05$). ازسویی در گروه تمرین با شیب غلظت گلوکاتایون افزایش معنی دار ومقادیر نیتروژن اوره خون و اوره کاهش معنی دار وجود دارد ($P < 0/05$). میزان بیان SIRT1و NRF1 در گروه تمرین باشیب افزایش معنی دار و میزان بیان TNF- α کاهش معنی دار داشت ($P < 0/05$). **نتیجه گیری:** تمرینات با شیب سبب تعدیل فشار اکسایشیازطریق مسیرانتقال پیام TNF α /SIRT1/NRF1 و بهبود دهنده غلظت گلوکاتایون و مقادیر نیتروژن اوره خون و اوره در موش مبتلا به بیماری مزمن کلیوی می شود واثر تمرین با شیب نسبت به بدون شیب بهتر می باشد.

واژگان کلیدی: بیماری مزمن کلیوی (CKD)، فشار اکسایشی، تمرین هوازی بدون شیب، تمرین هوازی با شیب، مسیرانتقال پیام TNF α /SIRT1/NRF1

Modulation of oxidative stress through TNF α /SIRT1/NRF1 signaling pathway and kidney function by aerobic exercise with different slopes in chronic kidney disease (CKD) mice.

Abstract

Introduction: The purpose of the research was to compare the effect of two types of aerobic exercise—with and without incline—on the modulation of oxidative stress and kidney function in chronic kidney disease (CKD) mice. **Methods:** A total of 24 two-month-old female C57b16 mice weighing 25±26.1 grams, were randomly divided into four groups: healthy control, CKD-affected mice, CKD mice undergoing aerobic exercise without incline, and CKD mice undergoing aerobic exercise with incline. To induce CKD, they received adenine powder at a concentration of 0.2% mg/kg for four weeks. The training groups performed eight weeks of treadmill training (five sessions per week), with one group exercising on a 20-degree incline and the other on a zero-degree incline. After the last training session, blood samples were collected to measure blood urea nitrogen, urea and glutathione concentration using the ELISA method. The expression levels of the SIRT1, NRF1 and TNF- α genes were measured using qPCR (Real-Time PCR) technique. For statistical analysis, a one-way ANOVA test and Tukey's post hoc test were employed, with a significance level set at $P < 0.05$. **Findings:** The results showed that the induction of CKD caused a significant increase in blood urea nitrogen and a significant decrease in glutathione concentration compared to the healthy control group ($P < 0.05$). Conversely, in the exercise groups, there was a significant increase in glutathione concentration and a significant decrease in blood urea nitrogen ($P < 0.05$). The expression level of SIRT1 and NRF1 in the slope training group increased significantly, while the expression level of TNF- α decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** Exercises performed on an incline moderates oxidative stress through the TNF α /SIRT1/NRF1 signaling pathway, improving glutathione concentration and blood urea nitrogen levels in mice with chronic kidney disease. Furthermore, the effects of incline exercise were found to be superior to those of exercise without incline.

Keywords: chronic kidney disease(CKD), oxidative stress, non-inclined aerobic exercise, aerobic exercise with incline, TNF α /SIRT1/NRF1 signaling pathway.

بیماری مزمن کلیه (CKD¹) یک بیماری کاتابولیک، به کلیه آسیب می‌زند و میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR²) را کاهش می‌دهد. [۱] فیلتراسیون گلومرولی فاکتورشناسایی بیماری مزمن کلیه است. [۲،۳] از عوارض CKD کم‌خونی، آتروفی عضلانی [۴]، اسیدوز متابولیک [۵] است. [۶]

همودیالیز باعث افزایش فشار اکسایشی و چرخه معیوب تولید ROS³ می‌شود. [۶] فشار اکسایشی باعث تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) و نیتروژن فعال (RNS⁴) می‌شود [۷،۸] اختلال عملکرد میتوکندری و کاهش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی باعث افزایش تولید ROS می‌شود. [۹] اختلال عملکرد عضلات در CKD به دلیل وجود سموم اورمیک [۱۰] و تولید ROS داخل عضلانی است. [۱۱] سطوح بالای ROS بیان سیتوکین‌های التهابی، فاکتور نکروز تومور (TNF- α) القامی‌کند باعث افزایش IL6 و افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال می‌شوند [۶] هموستاز سنتز ECM⁵ را مختل می‌کند. [۱۲] در همودیالیز کاهش بیان NRF2 به فشار اکسایشی و التهاب کمک می‌کند. [۱۳]

مطالعه روی بیماران CKD نشان داد عدم تحرک منجر به تحلیل رفتن عضلات و کاهش تحمل ورزش می‌شود. [۱۴] از سویی دیگر ۲۱ هفته تمرین استقامتی متابولیسم پروتئین را بهبود می‌بخشد. [۱۵] تمرین هوازی مدت‌زمان تمرین و کارایی دیالیز را افزایش و کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد. در پاسخ به ورزش عضله میوکین‌هایی آزاد می‌کند که اثرات فیزیولوژیکی مثبتی دارند. [۱۶] در عضله، انقباضات در حین ورزش نیز باعث تشکیل ROS می‌شود، با این امر فعالیت فاکتورهای رونویسی را تنظیم می‌کند، که منجر به فعالیت بارزتر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و باعث تحریک عضلات و سازگاری و محافظت از آن در برابر دوره‌های افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود. فاکتور هسته‌ای اریترئوئید ۲ (NRF2) از سلول در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند. فعال شدن سیستم NRF2 در بیماری مزمن کلیه با التهاب، فیبروز کلیه و اثرات میتوکندریایی و متابولیک مرتبط است. [۱۷] هنگامی که تولید بیش از حد ROS رخ می‌دهد،

¹ Chronic kidney disease

² Glomerular filtration rate

³ reactive oxygen species

⁴ Active nitrogen species

⁵ Extra cellular matrix

سلول‌ها قادر به حفظ حالت ردوکس با فعال کردن فاکتورهای رونویسی متمایز هستند که رونویسی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را تحریک می‌کنند تا تعادل را به هموستاز برگردانند و از آنها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت کنند. یکی از عوامل رونویسی مهم فاکتور هسته ای ۲ مربوط به اریترئوئید NRF۲ است یک پروتئین در همه جا حاضر که سیستم عامل را تعدیل می‌کند. مطالعه روی موش‌های پیری که ۱۲ هفته تمرین تردمیل انجام دادند افزایش بیان NRF2 را مشاهده کردند. [۶] تغییرات شیب تردمیل، شیب مثبت انقباض کانسنتریک ایجاد می‌کند که به کاهش طول سارکومر منجر می‌شود. [۱۸، ۱۹] مورگان مشاهده کرد زمانی که موش‌ها روی تردمیل با شیب مثبت در مقایسه با زمانی که روی شیب منفی می‌دوند، محتوای سارکومر کمتر شده است. [۱۸] تمرینات ورزشی با افزایش Gpx^1 ، SOD^2 کاتالاز و تنظیم‌کننده اصلی دفاع آنتی‌اکسیدانی NRF2 مسیر سم‌زدایی ROS را افزایش می‌دهد. [۱۹] افزایش رادیکال‌های آزاد در تمرینات ورزشی، منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود. [۶] تمرین‌هوازی و مقاومتی یک استراتژی بهبود در CKD است باعث کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب، افزایش مقاومت و بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی [۲۱] منجر به فتواکسیداتیو و بهبود کیفیت زندگی در بیماران می‌شود. [۲۲] ورزش عامل استرس‌زا اصلی است که بازسازی عضلات اسکلتی و سازگاری متابولیک راب‌ه حرکت درمی‌آورد. برای تولید رادیکال‌های آزاد و تحریک تولید آنتی‌اکسیدان‌ها برای حفظ هموستاز، با آمادگی برای استرس بعدی، سازگار است. در بیماران CKD استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد و افزایش رادیکال‌های آزاد ناشی از ورزش، وضعیت ردوکس نامتعادل را به حالت پرواکسیدانی تغییر می‌دهد. [۶] بروز سندرم بیش‌تمرینی (OTS^3) که در آن استرس اکسیداتیو مزمن به دلیل تمرین و ریکاوری ناکافی پس از تمرین منجر به خستگی و کاهش عملکرد فیزیکی می‌شود. [۲۳] در تمرینات هوازی شیب و سرعت تردمیل بر تقاضای فیزیولوژیکی تاثیر می‌گذارد. مطالعه سازگاری فیزیولوژیکی عضله در پاسخ به انقباضات بر اساس پروتکل‌هایی است که در آن شدت تمرین نسبت به شیب تعیین می‌شود. [۲۸]

¹Glutathione peroxidase

²Superoxide dismutase

³Over training syndrome

با توجه به تحقیقات انجام شده در زمینه CKD و مسیر انتقال پیام استرس اکسیداتیو، تحقیقات اندکی به بررسی مقایسه تفاوت‌های مکانیسمی دو نوع تمرین هوازی شیب‌دار و بدون شیب پرداخته شده است و با توجه به نتایج مقالات انجام شده در عرصه انقباضات در حین ورزش باعث تشکیل ROS می‌شود و شیب متفاوت ترمیم انقباضات متفاوتی ایجاد می‌کند، پژوهش حاضر با هدف بررسی مقایسه تأثیر دو نوع تمرین هوازی با و بدون شیب ترمیم بر تعدیل استرس اکسیداتیو و عملکرد کلیه‌های موش‌های مبتلا به بیماری مزمن کلیوی انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از دسته تحقیقات بنیادی بوده که به صورت تجربی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) با رعایت حقوق حیوانات آزمایشگاهی و دریافت کد کمیته اخلاق IR.IAU.KHUISF.REC.1402.279 دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) انجام گرفت. در تمام مراحل تحقیق طبق پروتکل استاندارد کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. طرح تحقیق از نوع پس‌آزمون آزمایشی با گروه کنترل بود.

در این بررسی نمونه پژوهش شامل ۲۴ سرموش ماده نژاد C57b16 دوماهه بالغ با وزن 26 ± 1 و 25 ± 1 گرم به عنوان حیوان آزمایشگاهی از پژوهشگاه رویان خریداری و استفاده شد. حیوانات یک هفته در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند و پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه، به طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند. تمامی حیوانات در شرایط آزمایشگاهی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای محیط (23 ± 5) درجه سانتی‌گراد با رطوبت نسبی ۵۰٪ و تهویه مناسب نگهداری شدند. برای تهویه از سیستم تهویه مطبوع و تهویه هوا استفاده گردید.

روش اجرا: موش‌ها پس از آشنا سازی با محیط آزمایشگاه و شرایط القا بیماری CKD، به طور تصادفی به ۴ گروه در هر گروه ۶ سر شامل: کنترل سالم، موش‌های مبتلا به CKD، مبتلا به CKD و تمرین هوازی بدون شیب و مبتلا به CKD و تمرین هوازی با شیب تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی هشت هفته تمرین (۵ جلسه در هفته) یک گروه تمرین ترمیم بدون شیب و یک گروه تمرین با شیب را اجرا کردند. گروه‌های کنترل به مدت هشت هفته در قفس نگهداری شدند و در تمرین شرکت داده نشدند.

۱. نحوه القا بیماری CKD

نحوه ایجاد شرایط بیماری CKD طبق مقالات موش‌ها یک رژیم غذایی پودری حاوی آدنین ۰/۲ درصد میلی گرم بر کیلوگرم (یعنی ۰/۲ گرم آدنین / ۱۰۰ گرم خوراک پودری) در طی ۴ هفته دریافت کردند. مصرف آدنین به‌طور مداوم به مدت ۸ هفته، به دنبال پروتکل تمرین هوازی، به‌منظور جلوگیری از برگشت CKD انجام شد. [۲۴] آدنین از شرکت مای بایوسورس، کانادا خریداری شد.

جهت تایید القا CKD در این مطالعه میزان نیتروژن اوره خون و اوره به روش الایزا اندازه گیری شد. میزان طبیعی نیتروژن اوره خون ۱۷/۵ میلی گرم در دسی لیتر و اوره ۳۵/۵ میلی گرم در دسی لیتر بود که افزایش نیتروژن اوره خون بیش از ۲۰ میلی گرم بردسی لیتر و اوره بیش از ۴۵ میلی گرم بر دسی لیتر نشان دهنده اثر القا CKD است. مطالعات نشان داده است که آدنین باعث ایجاد CKD شدید می شود. مکمل رژیم غذایی آدنین یک مدل تثبیت شده برای مطالعه CKD در حیوانات است که ناشی از افزایش تولید ۲،۸-دی هیدروکسی آدنین است که در لوله های کلیوی متبلور و باعث آسیب لوله ای و فیبروز می شود. [۲۴]

۲. پروتکل تمرین هوازی تردمیل با شیب

پس از القا آسیب کلیوی و گذشت دو هفته ریکاوری، ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر روی تردمیل با شیب ۲۰ درجه، طی ۸ هفته و ۵ روز در هفته انجام شد. شدت تمرین به‌گونه‌ای تعیین شد که ۶۰ درصد از حداکثر سرعت به‌دست آمده در طول پروتکل تمرین درجه‌بندی شده روی تردمیل، که شامل دویدن روی تردمیل، با افزایش ۰/۳ کیلومتر در ساعت هر ۳ دقیقه، تا زمان خستگی حیوان است، تعیین می‌شود. ظرفیت ورزش تخمین زده، شده توسط مجموع دویدن مسافت، در شروع ۱۰ روز پس از عمل، و پس از هفته‌های چهارم و هشتم پروتکل ارزیابی شد. تمام موش‌های آموزش‌دیده سه بار در هفته در معرض تمرین روی تردمیل ۵ دقیقه قرار گرفتند تا به پروتکل تمرین و جابجایی عادت کنند. [۲۲] (جدول ۱)

۳. پروتکل تمرین هوازی تردمیل بدون شیب

در گروه تمرین بدون شیب برنامه تمرین، سرعت و مدت زمان فعالیت یکسان با همان پروتکل تردمیل باشیب است فقط شیب تردمیل به عنوان متغیر شدت تمرین متفاوت در نظر گرفته شد و با شیب صفر انجام شد. [۲۲] (جدول ۱)

جدول ۱- پروتکل تمرینات هوازی تردمیل

مدت تمرین	تعداد جلسات تمرین در هفته	مدت تمرین هر جلسه	شدت تمرین	شیب تردمیل
۸ هفته	۵ جلسه	۳۰ دقیقه	۶۰ درصد	۲۰ درجه
۸ هفته	۵ جلسه	۳۰ دقیقه	۶۰ درصد	۰ درجه

۴. بررسی عملکرد کلیه اندازه گیری بیوشیمی از خون

نمونه های خون از شریان دم جمع آوری شد و غلظت نیتروژن اوره خون (BUN) و اوره اندازه گیری شد. BUN با روش اوره آز-آیندوفنول اندازه گیری شد. [۲۲]

میزان اوره با استفاده از کیت الایزا (mybiosource , Catalog# MBS2602062, ure elisa kit) و میزان نیتروژن اوره خون با استفاده از کیت الایزا (mybiosource, Catalog# MBS2611085, BUN elisa kit) اندازه گیری شد.

۵. اندازه گیری غلظت گلوکوتایون خون

سطح گلوکوتایون با استفاده از کیت مای بایوسورس، کانادا (mybiosource ,Catalog# MBS267424, GSH elisa kit) با میزان حساسیت ۰/۵ میلی مول بر لیتر انجام شد.

۶. استخراج RNA و PCR کمی در زمان واقعی (qRT-PCR) و سنجش تغییرات بیان ژن

نمونه‌های RNA بافت کلیه پس از یکنواخت کردن بافت با استفاده از دستگاه هموژنایزر (هرکو ون لب سیستم^۱، انگلستان) انجام شد. ۰/۲ گرم از بافت را برداشته و روی آن معرف ترایزول^۲ ریخته و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به کمک دستگاه هموژنایزر، هموژن شده و پس از آن RNA بر اساس روش ترایزول جدا شد (ترموسایتیفیک^۳، آمریکا). کیفیت و کمیت RNA با اسپکتروفتومتری نانودراپ^۴ اندازه‌گیری شد. سنتز cDNA بر اساس روش سازنده انجام شد (تا کا را^۵، ژاپن). برای ارزیابی میزان بیان ژن‌های توالی پرایمرها در نرم‌افزارهای اولیگو^۶ طراحی شدند (جدول ۲).

جدول ۲- توالی پرایمر

GENE	NCBI ID	FORWARD PRIMER (5'-3')	REVERSE PRIMER (5'-3')	TEMPERATURE (°C)	PRODUCT LENGTH
SIRT 1	NM_019812	GGCAGTAACAGTGACAGT	CTCTCCGTATCATCTTCCAA	58	110
TNF α	NM_013693	GGTGCCTATGTCTCAGCCTCTT	GCCATAGAACTGATGAGAGGGAG	52	106
NRF1	NM_001164226. 2	CCATAGATGTGTGGAGCTGGT G	CATCTCCGTTGCCAGGAAACAC	62	138
B2M	NM_009735	ACAGTTCCACCCGCTCACAT T	TAGAAAGACCAGTCCTTGCTGAA G	60	138

علاوه بر این، واکنش زنجیره ای پلیمرز کمی (qRT-PCR) با استفاده از دستگاه روتورجین ۶۰۰۰^۷ (کوربت لایف ساینس^۸، استرالیا) انجام شد. در این مطالعه از B2M به عنوان ژن مرجع برای نرمال‌سازی بیان ژن‌ها استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها براساس مقایسه چرخه آستانه (CT) انجام شد. منحنی تکثیر هر واکنش PCR با منحنی تکثیر ژن مرجع مربوطه نرمالیز شد. در این مطالعه، اختلاف CT به دست آمده از نمونه‌های مورد آزمایش و نمونه‌های مرجع محاسبه و با استفاده از فرمول $-\Delta\Delta Ct$ ۲ نسبت ژن هدف به ژن مرجع اندازه‌گیری شد.

¹ Hercuvan Lab Systems

² Trizol

³ Thermo Scientific

⁴ NanoDrop

⁵ TaKaRa

⁶ Oligo 7

⁷ Rotor-Gene 6000

⁸ Corbett Life Science

۷. تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل واریانس توسط نرم افزار گراف پد پریم (نسخه ۹) انجام شد. همچنین در این مطالعه از آزمون شاپیرو ویلک برای بررسی نرمال بودن توزیع داده ها استفاده شد. براین اساس، داده های مربوط به بیان ژن ها طبیعی بوده اند. تمامی داده ها با استفاده از تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه (آنوا) با آزمون تعقیبی توکی محاسبه گردید. نتایج به عنوان میانگین \pm انحراف استاندارد (SD) نشان داده شد. تفاوت در $P < 0.05$ نشان دهنده معنی داری در تمام تحلیل ها بود.

یافته ها

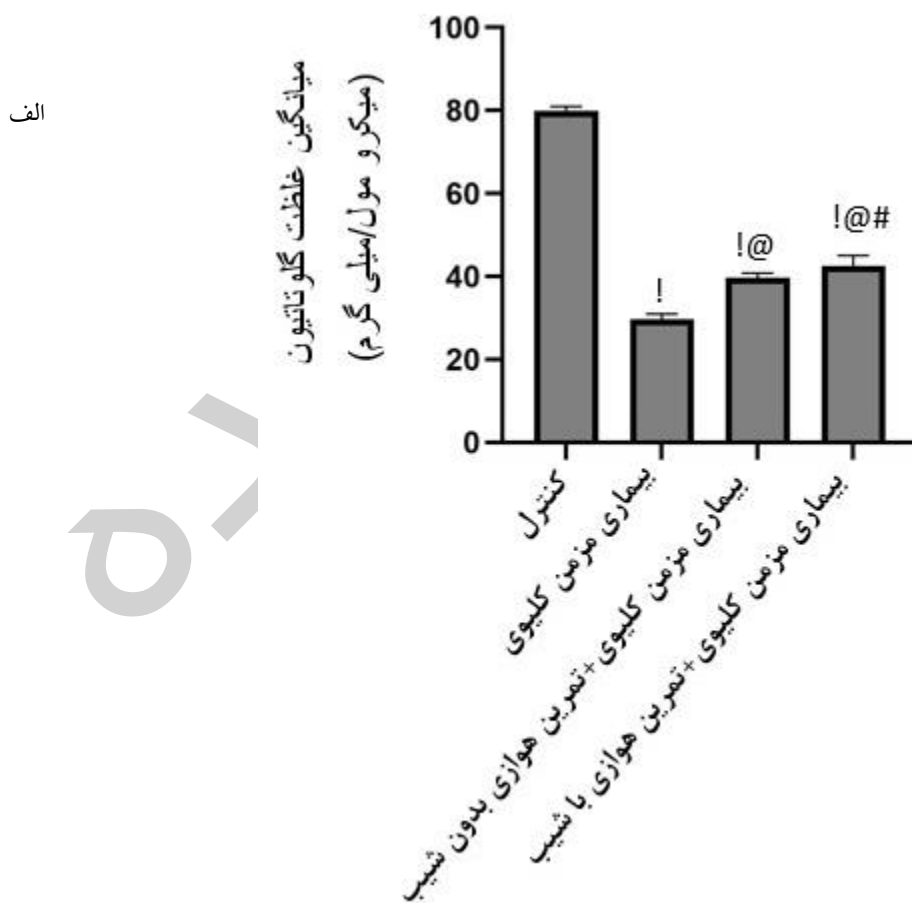
با توجه به جدول ۳ در این مطالعه برای بررسی عملکرد کلیه میزان نیتروژن اوره خون (BUN) و اوره اندازه گیری شد. در گروه بیماری مزمن کلیوی نیتروژن اوره خون و اوره نسبت به گروه کنترل سالم افزایش یافت ($P < 0.05$). علاوه بر این مشاهده شد که این میزان تغییرات در شرایط تمرینات هوازی کاهش یافت ($P < 0.05$). در تمرینات هوازی تردمیل با شیب نسبت به بدون شیب کاهش میزان نیتروژن اوره خون و اوره بیشتر بود ($P < 0.05$).

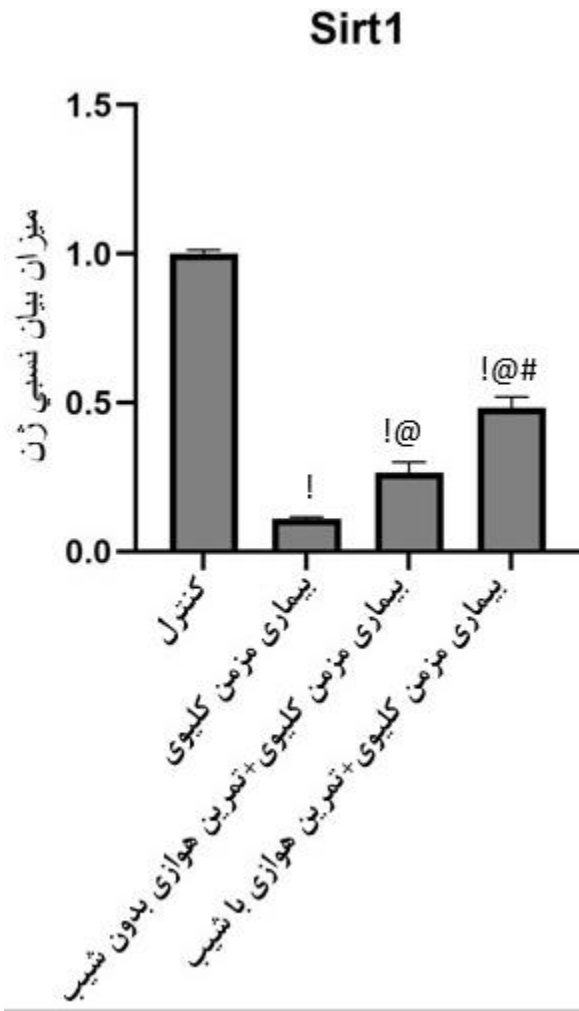
جدول ۳- میزان تغییرات عملکرد کلیوی

	اوره (mg/dl)	نیتروژن اوره خون (mg/dl)
کنترل	35.5 ± 0.7	17.5 ± 0.36
بیماری مزمن کلیوی	105.7 ± 52.0 !	48.47 ± 29.0 !
بیماری مزمن کلیوی + تمرین ورزشی بدون شیب	52.6 ± 0.86 !@	19.5 ± 1 !@
بیماری مزمن کلیوی + تمرین ورزشی با شیب	41.2 ± 0.67 !#	15.05 ± 0.63 !#@

! نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه کنترل با سایر گروه ها می باشد. @ نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه بیمار مزمن کلیوی با سایر گروه ها می باشد. # نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه تمرین هوازی با شیب با تمرین هوازی بدون شیب می باشد.

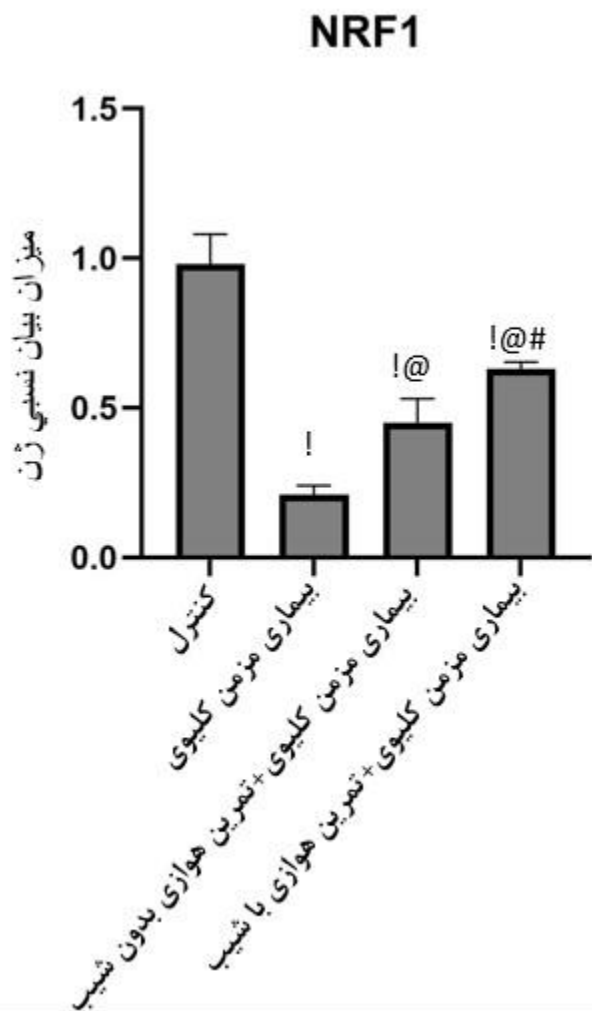
اندازه گیری غلظت گلوکاتایون نشان داد در CKD میزان غلظت گلوکاتایون کاهش یافت. (شکل ۱- الف) غلظت گلوکاتایون در تمرینات هوازی تردمیل افزایش یافت که در تمرین با شیب نسبت به بدون شیب افزایش بیشتری داشت ($P < 0.05$). با توجه به نمودار (شکل ۱) از نتایج بدست آمده مشخص شده است که میزان بیان ژن های SIRT1 و NRF1 در گروه بیماری مزمن کلیوی نسبت به سایر گروه ها به طور معنی داری کاهش یافت ($P < 0.05$). در این مطالعه مشاهده شد که میزان بیان ژن های SIRT1 و NRF1 در گروه بیماری مزمن کلیوی تحت تمرینات هوازی تردمیل، افزایش یافت. که در تمرینات با شیب نسبت به بدون شیب این افزایش بیشتر بوده است ($P < 0.05$). از سویی دیگر میزان بیان ژن TNF- α در گروه بیماری مزمن کلیوی نسبت به سایر گروه ها افزایش یافت ($P < 0.05$). میزان بیان TNF- α در گروه تمرینات هوازی تردمیل با شیب نسبت به بدون شیب کاهش بیشتری داشت ($P < 0.05$).



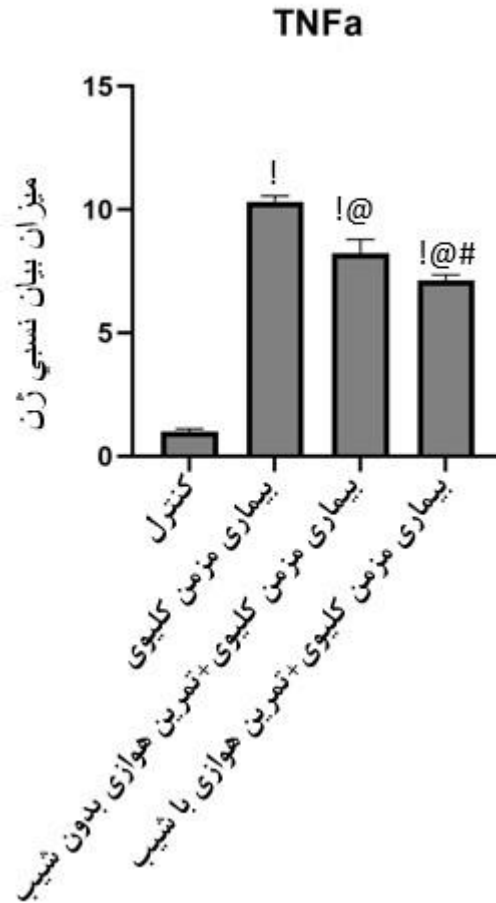


پژوهشگاه

ج



پژوهشگاه



شکل ۱- میزان تغییرات بیان ژن‌ها. الف- میانگین تغییرات غلظت گلوکوتائون. ب- تغییرات میزان بیان نسبی ژن SIRT1.

ج- تغییرات میزان بیان نسبی ژن NRF1. د- تغییرات میزان بیان نسبی ژن TNF- α .

! نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه کنترل با سایر گروه‌ها می‌باشد. @ نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه بیمار مزمن کلیوی با سایر گروه‌ها می‌باشد. # نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه تمرین هوازی با شیب با تمرین هوازی بدون شیب می‌باشد.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرین هوازی تردمیل با شیب ۲۰ درجه بر میزان بیان نسبی ژن‌های NRF1, SIRT1, TNF- α در موش‌های C57B16 تحت شرایط بیماری مزمن کلیوی تأثیر دارد و بین دو نوع تمرین با و بدون شیب تفاوت وجود دارد. یافته‌های پژوهشی که توسط^{۱۷} سارا مندز و^{۱۸} جوائو آل. ویانا و همکاران انجام شد نشان داد ورزش بر ساختارها و اندام‌های بدن فشار وارد می‌کند، بنابراین خون باید به مقدار زیادی به ماهیچه‌های اسکلتی، قلب، ریه غنی از اکسیژن و مواد مغذی برای جبران آن برسد. با این حال، این عامل استرس‌زا منجر به عرضه اکسیژن ناکافی برای نیازهای بدن می‌شود و سپس در پاسخ به آن، بسیاری از بافت‌ها گونه‌های اکسیژن فعال تولید می‌کنند. علاوه بر این، CKD با یک فعالیت میوکین نامنظم و افزایش سیستمیک در سیتوکین‌ها مرتبط است.^[۶] در شرایط عادی و سالم، با سطوح اکسیداتیو در محدوده نرمال، رادیکال‌های آزاد موجود باعث اتساع عروق، تولید نیروی عضلانی و حفظ محتوای آن، انتقال سیگنال و سایر فعالیت‌های مرتبط می‌شوند.^[۲۶] در عضله، انقباضات در حین ورزش همچنین باعث تشکیل گونه‌های اکسیژن فعال می‌شود، با این امر فعالیت فاکتورهای رونویسی مانند NRF۲ را تنظیم می‌کند، که منجر به فعالیت بارزتر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان می‌شود و عضله را تحریک می‌کند. مطالعه‌ای روی موش‌های پیری که ۱۲ هفته تمرین روی تردمیل انجام دادند، افزایش بیان NRF2 را مشاهده کردند. علاوه بر این، مطالعه‌ای که در مردان فعال تفریحی انجام شد، افزایش NRF2 ناشی از ورزش تا ۳ ساعت انقباضات خارج از مرکز اکستانسورهای زانو مشاهده شد.^[۱۷] فاکتور هسته ای اریترئید ۲ (Nrf2) التهاب در بیماری مزمن کلیه (CKD) را تنظیم می‌کند. فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS) تولید ROS را افزایش می‌دهد. تولید بیش از حد ROS همچنین Nrf2 را فعال می‌کند و باعث انتقال هسته ای آن می‌شود. علاوه بر این، کاهش Nrf۲ مربوط به کاهش بی‌ویژن میتوکندری است زیرا محرک فاکتور ژن تنفسی هسته ای ۱ (NRF۱) که القاء کننده این فرآیند است، حاوی حداقل چهار محل اتصال برای Nrf2 است که در پاسخ آنتی‌اکسیدانی شرکت می‌کند. بنابراین، کاهش در Nrf۲ بر بی‌ویژن میتوکندری از طریق NRF۱ تأثیر می‌گذارد.^[۱۹] در پژوهش حاضر میزان بیان نسبی NRF1 تحت شرایط بیماری مزمن کلیوی کاهش یافت و در شرایط

¹⁷ Sara Mendes

¹⁸ Diogo V. Leal

تمرین هوازی تردمیل با شیب این میزان تغییر کرد و افزایش قابل توجهی نسبت به حالت تمرین بدون شیب داشت. بر این اساس، نشان داده شده است که ورزش با افزایش فعالیت، گلوکاتایون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و تنظیم کننده اصلی دفاع آنتی اکسیدانی، NRF2 مسیره های سمزدای گونه های اکسیژن فعال را افزایش می دهد. به نظر می رسد که برای حفاظت تطبیقی توسعه یافته برای کاربر برابر اثرات مضر سیستم عامل، تنظیم این مسیره های سمزدایی ضروری است. [۱۹] به عنوان مثال، شبکه سارکوپلاسمی، که Ca^{2+} لازم برای انقباض عضلانی را آزاد می کند، به سطوح گونه های اکسیژن فعال بسیار حساس است، با افزایش نامنظم گونه های اکسیژن فعال که حساسیت میوفیبریل ها را کاهش می دهد و بنابراین بر انقباض عضلانی تأثیر می گذارد. [۲۷] افزایش رادیکال های آزاد، به دلیل ورزش شدید، ممکن است منجر به فشار اکسایشی شود و مولکول ها (یعنی پروتئین، لیپیدها و DNA) را در معرض خطر تغییرات اکسیداتیو قرار دهد. پروتئین ها نسبت به تغییرات اکسیداتیو حساس ترین، با رایج ترین نوع اصلاح اکسیداسیون کربونیل اسیون هستند، که ترکیب پروتئین را تغییر می دهد منجر به غیرفعال شدن جزئی یا کامل می شود. تغییرات سودمند مشاهده شده در عضله در پاسخ به تمرینات طولانی مدت، منظم و متوسط به دلیل انطباق عضلانی رخ می دهد، در حالی که ورزش حاد و شدید باعث افزایش رادیکال های آزاد می شود که باعث آسیب و خستگی سیستم عامل می شود و بر سلامت بدن و ظرفیت ورزش تأثیر می گذارد. به طور کلی، هردو تمرین مقاومتی و استقامتی نشان داده شده است که سطوح گونه های اکسیژن فعال را توسط عضله اسکلتی که منجر به فشار اکسایشی، افزایش سطح کورتیزول و سرکوب گذرا سیستم ایمنی می شود، افزایش می دهند. [۶] طبق پژوهش انجام شده توسط هیدال^{۱۹} و همکاران تست های دویدن روی تردمیل در موش ها ابزار ارزشمندی برای بررسی اختلالات ناشی از تجربی یا پاتولوژیک عملکرد ورزش هستند و در طی این تست ها می توان شدت تمرین را با تغییر سرعت، شیب یا هردو تغییر داد. در شرایط دویدن در شیب مثبت هم شیب و هم سرعت تردمیل بر تقاضای فیزیولوژیکی تأثیر می گذارد که اغلب از طریق مصرف اکسیژن ارزیابی می شود. [۲۸] با توجه به تحقیقات انجام شده در پژوهش حاضر تأثیر دو نوع تمرین هوازی تردمیل با شیب و بدون شیب بررسی شد و نتایج نشان داد که تمرینات با شیب تأثیری بیشتری بر افزایش بیان ژن های SIRT1 و NRF1 و کاهش بیان ژن TNF- α دارد.

¹⁹ Hoydal

یافته‌های پژوهش ویلسون مکس^{۲۰} و همکاران نشان داد که در شرایط بیماری مزمن کلیوی تمرین هوازی تردمیل با شیب ۲۰ درجه میزان فشار اکسایشی را کاهش داد. به خوبی شناخته شده است که فشار اکسایشی در CKD افزایش می‌یابد و تمرین هوازی قادر است سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی را برای کاهش آسیب اکسیداتیو افزایش دهد. این داده‌ها نشان می‌دهد که تمرین هوازی می‌تواند به طور مؤثر آسیب اکسیداتیو در عضله اسکلتی مرتبط با CKD را به طور بالقوه از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاهش دهد [۲۲]. در پژوهش حاضر در بررسی تغییرات فشار اکسایشی تحت شرایط بیماری مزمن کلیوی میزان بیان ژن‌های SIRT1 و NRF1 کاهش و TNF- α افزایش یافت و تمرین هوازی با توجه به مقالات با شیب ۲۰ درجه انجام شد و بیان این ژن‌ها تغییرات معکوس کرد و نسبت به شیب صفر این تغییرات بیشتر بود.

در پژوهش انجام شده توسط ماریا ایرازابل^{۲۱} و همکاران منابع اصلی گونه‌های اکسیژن فعال و سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی در کلیه و مسیرهای انتقال پیام ردوکس را که منجر به التهاب و فیبروز، عملکرد غیرطبیعی کلیه و پیشرفت CKD می‌شود را مورد بحث قرار داده است. شواهد انباشته نشان می‌دهد که سطوح بالای درون سلولی گونه‌های فعال اکسیژن نقش عمده‌ای در پاتوژنز CKD ایفا می‌کند. افزایش سطح درون سلولی گونه‌های اکسیژن فعال می‌تواند منجر به اکسیداسیون لیپیدها، DNA و پروتئین‌ها شود و به آسیب سلولی کمک کند. از سوی دیگر، گونه‌های اکسیژن فعال نیز پیام‌رسان‌های ثانویه مهمی در سیگنال دهی سلولی هستند. در نتیجه، عملکرد طبیعی سلول‌های کلیه به مقدار گونه‌های اکسیژن فعال متکی است. [۲۹]

بسیاری از مطالعات در بیماران مبتلا به CKD و مدل‌های حیوانی آسیب کلیوی سطوح بالایی از گونه‌های اکسیژن فعال را نشان داده‌اند. اندامک‌های متعددی از جمله شبکه آندوپلاسمی (ER) و پراکسی زوم‌ها و همچنین سیستم‌های آنزیمی مانند گزانتین اکسیداز، لیپوکسیژناز، نیتریک اکسید سنتاز و نیتریک اکسیداز به عنوان منابع گونه‌های اکسیژن فعال در سلول‌های پستانداران شناخته شده‌اند. در کلیه و خانواده نیتریک اکسیداز منابع اصلی گونه‌های اکسیژن فعال

²⁰ Wilson Max

²¹ Maria Irazabal

درون‌زا هستند. [۲۹] پروتئین‌های میتوکندری پیروات دهیدروژناز، α -کتوگلوکوتارات دهیدروژناز، سوکسینات دهیدروژناز نیز گزارش شده‌اند که گونه‌های اکسیژن فعال میتوکندری تولید می‌کنند. نکته مهم این است که نرخ تولید گونه‌های اکسیژن فعال از هر آنزیم به شدت به وضعیت انرژی سلولی، غلظت گونه‌های احیاکننده و در نتیجه حالت ردوکس میتوکندری وابسته است. چندین سیستم آنتی‌اکسیدانی برای مقابله با اثرات مخرب گونه‌های اکسیژن فعال و نیتروژن فعال در کلیه وجود دارد. سیستم آنتی‌اکسیدانی را می‌توان به دو طرح اصلی تقسیم کرد: سیستم‌های آنزیمی و غیر آنزیمی. سیستم آنزیمی از سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز، گلوکاتیون پراکسیداز (GPx)، گلوکاتیون ردوکتاز (GR)، گلوکاتیون-S-ترانسفراز (GST)، پراکسیردوکسین (PRX) و تیوردوکسین (TRX) تشکیل شده است. [۳۰]

سوپراکسید دیسموتازها سه ایزوفرم منحصربه‌فرد و بخش بندی شده وجود دارد: SOD1، SOD2، SOD3 که معمولاً در کلیه بیان می‌شود. SOD1 تقریباً درون سلولی، SOD2 در میتوکندری و SOD3 در فضاهای خارج سلولی یافت می‌شود. بیشتر فعالیت SOD در کلیه پستانداران از ۸۰٪ تشکیل می‌دهد و مطالعات در مدل‌های حیوانی و انسانی کاهش فعالیت SOD1 را در آسیب کلیه از طریق SOD1 است که تقریباً دخیل دانسته‌اند. فعال شدن پاسخ آنتی‌اکسیدانی با واسطه NRF2 محیط درون سلولی کاهش یافته‌تری را از طریق فرآیند سم‌زدایی گونه‌های اکسیژن فعال ایجاد می‌کند. شواهد قابل توجهی نشان می‌دهد که تغییر سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی گونه‌های اکسیژن فعال نقش عمده‌ای در بیماری‌های مزمن کلیوی ایفا می‌کند. با این حال، از آنجایی که مولکول‌های گونه‌های اکسیژن فعال نیز بخشی از فرآیندهای فیزیولوژیکی هستند، تعیین دقیق مکانیسم‌های بیماری‌زا دشوار است. [۲۹] در پژوهش حاضر تعدیل فشار اکسایشی از طریق مسیر انتقال پیام TNF α /SIRT1/NRF1 بررسی شد و طبق مقالات انجام شده در سیستم آنتی‌اکسیدانی غلظت گلوکاتیون اندازه‌گیری شد که در شرایط CKD کاهش معنی‌داری نشان داد.

مطابق پژوهش انجام شده توسط دپورا ملیساپتری^{۲۲} و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی آسیب کلیه در موش‌های مبتلابه CKD ناشی از آدنین را کاهش می‌دهد و عملکرد فیزیکی را بهبود می‌بخشد و دفاع آنتی‌اکسیدانی در ریه‌ها را افزایش می‌دهد. این مطالعه نشان داد که CKD ناشی از آدنین منجر به تغییرات بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک ریوی،

²² Debora Mellisa Petry

از جمله آسیب اکسیداتیو، نفوذ سلول‌های تک‌هسته‌ای، و رسوب کلاژن می‌شود. تمرین هوازی آسیب کلیوی را ضعیف کرد و عملکرد فیزیکی موش CKD را بهبود بخشید. در این مطالعه، تمرین هوازی فعالیت کاتالاز و سطوح گلوکاتینون پراکسیداز را در ریه‌ها در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد. [۳۱] در پژوهش حاضر موش‌های مبتلابه CKD ناشی از آدنین کاهش قابل توجهی در میزان غلظت گلوکاتینون پراکسیداز را نسبت به گروه کنترل نشان دادند که در تمرینات هوازی این میزان افزایش یافت. بیماری‌های مزمن کلیه (CKD) دلایل متعددی دارند که ویژگی مشترک چرخه‌های مکرر آسیب به اپیتلیوم گلومرولی یا لوله‌ای است که با تغییر در تکثیر و ترمیم سلولی و همچنین فعال شدن فرآیندهای التهابی، فیبروبلاست‌ها و فیبروز همراه است. منجر به از دست دادن نفرون، کاهش عملکرد کلیه و در نهایت مرحله نهایی بیماری کلیه می‌شود. نشان داده شده است که فشار اکسایشی زمینه‌ساز بسیاری از این فرآیندها است و نقش مهمی در آسیب کلیوی ایفا می‌کند و یک هدف بالقوه برای مداخله درمانی ارائه می‌دهد. با توجه به نتایج اکثر مطالعات و نتایج پژوهش حاضر تمرین هوازی بر میزان تغییرات فشار اکسایشی تحت شرایط بیماری مزمن کلیوی مؤثر است و همچنین در پژوهش حاضر تمرین هوازی تردمیل با شیب ۲۰ درجه تأثیر بیشتری نسبت به تمرین هوازی تردمیل با شیب صفر درجه داشت.

پژوهش حاضر نشان داد تمرین هوازی با بدون شیب بر میزان غلظت گلوکاتینون و عملکرد کلیه موش‌های C57B16 تحت شرایط بیماری مزمن کلیوی تأثیر دارد و بین دو نوع تمرین تفاوت وجود دارد. در این مطالعه برای بررسی عملکرد کلیه میزان نیتروژن اوره خون (BUN) و اوره اندازه‌گیری شد. در گروه بیماری مزمن کلیوی نیتروژن اوره خون و اوره افزایش یافت. یافته‌های پژوهشی که توسط کیروی^{۲۳} و همکاران انجام شد نشان داد تمرین هوازی منظم بر میزان تخمینی فیلتراسیون گلومرولی، کراتینین سرم، میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و نیتروژن اوره خون در بیماران CKD تأثیر معنی‌داری دارد. تمرینات هوازی با یک تمرین طولانی‌تر از ۳۰ دقیقه تأثیر قابل توجهی بر میزان تخمینی فیلتراسیون گلومرولی دارد و تمرین هوازی با پیاده‌روی یا دویدن می‌تواند به‌طور مؤثرتری کراتینین سرم را در بیماران CKD بهبود بخشد. [۳۲] در متاآنالیز مربوطه نشان داده است که بروز بیماری مزمن کلیه در افرادی که سطح فعالیت

²³ Qirui

بدنی بالاتری دارند کمتر است [۳۳] که در میان آن‌ها تمرین هوازی رایج‌ترین روش تمرینی مورد استفاده در افراد میان‌سال و مسن است. تمرین هوازی در نهایت بر عملکرد کلیه، از طریق بهبود پروتئین‌های مرتبط و ساختار کلیه تأثیر می‌گذارد. نشان داده شده است که تمرین هوازی سطح فشار اکسایشی کلیه را بهبود می‌بخشد و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کلیه را افزایش می‌دهد. تغییرات تطبیقی در بافت‌های کلیوی با شدت متوسط بیشتر مشخص می‌شود. همچنین ذخایر نیتروژن بدن و سطح پروتئین سرم را بهبود می‌بخشد، لیپیدهای بدن را کاهش می‌دهد و از آسیب به عملکرد فیلتراسیون کلیه ناشی از پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، ورزش هوازی ممکن است فیبروز کلیه را مهار کند و ساختار کلیه را با تعدیل مسیر انتقال پیام $TGF\ Smad1/\beta$ بهبود بخشد، بنابراین عملکرد کلیه را بهبود می‌بخشد. [۳۴]

متاآنالیز مقالات موجود نشان داد که تمرین هوازی در بیماران مبتلا به CKD در مقایسه با گروه شاهد، بهبود قابل توجهی در میزان تخمینی فیلتراسیون گلومرولی، کراتینین سرم، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و نیتروژن اوره خون داشت. در این مطالعه برای شاخص BUN نشان داد که تمرینات هوازی به‌طور قابل توجهی سطوح BUN را در بیماران CKD بهبود می‌بخشد. [۳۲] آزمایش‌های حیوانی انجام شده توسط دوآن^{۲۴} و همکاران که در آن ورزش هوازی به‌طور مؤثر سطوح BUN را در موش‌های با فشارخون خودبه‌خود کاهش داد. در نتیجه، ورزش هوازی می‌تواند نقش مؤثری در بهبود تمامی شاخص‌های عملکرد کلیه در خون بیماران CKD داشته باشد. [۳۵] در پژوهش حاضر طبق مقالات میزان نیتروژن اوره خون و اوره اندازه‌گیری شد که در CKD میزان نیتروژن اوره خون و اوره افزایش یافت و در گروه تمرینات هوازی باعث کاهش میزان نیتروژن اوره خون و اوره شد. پژوهشی که توسط ویلسون مکس^{۲۵} و همکاران انجام شده نشان داد که تمرین هوازی بر روی تردمیل با شیب ۲۰ درجه در موش‌های مبتلا به بیماری مزمن کلیوی کاهش قابل توجهی در پروتئین ادراری و سطح نسبت پروتئین: کراتینین داشت که نشان‌دهنده بهبود عملکرد کلیه است. [۳۶] در پژوهش حاضر با توجه با نتایج پژوهش‌ها تمرین هوازی تردمیل با شیب ۲۰ درجه در موش‌های CKD که افزایش قابل توجهی در پارامترهای کلیوی نیتروژن اوره خون و اوره داشتند باعث کاهش بیشتری در پارامترهای کلیوی نسبت به تمرین در حالت بدون شیب شد. پژوهش ویلسون مکس^{۲۶} کاهش میزان آنتی‌اکسیدان‌های گلوکاتایون

²⁴ Duan

²⁵ Wilson Max

²⁶ Wilson Max

پراکسیداز و کاتالاز را در شرایط بیماری مزمن کلیوی نشان داد که پس از تمرین تردمیل با شیب ۲۰ درجه افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدان با اندازه‌گیری میزان فعالیت کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز را ثابت کرد.[۳۶] در پژوهش حاضر موش‌های مبتلابه بیماری مزمن کلیوی کاهش غلظت میزان گلوتاتیون را نشان دادند و در شرایط تحت تمرین هوازی تردمیل این میزان غلظت در شیب ۲۰ درجه افزایش بیشتری نسبت به شیب صفر را داشت. با توجه به نتایج مطالعات انجام‌شده و پژوهش حاضر تمرین هوازی تردمیل با شیب و بدون شیب بر عملکرد کلیه تحت شرایط بیماری مزمن کلیوی مؤثر است و فاکتورهای عملکرد کلیه را کاهش و میزان غلظت گلوتاتیون را افزایش می‌دهد و همچنین تمرین هوازی تردمیل با شیب تأثیری بیشتری دارد.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی در این پژوهش مشاهده شد که کاهش میزان نیتروژن اوره خون و اوره و افزایش میزان غلظت گلوتاتیون در تمرینات هوازی تردمیل با شیب ۲۰ درجه می‌تواند گواه بر اثر فعالیت تمرین هوازی بر عملکرد کلیه در شرایط بیماری مزمن کلیوی باشد. همچنین افزایش بیان ژن‌های SIRT1 و NRF1 و کاهش بیان TNF- α در شرایط تمرینات هوازی تردمیل با شیب صفر درجه و افزایش بیشتر در شیب ۲۰ درجه نشان می‌دهد که تمرین هوازی تردمیل با شیب تأثیر بیشتری بر میزان فشار اکسایشی در شرایط بیماری مزمن کلیوی دارد. با توجه به نتایج حاصل تمرین هوازی تردمیل با شیب ۲۰ درجه اثر بهتری بر عملکرد کلیوی و میزان انتقال پیام‌های دخیل در فشار اکسایشی دارد. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده فعالیت بدنی هوازی تردمیل با شیب را می‌توان به‌عنوان رویکردی مؤثر بر بهبود عملکرد کلیه در بیماران مبتلابه CKD پیشنهاد کرد.

تعارض منافع (conflict of interest)

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References:

1. Malik S, Modarage K, Goggolidou P. The role of wnt signalling in chronic kidney disease (CKD),. *Genes (Basel)*. 2020; 11(5):496.
2. Levey A, Gansevoort R, Inker L., Heerspink H., Grams M. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: A scientific workshop sponsored by the national kidney foundation in collaboration with the US food and drug administration and european medicines agency. *Am. J. Kidney Diseases: Off. J. Natl. Kidney Foundat.* 2020;75(1):84–104.
3. Rysz J, Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel biomarkers in the diagnosis of chronic kidney disease and the prediction of its outcome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8): 1702.
4. Zhang Y, Huang L, Zhang W, Yuan W. CKD autophagy activation and skeletal muscle atrophy-a preliminary study of mitophagy and inflammation. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019;73(6): 950–960.
5. Yan Z, Wang G, Shi X. Advances in the progression and prognosis biomarkers of chronic kidney disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12: 785375.
6. Mendes Sa, Luke A, Aníbal F, Alice C and João L. The Potential Modulatory Effects of Exercise on Skeletal Muscle Redox Status in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24076017.
7. Li Q, Huang J, Hu R., Paeoniflorin ameliorates skeletal muscle atrophy in chronic kidney disease via AMPK/SIRT1/ PGC-1 α -mediated oxidative stress and mitochondrial dysfunction, *Front. Pharmacol.* 2022;13: 859723.
8. Shen Y, Li M, Wang K. Diabetic muscular atrophy: molecular mechanisms and promising therapies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13: 917113.
9. Kexin Wang, Qingyuan Liu, Guangdong Qi, Weiran Yu, Wei Wang, Xuejun Ni, Yuntian Shen, Xingxing Fang. Chronic kidney disease-induced muscle atrophy: Molecular mechanisms and promising therapies. *Biochem Pharmacol*. 2023;208.
10. Thome T, Salyers Z.R, Kumar R.A, Hahn D. Uremic metabolites impair skeletal muscle mitochondrial energetics through disruption of the electron transport system and matrix dehydrogenase activity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2019; 317:C701–C713.
11. Higashihara T, Takemura K, Maruyama T, Inagi, R. β 2-adrenergic receptor agonist counteracts skeletal muscle atrophy and oxidative stress in uremic mice. *Sci. Rep.* 2021; 11:9130.
12. Mahdy M. Skeletal muscle fibrosis: An overview. *Cell Tissue Res*. 2019;375: 575–588.
13. . Wang J, Huang L, Sha J, Zhang W. Nrf2 signalling attenuates epithelial-to mesenchymal transition and renal interstitial fibrosis via PI3K/Akt signalling pathways. *Exp. Mol. Pathol.* 2019; 111: 104296.

14. Cho J, Choi Y, Chang E, Kang J.H, et al. Exercise as a Therapeutic Strategy for Sarcopenia in Heart Failure: Insights into Underlying Mechanisms. *Cells*. 2020; 9:2284.
15. Martins P, Marques E.A, Leal D.V, Ferreira A, Wilund K.R, Viana J.L. Association between physical activity and mortality in end-stage kidney disease: A systematic review of observational studies. *BMC Nephrol*. 2021; 22:227.
16. Huh J.Y. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch. Pharm. Res*. 2018; 41: 14–29.
17. Yamada M, Warabi E, Lira V.A, Okutsu M. p62/SQSTM1 and Nrf2 are essential for exercise-mediated enhancement of antioxidant protein expression in oxidative muscle. *Faseb. J*. 2019; 33: 8022–8032.
18. Keisuke N, Tomohiro S, Hiroto H, Shinji A & Yuu T. Effects of exercise on kidney and physical function in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*.2020; 10:18195.
19. hally A, McDonagh B. The redox environment and mitochondrial dysfunction in age-related skeletal muscle atrophy. *Biogerontology*.2020; 21: 461–473.
20. Gorini G, Gamberi T, Modesti A, Magherini F. Irreversible plasma and muscle protein oxidation and physical exercise. *Free Radic. Res*. 2019; 53:126–138.
21. EL Abed K, Ammar A, Boukhris O, Trabelsi K, Masmoudi L. Independent and Combined Effects of All-Out Sprint and Low-Intensity Continuous Exercise on Plasma Oxidative Stress Biomarkers in Trained Judokas. *Front. Physiol*. 2019; 10: 842.
22. Wilson Max, Nathalie Al, Luis Gu, Jonato P, Patricia Ch, Alessandra M. Aerobic exercise training rescues protein quality control disruption on white skeletal muscle induced by chronic kidney disease in rats. *J Cell Mol*.2018;22(3):1452-1463.
23. Cheng A.J, Jude B, Lanner J.T. Intramuscular mechanisms of overtraining. *Redox Biol*. 2020; 35:101480.
24. Xiaonan H, William E and Russ S.Pathophysiological mechanisms leading to muscle loss in chronic kidney disease.*Nephrology*.2022;18
25. Xin Chen, Yanan Ji, Ruiqi L, Xucheng Zh, Kexin W, Xiaoming Ya, Boya Li, Zihui G, Yan Hu, Yuntian Sh, Hua Li and Hualin S. Mitochondrial dysfunction: roles in skeletal muscle atrophy. *J Transl Med*.2023;21:503
26. Thirupathi A, Pinho R.A, Chang Y.Z. Physical exercise: An inducer of positive oxidative stress in skeletal muscle aging. *Life Sci*. 2020; 252: 117630.
27. Magherini F, Fiaschi T, Marzocchini R, Mannelli M, Gamberi T, Modesti P.A, Modesti A. Oxidative stress in exercise training: The involvement of inflammation and peripheral signals. *Free Radic. Res*. 2019; 53: 1155–1165.
28. Vivien Ch, Pascal Si,Gaël E, Christophe Mo, Béatrice Mo, Ruddy Ri. Comparison of Oxygen Consumption in Rats during Uphill (Concentric) and Downhill (Eccentric) Treadmill Exercise Tests. *Journal of Sports Science and Medicine*.2020;13(3).

29. Maria V and Vicente E. Reactive Oxygen Species and Redox Signaling in Chronic Kidney Disease. *Cells*. 2020;9:1342.
30. Kahveci A.S, Barnatan T.T, Arroyo J, Lerman L.O, et al. Oxidative Stress and Mitochondrial Abnormalities Contribute to Decreased Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Renal Disease Progression in Early Experimental Polycystic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21:1994.
31. Diogo V, Aníbal Fe, Kenneth R, João L. Muscle-Bone Crosstalk in Chronic Kidney Disease: The Potential Modulatory Effects of Exercise. *Calcified Tissue International*. 2021; 108:461–475.
32. Qirui Ma, Ye Gao, Jiandong Lu, Xinhong Liu, Ruolin Wang, Jingqi Liu and Hao Su. The effect of regular aerobic exercise on renal function in patients with CKD: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol*. 2022; 13:901164.
33. Kelly J. T, Zhang L, Marshall S, González-Ortiz A, et al. Modifiable lifestyle factors for primary prevention of CKD: A systematic review and meta-analysis. *Soc. Nephrol.* 2021;32 (1):239–253.
34. Peng P, Qin Y, Wang D, et al. Effects of aerobic exercise on renal fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Med. J. Chin. People's Armed*. 2021; 32 (01): 26–29+33.
35. Duan Y. C, Huang H, Yan T, et al. Swimming exercise ameliorates hypertension-induced kidney dysfunction via alleviating renal interstitial fibrosis and apoptosis. *Kidney Blood Press. Res.* 2021; 46 (2):219–228.
36. Wilson Max, Pamela Ramona M, Nathalie Al, Daniel A, Jonato P, Patricia Ch, Alessandra M. Aerobic exercise training rescues protein quality control disruption on white skeletal muscle induced by chronic kidney disease in rats. *J Cell Mol.* 2018;22(3):1452-1463.