

Research Paper:



The Effect of Chronic Kidney Disease Induction Upon Affective Factors on Muscle Apoptosis in Rats and the Role of Aerobic Training in Its Modulation

*Mahmood Jafari¹, Pezhman Motamedii¹, Neda Khaledi¹

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran.



Citation Jafari M, Motamedii P, Khaledi N. The Effect of Chronic Kidney Disease Induction Upon Affective Factors on Muscle Apoptosis in Rats and the Role of Aerobic Training in Its Modulation. *Jundishapur Journal of Medical Sciences*. 2021; 20(4):382-389. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.4.2475>

doi <https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.4.2475>



ABSTRACT

Background and Objectives Chronic Kidney Disease (CKD) is characterized by progressive and irreversible loss of renal function. One of the complications of this disease is muscle wasting and atrophy. The aim of this study was to determine the effect of exercise training on CKD-induced muscle apoptosis in rats.

Subjects and Methods In the present developmental study, 30 rats were selected and divided into 3 groups: disease training, disease control and healthy controls. Induction of CKD was through primary and final 1.3 resection of one kidney and complete resection of the other kidney. The training program consisted of eight weeks of continuous running training with an intensity of 45-55% VO₂ max. After removal of EDL muscle, protein level and Bcl-2 and Bax gene expression were measured by immunohistochemistry and real-time PCR, respectively.

Results Induction of CKD caused a significant increase in protein level and gene expression of Bax and Bax/Bcl-2 and a significant decrease in Bcl-2 compared to the healthy control group ($P<0.001$). Also significant decrease was funded in the expression of genes and proteins Bax and Bax/Bcl-2 ($P<0.001$) and a significant increase was funded in protein Bcl-2 ($P<0.001$), without significant changes in the gene expression of Bcl-2 ($P=0.935$) in disease training compared to the disease control.

Conclusion The results of the present study support the anti-apoptotic effect of exercise on muscle tissue of CKD patients; therefore, it is recommended that clinical research be conducted in this regard for exercise recommendations for these patients.

Keywords:

Chronic kidney disease, Apoptosis, Continuous aerobic training

*** Corresponding Author:**

Mahmood Jafari

Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran.

Tel: +98 (912) 2855805

E-Mail: mahmoud.jafari30@yahoo.com

مقاله پژوهشی:

اثر القای نارسایی مزمن کلیوی بر عوامل مؤثر در آپوپتوز عضلانی در موش‌های صحرایی و نقش تمرينات هوازی در تعديل آن

* محمود جعفری^۱ , پژمان معتمدی^۱ , ندا خالدی^۱

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف نارسایی مزمن کلیه (CKD) با از بین رفتن پیشرونده و غیر قابل برگشت عملکرد کلیه مشخص می‌شود که یکی از عوارض این بیماری تحلیل و آتروفی عضلانی است. هدف تحقیق حاضر تعیین اثر تمرينات ورزشی بر آپوپتوز عضلانی ناشی از CKD در موش‌های صحرایی بود.

تاریخ دریافت: ۱۲۳ اردیبهشت ۱۴۰۰
تاریخ پذیرش: ۵ شهریور ۱۴۰۰
تاریخ انتشار: ۹ مهر ۱۴۰۰

روش پژوهشی در تحقیق توسعه‌ای حاضر ۳۰ سر موش صحرایی انتخاب شدند و به ۳ گروه بیمار تمرين، بیمار کنترل و سالم کنترل تقسیم شدند. القای CKD از طریق برداشتن ۱/۳ ابتدایی و انتهایی یک کلیه و برداشت کامل کلیه دیگر بود. برنامه تمرين شامل ۸ هفته تمرين دویden تداومی با شدت ۵۵–۴۵ درصد VO_{max} ، سطح پروتئین و بیان زن ۲ و Bax به $\text{Bcl}-2$ و Bax به $\text{Bcl}-2$ سنجیده شد.

یافته‌ها القای CKD موجب افزایش معنی دار سطح پروتئین و بیان زن Bax و $\text{Bax}/\text{Bcl}-2$ و کاهش معنی دار در $\text{Bcl}-2$ نسبت به گروه کنترل سالم شد ($P < 0.001$). همچنین کاهش معنی داری در بیان زن و پروتئین Bax و $\text{Bax}/\text{Bcl}-2$ ($P < 0.001$) و افزایش معنی دار پروتئین $\text{Bcl}-2$ ($P < 0.001$) بدون تغییر معنی دار در بیان $\text{Bcl}-2$ ($P = 0.935$) در گروه بیمار تمرين نسبت به گروه بیمار مشاهده شد. **نتیجه گیری** نتایج تحقیق حاضر از اثر ضدآپوپتوزی تمرينات ورزشی در بافت عضلانی بیماران CKD حمایت می‌کند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که تحقیقات بالینی در این خصوص برای توصیه‌های ورزشی برای این بیماران انجام شود.

کلیدواژه‌ها:

بیماری مزمن کلیوی، آپوپتوز، عضله، تمرين هوایی تداومی

مقدمه

اختلالات عضلانی در CKD ممکن است با افزایش کاتابولیسم پروتئین یا کاهش سنتز آن و تغییرات در نسبت این دو، ایجاد شود.^[۱] استرس اکسیداتیون ناشی از بیماری‌های التهابی به عنوان دلیل اصلی آتروفی و تحلیل عضلانی شناخته شده است.^[۲] با توجه به عدم کارایی کلیه در CKD، فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد که در ارتباط با آتروفی عضلانی در بیماران کلیوی است. گونه‌های فعال اکسیژن^۳ می‌تواند از اختلال عملکرد میتوکندری‌ها و افزایش NADPH Oxidase افزایش یابند. و به طور خاص با افعال کردن مسیرهای انوفاژیا و از طریق فاکتورهای رونویسی FOXO1، آتروژن ۱ و MuRF-1 منجر به آتروفی عضلانی شود.^[۴] همچنین بر مسیر آپوپتوز میتوکندریایی و مایوسستاتین

narasyi مزمن کلیه^۱ با از بین رفتن پیشرونده و غیر قابل برگشت عملکرد کلیه مشخص می‌شود.^[۱] تظاهر بالینی CKD به صورت سندرم اورمیک است که معمولاً با کاهش شدید فیلتراسیون گلومرولی همراه است.^[۲] این بیماری به طور بارزی با تحلیل عضلات اسکلتی همراه است. ضعف بیش از اندازه بدن به علت آتروفی عضلانی دلیل مهم کاهش عملکرد جسمانی است که این آتروفی بیشتر در تارهای نوع ۲ اتفاق می‌افتد. کاهش فعالیت و کاهش قدرت عضلانی با سرعت فیلتراسیون گلومرولی رابطه مستقیم دارد.^[۳، ۴]

1. Chronic Kidney Disease (CKD)

2. Reactive oxygen species

* نویسنده مسئول:

محمود جعفری

نشانی: تهران، دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: +۹۸ ۲۸۵۵۰۵-۰۵

رایانامه: mahmoud.jafari30@yahoo.com

در حال حاضر، هیچ مداخله دارویی مؤثری وجود ندارد که از آتروفی عضلات در شرایطی مانند CKD جلوگیری کند یا آن را کاهش دهد. با این حال برخی از موفقیت‌ها در حفظ توده عضلانی در بیماران مبتلا به CKD با استفاده از تمرینات ورزشی به دست آمده است [۱۵، ۱۶]. یکی از دلایل کاهش توده عضلانی در CKD افزایش آپوپتوز در بافت عضلانی است [۷، ۸]. استفاده از روش‌های درمانی برای کاهش آپوپتوز می‌تواند منافعی تعویق انداختن و حفظ یا بازیابی توده عضلانی در بیماران CKD داشته باشد. با وجود این تحقیقی که به طور خاص اثر ورزش بر عوامل مؤثر بر آپوپتوز در بافت عضلانی انجام نشده است که نشان‌دهنده ضرورت تحقیق حاضر است.

با توجه به مطالب گفته شده، پژوهش حاضر در صدد آن است که تأثیر تمرین هوازی تداومی را بر میزان شاخص‌های آپوپتوزی در عضله رت‌های صحرایی با بیماری مزمن کلیوی مورد مطالعه قرار دهد.

روش بررسی

در پژوهش توسعه‌ای حاضر که با طرح پس‌آزمون انجام شد، ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار خردیاری شدند و به ۳ گروه بیمار تمرین، بیمار کنترل و سالم کنترل تقسیم شدند. بعد از القای CKD و گذشت ۲ هفته نقاوت و دو هفته آشنازی، دوره تمرینی آغاز شد. در طول پژوهش موش‌ها در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف نگهداری شدند. چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲٪ و دمای محیط ۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۰ درصد در نظر گرفته شد. تغذیه موش‌های صحرایی به صورت پلت که حاوی ترکیب مشخصی از انواع مواد مغذی مورد نیاز حیوان است، تهیه شد.

مراحل القای CKD: رت‌ها از حیوان‌خانه به مرکز پژوهش منتقل شدند. در اتاق بیهوشی با توجه به زمان فرارسیدن جراحی هر کدام به صورت نوبتی، فرایند بیهوشی انجام شد. ابتدا حیوان‌ها در داخل باکس CO_2 قرار داده شدند، تا زمانی که بتوان آن‌ها را کنترل کرد. سپس از محفظه بیرون آورده شدند و ۰/۳ سی‌سی مواد بیهوشی مخلوط کتابیم و زیالزین به صورت داخل صفاقی به آن‌ها تزریق شد. بعد از تزریق برای اینکه شرایط مساعد برای بیهوشی فراهم شود، چراغ روشنایی اثاق خاموش شد و به حیوان فرستاده شد که به طور کامل بیهوش شود. بعد از بیهوشی کامل حیوانات به اثاق جراحی منتقل شدند. از زیر دندۀ حیوان به سمت پایین به ابعاد تقریبی ۴-۶ سانتی‌متر تراشیده شد. سپس با پنبه الکلی محل جراحی کاملاً ضدغوفونی شد. برش با تیغ و قیچی در ناحیه خط وسط شکم ایجاد شد. کلیه چپ زیر طحال رؤیت و به آرامی از شکم خارج شد. بعد از این مرحله کپسول کلیوی، چربی اطراف آن، و فاسیای کلیوی، پاره شد و کلیه

عضله اسکلتی تأثیرگذار است. گونه‌های فعل اکسیژن باعث آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری و متلاشی شدن سلول می‌شود. همچنین باعث افزایش Bax و Bak و کاهش Bcl-2 می‌شوند. در این میان پروتئین‌های خانواده Bcl-2 کنترل‌کننده آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری و آبشار کاسپازی هستند و نفوذپذیری میتوکندری را کنترل می‌کنند. با بیماری مزمن کلیوی سطح Bcl-2 در تمام بافت‌ها مخصوصاً بافت قلب، کلیه و میوسیت‌های عضلانی کاهش می‌یابد و سطح Bax افزایش می‌یابد و در نتیجه آزادسازی سیتوکروم C از میتوکندری افزایش پیدا می‌کند و مسیر کاسپازی فعل کاسپاز ۳ خواهد شد، فعال شدن کاسپاز ۹ و درنهایت فعل سازی کاسپاز ۳ خواهد شد، که روند آپوپتوز را افزایش خواهد داد [۷، ۸].

محققین گزارش کردند که فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق کاهش پروتئین پیش‌آپوپتوزی Bax و افزایش پروتئین ضدآپوپتوزی Bcl-2 و در نتیجه مهار آزاد سازی سیتوکروم C مانع فعل شدن کاسپاز ۹ شود و فعل سازی کاسپاز ۳ را کاهش دهد که این امر منجر به تنظیم و کاهش روند آپوپتوز خواهد شد. ورزش با کاهش پروتئین Bax و متعاقب آن فعلیت کاسپاز آغازگر ۹ و کاسپاز اجرایی ۳ می‌تواند از دو مسیر داخلی و خارجی مانع آپوپتوز و قطعه قطعه شدن DNA شود [۹، ۱۰].

ورزش درمانی می‌تواند یک استراتژی بالینی مؤثر برای بهبود مشکلات کلیوی و آسیب‌های بعد از آن باشد [۱۱]. پخته و همکاران گزارش کردند که ورزش پروتئینوریا و ترشح سیستاتین C را کاهش می‌دهد و میزان فیلتراسیون گلومرولی را در بیماران مبتلا به CKD افزایش می‌دهد که متعاقب آن استرس اکسیداتیو کاهش می‌یابد و می‌تواند برای بیماران CKD مفید باشد [۱۲]. کواک نشان داد که تمرینات ورزشی، افزایش مشکلات کلیوی را که ناشی از سن است، و همچنین نسبت Bax / Bcl-2 را کاهش می‌دهد که نشان‌دهنده نقش حفاظتی فعلیت ورزشی بر عضله قلب موش‌های صحرایی است [۹].

یکی از ویژگی‌های قابل توجه CKD، آپوپتوز عضله اسکلتی است. چندین مسیر ممکن است در آپوپتوز دخیل باشند، مانند مسیری که توسط فعل سازی JNK ایجاد می‌شود و افزایش سطح p-JNK، یکی از شاخص‌های فعل شدن آپوپتوز است که می‌تواند بقایای فسفولیاته را در BAD و Bcl-XL فسفولیله کند و همچنین منجر به رونویسی از چندین فاکتور شود که در آپوپتوز نقش دارند که با فعلیت بدنی سطح آن کاهش یافته است [۹]. سیگنانلینگ آپوپتوز قبل از تخریب پروتئین‌ها در حین آتروفی عضلانی در حیوانات CKD و بیماران مشاهده می‌شود [۱۳] که می‌تواند سیگنانلینگ pro-apoptotic و بیش‌فعالی UPS را توضیح دهد. فعلیت بدنی با فعل سازی مسیر AKT و با کاهش پرآکنده‌گی DNA می‌تواند آپوپتوز را کاهش دهد [۱۴].

شد. از عضله به طور تصادفی ۵ برش نازک غیرمتوالی به ضخامت ۵ میکرومتر جهت بررسی ایمونوھیستوشیمیایی بیان پروتئینی- Bcl-2 و ۵ برش نازک دیگر جهت بررسی ایمونوھیستوشیمیایی بیان پروتئینی Bax انتخاب شد. تکنیک ایمونوھیستوشیمیی به روش آنیزن^۳ و با استفاده از آنتی بادی اختصاصی Bcl-2 و Bax و انجام شد. برای سنجش mRNA Bcl-2 و Bax نیز از روش Real Time PCR استفاده شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد و سطح معنی داری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد.

یافته ها

نتایج آزمون شاپیرو ویلک نشان داد که تمامی متغیرها دارای توزیع نرمال هستند ($P > 0.05$)، همچنین در بررسی تجانس واریانس ها، نتایج آزمون لون نشان داد که تفاوت معنی داری بین واریانس متغیرها در گروه های تحقیق وجود ندارد ($P > 0.05$). برای مقایسه متغیرهای بررسی شده بین گروه های تحقیق، از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه استفاده شد که نتایج آن در جدول شماره ۲، ارائه شده است.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (جدول شماره ۲) نشان داد که تفاوت معنی داری در سطح پروتئین و بیان زن و Bax و Bcl-2 و همچنین نسبت Bax به Bcl-2 در گروه های تحقیق وجود داشت ($P < 0.01$). به منظور یافتن محل تفاوت از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آن در جدول شماره ۳، ارائه شده است.

بحث

نتایج تحقیق ما نشان داد که القای CKD موجب افزایش بیان زن و پروتئین Bax در بافت عضلانی موش ها شد. Bax یکی

4. Envision

آزاد شد. یک سوم بالایی و پایینی کلیه برداشته شد و بافت های اضافی که نکروز شده بودند، با قیچی مخصوص بافت جدا شد. در انتهای از یک لایه سرجی سل در دو طرف کلیه برای جلوگیری از خون ریزی احتمالی استفاده شد. یک سوم باقی مانده کلیه به طور تقریبی در جای خود قرار داده شد و عضله و پوست به طور جداگانه با ناخ جذبی و با روش ساده پیوسته بخیه شدند. در انتهای پوست دوباره با الکل ضد عفونی شد. برای جلوگیری از عفونت از سفازولین استفاده شد که به صورت درون عضلانی به ران حیوان تزریق شد. در انتهای بعد از به هوش آمدن نسبی، حیوان به قفس انتقال داده شد. بعد از ۲ هفته دوره نقاوت و سازگاری نسبی حیوان، مرحله دوم جراحی اجرا شد. در این مرحله پس از بیهوشی و آماده سازی حیوان، کلیه راست بیرون آورده شد و با پاره کردن کپسول کلیوی، چربی اطراف آن و فاسیای کلیوی، آزاد شد. عروق کلیه از ناحیه انتهایی با نخ silk بدون سوزن بسته شد و کلیه به صورت کامل نفرکتومی شد. بعد از اطمینان از خون ریزی نکردن محل برش نخ، قیچی شد و عروق باقی مانده دوباره به داخل شکم منتقل شد و پس از بخیه محل جراحی، مکان جراح با الکل ضد عفونی شد. برای جلوگیری از عفونت، سفازولین به صورت درون عضلانی تزریق شد. در انتهای بعد از به هوش آمدن نسبی، حیوان به قفس نگهداری انتقال داده شد. پروتکل تمرین: بعد از دو هفته دوره آشناسازی و سازگاری با تمرین، پروتکل اصلی آغاز شد. در تحقیق حاضر تمرینات ورزشی به صورت تمرینات هوایی تداومی با شدت ۴۵-۵۵ درصد $VO_{2\text{max}}$ موش ها در نظر گرفته شد که جزئیات پروتکل تمرین در جدول شماره ۱، بیان شده است.

اندازه گیری ها: ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، حیوانات به آزمایشگاه منتقل و تشریح شدند. بافت عضله EDL از بدن حیوان جدا شد و در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. پس از سپری شدن ۵ روز از زمان فیکس بافتی، ابتدا با استفاده از تکنیک اوریتیور و رعایت اصول IUR از بافت عضله EDL تهیه و با انجام مراحل پاساژ (با استفاده از دستگاه اتوماتیک هیستوکینت مدل ۲۰۰۰ ساخت شرکت لايكا) و آماده سازی قالب های پارافینی با استفاده از دستگاه میکروتوم دورانی مدل ۸۲۰، برش های متوالی به ضخامت ۵ میکرومتر جهت مطالعات ایمونوھیستوشیمی تهیه

جدول ۱. پروتکل تمرین

متغیر	تعداد جلسه	متر	دقیقه	درجه	سرعت	متبر دقیقه	واحد	هر ۱ هفته	هر ۲ هفته	هر ۳ هفته	هر ۴ هفته	هر ۵ هفته	هر ۶ هفته	هر ۷ هفته	هر ۸ هفته
زمان								۱۶	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰
مسافت								۳۰۰	۳۴۰	۳۷۵	۴۰۰	۴۳۰	۴۶۰	۴۹۰	۵۲۰
فرکانس هفتگی								۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳
فراز															

جدول ۲. مقایسه بین گروهی میزان mRNA و پروتئین 2 Bcl و Bax در گروههای تحقیق

میانگین تاثر حرف معیار						
پروتئین			mRNA		گروه	
Bax/Bcl-2	Bcl-2	Bax	Bax/Bcl-2	Bcl-2	Bax	
۰/۶۹±۰/۶۶	۳۹/۴۲±۲/۰۴	۲۷/۱۰±۱/۹۲	۰/۲۰±۰/۷۶	۰/۳۹±۰/۱۷	۰/۰۶±۰/۰۱	کنترل سالم
۲/۱۰±۰/۲۷	۲۳/۴۲±۲/۵۷	۴۸/۶۹±۲/۰۷	۲/۷۷±۹۱	۰/۱۸±۰/۱۲	۰/۴۱±۰/۰۸	کنترل بیمار
۱/۱۳±۰/۱۲	۳۳/۴۲±۳/۲۸	۴۱/۰۶±۰/۰۸۹	۱/۱۰±۰/۳۲	۰/۱۹±۰/۰۴	۰/۲۰±۰/۰۶	تمرين بیمار
<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	P

مجله علمی پژوهشی

جندی شاپور

کاهش بیان ژن و پروتئین Bax در عضله EDL موش‌های مبتلا به CKD شد. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مداخله تمرينات ورزشی از بیان ژن و پروتئین Bax جلوگیری می‌کند و می‌تواند با کاهش این عامل پیش‌آپوپتوزی احتمالاً از راهاندازی آپوپتوز جلوگیری کند. در تأیید یافته‌های ما، چن و همکاران نیز در تحقیق‌شان گزارش کردند که مداخله فعالیت بدنی موجب کاهش بیان Bax در بافت کلیه موش‌های مدل CKD شد [۱۰]. که نشان‌دهنده نقش تمرينات هوایی منظم بر کاهش Bax به عنوان یک عامل پیش‌آپوپتوزی است.

از طرف دیگر خانواده Bcl-2 یکی دیگر از عوامل مؤثر بر آپوپتوز سلولی هستند که در بقا و مرگ سلولی نقش تعدیلی دارد [۲۲]. با کنترل سیگنال‌های داخل سلولی پیش‌آپوپتوز و ضدآپوپتوز نقش مهمی در تنظیم مرگ برنامه‌ریزی شده سلول دارند [۲۳]. در تحقیق حاضر سطح پروتئین 2 Bcl به عنوان یک عامل ضدآپوپتوزی از خانواده Bcl-2 سنجیده شد و نتایج تحقیق ما نشان داد که القای CKD موجب افزایش بیان ژن و پروتئین Bcl-2 در بافت عضلانی موش‌های بیمار شد. پروتئین‌های PROSurvival- Bcl-2 از مسیرهای مختلف از جمله تعامل و توقف پروتئین‌های فعال گر، BH3-only را سرکوب می‌کنند. همچنین پروتئین‌های BH3-only (حساس‌کننده‌ها) نیز ممکن است به طور رقبه‌ای با پروتئین‌های PROSurvival ارتباط برقرار کنند و پروتئین‌های فعال کننده BH3-only را آزاد کنند. در مدل خنثی‌سازی، نیز فعال شدن Bax و Bak توسط پروتئین‌های 2 pROSvival Bcl-2 کنترل می‌شوند [۲۴]. با توجه

از عوامل پیش‌آپوپتوزی است که نقش واسطه‌ای در راهاندازی سیگنالینگ آپوپتوز دارد و با افزایش نفوذپذیری میتوکندری و در تعامل با افزایش سطح سیتوکروم C در مرگ سلولی نقش دارد [۱۷]. گروس و همکارانش گزارش کردند که Bax در پاسخ به یک سیگنال مرگ که شامل هم دیمریزاسیون و درج غشای انتگرال میتوکندری است، چهار یک تغییر ساختاری می‌شود. علاوه بر این، یک سیگنال مرگ فیزیولوژیکی و خروج یک عامل بقاله منجر به انتقال Bax از سیتوزول به میتوکندری در سلول‌های FL5.12 می‌شود. همچنین آن‌ها گزارش کردند که Bax سیتوزولی نشان‌دهنده یک مونومر غیرفعال است که یک محرك مرگ باعث تغییر ساختاری در Bax و یا آزاد شدن Bax از یک چاپرون سیتوزولی می‌شود و پیکربندی فعل آن را به عنوان یک پروتئین غشایی میتوکندریایی انتگرال دیمر شده امکان‌پذیر می‌کند [۱۸]. لی و همکاران نیز در تحقیق‌شان گزارش کردند که Bax نقشی محوری در سیگنالینگ آپوپتوز وابسته به میتوکندری دارد [۱۹]. رضوی مجد و همکاران نیز نقش CKD را در افزایش Tأیید کردند [۲۰] که با نتایج تحقیق حاضر هم خواهی دارد. افزایش Bax در تحقیق حاضر را می‌توان به دلیل افزایش بیان ژن Bax نسبت داد که احتمالاً به علت عوارض CKD از جمله افزایش فاکتورهای التهابی و رادیکال‌های آزاد است و به علت کاهش عملکرد کلیوی ناشی از CKD ایجاد شده است [۲۱]. البته در تحقیق حاضر سطح فاکتورهای التهابی و رادیکال‌های آزاد اندازه‌گیری نشد که از محدودیت‌های تحقیق حاضر است. از طرفی نتایج نشان داد که مداخله تمرين هوایی تداومی موجب

جدول ۳. نتایج آزمون تعقیبی توکی

Bax/Bcl-2	Bcl-2 mRNA	Bax mRNA	بروتئین Bcl-2	بروتئین Bax	گروه‌ها
<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	سالم کنترل بیمار کنترل
<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۷	<۰/۰۰۵	<۰/۰۲۸	<۰/۰۰۱	سالم کنترل بیمار تمرين
<۰/۰۰۱	<۰/۹۳۵	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	بیمار تمرين بیمار کنترل

مجله علمی پژوهشی

جندی شاپور

از عوامل راه انداز آپوپتوzu است [۲۸، ۲۹] که می تواند با اثرات مثبتی از جمله فاکتورهای رشد و بقای سلولی و کاهش عوامل مرتبط با مرگ سلولی از تحلیل عضلانی جلوگیری کرده و احتمالاً موجب کاهش تحلیل عضلانی در بیماران CKD شود.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که القای CKD با افزایش Bax و کاهش Bcl-2 می تواند موجب افزایش سیگنالینگ آپوپتوzu در بافت عضلانی شود. از طرف دیگر تمرینات هوایی تداومی توانست از افزایش Bax / Bcl-2 ناشی از القای CKD در عضله EDL جلوگیری کند و احتمالاً با مهار سیگنالینگ آپوپتوzu موجب حفظ توده عضلانی در بیماران مبتلا به CKD شود. با توجه به نتایج به دست آمده و نقش مثبت تمرینات ورزشی در جلوگیری از آپوپتوzu بافت عضلانی و با توجه به اینکه تاکنون درمان قطعی دارویی برای جلوگیری از تحلیل عضلانی بیماران CKD وجود ندارد، پیشنهاد می شود که تحقیقات بالینی آینده به منظور ارائه و توصیه تمرینات ورزشی مناسب برای بیماران CKD انجام شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تمام مراحل اجرا در تحقیق حاضر، بر اساس اصول بیانیه هلسینیکی و تأیید کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی رعایت شد (کد اخلاق: IR.SSRI.REC.1400.1008).

حامی مالی

تحقیق حاضر بخشی از رساله دکتری نویسنده اول در گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران است.

مشارکت نویسنده‌گان

مفهوم‌سازی: محمود جعفری، پژمان معتمدی؛ تحقیق و بررسی: تمامی نویسنده‌گان؛ ویراستاری و نهایی‌سازی نوشتۀ محمود جعفری.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسنده‌گان این مقاله تعارض منافع ندارد.

به نقش پروتئین 2 Bcl به عنوان یک عمل ضدآپوپتوzu می توان کاهش بیان زن و پروتئین 2 Bcl را یکی از دلایل تحلیل عضلانی مرتبط با آپوپتوzu سلولی دانست. وانگ دونگ و همکاران نیز در پژوهشی که روی رتهای مدل CKD انجام دادند، گزارش کردند که در عضله اسکلتی رتهای CKD پروتئین Bax افزایش ۲ Bcl کاهش می یابد که این تغییر موجب راهاندازی کاسپاز ۳ و آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری و آپوپتوzu سلول عضلانی می شود [۲۵] که نتایج تحقیق وانگ دونگ با نتایج تحقیق ما هم خوانی داشت. همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که افزایش معنی داری هم در پروتئین 2 Bcl در بافت عضلانی رتهای بیمار تمرین مشاهده شد که نشان دهنده اثر تمرین بر افزایش پروتئین 2 Bcl، به عنوان یکی از عوامل مؤثر در بقای سلولی است. چن و همکاران نیز در تحقیقشان گزارش کردند که تمرینات هوایی اثر معنی داری بر افزایش ۲ Bcl در کلیه رتهای مبتلا به CKD داشت [۱۰]. رضوی مجده و همکاران نیز نتایج مشابهی متعاقب تمرینات هوایی بر افزایش ۲ Bcl در کاردیوسیستهای رتهای مبتلا به CKD گزارش کردند [۲۰] که نتایج این تحقیقات از یافته‌های تحقیق ما حمایت می کنند.

آتروفی عضلانی و کاهش عملکرد عضلانی یکی از عوارض اصلی CKD است که منجر به کاهش کیفیت زندگی در این بیماران می شود [۳، ۴، ۲۶]. تحلیل عضله یک عارضه شایع در بیماران مبتلا به CKD است که کیفیت زندگی بیماران را کاهش می دهد و خطر ابتلاء به مرگ و میر آن ها افزایش می دهد [۱۵]. یکی از عوامل اصلی آتروفی عضلانی در CKD افزایش آپوپتوzu در بافت عضلانی است. با توجه به اینکه آپوپتوzu سلولی تحت تأثیر تعامل فاکتورهای ضدآپوپتوzu و پیش آپوپتوzu است، نسبت این عوامل می تواند در بقا یا مرگ سلولی مؤثر باشد [۲۰]. نتایج تحقیق حاضر نشان داد اگرچه القای CKD موجب افزایش نسبت پروتئین Bax / Bcl-2 می شود؛ ولی تمرینات ورزشی توانست موجب کاهش Bax / Bcl-2 نسبت به گروه بیمار کنترل شود. پتچر و همکارانش گزارش کردند که تمرینات ورزشی منظم با افزایش فیلتراسیون گلومرولی موجب کاهش استرس اکسیداتیو در CKD می شود [۱۲]؛ با توجه به ارتباط بین استرس اکسیداتیو و راهاندازی سیگنالینگ آپوپتوzu [۲۷] می توان گفت که احتمالاً اثرات تمرینات هوایی بر کاهش آپوپتوzu در تحقیق حاضر به خاطر اثرات ضد اکسیداتیو تمرینات ورزشی باشد. کواک نیز نشان داد که تمرینات ورزشی، نسبت Bax / Bcl-2 در کلیه را کاهش می دهد [۹]؛ رضوی مجده و همکاران نیز نتایج مشابهی متعاقب تمرینات هوایی، بر کاهش ۲ Bcl در Bax / Bcl-2 در کاردیوسیستهای رتهای مبتلا به CKD گزارش کردند [۲۰] که نتایج این تحقیقات با یافته‌های تحقیق ما هم خوانی دارند.

مشخص شده است که به هم خوردن تعادل بین Bax و ۲ Bcl و کاهش Bax/Bcl-2 می تواند از مرگ سلولی جلوگیری کند [۲۱]. در واقع تمرینات ورزشی یکی از عوامل مؤثر بر افزایش سطح ۲ Bcl به عنوان مهم‌ترین عامل ضدآپوپتوک و کاهش Bax به عنوان یکی

References

- [1] Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: What's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017; 92(1):26-36. [\[DOI:10.1016/j.kint.2017.04.006\]](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006) [PMID]
- [2] Kalambay J, Zaman R, Zaman M. Atypical Hemolytic uremic syndrome presenting as pre-eclampsia in a 24-year-old woman with chronic kidney disease: Pathogenesis and genetics. *Cureus.* 2018; 10(9):e3358. [\[DOI:10.7759/cureus.3358\]](https://doi.org/10.7759/cureus.3358) [PMID] [PMCID]
- [3] Cheema BSB, O'Sullivan AJ, Chan M, Patwardhan A, Kelly J, Gillin A, et al. Progressive resistance training during hemodialysis: Rationale and method of a randomized-controlled trial. *Hemodial Int.* 2006; 10(3):303-10. [\[DOI:10.1111/j.1542-4758.2006.00112.x\]](https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2006.00112.x) [PMID]
- [4] Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: Effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int.* 2003; 63(1):291-7. [\[DOI:10.1046/j.1523-1755.2003.00704.x\]](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00704.x) [PMID]
- [5] McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(8):2210-6. [\[DOI:10.1093/ndt/gfl064\]](https://doi.org/10.1093/ndt/gfl064) [PMID]
- [6] Jafari M, Ghalavand A, Rajabi H, Khaledi N, Motamed P. [A review of the effect of exercise training on neuromuscular junction in throughout life: A logical analysis of animal experimental studies (Persian)]. *Razi J Med Sci.* 2021; 28(3):37-47. <http://rjms.iums.ac.ir/article-1-6316-en.html>
- [7] Gao Y, Ordas R, Klein JD, Price SR. Regulation of caspase-3 activity by insulin in skeletal muscle cells involves both PI3-kinase and MEK-1/2. *J Appl Physiol.* 2008; 105(6):1772-8. [\[DOI:10.1152/japplphysiol.90636.2008\]](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.90636.2008) [PMID] [PMCID]
- [8] Powers SK, Kavazis AN, McClung JM. Oxidative stress and disuse muscle atrophy. *J Appl Physiol.* 2007; 102(6):2389-97. [\[DOI:10.1152/japplphysiol.01202.2006\]](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01202.2006) [PMID]
- [9] Kwak HB, Song W, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced elevation in Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. *FASEB J.* 2006; 20(6):791-3. [\[DOI:10.1096/fj.05-5116fje\]](https://doi.org/10.1096/fj.05-5116fje) [PMID]
- [10] Chen KC, Peng CC, Hsieh CL, Peng RY. Exercise ameliorates renal cell apoptosis in chronic kidney disease by intervening in the intrinsic and the extrinsic apoptotic pathways in a rat model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:368450. [\[DOI:10.1155/2013/368450\]](https://doi.org/10.1155/2013/368450) [PMID] [PMCID]
- [11] Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Kouidi E, Vrints CJ, Couttenye MM, Conraads VM. Vascular effects of exercise training in CKD: Current evidence and pathophysiological mechanisms. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(7):1305-18. [\[DOI:10.2215/CJN.13031213\]](https://doi.org/10.2215/CJN.13031213) [PMID] [PMCID]
- [12] Pechter Ü, Ots M, Mesikepp S, Zilmer K, Kullissaar T, Vihamemm T, et al. Beneficial effects of water-based exercise in patients with chronic kidney disease. *Int J Rehabil Res.* 2003; 26(2):153-6. [\[DOI:10.1097/00004356-200306000-00013\]](https://doi.org/10.1097/00004356-200306000-00013) [PMID]
- [13] De Moraes WMAM, de Souza PRM, da Paixão NA, de Sousa LGO, Ribeiro DA, Marshall AG, et al. Aerobic exercise training rescues protein quality control disruption on white skeletal muscle induced by chronic kidney disease in rats. *J Cell Mol Med.* 2018; 22(3):1452-63. [\[DOI:10.1111/jcmm.13374\]](https://doi.org/10.1111/jcmm.13374) [PMID] [PMCID]
- [14] Watson EL, Viana JL, Wimbury D, Martin N, Greening NJ, Barratt J, et al. The effect of resistance exercise on inflammatory and myogenic markers in patients with chronic kidney disease. *Front Physiol.* 2017; 8:541. [\[DOI:10.3389/fphys.2017.00541\]](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00541) [PMID] [PMCID]
- [15] Wang B, Zhang C, Zhang A, Cai H, Price SR, Wang XH. MicroRNA-23a and microRNA-27a mimic exercise by ameliorating CKD-induced muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(9):2631-40. [\[DOI:10.1681/ASN.2016111213\]](https://doi.org/10.1681/ASN.2016111213)
- [16] Wang XH, Du J, Klein JD, Bailey JL, Mitch WE. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. *Kidney Int.* 2009; 76(7):751-9. [\[DOI:10.1038/ki.2009.260\]](https://doi.org/10.1038/ki.2009.260) [PMID] [PMCID]
- [17] Wang TS, Coppens I, Saorin A, Brady NR, Hamacher-Brady A. Endolysosomal targeting of mitochondria is integral to BAX-mediated mitochondrial permeabilization during apoptosis signaling. *Dev Cell.* 2020; 53(6):627-45.E7. [\[DOI:10.1016/j.devcel.2020.05.014\]](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.014) [PMID] [PMCID]
- [18] Gross A, Jockel J, Wei MC, Korsmeyer SJ. Enforced dimerization of BAX results in its translocation, mitochondrial dysfunction and apoptosis. *EMBO J.* 1998; 17(14):3878-85. [\[DOI:10.1093/emboj/17.14.3878\]](https://doi.org/10.1093/emboj/17.14.3878) [PMID] [PMCID]
- [19] Lee YS, Kalimuthu K, Park YS, Luo X, Choudry MHA, Bartlett DL, et al. BAX-dependent mitochondrial pathway mediates the crosstalk between ferroptosis and apoptosis. *Apoptosis.* 2020; 25(9-10):625-31. [\[DOI:10.1007/s10495-020-01627-z\]](https://doi.org/10.1007/s10495-020-01627-z) [PMID] [PMCID]
- [20] Razavimajd Z, Homaei HM, Azarbayjani MA, Farzanegi P. The effect of regular aerobic exercise with garlic extract on heart apoptosis regulatory factors in chronic kidney disease. *Iran J Diabetes Obes.* 2017; 9(1-2):62-8. <http://ijdo.ssu.ac.ir/article-1-342-en.html>
- [21] Yang P, Xiao Y, Luo X, Zhao Y, Zhao L, Wang Y, et al. Inflammatory stress promotes the development of obesity-related chronic kidney disease via CD36 in mice. *J Lipid Res.* 2017; 58(7):1417-27. [\[DOI:10.1194/jlr.M076216\]](https://doi.org/10.1194/jlr.M076216) [PMID] [PMCID]
- [22] Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: The balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019; 20(3):175-93. [\[DOI:10.1038/s41580-018-0089-8\]](https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8) [PMID] [PMCID]
- [23] Ashkenazi A, Fairbrother WJ, Leverson JD, Souers AJ. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16(4):273-84. [\[DOI:10.1038/nrd.2016.253\]](https://doi.org/10.1038/nrd.2016.253) [PMID]

- [24] Pihán Ph, Carreras-Sureda A, Hetz C. BCL-2 family: Integrating stress responses at the ER to control cell demise. *Cell Death Differ.* 2017; 24(9):1478-87. [DOI:[10.1038/cdd.2017.82](https://doi.org/10.1038/cdd.2017.82)] [PMID] [PMCID]
- [25] Wang DT, Lu L, Shi Y, Geng ZB, Yin Y, Wang M, et al. Supplementation of ketoacids contributes to the up-regulation of the Wnt7a/Akt/p70S6K pathway and the down-regulation of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems in the muscle of 5/6 nephrectomised rats. *Br J Nutr.* 2014; 111(9):1536-48. [DOI:[10.1017/S0007114513004091](https://doi.org/10.1017/S0007114513004091)] [PMID]
- [26] Bataille S, Chauveau Ph, Fouque D, Aparicio M, Koppe L. Myostatin and muscle atrophy during chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(11):1986-93. [DOI:[10.1093/ndt/gfaa129](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa129)] [PMID]
- [27] Wan F, Zhong G, Ning Zh, Liao J, Yu W, Wang C, et al. Long-term exposure to copper induces autophagy and apoptosis through oxidative stress in rat kidneys. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020; 190:110158. [DOI:[10.1016/j.ecoenv.2019.110158](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.110158)] [PMID]
- [28] Moradi A, Hosseini SA, Nikbakht M. Anti-apoptotic effects of interval and continued training and crocin on the muscle tissue of the rats with type II diabetes induced by a high-fat diet. *J Nutr Fasting Health.* 2019; 7(3):130-7. [DOI:[10.22038/JNFH.2019.39346.1186](https://doi.org/10.22038/JNFH.2019.39346.1186)]
- [29] Park SS, Park HS, Jeong H, Kwak HB, No MH, Heo JW, et al. Treadmill exercise ameliorates chemotherapy-induced muscle weakness and central fatigue by enhancing mitochondrial function and inhibiting apoptosis. *Int Neurourol J.* 2019; 23(Suppl 1):S32-9. [DOI:[10.5213/inj.1938046.023](https://doi.org/10.5213/inj.1938046.023)] [PMID] [PMCID]