



Open Access

مقاله پژوهشی

## بررسی اثر ده هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره دانه گلرنگ بر بیان ژن PIK3R1 و عملکرد کلیه پس

## از مصرف دگزامتازون در موش‌های صحرایی نر

حنانه خلیلی آنتی<sup>۱</sup>، رزیتا فتحی<sup>۲\*</sup>، خدیجه نصیری<sup>۳</sup>، ابوالفضل اکبری<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۴/۲۶ تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۵/۱۰

## چکیده

**هدف:** این پژوهش با هدف بررسی اثر ده هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره دانه‌ی گلرنگ بر بیان ژن PIK3R1 و عملکرد کلیه پس از مصرف دگزامتازون در موش‌های صحرایی نر بالغ طراحی شد.

روش‌شناسی: تعداد ۲۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (وزن  $371 \pm 32$  گرم) به‌طور تصادفی به پنج گروه کنترل، دگزامتازون، دگزامتازون+گلرنگ ( $500 \text{ mg/kgbw}$ ، به‌صورت روزانه، توسط گاواژ)، دگزامتازون+تمرین هوازی (۶۰ دقیقه، سرعت ۲۸ مترادقیقه، پنج روز در هفته، ده هفته)، دگزامتازون+گلرنگ+تمرین هوازی تقسیم شدند. القای آسیب کلیوی با تزریق زیرپوستی دگزامتازون ( $8 \text{ mg/kgbw}$ ) به مدت شش روز انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس دوطرفه در سطح معناداری  $P \leq 0.05$  انجام شد.

**یافته‌ها:** یافته‌های بیان ژن PIK3R1 تأثیر معناداری را در گروه‌های مختلف نشان نداد. علی‌رغم تغییرات مشاهده شده در بافت‌شناسی کلیه، دگزامتازون موجب تغییرات غیرمعنادار اوره و اسیداوریک شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ده هفته مصرف عصاره‌ی گلرنگ موجب کاهش معنادار اوره و افزایش غیرمعنادار اسیداوریک در موش‌های مبتلا به آسیب کلیوی شد. همچنین ده هفته تمرین هوازی نیز موجب کاهش معنادار اوره و کاهش غیرمعنادار اسیداوریک در موش‌های مبتلا به آسیب کلیوی شد. علی‌رغم تغییرات معنادار اوره و غیرمعنادار اسیداوریک تمرین هوازی و عصاره‌ی گلرنگ می‌تواند موجب بهبود آسیب کلیوی شود.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد ده هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره‌ی دانه‌ی گلرنگ می‌تواند موجب بهبود آسیب کلیوی شود اما مداخله گره‌های این پژوهش نمی‌توانند تغییری در بیان ژن PIK3R1 ایجاد کنند.

**واژگان کلیدی:** دگزامتازون، تمرین هوازی، گلرنگ، PIK3R1، کلیه.

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، ۲. استاد دانشگاه مازندران، ۳. استادیار دانشگاه مازندران، ۴. دکتری فیزیولوژی

ورزش

\* نشانی الکترونیکی نویسنده مسئول: roz\_fathi@yahoo.com

## مقدمه

آسیب حاد کلیوی یک چالش جهانی است که سالانه ۱۳/۳ درصد از جمعیت جهان به آن مبتلا می‌شوند که ۲۶-۱۹ درصد موارد آن ناشی از مصرف دارو است. ارزیابی عملکرد کلیه و تشخیص به‌موقع آن می‌تواند به درمان و پیشگیری از پیشرفت آن کمک کند (۲۵). موسسه ملی بهداشت (NIH)<sup>۵</sup> دو هزار و یک نشانگر زیستی را به‌عنوان شاخصی از فرآیندهای طبیعی بیولوژیکی، پاتولوژیک یا پاسخ‌های دارویی به مداخله درمانی ارزیابی می‌کند که به‌طور معمول نشانگرهای ارزیابی عملکرد کلیه کراتینین، اوره، اسیداوریک و الکترولیت‌ها هستند (۱۶). طبق بررسی، مطالعات مختلف آسیب کلیوی ناشی از داروها می‌تواند به دلیل اختلال در دفع و متابولیت آن رخ دهد و موجب افزایش سطح کراتینین، اسیداوریک و نیتروژن اوره خون می‌شود (۳۳، ۱۹، ۲۳). اوره یک ترکیب حاوی نیتروژن است که به‌عنوان محصول نهایی متابولیسم پروتئین و چرخه اوره در کبد تشکیل می‌شود. حدود ۸۵ درصد اوره از طریق کلیه از بین می‌رود و بقیه از طریق دستگاه گوارش (GI)<sup>۶</sup> دفع می‌شود. هنگام کاهش پاک‌سازی کلیه به دلیل نارسایی یا اختلال حاد و مزمن<sup>۷</sup>، سطح

کورتیکواستروئیدها<sup>۱</sup> تأثیرات بی‌شماری بر بدن انسان دارند و کاربردهای درمانی زیادی را از خود نشان می‌دهند، اما دوز بالا و افزایش مدت‌زمان استفاده از آن‌ها می‌تواند با عوارض جانبی همراه باشد (۲۲). در بین ترکیبات کورتیکواستروئیدی، دگزامتازون<sup>۲</sup> با اثر ضدالتهابی و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، دارای قدرت<sup>۳</sup> بالا و طولانی‌مدت است (۲). باوجود پژوهش‌های متناقض در رابطه با عوارض جانبی دوزهای متفاوت دگزامتازون، آنچه مشهود است آن است که دوزهای زیاد و استفاده طولانی‌مدت از آن موجب کاهش وزن در کبد و کلیه، ایجاد مقاومت به انسولین، اختلالات متابولیک، کاهش اشتها، کاهش آنزیم‌های کبدی و تغییر در شاخص‌های عملکرد کلیه می‌شود (۱۹). استفاده از این گلوکوکورتیکوئید<sup>۴</sup> عوارض جانبی مختلفی را بر عملکرد کبد، کلیه به همراه دارد. به‌علاوه، مصرف آن در دوزهای بالا موجب نارسایی کلیه نیز می‌شود (۲۳، ۱۹).

5 National Institutes of Health

6 Gastrointestinal

7 Acute and Chronic renal

failure/impairment

1 Corticosteroids

2 Dexamethasone

3 Potency

4 Glucocorticoids



افزایش آپوپتوز سلولی را به همراه داشته باشد (۳) و کاهش بیان این ژن حساسیت دارویی را نشان می‌دهد (۷). این احتمال وجود دارد که تغییر در مسیر PI3K ناشی از ژن PIK3R1 باشد (۳).

مطالعات نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی و بدنی نه تنها موجب ارتقاء سازگاری‌های متابولیکی و بهبود سلامت می‌شود، بلکه برای کاهش اثرات مضر در شرایط آسیب یا بیماری در اندام‌ها و دستگاه‌های مختلف نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۰). استرلا<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۱۷) بیان کردند تمرینات بدنی علاوه بر اینکه برخی از نشانگرهای آسیب کلیه را کاهش می‌دهد، می‌تواند میزان آسیب حاد کلیوی ناشی از سیس پلاتین، اورمی، نکروز کلیه، آپوپتوز و سمیت کلیوی را نیز کاهش دهد (۱۰). دی لیما<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۱۹) اعلام کردند، تمرینات هوازی منظم با شدت متوسط قبل از ایجاد آسیب حاد کلیوی می‌تواند با کاهش سطح کراتینین و اوره پلاسما موجب کاهش آسیب کلیوی در موش‌های صحرایی مبتلا به ایسکمی ریپرفیوژن (I/R)<sup>۵</sup> شود (۹). مطالعات با نتایج متناقض نیز وجود دارند.

اوره سرم افزایش می‌یابد. همچنین ممکن است اوره در بیماری‌های شدید کبدی کاهش پیدا کند. اگرچه کراتینین سرم ارزیابی دقیق‌تری از عملکرد کلیه نسبت به اوره است. با این حال، اوره در بیماری کلیوی زودتر افزایش می‌یابد (۱۵). اسیداوریک آخرین محصول اکسیداسیون متابولیسم پورین است و از طریق کلیه دفع می‌شود. اسیداوریک یک عامل بالقوه برای بدتر شدن عملکرد کلیه است. افزایش اسیداوریک ساختار بنیادی بافت‌شناسی کلیه را تغییر می‌دهد. با این حال، امروزه مشخص شده است که حتی زمانی که سطوح اسیداوریک به اندازه کافی برای ایجاد رسوب کریستال داخل کلیه نباشد، ممکن است منجر به آسیب حاد کلیه شود (۱۳).

پژوهش‌ها نشان می‌دهد، آسیب کلیوی می‌تواند منجر به تغییر در شاخص‌های عملکرد کلیه و بیان ژن شود (۳۴، ۱۹). آسیب کلیوی منجر به فعال شدن مسیر PI3K<sup>۱</sup> و در نتیجه آپوپتوز توبولی می‌شود (۳۸). این مسیر در انواع سرطان‌ها از جمله سرطان کلیه، تخمدان، پستان، پروستات و کبد نقش دارد. یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی این مسیر PIK3R1<sup>۲</sup> است که در تکثیر، رشد، مهاجرت و آپوپتوز نقش اساسی دارد و حذف، کاهش و خاموش شدن این ژن می‌تواند مهار رشد و

4 De Lima et al.

5 Ischemia/Reperfusion

1 phosphatidylinositol 3-kinases

2 Phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1

3 Estrela et al.

دلیل استفاده از روش‌های جدید و ایمن از جمله گیاهان دارویی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها ضروری است. مطالعات دارویی جدید نشان داده است که گلرنگ دارای اثرات دارویی فراوانی، از جمله گشادشدن عروق کرونر، بهبود ایسکمی میوکارد<sup>۵</sup>، تعدیل سیستم ایمنی بدن، ضد انعقاد، ضد ترومبوز (۳۷) و فیبروز کلیه (۱) نیز می‌باشد. مطالعه‌ای باهدف بررسی اثر گلرنگ بر بیماری نفروپاتی دیابتی (DN)<sup>۶</sup> که عامل اصلی بیماری کلیوی است نشان داد که مصرف عصاره گلرنگ می‌تواند بدون داشتن عوارض جانبی معناداری، به مقدار قابل توجهی موجب کاهش میزان نیتروژن اوره خون (BUN)<sup>۷</sup> شود (۲۱). مطالعه‌ی دیگری نیز بیان کرد که مصرف دانه‌ی گلرنگ موجب کاهش سطح اسیداوریک، کراتینین، ازت اوره و LDL<sup>۸</sup> و افزایش HDL<sup>۹</sup> در کلیه و کبد موش‌های صحرایی دیابتی ناشی از رژیم غذایی پرچرب شده است (۱۲). نتایج بای<sup>۱۰</sup> و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که گلرنگ نقش مهمی در بهبود نکرز بافت و آسیب گلومرولی، سنتز و متابولیسم ترشح

هانگارو<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۲۰) بیان کردند تمرینات بدنی در طول ۴ هفته، به مدت ۶۰ دقیقه و با ۶۰ درصد حداکثر سرعت نتوانست آسیب حاد کلیوی ناشی از لیپوپلی ساکارید (LPS)<sup>۲</sup> را کاهش دهد و موجب افزایش آسیب می‌شود (۲۰). یکی از ژن‌هایی که در ظرفیت هوازی و مصرف انرژی نقش دارد PIK3R1 است. بیان این ژن باید متعادل باشد (۲۷). در پژوهش ژو<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۲۰) مشخص شد، تمرین شدید (بیش تمرینی) شنا در طول چهار هفته در ماهی گورخری نر موجب کاهش بیان ژن PIK3R1 در عضله قلب می‌شود (۳۹). داسیلوا کوکی<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که تمرین هوازی با شدت متوسط و به مدت ۱۰ جلسه به‌منظور پیشگیری و درمان، بر بیان ژن PIK3R1 در موش‌های صحرایی نر مبتلا به بیماری قلبی تأثیر معناداری ندارد (۸). با توجه به این یافته‌ها به نظر می‌رسد تغییرات در بیان این ژن ممکن است به‌عنوان یکی از عوامل تأثیرگذار باشد.

مطالعات نشان می‌دهد داروهای شیمیایی دارای عوارض جانبی شدید هستند، به همین

7 Blood urea nitrogen

8 Low-density lipoprotein

9 High-density lipoproteins

10 Bi et al.

1 Húngaro et al.

2 Lipopolysaccharides

3 Zhou et al.

4 Da Silva Coqueiro

5 Myocardial ischemia

6 Diabetic nephropathy

گلرنگ انجام شده است؛ بنابراین هدف از انجام این پژوهش بررسی اثر مصرف گلرنگ و تمرین هوازی با شدت متوسط بر آسیب کلیوی ناشی از مصرف دگزامتازون با استفاده از ارزیابی شاخص‌های عملکرد کلیه و بیان ژن PIK3R1 در بافت کلیه موش‌های صحرایی نر بود.

### روش پژوهش

روش پژوهش حاضر با توجه به ماهیت آن از نوع تجربی بود. در این مطالعه، ۲۵ سر موش صحرایی نر بالغ (۱۶-۱۴ هفته) نژاد ویستار، با میانگین وزنی  $32 \pm 371$  گرم از مجتمع تولیدی تحقیقاتی انستیتو پاستور ایران خریداری شد. موش‌ها تحت شرایط دما ( $2 \pm$ ) ۲۰ درجه سانتی‌گراد) و نور (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی) در اتاق حیوانات نگهداری می‌شدند و دسترسی آزادانه به غذا و آب داشتند. پس از یک هفته آشنایی با محیط، حیوانات به صورت تصادفی به پنج گروه کنترل، دگزامتازون، دگزامتازون+عصاره دانه‌ی گلرنگ، دگزامتازون+تمرین هوازی و دگزامتازون+عصاره دانه‌ی گلرنگ+تمرین هوازی تقسیم شدند.

**الفا آسیب کلیوی:** به منظور الفا آسیب کلیوی از تزریق زیرجلدی دگزامتازون ( $8 \text{ mg/kgbw}$ )، به مدت شش روز

لوله‌ای کبد و کلیه دارد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که عصاره این گیاه در موش‌های مبتلا به ایست خون می‌تواند موجب تغییرات در شاخص‌های عملکرد کلیه از جمله افزایش اسیداوریک و کراتینین و کاهش BUN شود (۵). مطالعات مختلف نشان داده گیاه گلرنگ با تغییر در بیان ژن‌های مختلف می‌تواند به عنوان راهکار مناسب برای ژن‌درمانی در سرطان استفاده شود و می‌تواند بر تنظیم ژن‌های ضد سرطان تأثیرگذار باشد (۱۷). این گیاه با استفاده از مهار فعالیت PI3K کیناز که توسط PIK3R1 و PIK3CA<sup>۱</sup> تنظیم می‌شود می‌تواند اثر درمانی خود را بر برخی از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی عروقی اعمال کند (۳۷). در مطالعه‌ای دیگر بیان شد که مهار PI3K موجب ایجاد آپوپتوز شده و استفاده از عصاره گلرنگ از طریق اثر محافظتی بر واسطه‌ی این مسیر می‌تواند به بهبود آن کمک کند (۱۸).

پژوهش‌ها در طول سال‌ها نتایج متناقضی را به دست آورده‌اند، شاید دلیل آن استفاده از دوزهای متفاوت گلرنگ و روش‌های ورزشی مختلف باشد. با این حال طی بررسی پیشینه‌ی پژوهش این حوزه، مطالعات با هر دو متغیر گلرنگ و تمرین بر عملکرد کلیه بسیار محدود است. همچنین مطالعات محدودی در ارتباط با ژن PIK3R1 و کلیه، فعالیت ورزشی و

همکاران انجام شد و از طریق گاوآژ به موش‌ها خورانه شد (۲۹).

**پروتکل تمرینی:** گروه‌های تمرینی بر روی تردمیل جوندگان با شیب صفر برای ۶۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته، به مدت ۱۰ هفته و با سرعت ۲۸ متر در دقیقه تمرین کردند. در طول هفته اول تمرین، موش‌ها با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه دویدند. در طول هفته دوم و سوم تمرین، سرعت تردمیل و مدت زمان تمرین به تدریج افزایش یافت تا این که حیوانات ۶۰ دقیقه در روز با سرعت ۲۸ متر در دقیقه دویدند. سپس سرعت تردمیل و مدت زمان تمرین برای بقیه دوره تمرین ثابت نگه‌داشته شد. حجم تمرین با شدت متوسط ۸/۴ کیلومتر در هفته بود (۲۹).

**نمونه‌گیری خون و آماده‌سازی بافت:** آزمودنی‌های هر گروه ۷۲ ساعت پس از فعالیت، مصرف عصاره دانه گلرنگ یا هردو با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین<sup>۲</sup> (۷۰ mg/kg) و زایلوزین<sup>۳</sup> (۳-۵ mg/kg) بی‌هوش شدند. سپس خون‌گیری به صورت مستقیم از بطن و یا برش در ناحیه شکم و قفسه سینه توسط سرنگ انجام شد و هم در لوله‌های حاوی EDTA<sup>۴</sup> و هم لوله‌های بدون

در موش‌های صحرایی نر بالغ (۱۶-۱۴ هفته) استفاده شد (۳۲).

**وزن گیری، نگهداری و تغذیه آزمودنی‌ها:** موش‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی از نظر رطوبت، حرارت و روشنایی و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. عصاره دانه گلرنگ از شرکت داروسازی باریج اسانس خریداری شد. همچنین وزن‌گیری موش‌ها به صورت هفتگی انجام شد. عصاره دانه‌ی گلرنگ به میزان ۵۰۰ mg/kgbw به وسیله‌ی گاوآژ و به صورت روزانه به آزمودنی‌ها خورانه شد.

**تهیه عصاره دانه گلرنگ:** دانه گلرنگ از عطاری اراک ایران خریداری شد. استخراج عصاره دانه‌ی گلرنگ (۵۰۰ mg/kgbw)، از طریق ترکیب پودر حاصل از دانه‌ها با الکل ۷۰ درصد و پس از آن تکان دادن به مدت یک ساعت ترکیب حاصله از فیلتر رد شد. سپس به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق قرار داده شد و لایه‌ی رویی که حاوی عصاره می‌باشد برداشته شد. برای از بین رفتن الکل موجود در آن نیز در فر دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. روش تهیه‌ی عصاره‌ی گلرنگ طبق مطالعه‌ی نیم‌روزی<sup>۱</sup> و

3 xylazine

4 Ethylene Diamine Tetra Acid

1 Nimrouzi et al.

2 ketamine

RNA از نمونه‌های بافت کلیه موش صحرایی، ابتدا بافت‌ها توسط اسکالپل به روی پلیت استریل سرد به قطعات بسیار ریز کمتر از یک میلی‌متر خرد شدند و سپس در هاون با کمک نیتروژن مایع هموژن شده و در نهایت پودر یکنواختی از آن تهیه شد. استخراج RNA توتال از بافت کلیه موش صحرایی با استفاده از کیت دنایست انجام شد. سپس کیفیت و کمیت RNA استخراج‌شده با روش الکتروفورز روی ژل آگارز و UV اسپکتروفتومتری (نانودراپ مینا ایرانیان، ایران) مورد ارزیابی قرار گرفت. RNA استخراج شده تا انجام مراحل بعدی آزمایش به فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی-گراد منتقل شد. حذف آلودگی‌های DNA ژنومی از RNA استخراج شده طبق دستورالعمل شرکت سازنده (سیناکلون، ایران) انجام شد. در این مطالعه، سنتز cDNA با استفاده از کیت یکتاتجهیزآرما (ایران) و با توجه به دستور عمل شرکت صورت گرفت. RNA استخراج شده از بافت کلیه موش صحرایی بلافاصله برای انجام مرحله نسخه‌برداری معکوس و ساخت cDNA مورد استفاده قرار گرفت. لازم به ذکر است که در ساخت cDNA از آغازگر Oligo-dT استفاده شد. بعد از پایان مراحل سنتز، تیوب‌های محتوی cDNA تا زمان استفاده در واکنش‌های Real Time-PCR در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

EDTA ریخته شدند. بافت کلیه نیز سریعاً جدا و پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های عاری از RNase و DNase قرار داده شدند و فوراً در نیتروژن مایع منجمد گردیدند. نمونه‌های خونی به‌دست‌آمده از حیوانات چند دقیقه در شرایط آزمایشگاهی در انکوباتور نگه‌داری شدند و سپس به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۳۵۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم از لخته جدا شد و نمونه‌ها برای سنجش ژن و پارامترهای بیوشیمیایی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. **نحوه‌ی ارزیابی بافت‌شناسی:** در این مطالعه ارزیابی بافت‌شناسی کلیه به‌منظور تأیید آسیب ناشی از دگزامتازون و تأیید اثرات درمانی عصاره گلرنگ و ورزش انجام شد. کلیه خارج شده و در محلول فرمالین ۱۰ درصد به مدت حداقل ۲۴ ساعت ثابت و سپس در پارافین قرار داده شد. پس از آن، مقاطع به طول ۵ میکرومتر برش داده شدند و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. سپس این بخش‌ها برای ارزیابی تغییرات هیستوپاتولوژیک زیر میکروسکوپ نوری (BX-51، شرکت Olympus، توکیو، ژاپن) مورد بررسی قرار گرفتند.

**ارزیابی بیوشیمیایی و مولکولی:** سطح اوره و اسیداوریک توسط دستگاه اتوآنالیزر (هیتاچی ۹۰۲، ژاپن) در آزمایشگاه تشخیص طبی با استفاده از کیت بیونیک (تهران، ایران) مورد ارزیابی قرار گرفت. برای استخراج

معیار، میانگین و نمودار و در بخش آمار استنباطی جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف (KS)<sup>۲</sup> استفاده شد. همچنین همسان بودن واریانس‌ها با آزمون لوون<sup>۳</sup> سنجیده شد. جهت تعیین معنی‌داری اثرات ورزش، گلرنگ و اثر تعاملی آن‌ها از آزمون تحلیل واریانس دوطرفه و در صورت معنی‌داری جهت تعیین اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی LSD و توسط نرم افزار SPSS۲۲ استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار گراف پد پریسم (۸،۴،۳)<sup>۴</sup> استفاده و سطح معناداری  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

**ملاحظات اخلاقی:** در این پژوهش، کلیه مراحل تحقیق بر اساس دستورالعمل مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی تهیه شده در دانشگاه مازندران با شماره مرجع (IRMU.IREC. 1398.007) انجام شد.

در این پژوهش آغازگرهای اختصاصی برای تکثیر ژن *Pik3r1* و *HPRT1* (ژن رفرنس) با استفاده از نرم‌افزار Primer Premier 5 طراحی شدند و در ادامه توالی آغازگرها توسط شرکت Bioneer (کره جنوبی) سنتز شدند. توالی آغازگرهای رفت و برگشت برای ژن‌های فوق در جدول ۱ نشان داده شده است.

**محاسبه بیان نسبی ژن *Pik3r1*:** پس از بررسی مقادیر مربوط به سیکل آستانه (Ct) حاصل از تکرارهای بیولوژی و تکنیکی هر تیمار، میانگین  $C_T$  برای تکرارهای تکنیکی ژن‌های *Pik3r1* و *HPRT1* محاسبه شد و در ادامه بیان داده‌ها توسط نسبت بیان ژن فوق به ژن *HPRT1* (ژن رفرنس) محاسبه شد. میزان بیان ژن مورد نظر با روش لیواک ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) محاسبه شد.

**روش تجزیه و تحلیل آماری:** در بخش آمار توصیفی از شاخص‌های پراکندگی انحراف

جدول ۱. آغازگرهای مورد استفاده در فرآیند Real Time PCR

نام ژن	توالی	شماره دسترسی	طول محصول (جفت باز)
<b>Pik3r1</b>	F-5'-CGAAACAAAGCCGAGAACCTAT-3' R-5'-GTTTGACTTCGCCATCTACCAC-3'	NM_013005.1	۱۱۵
<b>HPRT1</b>	F 5'-TTCTTTGCTGACCTGCTGGAT-3' R 5'-TATGTCCCCCGTTGACTGGT-3'	NM_012583.2	۱۲۳

3 Leven  
4 Graphpad Prism

1 Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase  
1  
2 Kolmogorov-Smirnov test



## یافته‌ها

در نمودار (۲) نتایج تغییرات اوره از طریق آنالیز واریانس دوطرفه ارائه شده است. سطح این متغیر در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل افزایش غیرمعناداری داشت ( $P=0/30$ ). همچنین در گروه دگزامتازون+تمرین نسبت به گروه دگزامتازون ( $P=0/03$ ) کاهش معناداری اما نسبت به گروه کنترل ( $P=0/24$ ) کاهش غیرمعناداری داشته است. سطح اوره در گروه دگزامتازون+عصاره نسبت به گروه کنترل افزایش معنادار ( $P=0/04$ ) و نسبت به گروه‌های دگزامتازون افزایش غیرمعناداری ( $P=0/26$ ) داشته است و در گروه دگزامتازون+عصاره+تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش معنادار ( $P=0/02$ ) و نسبت به گروه‌های دگزامتازون کاهش معناداری ( $P=0/00$ ) داشته است. علاوه بر این تغییرات بین گروهی اوره معنادار ( $P=0/00$ ) شده است.

در نمودار (۳) نتایج تغییرات اسیداوریک از طریق آنالیز واریانس دوطرفه ارائه شده است. سطح این متغیر در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل کاهش غیرمعناداری داشت ( $P=0/55$ ). همچنین در گروه دگزامتازون+تمرین نسبت به گروه دگزامتازون ( $P=0/64$ ) کاهش غیرمعناداری اما نسبت به گروه کنترل ( $P=0/02$ ) کاهش

جدول ۲ وزن موش‌ها را در آغاز و پایان پژوهش به صورت میانگین و انحراف معیار نشان می‌دهد. برای حصول اطمینان از نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون KS استفاده شد. نتایج نشان داد بین متغیر وزن آزمودنی‌ها تفاوت معناداری وجود ندارد و تمامی داده‌ها از توزیع نرمال برخوردارند. در هر گروه ۵ سر موش وجود دارد.

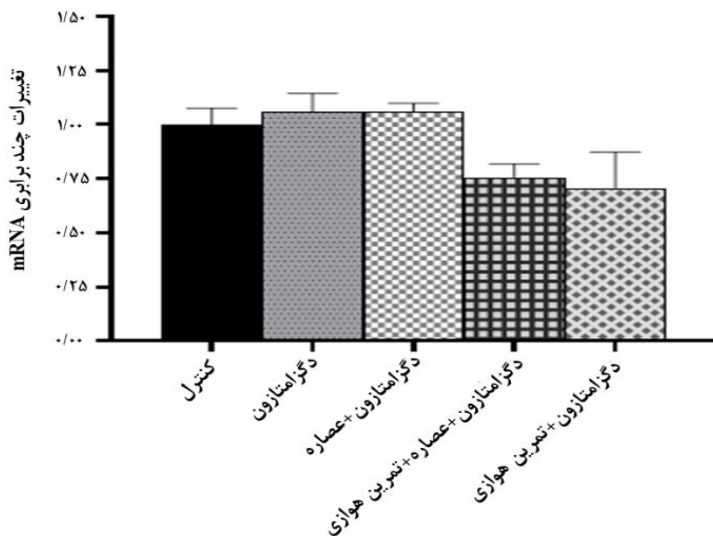
در نمودار (۱) نتایج تغییرات بیان ژن *Pik3r1* از طریق آنالیز واریانس دوطرفه ارائه شده است. بیان این ژن در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل افزایش غیرمعناداری داشت ( $P=0/79$ ). همچنین در گروه دگزامتازون + عصاره نسبت به گروه کنترل افزایش غیرمعناداری نیز مشاهده شد ( $P=0/79$ ). گروه‌های دگزامتازون+تمرین ( $P=0/11$ ) و دگزامتازون +عصاره+تمرین ( $P=0/19$ ) نسبت به گروه‌های کنترل کاهش غیرمعناداری داشت. همچنین گروه‌های دگزامتازون+تمرین ( $P=0/07$ ) و دگزامتازون +عصاره+تمرین ( $P=0/12$ ) نسبت به گروه‌های دگزامتازون کاهش غیرمعناداری داشت. گروه دگزامتازون+عصاره نسبت به دگزامتازون تغییر معناداری نداشته است ( $P=0/99$ ) و مقدار آن‌ها برابر می‌باشد.

( $P=0/17$ ) داشته است. علاوه بر این تغییرات بین گروهی اسیداوریک غیرمعنادار ( $P=0/09$ ) شده است. آنالیز بین مداخله‌گرها (تمرین، عصاره گلرنگ، تمرین+عصاره) نیز انجام شد. برای این تحلیل از آنالیز واریانس دوطرفه استفاده شد. نتایج نشان داد که اثر مداخله‌گر تمرین هوازی بر بیان ژن معنادار ( $P=0/016$ ) شد. به‌تنهایی بر اسیداوریک نیز معنادار شد. در بقیه موارد هیچ اثر معناداری مشاهده نشد.

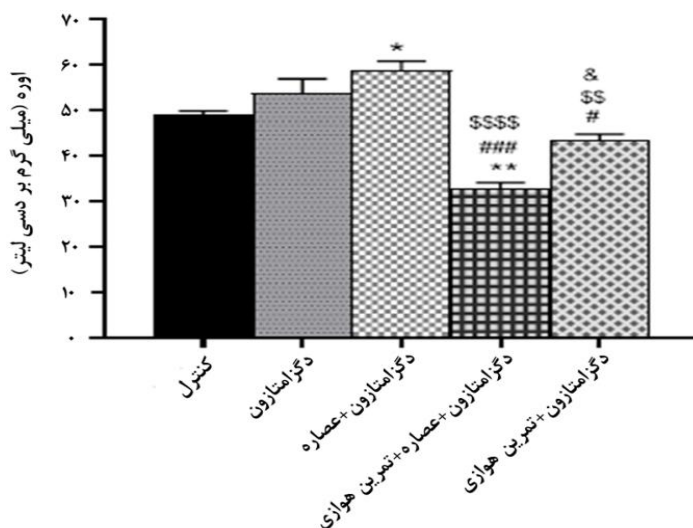
معناداری داشته است. سطح اسیداوریک در گروه دگزامتازون+عصاره نسبت به گروه کنترل کاهش غیرمعنادار ( $P=0/19$ ) و نسبت به گروه‌های دگزامتازون افزایش غیرمعناداری ( $P=0/19$ ) داشته است و در گروه دگزامتازون+عصاره+تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش غیرمعنادار ( $P=0/53$ ) و نسبت به گروه‌های دگزامتازون افزایش غیرمعناداری هم‌چنین اثر تعاملی عصاره+تمرین هوازی ( $P=0/005$ ) و تمرین هوازی ( $P=0/00$ )

## جدول ۲. میانگین وزن موش‌ها در آغاز و پایان پژوهش

تغییرات وزن (پایان و آغاز)	وزن نهایی (گرم)	وزن اولیه (گرم)	
۱۹/۲	۳۵۰/۲±۲۱/۱۵	۳۳۱±۲۹/۲۴	کنترل
۳۰/۸	۴۱۳/۸±۲۶/۸۶	۳۸۳±۲۳/۳۴	دگزامتازون
-۰/۸	۳۶۵/۶±۵۸/۳۱	۳۸۹±۴۰/۲۱	دگزامتازون+عصاره دانه گلرنگ
-۲۳/۴	۳۷۷/۲±۸/۷۸	۳۷۸±۱۶/۰۴	دگزامتازون+تمرین هوازی
-۱۴/۸	۳۵۹/۲±۴۳/۱۳	۳۷۴±۲۳/۸۲	دگزامتازون+عصاره دانه گلرنگ+تمرین هوازی



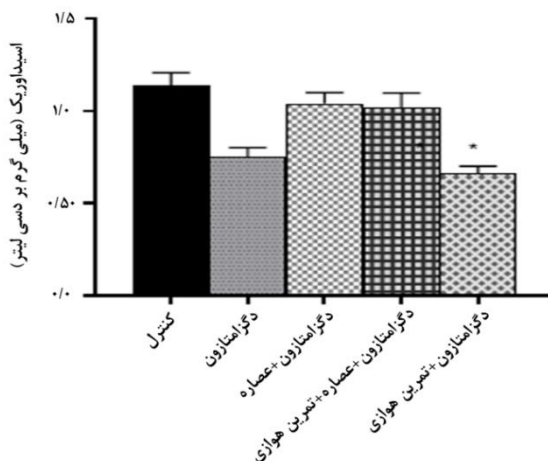
نمودار ۱. تغییرات ژن PIK3R1



نمودار ۲. تغییرات سطح اوره

\*: تغییرات معنادار در مقایسه با گروه کنترل # تغییرات معنادار در مقایسه با گروه دگزامتازون، §: تغییرات معنادار در

مقایسه با گروه عصاره+دگزامتازون، &: تغییرات معنادار در مقایسه با گروه عصاره+ورزش+دگزامتازون



### نمودار ۳. تغییرات سطح اسیداوریک

\*: تغییرات معنادار در مقایسه با گروه کنترل

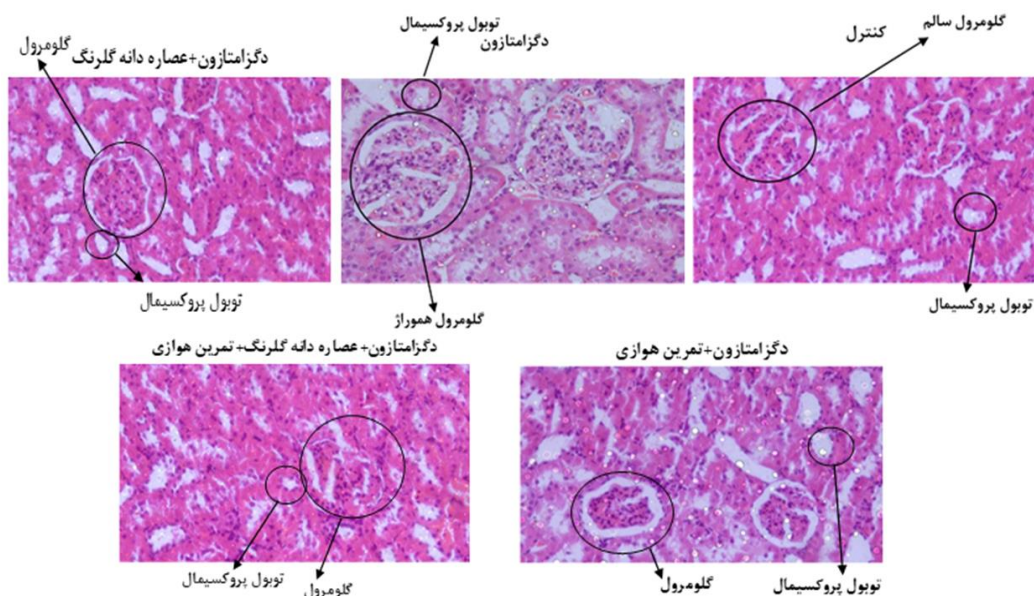
با اسیداوریک ( $P=0/230$ ) غیرمعنادار شده است. با توجه به مقدار همبستگی و معناداری، همبستگی بین این دو متغیر وجود ندارد.

میزان همبستگی ژن PIK3R1 با اوره ( $r=0/390$ ) و این ژن با اسیداوریک ( $r=0/298$ ) می‌باشد. همچنین مقدار آن با اوره ( $P=0/053$ ) و

پیدا کرده‌اند که می‌تواند ناشی از اثر این دو متغیر بر حذف این دارو یا تعدیل اثرات آسیب‌رسان آن باشند. نتایج هم‌چنین به‌طور قابل توجهی در گروه دریافت‌کننده دگزامتازون-ورزش و عصاره بهبود وضعیت گلومرول و توبول پروکسیمال را نشان داد. با توجه به اثر توأم ورزش و مصرف عصاره این احتمال وجود دارد که این دو متغیر باهم توانسته باشند تأثیرات آسیب‌رسان دگزامتازون را تعدیل و حذف آن را بیشتر کرده باشند شکل ۱.

### نتایج آسیب‌شناسی کلیه موش‌های صحرایی در گروه‌های کنترل و تحت درمان

آسیب گلومرول و توبول پروکسیمال به‌طور قابل توجهی در گروه دریافت‌کننده دگزامتازون نسبت به گروه کنترل قابل مشاهده است. در این گروه هم‌چنین هموراژ در برخی نواحی توبول پروکسیمال و گلومرول به چشم می‌خورد. در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره و ورزش این آسیب‌ها تا حدی بهبود



شکل ۱: تغییرات هیستولوژیک بافت کلیه دررت های گروه های کنترل و تحت درمان (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، بزرگنمایی ۴۰x).

بافت‌شناسی نشان‌دهنده‌ی اثرگذاری دگزامتازون در کلیه و ایجاد آسیب کلیوی است. در توافق با یافته‌های ما، مطالعه کوثر<sup>۱</sup> و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان می‌دهد که تجویز دوز ۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر دگزامتازون به مدت ۳ هفته به موش‌های صحرائی منجر به افزایش سطح سرمی نیتروژن اوره خون شده است (۲۳). علاوه بر

#### بحث

بر اساس مطالعات صورت گرفته، مصرف دگزامتازون می‌تواند موجب آسیب کلیوی شود (۲۳). یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که مصرف دگزامتازون موجب افزایش سطح اوره و کاهش اسیداوریک در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل شده است. اگرچه تغییر در این دو نشانگر معنادار نبوده اما نتایج

1 Kausar et al.

دگزامتازون+تمرین نسبت به گروه دگزامتازون و کنترل کاهش غیرمعناداری داشته است. هنگام آسیب کلیوی با فعال سازی اتوفاژی می توان متابولیسم سلولی، بقا یا مرگ سلولی را از طریق محدودیت کالری، عفونت و ورزش تحریک کرد که برای همئوستاز طبیعی لوله های پروگزیمال کلیه حیاتی است (۹). در توافق با یافته های پژوهش حاضر، مطالعه دی لیما و همکاران (۲۰۱۹) نشان می دهد که ۴ هفته تمرین هوازی منظم پیش رونده می تواند با کاهش اوره و شدت آسیب لوله ای موجب کاهش آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین شود (۹). هم چنین پژوهش دیگری در سال ۲۰۱۲ توسط لامینا و اوکویه<sup>۴</sup> نشان داد که اسیداوریک سرم نقش مهمی در فرآیندهای اکسیداتیو و آنتی اکسیداتیو ایفا می کند و با ویژگی های روانشناختی، محیطی و ژنتیک در ارتباط است. آن ها نشان دادند که ورزش منجر به بهبود عملکرد روانی و سازگاری های فیزیولوژیک می شود. نتایج این پژوهش بیان کرد که ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط و کاهش استرس محیطی می تواند موجب کاهش اسیداوریک در بیماران مبتلا به فشارخون بالا شود (۲۶). علاوه بر این اولیویرا<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که جنتامایسین موجب کاهش عملکرد کلیه،

این نتایج یافته های کول و چوگ<sup>۱</sup> (۲۰۲۱) نشان داد که تجویز دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم دگزامتازون در روزهای متناوب در موش های LACA<sup>۲</sup> نمی تواند با افزایش اوره منجر به آسیب کلیوی شود (۲۴). هم چنین در مطالعه ی هاسونا<sup>۳</sup> و همکاران ۲۰۱۷ نشان داده شد که آسیب کلیه ناشی از دگزامتازون (دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم) منجر به افزایش اسیداوریک شده است (۱۹) که این نتیجه از سطح اسیداوریک در مطالعه ی نام برده شده با یافته های پژوهش ما مطابقت ندارد و ممکن است علت تناقض نتایج این پژوهش در مورد اسیداوریک ممکن است به دلیل استفاده کردن از دوز متفاوت و بالاتر بودن دوز پژوهش حاضر نسبت به دیگری باشد. هم چنین در هر دو پژوهش عدم معناداری تغییرات را نشان داده است و حتی ممکن است دگزامتازون نتواند این شاخص را تحت تأثیر قرار دهد.

بر اساس یافته های پژوهش ما در ارتباط با اثر تمرین هوازی بر شاخص های عملکرد کلیه مشاهده می شود که سطح اوره در گروه دگزامتازون+تمرین نسبت به گروه دگزامتازون کاهش معنادار و نسبت به گروه کنترل کاهش غیرمعناداری داشته است. سطح اسیداوریک در گروه

4 Lamina &amp; Okoye

5 Oliveira et al.

1 Koul &amp; Chugh

2 Formerly called CFW (Swiss Webster)

3 Hasona et al.

بیماران مبتلا به آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین شود (۳۱). مطالعه‌ی جین<sup>۳</sup> و همکاران در سال ۲۰۱۹ نشان داد که مصرف گیاه گلرنگ می‌تواند منجر به کاهش اوره در بیماران نfroپاتی دیابتی شود (۲۱). هم‌چنین مطالعه‌ی شوشتری و همکاران (۱۳۹۵) نشان می‌دهد که مصرف عصاره آبی گلرنگ با دوز ۱۵۰ و ۱۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و به مدت ۱۵ روز می‌تواند با کاهش معنادار اوره و کاهش غیرمعنادار اسیداوریک منجر به بهبود مسمومیت کلیوی ناشی از استامینوفن در موش‌های صحرایی نر شود علاوه بر این سطح اسیداوریک در گروه دگزامتازون+عصاره نسبت به دگزامتازون افزایش غیرمعنادار و نسبت به گروه کنترل کاهش غیرمعنادار داشته است. برخی از بیماری‌های کلیوی زمانی رخ می‌دهد که تجمع اوره و تولید آن نسبت به پاک‌سازی اوره در پلاسما افزایش پیدا کند (۴). طبق بررسی نتایج با یکدیگر به نظر می‌رسد که یافته‌های پژوهش‌ها در مورد اوره و اسیداوریک نتایج متناقض است که می‌تواند به دلیل دوز متفاوت، داروی ایجاد کننده‌ی آسیب کلیوی و مدت زمان دریافت گلرنگ باشد.

استرس اکسیداتیو و افزایش  $TGF-\beta^1$  و در نتیجه ایجاد آسیب کلیوی در موش‌های صحرایی می‌شود. در این پژوهش تمرین هوازی با شدت متوسط در طول ۳۰ روز توانست با منجر به بهبود پارامترهای متابولیک، عملکرد کلیه و ساختار آن شود (۳۰). با توجه به مطالعات بررسی شده و یافته‌های این پژوهش به نظر می‌رسد که تمرین هوازی تأثیر معنادار و قابل ملاحظه‌ای بر آسیب کلیوی ناشی از دگزامتازون دارد و منجر به بهبود چشمگیری در بیماری‌های کلیوی می‌شود.

یافته‌های پژوهش حاضر در ارتباط با مصرف گلرنگ نشان داد که سطح اوره در گروه دگزامتازون+عصاره نسبت به گروه دگزامتازون افزایش غیرمعنادار و نسبت به گروه کنترل افزایش معنادار داشته است. در مقایسه با مطالعات انجام شده، پارک<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۱۸) بیان کردند که تزریق سیس پلاتین منجر به التهاب، استرس اکسیداتیو و تغییر در بیان پروتئین آپوپتوز و عوامل بیوشیمیایی کلیه می‌شود. نتایج این پژوهش نشان داد که مصرف گلرنگ با دوز ۱۰۰ یا ۲۰۰ میلی‌گرم می‌تواند موجب کاهش بیان پروتئین آپوپتوز، نیتروژن اوره در

3 Jin et al.

1 Transforming growth factor beta

2 Park et al.

تمرین نسبت به گروه‌های کنترل و دگزامتازون کاهش غیرمعناداری داشت. همچنین گروه دگزامتازون+ عصاره نسبت به دگزامتازون تغییر معناداری نداشته است و مقدار آن‌ها برابر می‌باشد. در توافق با یافته‌های ما، مطالعه‌ی لین<sup>۱</sup> و همکاران در سال ۲۰۱۵ بیان کردند که بافت طبیعی کلیه سطح بالایی از بیان ژن PIK3R1 را نشان می‌دهد و در بافت‌های مختلف ممکن است نقش متفاوتی را اعمال کند (۲۸). همچنین مطالعه‌ی وانگ<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که افزایش بیش از حد ژن PIK3R1 ممکن است منجر به تغییر در بیان آن شود و در نتیجه ویژگی‌های بافتی را که در آن افزایش یافته است تغییر دهد و می‌تواند موجب جلوگیری از بهبود بیماری شود (۳۵، ۳۶) که در پژوهش ما در اثر مصرف دگزامتازون افزایش پیدا کرده است. PIK3R1 زیر واحد نظارتی PI3K را کدگذاری می‌کند. در مسیر سیگنال دهی PI3K/Akt در طیف وسیعی از سرطان‌ها مشاهده شده است که اعضای این مسیر مانند PIK3CA و PTEN در RCC تغییر می‌کنند. همچنین بیان ژن PIK3R1 در RCC با پیشرفت تومور و متاستاز ارتباط منفی دارد و به‌عنوان سرکوب‌کننده سرطان عمل می‌کند که

بر اساس یافته‌های این پژوهش سطح اسیداوریک در گروه دگزامتازون+عصاره+ تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش غیرمعنادار و نسبت به گروه‌های دگزامتازون افزایش غیرمعناداری داشته است. علاوه بر این سطح اوره در گروه دگزامتازون+عصاره+ تمرین نسبت به گروه‌های دگزامتازون و کنترل کاهش معناداری داشته است. با توجه به این پژوهش می‌توان این‌طور استدلال کرد که شاخص‌های عملکرد کلیه اگرچه به طور معناداری در گروه دگزامتازون+عصاره+ تمرین کاهش نیافته است اما تأثیر توأم گلرنگ و تمرین موجب بهبود در برخی از شاخص‌های عملکرد کلیه و بافت آن شده است.

بر اساس جستجوهای صورت گرفته در ادبیات و پیشینه‌ی پژوهش، پژوهش‌های انجام شده در خصوص بیان ژن PIK3R1 در کلیه و عوامل تأثیرگذار بر آن مانند دگزامتازون، تمرین هوازی و گلرنگ بسیار محدود است. یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که بیان ژن PIK3R1 در گروه‌های دگزامتازون و دگزامتازون + عصاره نسبت به گروه کنترل افزایش غیرمعناداری داشت، گروه‌های دگزامتازون+ تمرین و دگزامتازون +عصاره+

2 Wang et al.

1 Lin et al.



داد که گیاه گلرنگ با اثر ضد آپوپتوزی خود و مهار فعالیت PI3K موجب کاهش آپوپتوز و در نهایت محافظت در برابر این بیماری می‌شود (۶). طبق یافته‌های پژوهش حاضر عصاره‌ی دانه‌ی گلرنگ تأثیری بر آسیب کلیوی ناشی از دگزامتازون نداشته اما با مقایسه‌ی گروه‌های دگزامتازون+عصاره+تمرین نسبت به دگزامتازون+تمرین درمیابیم که ممکن است، اثر تعاملی عصاره+تمرین موجب افزایش بسیار کمی در بیان این ژن شود و به نظر می‌رسد که مصرف گیاه گلرنگ بر بیان ژن PIK3R1 اثر سوء نداشته و منجر به تغییر بخصوصی در مقدار بیان این ژن نمی‌شود اما تمرین هوازی می‌تواند منجر به کاهش بیان ژن PIK3R1 هنگام افزایش بیش از اندازه‌ی آن شود.

بر اساس یافته‌های این پژوهش تغییرات وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف غیرمعنادار بوده است. با توجه به جدول ۲ دگزامتازون موجب افزایش وزن در موش‌ها شده است و تمرین هوازی و عصاره دانه گلرنگ توانست موجب بهبود وزن موش‌ها و در نتیجه کاهش وزن آن‌ها شود. در توافق با یافته‌های پژوهش حاضر مطالعه‌ی گوناریدیس<sup>۲</sup> و همکاران نشان داد که گلوکوکورتیکوئیدها موجب تحریک

تنظیم نادرست بیان آن موجب پیشرفت سرطان می‌شود. این ژن می‌تواند تحت تأثر سلول‌های و نیز قرار گیرد (۲۸). این ژن مانند فعالیت ورزشی در ظرفیت هوازی و متابولیک نقش دارد (۲۷). ژو و همکاران (۲۰۲۰) بیان کردند که تمرین هوازی با شدت بالا می‌تواند موجب کاهش ژن PIK3R1 شود (۳۹) که نتایج این مطالعات با یافته‌های پژوهش ما همسو بوده است؛ اما مطالعه‌ی داسیلوا و همکاران (۲۰۱۹) نشان می‌دهد که تمرینات بلند و کوتاه‌مدت هوازی در بیماران قلبی عروقی هیچ تأثیری بر عضلات اسکلتی آن‌ها نداشته است (۸) که احتمال دارد این تفاوت به تفاوت در نوع تمرین و بافت مورد بررسی باشد. با توجه به پژوهش‌های بررسی شده به نظر می‌رسد که تمرین هوازی می‌تواند منجر به کاهش بیان ژن PIK3R1 هنگام افزایش بیش از اندازه‌ی آن شود، اثرات ناشی از دگزامتازون را کاهش دهد و تا حدی مقدار این ژن را در بافت کلیه کنترل نماید.

مطالعه‌ی چونگ و میلز (۲۰۱۶) نشان داد که کاهش بیان ژن PIK3R1 نشان دهنده‌ی حساسیت دارویی است (۷). چن<sup>۱</sup> و همکاران در سال ۲۰۱۳ اعلام کردند که اختلال در مسیر سیگنال دهی PI3K/Akt منجر به بیماری آسیب ایسکمی ریبریویژن مغزی و آپوپتوز سلولی می‌شود. بررسی آن‌ها نشان

### نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ده هفته تمرین هوازی بر روی تردمیل با سرعت ۲۸ متر/دقیقه و مصرف عصاره دانه‌ی گلرنگ موجب بهبود در برخی از شاخص‌های عملکرد کلیه از جمله اوره و اسیداوریک در موش‌های مبتلا به آسیب کلیوی می‌شود. در رابطه با تغییرات بیان ژن PIK3R1 نتیجه‌ی معناداری به دست نیامد. این نتیجه در واقع نشان می‌دهد که تغییرات بیان این ژن ممکن است در اثرات بهبود دهندگی ورزش و گلرنگ و یا آسیب کلیوی ناشی از دگزامتازون درگیر نباشد. این احتمال وجود دارد که در مکانیسم‌های دیگری به دلیل القای آسیب کلیوی درگیر باشد.

تجمع چربی بدن و چربی احشایی می‌شوند که تأثیر آن‌ها بر افزایش وزن ثابت شده است. همچنین قرار گرفتن طولانی مدت در معرض سطوح بالای آن‌ها موجب ایجاد مقاومت به انسولین می‌شود. در این پژوهش مصرف ۵ روز دگزامتازون با دوز ۱۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۵ روز توانست موجب افزایش وزن معنادار در رت‌های نر با رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه کنترل سالین با رژیم غذایی پرچرب شود (۱۴).

بر اساس مطالعات صورت گرفته و یافته‌های پژوهش حاضر تمرین هوازی (با مقدار تاثیرگذاری بیشتر) و گیاه گلرنگ می‌تواند راهکار مناسبی برای بهبود آسیب کلیوی و کاهش عوارض دگزامتازون باشد.

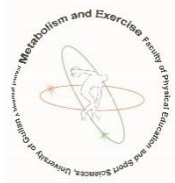
### منابع

1. Adamska I, Biernacka P. Bioactive Substances in Safflower Flowers and Their Applicability in Medicine and Health-Promoting Foods. *International journal of food science*. 2021;2021.
2. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the treatment of coronavirus disease (COVID-19): a review. *SN comprehensive clinical medicine*. 2020;2(12):2637-46.
3. Ai X, Xiang L, Huang Z, Zhou S, Zhang S, Zhang T, et al. Overexpression of PIK3R1 promotes hepatocellular carcinoma progression. *Biological Research*. 2018;51(1):1-10.
4. Alavash-Shooshtari A, Khorsandi L, Ahmadi K. Protective effect of *Carthamus tinctorius* L. extract on acetaminophen induced nephrotoxicity in mice. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2016;18(3):28-33.

5. Bi C, Li P-L, Liao Y, Rao H-Y, Li P-B, Yi J, et al. Pharmacodynamic effects of Dan-hong injection in rats with blood stasis syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;118:109187.
6. Chen L, Xiang Y, Kong L, Zhang X, Sun B, Wei X, et al. Hydroxysafflor yellow A protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by anti-apoptotic effect through PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  pathway in rat. *Neurochemical Research*. 2013;38(11):2268-75.
7. Cheung LW, Mills GB. Targeting therapeutic liabilities engendered by PIK3R1 mutations for cancer treatment. *Pharmacogenomics*. 2016;17(3):297-307.
8. Da Silva Coqueiro R, de Jesus Soares T, Pereira R, Correia TML, Coqueiro DSO, Oliveira MV, et al. Therapeutic and preventive effects of exercise on cardiometabolic parameters in aging and obese rats. *Clinical nutrition ESPEN*. 2019;29:203-12.
9. De Lima WV, Visona I, Schor N, Almeida WS. Preconditioning by aerobic exercise reduces acute ischemic renal injury in rats. *Physiological reports*. 2019;7(14):e14176.
10. Estrela GR, Wasinski F, Batista RO, Hiyane MI, Felizardo RJ, Cunha F, et al. Caloric restriction is more efficient than physical exercise to protect from cisplatin nephrotoxicity via PPAR-alpha activation. *Frontiers in physiology*. 2017;8:116.
11. Garekani ET, Mohebbi H, Kraemer RR, Fathi R. Exercise training intensity/volume affects plasma and tissue adiponectin concentrations in the male rat. *Peptides*. 2011;32(5):1008-12.
12. Ghafar NA. Effect of Safflower Seeds Powder on Diabetic Rats and Other's Feed High Fat Diet. *Journal of Specific Education Studies and Research*. 2019;1(1).
13. Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A. Uric acid as a marker of kidney disease: review of the current literature. *Disease markers*. 2015;2015.
14. Gounarides JS, Korach-Andre M, Killary K, Argentieri G, Turner O, Laurent D. Effect of dexamethasone on glucose tolerance and fat metabolism in a diet-induced obesity mouse model. *Endocrinology*. 2008;149(2):758-66.
15. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal function tests. 2018.
16. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AA, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *North American journal of medical sciences*. 2010;2(4):170.
17. Güner A, Kızılsahin S, Nalbantsoy A, Karabay Yavaşoğlu NÜ. Apoptosis-inducing activity of safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seed oil in lung, colorectal and cervix cancer cells. *Biologia*. 2020;75(9):1465-71.
18. Han S-Y, Li H-X, Ma X, Zhang K, Ma Z-Z, Tu P-F. Protective effects of purified safflower extract on myocardial ischemia in vivo and in vitro. *Phytomedicine*. 2009;16(8):694-702.
19. Hasona NA, Alrashidi AA, Aldugieman TZ, Alshdokhi AM, Ahmed MQ. Vitis vinifera extract ameliorate hepatic and renal dysfunction induced by dexamethasone in albino rats. *Toxics*. 2017;5(2):11.
20. Húngaro TGR, Freitas-Lima LC, Gregnani MF, Perilhão MS, Alves-Silva T, Arruda AC, et al. Physical exercise exacerbates acute kidney injury induced by LPS via toll-like receptor 4. *Frontiers in physiology*. 2020:768.
21. Jin X, Shi L, Chang F, Lu Y. Efficacy and safety of safflower yellow in early diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019;2019.
22. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthopaedic Nursing*. 2019;38(5):336-9.

23. Kausar MA, Alfarsi ASS, Alenzi RA, Owined FF, Alshammary HAZA, Al-Tamimi NAI, et al. Protective Role of Olive Oil and Polyherbal Drug on Renal Dysfunction Induced by Dexamethasone in Albino Rats. 2018;6(2).
24. Koul A, Kaur J, Chugh N. Protective Potential of Lycopene Enriched Tomato Extract against Dexamethasone Induced Hepatic and Renal Damage in Mice. 2021;8(3):1-23.
25. Kwiatkowska E, Domański L, Dziedziejko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):6109.
26. Lamina S, Okoye G. Effects of aerobic exercise training on psychosocial status and serum uric acid in men with essential hypertension: a randomized controlled trial. *Annals of medical and health sciences research*. 2012;2(2):161-8.
27. Lee SJ, Ways JA, Barbato JC, Essig D, Pettee K, DeRaedt SJ, et al. Gene expression profiling of the left ventricles in a rat model of intrinsic aerobic running capacity. *Physiological Genomics*. 2005;23(1):62-71.
28. Lin Y, Yang Z, Xu A, Dong P, Huang Y, Liu H, et al. PIK3R1 negatively regulates the epithelial-mesenchymal transition and stem-like phenotype of renal cancer cells through the AKT/GSK3 $\beta$ /CTNNB1 signaling pathway. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-12.
29. Nimrouzi M, Ruyvaran M, Zamani A, Nasiri K, Akbari A. Oil and extract of safflower seed improve fructose induced metabolic syndrome through modulating the homeostasis of trace elements, TNF- $\alpha$  and fatty acids metabolism. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020;254:112721.
30. Oliveira C, Rodrigues A, Nogueira G, Nascimento M, Punaro G, Higa E. Moderate aerobic exercise on the recovery phase of gentamicin-induced acute kidney injury in rats. *Life Sciences*. 2017;169:37-42.
31. Park CH, Lee AY, Kim JH, Seong SH, Jang GY, Cho EJ, et al. Protective effect of safflower seed on cisplatin-induced renal damage in mice via oxidative stress and apoptosis-mediated pathways. *The American journal of Chinese medicine*. 2018;46(01):157-74.
32. Safaeian L, Zolfaghari B, Karimi S, Talebi A, Ghazvini MA. The effects of hydroalcoholic extract of *Allium elburzense* Wendelbo bulb on dexamethasone-induced dyslipidemia, hyperglycemia, and oxidative stress in rats. *Research in pharmaceutical sciences*. 2018;13(1):22.
33. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66:s82-s90.
34. Sharifian R, Okamura DM, Denisenko O, Zager RA, Johnson A, Gharib SA, et al. Distinct patterns of transcriptional and epigenetic alterations characterize acute and chronic kidney injury. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-15.
35. Wang K, Wu P, Wang S, Ji X, Chen D, Jiang A, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in Chinese Chenghua and Yorkshire pigs. *BMC Genomic Data*. 2021;22(1):1-9.

36. Wang Y, Sun Z. Effects of miR-455 on PIK3R1 gene expression regulation and kidney cancer cell functions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(15):3370-6.
37. Yu G, Luo Z, Zhou Y, Zhang L, Wu Y, Ding L, et al. Uncovering the pharmacological mechanism of *Carthamus tinctorius* L. on cardiovascular disease by a systems pharmacology approach. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2019;117:109094.
38. Zhang G, Wang Q, Zhou Q, Wang R, Xu M, Wang H, et al. Protective effect of tempol on acute kidney injury through PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2016;41(2):129-38.
39. Zhou Z, Zheng L, Tang C, Chen Z, Zhu R, Peng X, et al. Identification of potentially relevant genes for excessive exercise-induced pathological cardiac hypertrophy in Zebrafish. *Frontiers in physiology*. 2020:1371.



**Metabolism and Exercise**  
**A bioannual journal**

**Vol 11, Number 1, 2021**



**The effect of 10 weeks aerobic exercise and consumption of safflower seed extract on PIK3R1 gene expression and kidney function after consumption of dexamethasone in male rats**

Khaliliatani H<sup>1</sup>, Fathi R<sup>2\*</sup>, Nasiri KH<sup>3</sup>, Akbari A<sup>4</sup>

Received: 28/2/2022

Accepted: 17/7/2022

Published: 1/8/2022

**Abstract**

**Aim:** The aim of present study is to evaluate the effects of ten weeks of aerobic exercise and consumption of safflower seed extract on PIK3R1 gene expression and serum creatinine levels in male rats, after consuming Dexamethasone.

**Method:** 25 male Wistar rats (371± 32 gr) were randomly divided into five groups including; control, dexamethasone, dexamethasone + safflower (500 mg/kg of body weight), dexamethasone + aerobic exercise (60 minutes, speed of 28m/min, 5 days a week), dexamethasone + safflower + aerobic exercise. Kidney damage was induced by subcutaneous injection of Dexamethasone (8 gr /kg of body weight) for 6 days.

**Results:** Findings didn't show a significant effect in the expression of PIK3R1 gene in different groups. Despite the observed changes in renal histology, dexamethasone caused insignificant changes in urea and uric acid. The results of this study showed that 10 weeks of consumption of safflower extract caused a significant decrease in urea and an insignificant increase in uric acid in mice with kidney damage. Also, 10 weeks of aerobic exercise significantly reduced urea, while causing an insignificant reduction in uric acid in mice with kidney damage. Despite changes in urea and uric acid, aerobic exercise and safflower extract can improve kidney damage.

**Conclusion:** It seems that 10 weeks of aerobic exercise and consumption of safflower seed extract can be effective in improving kidney injury but the interveners in this study could not alter the expression of the PIK3R1 gene.

**Keywords:** Aerobic exercise, Safflower, PIK3R1, Kidney, Dexamethasone.

1. MSc in Exercise Physiology, 2. Professor, University of Mazandaran, 3. Assistance Professor, University of Mazandaran, 4. PhD in Exercise Physiology

\* Email: roz\_fathi@yahoo.com

