تأثیر تمرین هوازی بر سطوح کلیوی آپلین و نیتریک اکسید بافت کلیهٔ رت های نر مواجه شده با نانو اکسید روی

زهرا صالحی آهنگر[۱] معصومه حبیبیان[۲*]

۱) گروه تربیت‌بدنی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

۲) گروه تربیت‌بدنی، واحد قائم شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم‌شهر، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۸/۱۲ تاریخ پذیرش:۱۳۹۹/۵/۱۹

چکیده

مقدمه: نانوذرات به علت کوچک بودن اندازه‌شان، به‌راحتی در اندام‌های بدن تجمع می‌یابند؛ لذا با افزایش استفاده از نانوذرات، نگرانی دربارهٔ آثار جانبی آن‌ها نیز بیشتر می‌شود؛ بنابراین، در مطالعهٔ حاضر تأثیر تمرین هوازی بر سطوح کلیوی آپلین و نیتریک اکسید (NO) بافت کلیهٔ رت‌های مواجه‌شده با نانواکسید روی بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی ویستار نر با دامنهٔ وزنی ۱۵۰ –۱۷۰ گرم، به‌طور تصادفی به گروه‌های کنترل، سالین، نانواکسید روی، تمرین و تمرین + نانواکسید روی تقسیم شدند. نانواکسید روی (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی پنج روز در هفته، به گروه‌های نانواکسید روی و تمرین + نانواکسید روی تزریق شد. برنامهٔ تمرین ورزشی شامل ۴ هفته دویدن فزاینده روی نوار گردان (با سرعت ۱۵ تا ۱۸ متر /دقیقه، ۲۵ تا ۴۴ دقیقه/روز و ۵ جلسه/ هفته) بود. دو روز پس از آخرین مداخله‌ها، رت‌ها معدوم شدند. بافت کلیه جدا و سطوح آپلین، NO و مالون‌دی‌آلدئید (MDA) اندازه‌گیری شد و از آنالیز واریانس یک‌راهه برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها استفاده گشت ($P<0.05$).

یافته‌های پژوهش: تیمار با نانواکسید روی، با افزایش معناداری سطوح NO و MDA و کاهش سطوح کلیوی آپلین در مقایسه با گروه کنترل همراه بود. ۴ هفته فعالیت ورزشی، به کاهش MDA در گروه‌های تمرین و تمرین + نانواکسید روی و افزایش آپلین در گروه تمرین منجر شد؛ همچنین ورزش هوازی به افزایش NO کلیوی در موش‌های سالم و کاهش سطوح آن در موش‌های تیمارشده با نانوذرات انجامید.

بحث و نتیجه‌گیری: فعالیت ورزشی می‌تواند نقش محافظتی خود را در برابر آسیب کلیوی ناشی از نانواکسید روی، به‌واسطهٔ کاهش استرس اکسایشی، افزایش آپلین و تعدیل سطوح NO در بافت کلیه اعمال کند.

واژه‌های کلیدی: آپلین، تمرین هوازی، نیتریک اکسید، نانواکسید روی، مالون‌دی‌آلدئید

* نویسنده مسئول: گروه تربیت‌بدنی، واحد قائم شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم‌شهر، ایران

Email: habibian_m@yahoo.com

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.23]

مقدمه

امروزه، استفاده از فناوری نانوذرات در صنایع گوناگون، به سبب طیف وسیعی از خواص شیمیایی و فیزیکی این مواد و به دنبال آن نگرانی دربارۀ فراهمی زیستی و سمیت این مواد رو به افزایش است (۱). نانواکسید روی از پرکاربردترین نانومواد در صنایع است که انسان از طریق مسیرهای احتمالی دستگاه گوارش، پوست و مجاری هوایی، قادر به دریافت آن است. کوچک بودن اندازه، سطح فراوان و فعالیت سطحی، به افزایش ظرفیت جذب و القا بیشتر آثار سمی این مواد می‌انجامد، به‌طوری‌که این مواد می‌توانند به‌عنوان حمل‌کننده‌های مواد سمی عمل کنند و بدین ترتیب، فراهمی زیستی‌شان افزایش یابد. حلالیت بالای نانوذرات روی، یکی از مهم‌ترین عوامل ایجادکنندۀ سمیت آن‌ها است (۲). نانواکسید روی یکی از سمی‌ترین نانومواد است که آثار سمی قرار گرفتن در معرض آن بر سلول‌های پستانداران، ازجمله آسیب اکسیداتیو و مرگ سلولی مشاهده‌شده است. استرس اکسیداتیو به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های آثار سمی اکسید فلزی نانواکسیدها شناخته‌شده است (۳). پیش از این، در مطالعات تجربی مشاهده شد که قرار گرفتن در معرض نانواکسید روی با آسیب بافتی کلیه و افزایش استرس اکسایشی در آن همراه بوده است (۵،۴).

از سوی دیگر، سیستم آپلینرژیک در بافت‌های گوناگونی ازجمله قلب و کلیۀ انسان و رت‌ها بیان می‌شود. آپلین یک پپتید فعال‌کنندۀ عروقی است و نقش مهمی در فیزیولوژی کلیه، ازجمله حفظ تعادل آب در آن را دارد. علاوه بر این، آثار محافظت‌کنندۀ آپلین در بیماری‌های کلیوی مانند فیبروز، صدمات ناشی از ایسکمی کلیه/ خون‌رسانی مجدد و نفروپاتی دیابتی بیانگر این است که سیستم آپلینرژیک ممکن است هدف درمانی بالقوه برای بیماری‌های کلیوی باشد (۶). با تأثیرات آپلین بر روی عروق، فشارخون و هموستاز مایع برعکس آنژیوتانسین II است (۷). فعال‌سازی آنژیوتانسین II بافت کلیوی، با کاهش عملکرد کلیوی و تغییرات ساختاری آن همراه است و می‌تواند به توسعۀ پرفشارخونی و آسیب کلیوی منجر شود (۸). علاوه بر این، آپلین به افـزایش تولید نیتریک اکسید در سلول‌های اندوتلیالی می‌انجامد که آثار محافظ بافتی را در شرایط پاتولوژیکی متعدد فیبروز کلیوی اعمال می‌کند (۷). نیتریک اکسید به‌وسیلۀ خانواده‌ای از ایزوآنزیم‌ها موسوم به نیتریک اکسید سنتتاز و در حضور اکسیژن تولید می‌شود و در کلیه، عملکردهای مهم شناخته‌شده‌ای از قبیل تنظیم همودینامیک کلیه و تنظیم پرفیوژن ناحیۀ مدولاری در کلیه‌ها دارد. علی‌رغم آثار مفید نیتریک اکسید، تولید بیش‌ازحد آن به علت تولید گونه‌های اکسیژن، گونه‌های نیتروژن فعال و نیتروزیلاسیون پروتئین‌ها، اثرات سمی دارد؛ ازاین‌رو، کنترل سـطوح آن مهم است (۹).

امروزه، تأثیر تمرینات منظم ورزشی در بهبود اندوتلیال عروقی، به‌خوبی تأیید شده است. فعالیت ورزشی با افزایش جریان خون، سبب تحریک مکانیکی عروق می‌شود و در صورت سالم بودن اندوتلیال، به افزایش تولید و رهایـــــش نیتریک اکـــسید منجر می‌گردد (۱۰)؛ همچنین مشاهده شد که تمرینات منظم ورزشی مانع آپوپتوز توبولی کلیه می‌شود؛ و نیز فعالیت ورزشی واکنش‌پذیری عروق کلیه را افزایش می‌دهد و اتساع عروقی مستقل و وابسته به اندوتلیوم را نه‌تنها با افزایش فراهمی نیتریک اکسید، بلکه با افزایش پاسخ‌دهی عضلات صاف عروقی کلیوی به نیتریک اکسید توسعه می‌بخشد (۱۱)؛ اما دربارۀ تأثیر فعالیت ورزشی بر تغییرات نیتریک اکسید و آپلین کلیوی در رت‌های تحت تیمار با نانواکسید روی و اکسید روی مطالعه‌ای یافت نشد. از سوی دیگر، در عصر حاضر، ابهامات بسیاری دربارۀ آثار سمی بالقوۀ نانوذرات وجود دارد. نانوذرات می‌توانند از موانع بیولوژیکی عبور کنند، از طریق خون به کلیه‌ها حمل شوند و به آسیب سلول‌های کلیوی منجر گردند. بااین‌حال، اطلاعات اندکی دربارۀ تأثیرات کلیوی نانوذرات وجود دارد (۱۲). این در حالی است که امروزه تأیید شده است که به‌کارگیری مداخله‌های غیردارویی ازجمله انجام فعالیت ورزشی، با آثار سودمندی بر عملکرد و ساختار اندام‌های بدن ازجمله کلیه همراه است؛ بنابراین، در پژوهش حاضر سعی بر این شد تا

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.23]

اثر تمرین هوازی بر سطوح کلیـــوی آپلـــین و نیتریک اکسید در موش‌های صحرایی تیمارشده با نانواکسید روی بررسی شود.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی که با استفاده از طرح پس‌آزمون همراه با گروه کنترل انجام شد، از ۳۵ سر موش صحرایی نر بالغ ۸-۶ هفته‌ای ویستار با میانگین وزن اولیهٔ ۱۷۰-۱۵۰ گرم استفاده گردید. حیوانات پس از خریداری از انستیتو پاستور تهران، در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، تحت شرایط کنترل‌شده (رطوبت ۵ ± ۵۵ درصد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ با تهویهٔ مناسب) در قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات شفاف به ابعاد ۱۵ × ۱۵ × ۳۰ نگهداری شدند. پس از سازگاری دوهفته‌ای حیوانات به محیط جدید و آشنایی با پروتکل تمرین، به‌صورت تصادفی، به ۵ گروه کنترل، سالین، نانواکسید روی، تمرین و تمرین + نانواکسید روی تقسیم گردیدند (۷ سر موش در هر گروه)؛ همچنین حیوانات در طول پژوهش، از غذای پلت ساخت شرکت بهپرورکرج، روزانه به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن (با توجه به وزن‌کشی هفتگی) تغذیه شدند و به‌صورت آزاد، از طریق بطری‌هایی به آب مصرفی دسترسی داشتند (۱۳). تحقیق حاضر با رعایت دستورالعمل‌های مربوط به مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگـــاهی تأییدشده در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری انجام شد.

نحوهٔ تهیه و تیمار با نانواکسید روی: پـــودر نانواکسید روی در اندازهٔ ۵۰ نانومتر با درجه خلوص ۹۹ درصد، از شرکت مرک آلمان خریداری شد و پیش از شروع تحقیق، به مدت ۲- ۱/۵ ساعت توسط دستگاه هیتر مگنتیک استیرر بدون گرما دادن با سالین ۰/۹ درصد کاملاً حل گردید. نانواکسید روی با دوز یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، پنج روز در هفته و به مدت ۴ هفته و به‌صورت داخل صفاقی، به موش‌های گروه‌های نانواکسید روی با و یا بدون تمرین تزریق شد. در ضمن، گروه کنترل تحت هیچ تیماری نبودند و به گروه سالین نیز به مدت ۴ هفته، سالین (یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، پنج روز در هفته) تزریق شد.

پروتکل تمرینی: آشنـــایی موش‌های گروه‌های تمرینی با محیط پژوهش و نوار گردان، در یک هفته پیش از آزمایش، به مدت ۴ روز بر روی نوار گردان با شیب صفر درصد، هرروز به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه با سرعت ۶ تا ۸ متر بر دقیقه انجام شد. برنامهٔ تمرینی اصلی حداقل ۳۰ دقیقه پس از دریافت نانواکسید روی و یا سالین انجام می‌شد و شامل ۲۹-۲۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان بدون شیب و با سرعت ۱۵ متر در دقیقه برای هفته اول بود که با رعایت اصل اضافه‌بار به‌صورت پیش‌رونده، در هفته‌های بعدی به مدت تمرین ۴۴-۳۴ دقیقه و شدت ۱۸-۱۶ متر در دقیقه (۶۰ تا ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی) در هفته چهارم رسید؛ همچنین پنج دقیقه زمان پیش و پس از تمرین، برای گرم و سرد کردن حیوانات اختصاص داده شد (۱۳).

بافت‌برداری و هموژنیزه: ۷۲ ساعت پس از آخرین مداخله‌ها، حیوانات با استفاده از تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از شکافتن حفرهٔ شکمی، بافت کلیه به‌دقت جدا و تا زمان بررسی‌های آزمایشگاهی، در دمـــای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بافت فریزشده پس از پودر شدن در بافر پروتئاز (PBS, PH 7.4) هموژنیزه شد. سطوح آپلین با استفاده از کیت اندازه‌گیری آپلین(Rat Eliza kit ;Biospes Co., Ltd., Chongqing,China) با حساسیت ۳/۱۳ اندازه‌گیری گردید. سطوح کلیوی نیتریک اکسید با استفاده تبدیل نیتریک اکسید به متابولیت‌های پایدار آن (احیای یون‌های نیترات به نیتریت از طریق نیترات ردوکتاز) و اندازه‌گیری غلظت نیترات/نیترت با استفاده از روش رنگ‌سنجی بر اساس واکنش گریس (Griess reagent) اندازه‌گیری شد. سطوح مالون‌دی‌آلدئید در بافت کلیه، به‌عنوان شاخص استرس اکسیداتیو، با اندازه‌گیری مواد واکنشی تیوباربیتوریک اسید توسط کیـــت (TBARS) Cayman Chemicals CO,

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.23]

(USA) اندازه‌گیری شد.

تجزیه‌وتحلیل‌های آماری: از آزمـــــون‌های شاپیرو ویلک و لوین، به ترتیب برای تعیین توزیع نرمال داده‌ها و تجانس واریانس‌ها استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (آنوا) صورت پذیرفت و در صورت معنی‌داری اختلاف میان گروه‌ها و برای روشن کردن محل اختلاف، از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. تجزیه‌وتحلـــیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS vol.20 در سطح معناداری $P<0.05$ انجام شد.

یافته‌های پژوهش

در جدول شمارهٔ ۱، میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف پژوهش نشان داده‌شده است و نتایج آزمون شاپیرو ویلک بیانگر توزیع طبیعی داده ها است. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه حاکی از وجود تفاوت معنی‌دار میان گروه‌های تحقیق بوده است (جدول شمارهٔ ۱). بر اساس یافته‌های حاصل از مقایسه دوبه‌دو گروه‌های تحقیق (جدول شمارهٔ ۲)، تمرین هوازی با افزایش معنادار سطوح کلیوی آپلین و نیتریک اکسید در مقایسه با گروه‌های کنترل (به ترتیب ۳۳/۴۸ درصد و ۳۰/۹۱ درصد) و سالین (به ترتیب ۳۶/۱۴ درصد و ۳۱/۴۳ درصد) همراه بود. علاوه بر این، تیمار موش‌های نر با نانواکسید روی منجر به کاهش معنادار آپلین بافت کلیه در مقایسه با گروه کنترل شد (۵۰/۲۱ درصد)؛ همچنین چهار هفته تمرین هوازی، سطوح کاهش‌یافتهٔ آپلین کلیوی را در موش‌های تیمارشده با نانواکسید روی (۳۱/۴۴ درصد)، افزایش غیرمعناداری داد؛ اما علی‌رغم این افزایش در سطوح آپلین کلیوی گروه تمرین+ نانواکسید روی، میانگین آن به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه کنترل (۳۴/۵۶ درصد) باقی ماند (شکل شمارهٔ ۱).

همچنین مشاهده شد که سطوح کلیوی مالون‌دی‌آلدئید پس از ۴ هفته تمرین هوازی، در مقایسه با گروه‌های کنترل (۳۲/۵۷ درصد) و سالین (۳۰/۱۶ درصد)، کاهش معنی‌داری یافت (شکل شمارهٔ ۲)، درحالی‌که تیمار موش‌های نر با نانواکسید روی به افزایش معنادار سطوح کلیوی مالون‌دی‌آلدئید (۶۰/۱۵ درصد) و نیتریک اکسید (۹۷/۷۰ درصد)، در مقایسه با گروه کنترل منجر شد.

علاوه بر این، در موش‌های تمرین‌کرده و تیمارشده با نانواکسید روی، سطوح کلیوی نیتریک اکسید (۱۵/۲۶) و مالون‌دی‌آلدئید (۲۶/۵۵ درصد) در مقایسه با گروه نانواکسید روی، کاهش معناداری یافت، هرچند سطوح نیتریک اکسید به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل، در سطح بالاتری باقی ماند (شکل شمارهٔ ۳).

جدول شمارهٔ ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف پژوهش

گروه‌ها	آپلین (نانوگرم/ میلی‌گرم بافت)	ارزش P	نتایج مربوط به آزمون آنوا	نیتریک اکسید (میکرومول/ گرم بافت)	ارزش P	نتایج مربوط به آزمون آنوا	مالون‌دی‌آلدئید (میکرومول/ میلی‌گرم بافت)	ارزش P	نتایج مربوط به آزمون آنوا
کنترل	۴/۰±۶۰/۹۱	۰/۹۱۷	F=17.819 P<0.001	۳۷/۵±۴۳/۹۹	۰/۹۲۲	F=53.437 P<0.001	۲/۰±۶۱/۳۳	۰/۷۶۸	F=41.303 P<0.001
سالین	۴/۱±۵۱/۱۳	۰/۵۳۰		۳۷/۶±۲۸/۵۵	۰/۹۶۸		۲/۰±۵۲/۴۰	۰/۷۴۹	
تمرین	۶/۰±۱۴/۹۸	۰/۴۹۴		۴۹/۵±۱۴/۷۸	۰/۴۱۲		۱/۰±۷۶/۴۰	۰/۲۳۷	
نانواکسید روی	۲/۰±۲۹/۸۶	۰/۸۹۲		۷۴/۸±۰۰/۸۶	۰/۳۹۳		۴/۰±۱۸/۳۱	۰/۱۲۵	
تمرین + نانواکسید روی	۳/۰±۰۱/۷۸	۰/۵۵۵		۶۲/۹±۷۱/۳۰	۰/۶۴۳		۳/۰±۰۷/۳۸	۰/۶۲۴	

ارزش P: مربوط به آزمون شاپیرو ویلک

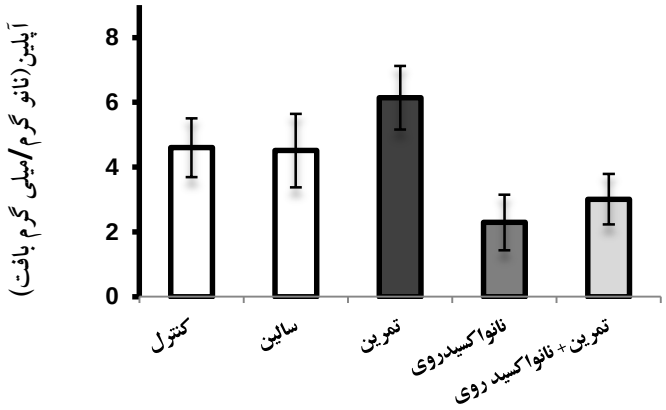
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.23]

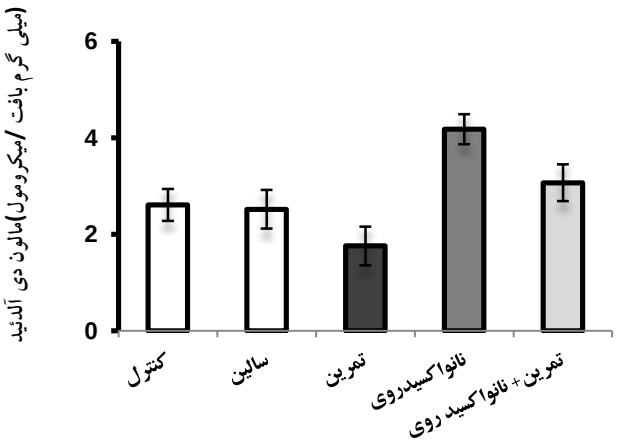
جدول شمارهٔ ۲. نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی متغیرها در گروه‌های تحقیق

مقایسهٔ گروه‌ها		آپلین	نیتریک اکسید	مالون‌دی‌آلدئید
		ارزش p	ارزش p	ارزش p
کنترل	سالین	۱/۰۰۰	۱/۰۰۰	۰/۹۹۰
	تمرین	۰/۰۳۴	۰/۰۰۸	۰/۰۰۱
	نانواکسید روی	۰/۰۰۱	P<0.001	P<0.001
	تمرین + نانواکسید روی	۰/۰۲۸	۰/۰۰۰	۰/۱۵۵
سالین	تمرین	۰/۰۲۲	۰/۰۰۷	۰/۰۰۴
	نانواکسید روی	۰/۰۰۱	P<0.001	P<0.001
	تمرین + نانواکسید روی	۰/۰۴۲	P<0.001	۰/۰۰۶
تمرین	نانواکسید روی	P<0.001	P<0.001	P<0.001
	تمرین + نانواکسید روی	P<0.001	۰/۰۰۱	P<0.001
نانواکسید روی	تمرین + نانواکسید روی	۰/۶۲۱	۰/۰۰۶	P<0.001

ارزش p: حاصل از آزمون تعقیبی توکی



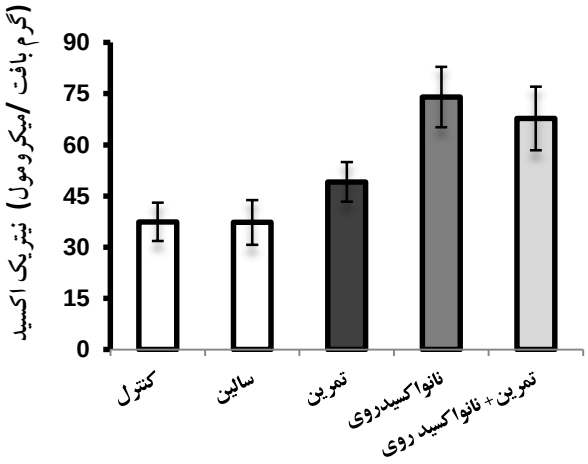
شکل شمارهٔ ۱. مقایسهٔ میانگین سطوح کلیوی آپلین در گروه‌های مختلف



شکل شمارهٔ ۲. مقایسهٔ میانگین سطوح کلیوی مالون‌دی‌آلدئید در گروه‌های مختلف

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.23]



شکل شمارهٔ ۳. مقایسهٔ میانگین سطوح کلیوی نیتریک اکسید در گروه‌های مختلف

بحث و نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر، اثر ۴ هفته تمرین هوازی بر سطوح کلیوی آپلین، نیتریک اکسید و شاخص پراکسیداسیون لیپیدی مالون‌دی‌آلدئید در موش‌های صحرایی مواجهه‌شده با نانواکسید بررسی شد. نتایج نشان داد که پس از ۴ هفته تیمار با نانواکسید روی، سطوح کلیوی آپلین کاهش و میزان فراهمی نیتریک اکسید و سطوح مالون‌دی‌آلدئید افزایش معناداری یافت، درحالی‌که این تغییرات، متعاقب انجام فعالیت ورزشی معکوس شد. این نتایج ممکن است بیانگر آثار نامطلوب و سمی نانواکسید روی بر بافت کلیه باشد. کلیه‌ها به علت توانایی بالا در ذخیرهٔ خون و تغلیظ سموم، به‌طور ویژه‌ای به سوبسترا شیمیایی خارجی حساس هستند. در این راستا، پوجلته و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که سمیت سلولی نانوذرات وابسته به‌اندازهٔ ذرات و حلالیت فلزشان است و قرار گرفتن در معرض نانوذرات اکسید روی محلول، به مرگ سلولی وابسته به دوز مربوط به انتشار و رهایی کاتیون‌های فلزی روی منجر می‌گردد؛ بنابراین، رهایی و انتشار یون‌های فلزی عامل مهمی برای تعیین سمیت نانوذرات است (۱۲). علاوه بر این مشاهده شد که یک دورهٔ پنج‌روزه تیمار با نانواکسید روی (۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در روز)، با کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانتی در بخش قشری کلیوی و افزایش استرس اکسایشی در پدیوسیت‌های کلیوی همراه بوده است (۱)؛ همچنین حسینی و همکاران (۲۰۱۸) در بررسی تأثیر ۴ هفته‌ای نانوذرات اکسید روی با دوزهای مختلف (۴، ۸، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در روز و ۲ روز در هفته)، افزایش سطوح مالون‌آلدئید و اثرات هیستوپاتولوژیکی در بافت کلیه را مشاهده کردند که در غلظت‌های بالا تشدید شده بود (۱۴)؛ ازاین‌رو به نظر می‌رسد که قرار گرفتن رت‌های تحقیق حاضر در معرض نانواکسید روی ممکن است به آسیب بافتی کلیهٔ این رت‌ها منجر شده باشد. این در حالی است که تمرین ورزشی با افزایش سطوح کلیوی آپلین و نیتریک اکسید و کاهش مالون‌دی‌آلدئید در موش‌های سالم همراه بود که نشان‌دهندهٔ تأثیر حفاظتی فعالیت ورزشی، از طریق افزایش آپلین و نیتریک اکسید به‌واسطهٔ کاهش استرس اکسایشی در شرایط فیزیولوژیکی است. این در حالی است که سطوح نیتریک اکسید کلیوی در رت‌های مواجهه‌شده با نانواکسید روی با افزایش اضافی نیتریک اکسید همراه بود. دو شاخص اصلی در استرس اکسایشی ناشی از نانوذرات، یکی خود خواص اکسیداتیو این ذرات و دیگری تأثیر متقابل نانوذرات با مواد سلولی به‌محض تولید اکسیدانت‌ها است. گونه‌های اکسیژن واکنشی ناشی از نانوذرات نیز در مکانیسم‌هایی مانند فعال‌سازی سیستم ایمنی، تنفس میتوکندریایی و سیستم NADPH اکسیداز مداخله می‌کنند. جدا از گونه‌های اکسیژن واکنشی، نانوذرات در صدمات ناشی از گونه‌های نیتروژن واکنشی نیز مشارکت دارند (۱۵).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.23]

بر اساس شواهد موجود، به هنگام تنظیم مثبت نیتریک اکسید القایی (Inducible Nitric oxide synthases) در پاسخ به سایتوکین‌های التهابی، تولید نیتریک اکسید توسط آن، ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بیشتر از نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی می‌شود. تولید اضافی این نیتریک اکسید ممکن است اثرات مخربی بر عملکرد قلبی و عروقی اعمال کند (۱۶)؛ بنابراین، تولید بیش‌ازحد نیتریک اکسید به علت تولید گونه‌های اکسیژن فعال، گونه‌های نیتروژن فعال و نیتروزیلاسیون پروتئین‌ها، با آثار سمی همراه است. در این راستا، پوناتاوی و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند ۴ هفته تیمار با کادمیم (۲ میلی‌گرم/کیلوگرم)، با کاهش فیلتراسیون گلومرولی، آسیب ساختاری بافت کلیه، افزایش استرس اکسایشی و نیتریک اکسید کلیوی همراه بود (۱۷). علاوه بر این، اوکاک و همکاران (۲۰۰۷) نیز نشان دادند که نفروتوکسیتی ناشی از تیمار با وانکومایسین، با افزایش سطوح شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و سطوح زیاد نیتریک اکسید کلیوی در موش‌های نر آلبینو همراه بود (۱۸). نیتریک اکسید نقش دوگانه‌ای در شرایط متفاوت فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی (به‌عنوان گشادکنندهٔ عروقی و یا رادیکال آزاد) دارد؛ لذا تأثیر فعالیت ورزشی در تنظیم کلیوی آن در شرایط متفاوت است. اگرچه پژوهشی دربارهٔ تأثیر فعالیت ورزشی بر سطوح نیتریک اکسید کلیوی در شرایط پاتولوژیکی مشابه با تحقیق حاضر مشاهده نشد و شاخص آنتی‌اکسیدانی در بافت کلیه اندازه‌گیری نگردید که از محدودیت‌های این تحقیق نیز محسوب می‌شوند؛ اما در مطالعات غیرورزشی انجام‌شده، کاهش سطوح نیتریک اکسید کلیوی پس از ۴ هفته مصرف عصاره آنتی‌اکسیدانتی (Cleistocalyx nervosum) در رت‌های تیمارشده با کادمیم (۱۷) و یا ۸ روز مصرف مکمل‌های مختلف ویتامین C، ویتامین E و اسید کافئیک فنیل استر (مادهٔ فعال اصلی تشکیل‌دهندهٔ موم زنبورعسل) در رت‌های مبتلا به نفروتوکسیتی ناشی از تیمار با وانکومایسین (۱۸) گزارش‌شده است. فد و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که ۳ هفته مصرف خوراکی آرژنین صرف و یا ترکیب آن با کوآرسیتین (با خواص آنتی‌اکسیدانی بالا)، با کاهش در شاخص‌های التهابی، آتروفی، قطعه‌قطعه شدن بافت کلیه، غیرطبیعی شدن و نکروز توبول کلیوی و افزایش سطوح آنزیم آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون در بافـــت کلیوی نفروتوکسیتی‌شده با نانوذرات روی شد (۱۹)؛ بنابراین به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی به‌واسطهٔ افزایش استرس برشی، افزایش جریان خون و همچنین افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانت‌های کلیوی (۲۰) مشابه با مداخله‌های غیرورزشی (۱۹، ۱۸، ۱۷) می‌تواند به کاهش استرس اکسایشی در موش‌های تیمارشده با نانواکسید روی و درنتیجه تنظیم رادیکال‌های اکسایشی نیتریک اکسید کلیوی منجر شود. با وجود این، ایتو و همکاران (۲۰۱۳) نیز نشان دادند که فعالیت ورزشی به افزایش معنی‌دار فعالیت نیتریک اکسید سنتاز و بیان نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی (eNOS) و عصبی در بطن چپ و بافت کلیوی رت‌های مبتلا به نارسایی قلبی مزمن انجامید؛ همچنین این پژوهشگران نشان دادند که پس از ۸ هفته فعالیت ورزشی، مقادیر پلاسمایی و ادراری نیترات/ نیتریت، فعالیت نیتریک اکسید سنتاز و بیان نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی و عصبی در بافت کلیوی رت‌های سالم و دارای پرفشارخونی افزایش یافت (۲۱)؛ بنابراین، فعالیت ورزشی از طریق افزایش سطوح نتیریک اکسید هم می‌تواند اثر حمایتی خود در برابر بافت کلیه اعمال کند؛ بنابراین به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی بسته به مقادیر پایهٔ نیتریک اکسید کلیوی می‌تواند با تأثیرات متفاوتی بر مقادیر نیتریک اکسید کلیوی همراه باشد.

ازجمله یافته‌های مهم پژوهش حاضر، کاهش سطوح آپلین کلیوی پس از مواجهه با نانواکسید روی و افزایش سطوح آن متعاقب فعالیت ورزشی در هر دو گروه موش‌های سالم و تیمارشده با نانواکسید روی بود که بیانگر تنظیم مثبت آپلین کلیوی با فعالیت‌های ورزشی است. در راستای پژوهش حاضر، محمودی و همکاران (۲۰۱۳) گزارش دادند که سطوح آپلین کلیوی در رت‌های دچار نقص نیتریک اکسید سنتاز کاهش معناداری یافت و ۱۲ هفته فعالیت ورزشی، با افزایش سطوح آپلین کلیوی همراه بود (۲۲). زانگ و همکاران (۲۰۰۶) نیز افزایش بیان آپلین و گیرندهٔ آن را در پلاسما، بافت‌های آئورت و بطن موش‌های مبتلا به

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.23]

پرفشار خونی را پس از ۹ هفته تمرین شنا مشاهده کردند (۲۳). پیش از این گزارش شد که افزایش تولید نیتریک اکسید از مسیر APJ/Akt/eNOS/ آپلین می‌تواند به تقویت تأثیر لوسارتان بر فیبروزیس کلیوی ناشی از انسداد مجاری ادراری کمک کند (۷) و تیمار با آپلین منجر به کاهش زخم‌های توبولی، کاهش آپوپتوز و نرمال‌سازی اختلال عملکرد کلیه، در برابر صدمات ناشی از ایسکمی و ریزش مجدد می‌شود (۲۴). از سوی دیگر، آپلین با مهار آنژیوتانسین ۲، به کاهش آترواسکلروزیس به‌واسطهٔ تولید نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی می‌انجامد (۲۵)؛ بنابراین به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی به‌واسطهٔ افزایش فعال کردن نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی و عصبی در بافت کلیه (۲۱) و همچنین کاهش نیتریک اکسید سنتاز قابل القا و درنتیجه تنظیم نیتریک اکسید رادیکالی (استرس اکسایشی)، به افزایش سطوح آپلین در موش‌های مواجهه‌شده با نانواکسید روی منجر شود. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که نانواکسید روی می‌تواند به کاهش سطوح کلیوی آپلین و افزایش نیتریک اکسید و استرس اکسایشی در بافت کلیه منجر شود و فعالیت ورزشی ممکن است نقش محافظتی خود را در برابر آسیب کلیوی ناشی از نانواکسید روی تا حدی از طریق افزایش آپلین و تنظیم نیتریک اکسید کلیوی از راه کاهش استرس اکسایشی اعمال کند؛ بنابراین، انجام مطالعات گسترده برای بررسی چگونگی پیشگیری و درمان آسیب بافتی حاصل از این نانوذرات پیشنهاد می‌شود.

سپاس‌گزاری

بدین‌وسیله از همهٔ همکارانی که در اجرای این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

کد اخلاق: ۱۳۹۵-۶/ ۲۰۸۲۱۴۰۴۹۴۲۰۱۴

References

1. Xiao L, Liu C, Chen X, Yang. Zinc oxide nanoparticles induce renal toxicity through reactive oxygen species. Food Chem Toxicol 2016; 90:76-83. doi. 10.1016/j.fct.2016.02.002.

2. Scherzad A, Meyer T, Kleinsasser N, Hackenberg S. Molecular mechanisms of zinc oxide nanoparticle induced genotoxicity short running title genotoxicity of ZnO NPs. Materials 2017; 10: 1427. doi.10.3390/ma10121427.

3. Rim KT, Song SW, Kim HY. Oxidative DNA damage from nanoparticle exposure and its application to worker's health a literature review. Saf Health Work 2013; 4:177-86. doi.10.1016/j.shaw.2013.07.006.

4. Hosseini M, Amani R, Razavimehr V, Moshrefi AH, Aghajanikhah MH. [Histopathologic and biochemical study of zinc oxide nanoparticles effect on renal tissue in Rats]. SJIMU 2018; 26:177-86 . (Persian) doi.10.29252/sjimu.26.3.177

5. Khorsandi L, Heidarimoghadam A, Jozi Z. Nephrotoxic effects of low dose zinc oxide nanoparticles in Rats. J Nephropathol 2018; 7:158-65. doi. 10.15171/jnp.2018.35

6. Nishida M, Hamaoka K. The apelin APJ system its role in renal physiology and potential therapeutic applications for renal disease. Nephrology 2013; 1:7. doi. 10.13172/2053-0293-1-1-526

7. Nishida M, Okumura Y, Oka T, Toiyama K, Ozawa S, Itoi T, et al. The role of apelin on the alleviative effect of Angiotensin receptor blocker in unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis. Nephron Ext2012; 2:39-47. doi. 10.1159/000337091

8. Navar LG, Kobori H, Prieto MC. Intrarenal angiotensin II and hypertension. Curr Hypertens Rep 2003; 5:135-43. doi. 10.1007/s11906-003-0070-5

9. Kadkhodaeielyaderani M, Malekaskar AM, Rostami M, Aberomand M, Khirollah A. [Kinetic activity of isolated nitric oxide synthase enzyme from sheep kidney]. J Mazandaran Uni Med Sci 2013; 22:59-69. (Persian)

10. Farahati S, Atarzadehhosseini SR, Bijeh N, Mahjoob O. [The effect of aerobic exercising on plasma nitric oxide level and vessel endothelium function in postmenopausal women]. RJMS2014; 20:78-88. (Persian)

11. Podhorska M, Dziegiel P, Murawska E, Saczko J, Kulbacka J, Gomulkiewicz A, et al. Effects of adaptive exercise on apoptosis in cells of Rat renal tubuli. Eur J Appl

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.23]

Physiol 2007; 99:217-26. doi.10.1007/s00421-006-0335-1
12. Pujalte I, Passagne I, Daculsi R, Portal C, Ohayon Courtes C, Lazou B. Cytotoxic effects and cellular oxidative mechanisms of metallic nanoparticles on renal tubular cells. Toxicol Im Part Sol Res 2015;4: 409-422. (Persian) doi.10.1039/C4TX00184B
13. Fatahi B, Habibian M. [Effect of aerobic exercise on renal angiotensin ii and angiotensin type 1 receptor levels in administered rats with nano zinc oxide]. MJMS2018; 21:29-34. (Persian)
14. Hosseini M, Amani R, Razavimehr V, Moshrefi AH, Aghajanikhah MH. [Histopathologic and biochemical study of zinc oxide nanoparticles effect on renal tissue in rats]. SJIMU2018; 26:177-186. (Persian) doi.10.29252/sjimu.26.3.177
15. Manke A, Wang L, Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. Biomed Res Int 2013; 2013:1-15. doi. 10.1155/2013/942916
16. Lee J, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Altered nitric oxide system in cardiovascular and renal diseases. Chonnam Med J 2016; 52:81-90. doi.10.4068/cmj.2016.52.2.81.
17. Poontawee W, Natakankitkul O. Protective effect of cleistocalyx nervosum Var paniala fruit extract against oxidative renal damage caused by cadmium. Molecules2016 22; 21:133. doi.10.3390/molecules21020133
18. Ocak S, Gorur S, Hakverdi S, Celik S, Erdogan S. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester, vitamin c, vitamin e and-acetylcysteine on vancomycin-induced nephrotoxicity in Rats. Bas Clin Pharmacol Toxicol2007; 100:328-33. doi. 10.1111/j.1742-7843.2007. 00051.x
19. Fadda LM, Abdelbaky NA, Alrasheed NM, Alrasheed NM, Fatani AJ, Atteya M. Role of quercetin and arginine in ameliorating nano zinc oxide induced nephrotoxicity in Rats. BMC Complement Altern Med 2012; 12: 60. doi. 10.1186/1472-6882-12-60
20. Peeri M, Habibian M, Azarbayjani MA, Hedayati M. Protective effect of aerobic exercise against L-NAME induced kidney damage in Rats. Arh Hig Rada Toksikol 2013; 64:43-9. doi. 10.2478/10004-1254-64-2013-2260.
21. Ito D, Ito O, Cao P, Mori N, Suda C, Muroya Y, et al. Effects of exercise training on nitric oxide synthase in the kidney of spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Pharmacol Physiol2013; 40:74-82. doi.10.1111/1440-1681.12040
22. Mahmoody AA, Dabidiroshan V, Gharakhanlou R, Hedayati M. [Effects of exercise and ferula gummosa on apelin of cardiac and kidney tissues in L-NAME induced hypertension in Rats]. Iranian J Health Phys Act 2013; 4:42-50. (Persian)
23. Zhang J, Ren CX, Qi YF, Lou LX, Chen L, Zhang LK, et al. Exercise training promotes expression of Apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. Life Sci 2006 15; 79:1153-9. doi.10.1016/j.lfs.2006.03.040
24.Chen H, Wan D, Wang L, Peng A, Xiao H, Petersen RB, et al. Apelin protects against acute renal injury by inhibiting TGF-β1. Biochim Biophys Acta2015; 1852:1278-87.
doi.10.1016/j.bbadis.2015.02.013.
25. Lv D, Li H, Chen L. Apelin and APJ a novel critical factor and therapeutic target for atherosclerosis. Acta Biochim Biophys Sin Shanghai 2013;45: 527-33. doi. 10.1093/abbs/gmt040

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.23]

Effect of Aerobic Exercise on the Renal Apelin and Nitric Oxide Levels in Male Rats Exposed to Nano Zinc Oxide

Sallehiahangar Z[1], Habibian M [2]*

(Received: November 3, 2019 Accepted: August 9, 2020)

Abstract

Introduction: Nanoparticles accumulate easily in the organs of the body due to their small size. Therefore, an increase in the use of nanoparticles leads to more concerns about their side effects. Accordingly, the present study was conducted to investigate the effect of aerobic exercise on the renal Apelin and Nitric Oxide (NO) levels in male rats exposed to zinc oxide nanoparticles.

Materials & Methods: In this experimental study, 35 male Wistar rats with a weight range of 150-170 g were randomly divided into five groups of seven animals per group. The groups included control, salin, zinc oxide nano, exercise, and exercise+zinc oxide nano. The zinc oxide nano (1mg/kg) was administered intraperitoneally 5 times/week to the exercise and exercise+zinc oxide nano groups. The exercise program consisted of progressive running on a treadmill (speed from 15 to 18 m/min, 25 to 44 min/day, five times per week for four weeks). The rats were euthanized two days after the last intervention. The kidney tissues were removed and homogenized to measure the levels of Apelin, NO, and Malondialdehyde (MDA). The data were analyzed through a one-way ANOVA test ($P<0.05$).
Ethics code: 20821404942014/6-1395

Findings: The results indicated that the zinc oxide nano administration significantly increased renal MDA as well as NO and significantly decreased Apelin, compared to the control group. Moreover, the 4-week exercise training was associated with a significant decrease in the renal MDA in exercise and exercise+zinc oxide nano groups and a significant increase in Apelin levels in the exercise group. Exercise also induced a significant increase in the tissue NO levels in the healthy rats; however, it reduced NO level in the kidney of rats exposed to zinc oxide nano.

Discussions & Conclusions: It seems that regular exercise can exert its protective role against zinc oxide nanoparticle-induced renal injury by reducing oxidative stress, increasing Apelin, and modifying NO levels in the kidney tissue.

Keywords: Apelin, Aerobic exercise, Kidney, Malondialdehyde, Nitric oxide, Nano zinc oxide

1.Dept of Physical Education and Sports Sciences, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
2.Dept of Physical Education and Sports Sciences, Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Qaemshahar, Iran
**Corresponding author Email: habibian_m@yahoo.com*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.23]