

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

Zahra Goli¹, Farzaneh Taghian^{*1}, Khosro Jalali Dehkordi¹

1. Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Abstract

Background: 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 $P \leq 0.05$.

Results: 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

Please cite this article as:

Goli Z, Taghian F, Jalali Dehkordi Kh. 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. *ijdl*. 2025; 25(2): 118-128.

*Corresponding Author: Farzaneh Taghian; Email: ft.taghian@gmail.com

Islamic Azad University, Khorasgan Branch, University Blvd, Arqavanieh, Jey Street, Isfahan, Iran, P.O.Box: 81595-158, Tel: +98913308024

تعدیل فشار اکسایشی از طریق مسیر انتقال پیام TNF α /SIRT1/NRF1 و عملکرد کلیه با تمرین هوازی با دو شیب متفاوت در موش‌های مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD)

زهرا گلی^۱، فرزانه تقیان^{۱*}، خسرو جلالی دهکردی^۱

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، واحد اصفهان (خوراسگان)، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

چکیده

مقدمه: هدف از پژوهش، مقایسه تأثیر دو نوع تمرین هوازی با و بدون شیب، بر تعدیل فشار اکسایشی و عملکرد کلیه موش مبتلا به بیماری CKD بوده است.

روش‌ها: تعداد ۲۴ سر موش ماده نژاد C57b16 دو ماهه با وزن $25 \pm 1/26$ گرم تصادفی به چهارگروه: کنترل سالم، موش‌های مبتلا به CKD، CKD و تمرین هوازی بدون شیب و CKD و تمرین هوازی با شیب تقسیم شدند. به منظور القای CKD پودرآدنین ۰/۲ درصد میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۴ هفته دریافت کردند. گروه تمرین هشت هفته تمرین تردمیل (۵ جلسه در هفته) یک گروه با شیب ۲۰ درجه و گروه دیگر با شیب صفر درجه اجرا کردند. پس از آخرین جلسه تمرین، خون‌گیری به منظور اندازه‌گیری نیتروژن اوره خون، اوره و غلظت گلوکاتایون به روش الایزا انجام شد. بیان ژن‌های TNF- α ، SIRT1، NRF1 با تکنیک qPCR-Real Time اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل آمار از آزمون آنوا یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی و سطح معنی‌داری $P \leq 0/05$ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد القای CKD موجب افزایش معنی‌دار در مقادیر نیتروژن اوره خون و اوره و کاهش معنی‌دار غلظت گلوکاتایون نسبت به گروه کنترل سالم شد ($P < 0/05$). از سویی در گروه تمرین با شیب غلظت گلوکاتایون افزایش معنی‌دار و مقادیر نیتروژن اوره خون و اوره کاهش معنی‌دار وجود دارد ($P < 0/05$). میزان بیان SIRT1 و NRF1 در گروه تمرین با شیب افزایش معنی‌دار و میزان بیان TNF- α کاهش معنی‌دار داشت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تمرینات با شیب سبب تعدیل فشار اکسایشی از طریق 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 می‌شود و اثر تمرین با شیب نسبت به بدون شیب بهتر است.

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

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۸

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Goli Z, Taghian F, Jalali Dehkordi Kh. 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. *ijldl*. 2025; 25(2):118-128.

* نویسنده مسئول: فرزانه تقیان، آدرس: اصفهان، خیابان جی شرقی، ارغوانیه، بلوار دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کدپستی: ۳۹۹۹۸-۸۱۵۵۱. تلفن: ۰۹۱۳۳۰۸۰۲۴۱، پست الکترونیک: ft.taghian@gmail.com

مقدمه

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

همودیلایز باعث افزایش فشار اکسایشی و چرخه معیوب تولید گونه‌های اکسیژن فعال^۳ (ROS) می‌شود [۶]. فشار اکسایشی باعث تولید ROS و نیتروژن فعال^۴ (RNS) 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^۵ (TNF- α) را القاء می‌کند، و باعث افزایش ایتیلوکلین-۶^۶ (IL-6) و افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال می‌شوند [۶] و هومئوستاز سنتز ماتریکس خارج سلولی^۷ (ECM) را مختل می‌کند [۱۲]. در همودیلایز، کاهش بیان فاکتور هسته‌ای اریترئوئید^۸ (NRF2) به فشار اکسایشی و التهاب کمک می‌کند [۱۳].

یک مطالعه روی بیماران CKD نشان داد که 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، مدت زمان 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]. انقباضات عضله در حین ورزش، باعث تشکیل ROS می‌شود، با این امر فعالیت فاکتورهای رونویسی را تنظیم می‌کند، و منجر به فعالیت بارزتر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، تحریک عضلات، سازگاری و محافظت 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، فیروز کلیه، اثرات میتوکندریایی و متابولیک مرتبط است [۱۷]. هنگامی که تولید بیش از حد ROS رخ می‌دهد، 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 مهم رونویسی، NRF2 می‌باشد، یک پروتئین در همه جا حاضر است که سیستم عامل را تعدیل می‌کند. مطالعه روی موش‌های پیری که ۱۲ هفته تمرین تردمیل انجام دادند، افزایش بیان NRF2 را گزارش کردند [۶]. تغییرات شیب تردمیل، شیب مثبت انقباض کانستریک ایجاد می‌کند، به کاهش طول سارکومر منجر می‌شود [۱۸، ۱]. مورگان مشاهده کرد زمانی که در 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 گلوکوتایون پراکسیداز^۹ (Gpx)، سوپر اکسید دیسموتاز^{۱۰} (SOD)، 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 [۲۰]. تمرین هوازی و مقاومتی یک راه بهبود CKD است، باعث کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب، افزایش مقاومت و بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی [۲۱]، فتواکسیداتیو و بهبود کیفیت زندگی در بیماران می‌شود [۲۲]. ورزش عامل استرس‌زای اصلی است، که بازسازی عضلات اسکلتی و سازگاری متابولیک را به حرکت درمی‌آورد. برای تولید رادیکال‌های آزاد و تحریک تولید آنتی‌اکسیدان‌ها، حفظ هومئوستاز و 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^{۱۱} (OTS)، 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 تأثیر می‌گذارد. مطالعه سازگاری فیزیولوژیکی عضله در پاسخ به انقباضات، براساس پروتکل‌هایی است که در آن شدت تمرین نسبت به شیب تعیین می‌شود [۲۰].

با توجه به تحقیقات انجام شده در زمینه CKD و مسیر انتقال پیام استرس اکسیداتیو، تحقیقات اندکی به بررسی مقایسه تفاوت‌های سازگاری دو نوع تمرین هوازی شیب‌دار و بدون شیب، پرداخته

⁷ Extra cellular matrix

⁸ Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

⁹ Glutathione peroxidase

¹⁰ Superoxide dismutase

¹¹ Over training syndrome

¹ Chronic kidney disease

² Glomerular filtration rate

³ Reactive oxygen species

⁴ Active nitrogen species

⁵ Tumor necrosis factor

⁶ Interleukin 6

بر کیلوگرم (یعنی ۰/۲ گرم آدنین / ۱۰۰ گرم خوراک پودری) در طی ۴ هفته دریافت کردند. مصرف آدنین به‌طور مداوم به‌مدت ۸ هفته، به‌دنبال پروتکل تمرین هوازی، به‌منظور جلوگیری از برگشت CKD انجام شد [۲۴]. آدنین از شرکت «مای بایوسورس»، کانادا خریداری شد.

جهت تأیید القا CKD در این مطالعه، میزان نیتروژن اوره خون و اوره به روش الایزا اندازه‌گیری شد. میزان طبیعی نیتروژن اوره خون ۱۷/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و اوره ۳۵/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که افزایش نیتروژن اوره خون بیش از ۲۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و اوره بیش از ۴۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، نشان‌دهنده اثر القا CKD است.

مطالعات نشان داده است که آدنین باعث ایجاد CKD شدید می‌شود. مکمل رژیم غذایی آدنین یک مدل تثبیت شده برای مطالعه CKD در حیوانات است که ناشی از افزایش تولید ۲،۸-دی‌هیدروکسی آدنین است که در لوله‌های کلیوی متبلور و باعث آسیب لوله‌ای و فیروز می‌شود [۲۴].

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 به گونه‌ای تعیین شد که ۶۰ درصد از حداکثر سرعت به‌دست آمده در طول پروتکل تمرین درجه‌بندی شده روی تردمیل، که شامل دیدن 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 دیدن 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).

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 به‌عنوان متغیر شدت تمرین متفاوت در نظر گرفته شد و با شیب صفر انجام شد [۲۲] (جدول ۱).

شده است و با توجه به نتایج مقالات انجام شده، انقباضات عضله در حین ورزش، باعث تشکیل ROS می‌شود و شیب متفاوت تردمیل انقباضات متفاوتی ایجاد می‌کند. پژوهش حاضر با هدف بررسی مقایسه تأثیر دو نوع تمرین هوازی با و بدون شیب تردمیل بر تعدیل استرس اکسیداتیو و عملکرد کلیه موش‌های مبتلا به بیماری مزمن کلیوی انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه از نوع تحقیقات بنیادی بوده که به‌صورت 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، دو ماهه بالغ با وزن $25 \pm 1/26$ گرم به‌عنوان حیوان آزمایشگاهی از پژوهشگاه رویان خریداری و استفاده شد. حیوانات یک هفته در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند و پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه، به‌طور 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 آشناسازی با محیط آزمایشگاه و شرایط القا بیماری CKD، به‌طور 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 تردمیل بدون شیب و یک گروه تمرین با شیب را اجرا کردند. گروه‌های کنترل به‌مدت هشت هفته در قفس نگهداری شدند و در تمرین شرکت داده نشدند.

نحوه القا بیماری CKD

نحوه ایجاد شرایط بیماری CKD، طبق مقالات اینگونه بود که موش‌ها یک رژیم غذایی پودری حاوی آدنین ۰/۲ درصد میلی‌گرم

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

بررسی عملکرد کلیه، اندازه‌گیری بیوشیمی از خون

نمونه‌های خون از شریان دم جمع‌آوری شد و غلظت نیتروژن اوره خون^۱ (BUN) و اوره اندازه‌گیری شد. BUN با روش اوره آز- ایندوفنول اندازه‌گیری 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) اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری غلظت گلوکوتایون خون

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

استخراج RNA و PCR کمی در زمان واقع (qRT-PCR) و

سنجش تغییرات بیان ژن

نمونه‌های RNA بافت کلیه پس از یکنواخت کردن بافت با استفاده از دستگاه هموژنایزر (Hercuvan Lab Systems، انگلستان) انجام شد. ۰/۲ گرم از بافت را برداشته و روی آن معرف ترایزول (Trizol) ریخته و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به کمک دستگاه هموژنایزر، هموژن شده و پس از آن RNA براساس روش ترایزول جدا شد (Thermo Scientific، آمریکا). کیفیت و کمیت RNA، با اسپکتروفتومتری نانودراپ (NanoDrop) اندازه‌گیری شد. سنتز cdNA، براساس روش سازنده انجام شد (TaKaRa، ژاپن). برای ارزیابی میزان بیان ژن‌های توالی پرایمرها در نرم‌افزارهای اولیگو۷ (Oligo 7) طراحی شدند (جدول ۲).

جدول ۲- توالی پرایمر

GENE	NCBI ID	FORWARD PRIMER (5'-3')	REVERSE PRIMER (5'-3')	TEMPERATURE (°C)	PRODUCT LENGTH
SIRT1	NM_019812	GGCAGTAACAGTGACAGT	CTCTCCGTATCATCTTCCAA	58	110
TNF α	NM_013693	GGTGCCTATGTCTCAGCCTC TT	GCCATAGAAGACTGATGAGAGGG AG	52	106
NRF1	NM_0011642 26.2	CCATAGATGTGTGGAGCTGG TG	CATCTCCGTTGCCAGGAAACAC	62	138
B2M	NM_009735	ACAGTTCACCCGCCTCACA TT	TAGAAAGACCAGTCCTTGCTGA AG	60	138

داده‌های مربوط به بیان ژن‌ها طبیعی بوده‌اند. تمامی داده‌ها با استفاده از تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه (آنوا) با آزمون تعقیبی توکی محاسبه گردید. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد (SD) نشان داده شد. تفاوت در $P < 0/05$ نشان دهنده معنی‌داری در تمام تحلیل‌ها بود.

یافته‌ها

با توجه به جدول ۳ 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، 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

علاوه بر این، واکنش زنجیره‌ای پلیمرز کمی (qRT-PCR) با استفاده از دستگاه روتورجین ۶۰۰۰ (Rotor-Gene 6000) (Rotor-Gene 6000، 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 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ نسبت ژن هدف به ژن مرجع اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل واریانس توسط نرم‌افزار گراف پد پریم (نسخه ۹) انجام شد. همچنین در این مطالعه از آزمون شاپیرو ویلک، برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. بر این اساس،

¹ Blood urea nitrogen

شیب، کاهش میزان نیترژن اوره خون و اوره بیشتر بود (0/05 < P).

جدول ۳- میزان تغییرات عملکرد کلیوی

	اوره (mg/dl)	نیترژن اوره خون (mg/dl)
کنترل	35/5±0/7	17/5±0/36
بیماری مزمن کلیوی	105/7±0/52 [!]	48/47±0/29 [!]
بیماری مزمن کلیوی + تمرین ورزشی بدون شیب	52/6±0/86 ^{!@}	19/5±0/86 [@]
بیماری مزمن کلیوی + تمرین ورزشی با شیب	41/2±0/67 ^{!@#}	15/05±0/63 ^{!@#}

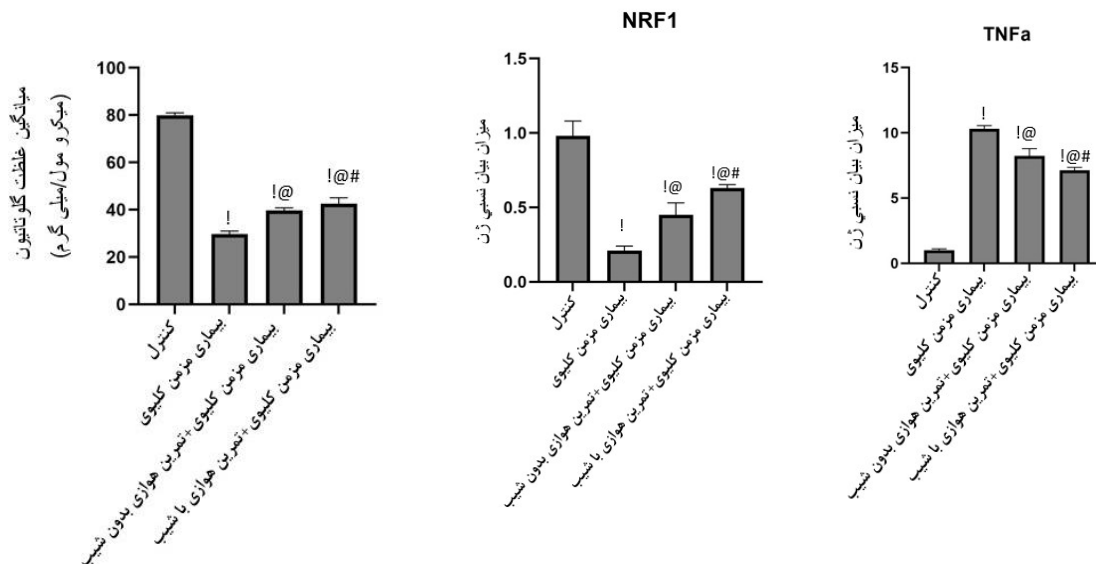
! نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه کنترل با سایر گروه‌ها است.

@ نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه بیمار مزمن کلیوی با سایر گروه‌ها است.

نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه تمرین هوازی با شیب با تمرین هوازی بدون شیب است.

گروه بیماری مزمن کلیوی تحت تمرینات هوازی تردمیل، افزایش یافت. که در تمرینات با شیب نسبت به بدون شیب، این افزایش بیشتر بوده است (0/05 < P). از سویی دیگر، میزان بیان ژن TNF-α در گروه بیماری مزمن کلیوی نسبت به سایر گروه‌ها افزایش یافت (0/05 < P). میزان بیان TNF-α در گروه تمرینات هوازی تردمیل با شیب نسبت به بدون شیب کاهش بیشتری داشت (0/05 < P).

اندازه‌گیری غلظت گلوکوتایون نشان داد، در CKD میزان غلظت گلوکوتایون کاهش یافت. (شکل ۱- الف) غلظت گلوکوتایون در تمرینات هوازی تردمیل افزایش یافت که در تمرین با شیب نسبت به بدون شیب افزایش بیشتری داشت (0/05 < P). با توجه به نمودار (شکل ۱) از نتایج به دست آمده مشخص شده است که میزان بیان ژن‌های SIRT1 و فاکتور ژن تنفسی هسته‌ای ۱ (NRF1) در گروه بیماری مزمن کلیوی نسبت به سایر گروه‌ها به طور معنی داری کاهش یافت (0/05 < P). در این مطالعه مشاهده شد که میزان بیان ژن‌های SIRT1 و NRF1 در



شکل ۱- میزان تغییرات بیان ژن‌ها

الف- میانگین تغییرات غلظت گلوکوتایون. 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 است. @ نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه بیمار مزمن کلیوی با سایر گروه‌ها است. # نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه تمرین هوازی با شیب با تمرین هوازی بدون شیب است.

¹ Nuclear Respiratory Factor 1

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرین هوازی تردمیل با شیب ۲۰ درجه، بر میزان بیان نسبی ژن‌های SIRT1، NRF1 و 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 João, Mendes و همکاران [۶] انجام شده است، نشان داده که 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 میوکلین نامنظم و افزایش سیستمیک در سیتوکین‌ها، مرتبط است [۶]. در شرایط عادی، با سطوح اکسیداتیو در محدوده نرمال، رادیکال‌های آزاد موجود، باعث اتساع عروق، تولید نیروی عضلانی و حفظ محتوا، انتقال سیگنال و سایر فعالیت‌های مرتبط می‌شوند [۲۶]. انقباضات عضله در حین ورزش، همچنین باعث تشکیل گونه‌های اکسیژن فعال می‌شود، با این امر فعالیت فاکتورهای رونویسی، مانند NRF2 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. در مطالعه‌ای که در مردان فعال انجام شد، با افزایش NRF2 ناشی از ورزش، انقباضات خارج از مرکز اکستانسورهای زانو مشاهده شد [۱۷]. فاکتور هسته‌ای اریتروئید ۲ (NRF2)، التهاب در بیماری مزمن کلیه (CKD) را تنظیم می‌کند. فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین^۱ (RAS)، تولید ROS را افزایش می‌دهد. تولید بیش از حد ROS، همچنین NRF2 را فعال می‌کند و باعث انتقال هسته‌ای آن می‌شود. علاوه بر این، کاهش NRF2، مربوط به کاهش بیورنز میتوکندری است، زیرا محرک NRF1، که القاء کننده این فرآیند است، حاوی حداقل چهار محل اتصال برای Nrf2 است، که در پاسخ آنتی‌اکسیدانی شرکت می‌کند. بنابراین کاهش در Nrf2، بیورنز میتوکندری از طریق NRF1 تأثیر می‌گذارد [۱۹]. در پژوهش حاضر، میزان بیان نسبی NRF1، تحت شرایط بیماری مزمن کلیوی کاهش یافت و در شرایط تمرین هوازی تردمیل با شیب، این میزان تغییر کرد و

¹ Renin-angiotensin system

افزایش قابل توجهی نسبت به حالت تمرین بدون شیب داشت. بر این اساس، نشان داده شده است که ورزش با افزایش فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و تنظیم‌کننده اصلی دفاع آنتی‌اکسیدانی NRF2، مسیرهای سم‌زدای گونه‌های اکسیژن فعال را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد که برای حفاظت تطبیقی در برابر اثرات مضر سیستم عامل، تنظیم این مسیرهای سم‌زدایی ضروری است [۱۹]. به‌عنوان مثال، شبکه سارکوپلاسمی که Ca^{2+} لازم برای انقباض عضلانی را آزاد می‌کند، به سطوح گونه‌های اکسیژن فعال بسیار حساس است، با افزایش نامنظم گونه‌های اکسیژن فعال، که حساسیت میوفیبریل‌ها را کاهش می‌دهد، بر انقباض عضلانی تأثیر می‌گذارد [۲۷]. افزایش رادیکال‌های آزاد به دلیل ورزش شدید، ممکن است منجر به فشار اکسایشی شود و مولکول‌ها (یعنی پروتئین، لیپیدها و DNA) را در معرض خطر تغییرات اکسیداتیو قرار دهد. پروتئین‌ها، نسبت به تغییرات اکسیداتیو، حساس‌ترین و رایج‌ترین نوع اصلاح اکسیداسیون کربونیل‌اسیون هستند، که ترکیب پروتئین را تغییر می‌دهد و منجر به غیرفعال شدن می‌شود. تغییرات سودمند مشاهده شده در عضله، در پاسخ به تمرینات طولانی‌مدت، منظم و متوسط، به دلیل انطباق عضلانی رخ می‌دهد، درحالی‌که ورزش حاد و شدید باعث افزایش رادیکال‌های آزاد می‌شود، که باعث آسیب و خستگی سیستم عامل می‌شود و بر سلامت بدن و ظرفیت ورزش تأثیر می‌گذارد. به‌طور کلی، در هر دو تمرین مقاومتی و استقامتی، نشان داده شده است که سطوح گونه‌های اکسیژن فعال را توسط عضله اسکلتی، که منجر به فشار اکسایشی، افزایش سطح کورتیزول و سرکوب سیستم ایمنی می‌شود، افزایش می‌دهند [۶]. طبق پژوهش انجام‌شده توسط Hoydal و همکاران، تست‌های دوییدن روی تردمیل در موش‌ها ابزار ارزشمندی برای بررسی اختلالات ناشی از تجربی یا پاتولوژیک عملکرد ورزش هستند، و در طی این تست‌ها می‌توان شدت تمرین را با تغییر سرعت، شیب یا هر دو تغییر داد. در شرایط دوییدن در شیب مثبت، هم‌شیب و هم سرعت تردمیل بر تقاضای فیزیولوژیکی تأثیر می‌گذارد، که اغلب از طریق مصرف اکسیژن ارزیابی می‌شود [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 ژن‌های SIRT1 و NRF1 و کاهش بیان

ژن TNF- α دارد.

یافته‌های پژوهش Max و همکاران [۲۲]، نشان داد که در شرایط بیماری مزمن کلیوی، تمرین هوازی تردمیل با شیب ۲۰ درجه، میزان فشار اکسایشی را کاهش داد. به‌خوبی شناخته‌شده 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 تمرین هوازی می‌تواند به‌طور مؤثر آسیب اکسیداتیو در عضله اسکلتی، مرتبط با CKD را به‌طور بالقوه از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش دهد [۲۲]. در پژوهش حاضر، 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 شیب ۲۰ درجه با توجه به مقالات، انجام شد و بیان این ژن‌ها، تغییرات معکوس کرد و نسبت به شیب صفر، این تغییرات بیشتر بود.

در پژوهش انجام‌شده توسط Maria، و همکاران [۲۹]، منابع اصلی گونه‌های اکسیژن فعال و سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی در کلیه و مسیرهای انتقال پیام ردوکس، که منجر به التهاب، 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 درون‌سلولی گونه‌های اکسیژن فعال، می‌تواند منجر به اکسیداسیون لیپیدها، DNA و پروتئین‌ها شود و به آسیب سلولی کمک کند. از سوی دیگر، گونه‌های اکسیژن فعال، پیام‌رسان‌های ثانویه مهمی در سیگنال‌دهی سلولی هستند. در نتیجه عملکرد طبیعی سلول‌های کلیه به مقدارگونه‌های 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^۱، پراکسی زوم‌ها و همچنین سیستم‌های آنزیمی مانند گزانتین اکسیداز، لیپوکسیژناز، نیتریک اکسیدستاز و نیتریک اکسیداز، به‌عنوان منابع گونه‌های اکسیژن فعال در سلول‌های پستانداران شناخته شده‌اند. در کلیه، خانواده نیتریک اکسیداز منابع اصلی گونه‌های اکسیژن فعال درون‌زا هستند [۲۹]. پروتئین‌های میتوکندری، پیرووات دهیدروژناز، α -کتوگلوکوتارات

دهیدروژناز، سوکسینات دهیدروژناز، گزارش شده‌اند که گونه‌های اکسیژن فعال میتوکندری تولید می‌کنند. نکته مهم این است که نرخ تولید گونه‌های اکسیژن فعال از هر آنزیم، به‌شدت به وضعیت انرژی سلولی، غلظت گونه‌های احیا کننده و در نتیجه حالت ردوکس میتوکندری وابسته است. چندین سیستم آنتی‌اکسیدانی برای مقابله با اثرات مخرب گونه‌های اکسیژن فعال و نیترژن 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، گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPx)، گلوکوتاتیون ردوکناز^۲ (GR)، گلوکوتاتیون S-ترانسفراز^۳ (GST)، پراکسی ردوکسین^۴ (PRX) و تیوردوکسین^۵ (TRX) تشکیل شده است [۳۰].

سوپراکسید دیسموتازها شامل سه ایزوفرم منحصر به فرد SOD1، SOD2، SOD3 است، که معمولاً در کلیه بیان می‌شوند. SOD1 تقریباً درون سلولی، SOD2 در میتوکندری و SOD3 در فضاهای خارج سلولی، یافت می‌شود. بیشتر فعالیت SOD، ۸۰ درصد کلیه پستانداران را تشکیل می‌دهد و مطالعات در مدل‌های حیوانی و انسانی کاهش فعالیت SOD1 را در آسیب کلیه، که از طریق SOD1 است، 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 آنجاکه مولکول‌های گونه‌های اکسیژن فعال، بخشی از فرآیندهای فیزیولوژیکی هستند، تعیین دقیق سازکارهای 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 گلوکوتاتیون اندازه‌گیری شد، که در شرایط CKD کاهش معنی‌داری را نشان داد.

مطابق پژوهش انجام‌شده توسط Petry و همکاران [۳۱]، نشان دادند که تمرین هوازی، آسیب کلیه در موش‌های مبتلا به CKD ناشی از آدنین را کاهش می‌دهد، 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

⁴ Peroxiredoxin

⁵ Thioredoxin

¹ Endoplasmic reticulum

² Glutathione reductase

³ Glutathione S-transferases

بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک ریوی، 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 گلوکاتایون پراکسیداز را در ریه‌ها، در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد [۳۱]. در پژوهش حاضر، موش‌های مبتلا به CKD ناشی از آدنین، کاهش قابل توجهی در میزان غلظت گلوکاتایون 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 آسیب به اپیتلیوم گومرولی یا لوله‌ای است. 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 بیماری کلیه می‌شود. نشان داده شده است که فشار اکسایشی، زمینه‌ساز بسیاری از این فرآیندها است، 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 و بدون شیب، بر میزان غلظت گلوکاتایون 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 Qirui و همکاران انجام شد نشان داد، تمرین هوازی منظم بر میزان تخمینی فیلتراسیون گومرولی، 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 گومرولی 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 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/β-، 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 گومرولی، 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 Duan و همکاران [۳۵]، که در آن ورزش هوازی به‌طور مؤثر سطوح BUN را در موش‌های با فشارخون، خودبه‌خود کاهش داد، نشان داد 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 Wilson Max و همکاران [۳۶]، 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 به 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 Wilson Max، کاهش میزان آنتی‌اکسیدان‌های گلوکاتایون 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

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. براساس نتایج به‌دست‌آمده، فعالیت بدنی هوازی تردمیل با شیب را می‌توان به‌عنوان رویکردی مؤثر بر بهبود عملکرد کلیه در بیماران مبتلا به CKD، پیشنهاد کرد.

تعارض منافع

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

سیاسگزاری

از کلیه افرادی که در به انجام رسیدن پژوهش حاضر همکاری داشتند تشکر و قدردانی می‌شود.

میزان فعالیت کاتالاز و گلوکاتیون پراکسیداز را ثابت کرد [۳۶]. در پژوهش حاضر، موش‌های مبتلا به بیماری مزمن کلیوی، کاهش غلظت میزان گلوکاتیون 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 انجام شده 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 گلوکاتیون را افزایش می‌دهد و همچنین تمرین هوازی تردمیل با شیب، تأثیری بیشتری دارد.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی در این پژوهش مشاهده شد که کاهش میزان نیترژن اوره خون و اوره و افزایش میزان غلظت گلوکاتیون 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

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; B12:785375.
6. Mendes Sa, Luke A, Anibal 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 Wa, et al. Chronic kidney disease-induced muscle atrophy: Molecular mechanisms and promising therapies. *Biochem Pharmacol*. 2023; 208.
10. Thome T, Salyers ZR, Kumar RA, 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 EA, Leal DV, Ferreira A, Wilund KR, Viana JL. Association between physical activity and mortality in end-stage kidney disease: A systematic review of observational studies. *BMC Nephrol*. 2021; 22:227.

16. Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch. Pharm. Res.* 2018; 41: 14–29.
17. Yamada M, Warabi E, Lira VA, 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. Max W, 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 AJ, Jude B, Lanner JT. 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 RA, Chang YZ. 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 PA, 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 AS, Barnatan TT, Arroyo J, Lerman LO, 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 JT, 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, Pamella 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.