

Research Paper

Effect of Ten-week Aerobic Exercise and Consumption of Safflower Seed Extract on Kidney PTEN Gene Expression and Serum Creatinine Levels After Consumption of Dexamethasone in Male Rats**S. Behbudi¹, R. Fathi², K. Nasiri³, A. Akbari⁴**

1. M.Sc. Graduate in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

2. Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Science, University of Mazandaran, Babolsar, Iran (Corresponding Author)

3. Assistance Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Science, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

4. Ph.D. Graduate in Physiology, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

Received: 2022/04/17**Accepted: 2022/07/18****Abstract**

Objectives: Nowadays, due to poor nutrition, sedentary lifestyle and side effects of medicine use, prevalence of kidney injury and disease are observed. Regular exercise and some herbal medicine may influence on recovering from such illnesses. The aim of the present study is to evaluate the effect of ten-week aerobic exercise and consumption of safflower seed extract (500 mg/kg of body weight) on kidney phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) gene expression and serum creatinine levels after consuming Dexamethasone in male rats.

Methods & Materials: 25 Wistar male rats (14-16 weeks, 371±32 gr) were randomly divided into five groups including control, dexamethasone, dexamethasone+safflower, dexamethasone +aerobic exercise, dexamethasone+safflower+aerobic exercise groups. Kidney injury was induced by subcutaneous injection of dexamethasone (8 gr /kg of body weight) for 6 days. Exercise protocol, including treadmill running, started at 15 m/min for 10 minutes and increased by the end of the third week, reaching a maximum of 28 m/min for 60 minutes 5 days a week. By the end of the tenth week, the intensity and duration of the exercises remained unchanged. At the end of the period, levels of PTEN gene expression in the kidney tissue and creatinine levels in serum were evaluated. data were analyzed by one way ANOVA and at the significance level of $p \leq 0.05$.

1. Email: salamebehbudi@gmail.com

2. Email: r.fathi@umz.ac.ir

3. Email: khadijeh_nasiri@yahoo.com

4. Email: akbariabolfazl@gmail.com



Results: Creatinine level had a significant reduction in dexamethasone+exercise group compared to dexamethasone group ($P=0.047$); while it's level had no significant difference in dexamethasone+safflower and dexamethasone + safflower+aerobic exercise compared to dexamethasone group. Kidney PTEN gene expression in therapeutic intervention groups had an insignificant change compared to dexamethasone group.

Conclusions: Results of the present study indicate that 10 weeks of aerobic exercise and consumption of safflower seed extract could improve kidney injury caused by dexamethasone. This effect seems to be through other mechanisms that have not been investigated in this study.

Keywords: Aerobic exercise, Safflower, Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN), Creatinine, Dexamethasone

Extended Abstract

Background and Purpose

Nowadays, due to poor nutrition, sedentary lifestyle and side effects of medicine use, prevalence of kidney injury and disease are observed. Dexamethasone is widely prescribed as a synthetic glucocorticoid by most physicians (1). However, long-term administration of dexamethasone causes adverse effects (2). There are reports of side effects of dexamethasone on the kidney (1). An increase in serum creatinine levels (marker of many kidney diseases) indicates the inability of kidneys to remove nitrogen compounds from the blood stream (3). Recent studies have shown that phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) regulates kidney morphology, Bowman's capsule cell damage, and kidney fibrosis (4). Regular exercise and some herbal medicine may influence on improving kidney injury. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of ten-week aerobic exercise and consumption of safflower seed extract (500 mg/kg of body weight) on kidney PTEN gene expression and serum creatinine levels after consuming Dexamethasone in male rats.

Materials and Methods

25 Wistar male rats (14-16 weeks, 371 ± 32 gr) were randomly divided into five groups including control, dexamethasone, dexamethasone+safflower, dexamethasone+aerobic exercise, dexamethasone+safflower+aerobic exercise groups. Kidney injury was induced by subcutaneous injection of dexamethasone (8 gr /kg of body weight) for 6 days (5). Exercise protocol, including treadmill running, started at 15 m/min for 10 minutes and increased by the end of the third week, reaching a maximum of 28 m/min and 60 minutes 5 days a week (6). The safflower seed extract (500 mg/kg of body weight) was fed by gavage to the rats of the respective groups every day (7). At the end of the period, levels of PTEN



gene expression in the kidney tissue and creatinine levels in serum were evaluated. Subjects of each group were anesthetized with an intraperitoneal injection of ketamine (70 mg/kg body weight) and xylazine (3-5 m/kg body weight) 72 hours after last physical activity and consumption of safflower seed extract. The blood sample was taken from the heart ventricle by syringe (5 cc). Serum creatinine levels were evaluated by autoanalyzer (Hitachi 902, Japan) in Ghahhari Medical Diagnostic Laboratory, Babolsar, Iran, using bionik kit (Tehran, Iran). Total RNA was extracted from the kidney tissue of rats using Denazist kit. The extracted RNA samples were used for cDNA synthesis using DNasI, RNase-free enzyme. Oligo-dT primer was used to make cDNA. PCR for cDNA samples, PTEN and *HPRT1* (reference gene) genes, was performed using SYBER Green qPCR Master Mixes (Ampliqon, Denmark) in Rotor gene Corbett 6000. Data expression was calculated by the ratio of PTEN gene expression to HPRT1 gene. Relative gene expression was quantified by the Livak method ($2^{-\Delta\Delta CT}$). SPSS22 software was applied for data analysis. Data were analyzed by one way ANOVA and at the significance level of $p \leq 0.05$.

Findings

In the present study, the weight of the dexamethasone group increased significantly compared to the control group, but we saw weight loss in the intervention groups. This reduction was significant in dexamethasone + extract and dexamethasone + exercise + extract groups compared to the dexamethasone group. Therefore, it can indicate the improvement of kidney injury caused by dexamethasone consumption. In the study of Gounarides et al., the animals treated with dexamethasone showed an increase in body weight. When glucocorticoids such as dexamethasone are prescribed in excess, they lead to insulin resistance in rodents. Due to insulin resistance, free fatty acids are increased and lead to an increase in triglyceride levels in muscles and other tissues (8).

According to the results of histological studies, damage to the glomerulus and proximal tubule can be seen significantly in the dexamethasone group compared to the control group. In this group, hemorrhage is also seen in some areas of the proximal tubule and glomerulus. In the groups receiving the extract and exercise, these injuries have improved to some extent. The results also showed significant improvements in the glomerulus and proximal tubule in the dexamethasone+exercise+extract group.

The results showed that the reduction of PTEN gene expression in dexamethasone group compared to control group was not statistically significant ($P=0.883$). Despite the increase in PTEN gene expression in the dexamethasone+exercise ($P=0.572$), dexamethasone+extract ($P=0.073$) and



dexamethasone+exercise+extract (P=0.076) groups, no significant changes were observed. The increase in creatinine levels in the dexamethasone group compared to the control group was not statistically significant (P=0.303). Serum creatinine levels in the dexamethasone + exercise group were significantly reduced compared to the dexamethasone group (P=0.047). However, reduction of serum creatinine levels in dexamethasone + extract (P=0.625) and dexamethasone + exercise + extract (P=0.068) groups is not statistically significant.

Conclusion

The findings of the present study showed that using dexamethasone results in decrease of PTEN gene expression and increase of serum creatinine levels (insignificant) in the dexamethasone group compared to control group. There was no significant change in the expression of kidney PTEN gene in the treatment intervention groups compared to the dexamethasone group. On the other hand, aerobic exercise led to reduction in kidney injury caused by dexamethasone by reducing serum creatinine levels.

The results of present study indicate that 10 weeks of aerobic exercise on a treadmill and consumption of safflower seed extract can be effective in improving kidney injury. This effect may be due to the influence of exercise and supplementation through regulating expression of other genes affecting kidney function, hormonal and enzymatic changes, changes in the volume of fluids, excretions, kidney hemodynamics and electrolytes, and improvement in the capacity of anti-inflammatory and antioxidant factors. However, this requires further studies.

Keywords: Aerobic Exercise, Safflower, Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on Chromosome Ten (PTEN), Creatinine, Dexamethasone

References

1. Johnson DB, Lopez MJ, Kelley B. Dexamethasone. StatPearls [Internet]. 2022 Jan.
2. Gupta AP, Singh P, Garg R, Valicherla GR, Riyazuddin M, Syed AA, Hossain Z, Gayen JR. Pancreastatin inhibitor activates AMPK pathway via GRP78 and ameliorates dexamethasone induced fatty liver disease in C57BL/6 mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Aug 1; 116:108959.
3. Gailiūnienė A, Stasiulis A, Michailovienė J. The effect of submaximal exercise on blood creatinine, urea, total protein and uric acid levels of trained and untrained subjects. *Ugdymas. Kūno kultūra. Sportas*. 2007(3):5-10.
4. Lan R, Geng H, Polichnowski AJ, Singha PK, Saikumar P, McEwen DG, Griffin KA, Koesters R, Weinberg JM, Bidani AK, Kriz W. PTEN loss defines a TGF-β-induced tubule phenotype of failed differentiation and JNK signaling during renal fibrosis. *American journal of physiology-renal physiology*. 2012 May 1;302(9):F1210-23.



5. 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 Feb;13(1):22.
6. Garekani ET, Mohebbi H, Kraemer RR, Fathi R. Exercise training intensity/volume affects plasma and tissue adiponectin concentrations in the male rat. *Peptides*. 2011 May 1;32(5):1008-12.
7. 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- α and fatty acids metabolism. *Journal of ethnopharmacology*. 2020 May 23; 254:112721.
8. 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 Feb 1;149(2):758-66.



اثر ده هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره دانه گلرنگ بر بیان ژن PTEN کلیه و سطح سرمی کراتینین پس از مصرف دگزامتازون در موش های صحرایی نر بالغ

سلامه بهبودی^۱، رزیتا فتحی^۲، خدیجه نصیری^۳، ابوالفضل اکبری^۴

۱. دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران (نویسنده مسئول)

۳. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۴. دانش آموخته دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۲۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۲۸

چکیده

اهداف: امروزه به دلیل تغذیه نامناسب، کم تحرکی و عوارض ناشی از مصرف داروها شاهد شیوع آسیب و بیماری های کلیوی هستیم. ورزش منظم و برخی گیاهان دارویی ممکن است در بهبود این بیماری ها موثر باشند. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر ده هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره دانه گلرنگ (۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) بر بیان ژن فسفاتاز و تنسین همولوگ (PTEN) کلیه و سطح سرمی کراتینین پس از مصرف دگزامتازون در موش های صحرایی نر بالغ انجام شد.

مواد و روش ها: ۲۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (سن ۱۶-۱۴ هفته، وزن 371 ± 32 گرم) به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل، دگزامتازون، دگزامتازون+گلرنگ، دگزامتازون+تمرین هوازی و دگزامتازون+گلرنگ+تمرین هوازی تقسیم شدند. القا آسیب کلیوی از طریق تزریق زیرجلدی دگزامتازون (۸ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) به مدت شش روز انجام شد. پروتکل تمرینی، شامل دویدن با تردمیل، با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه شروع و تا پایان هفته سوم به طور فزاینده افزایش یافت و به شدت ۲۸ متر بر دقیقه و مدت ۶۰ دقیقه در ۵ روز هفته رسید. تا پایان هفته دهم شدت و مدت تمرینات بدون تغییر باقی ماند. در پایان دوره سطوح بیان ژن PTEN در بافت کلیه و سطح کراتینین در سرم مورد ارزیابی قرار

1. Email: salamebehbudi@gmail.com

2. Email: r.fathi@umz.ac.ir

3. Email: khadijeh_nasiri@yahoo.com

4. Email: akbariabolfazl@gmail.com



گرفت. داده ها با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه در سطح معناداری $p \leq 0.05$ تجزیه تحلیل شدند. یافته ها: یافته ها نشان داد سطح کراتینین در گروه تمرین هوازی در مقایسه با گروه دگزامتازون کاهش معناداری داشت ($P=0.047$); درحالیکه در گروه های دگزامتازون+گلرنگ و دگزامتازون+گلرنگ+تمرین هوازی تغییر معناداری در مقایسه با گروه دگزامتازون نداشت. بیان ژن PTEN کلیه در گروه های مداخله درمانی در مقایسه با گروه دگزامتازون تغییر معناداری نداشت. نتیجه گیری: نتایج بدست آمده از مطالعه ی حاضر نشان می دهد ده هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره دانه ی گلرنگ توانست آسیب کلیوی ناشی از مصرف دگزامتازون را بهبود بخشد. به نظر می رسد این اثر از طریق سایر مکانیسم هایی باشد که در این مطالعه بررسی نشده است.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، گلرنگ، فسفاتاز و تنسین همولوگ (PTEN)، کراتینین، دگزامتازون

مقدمه

گلوکوکورتیکوئیدها یکی از متداول ترین دسته های دارویی در سراسر جهان هستند که فروش آن ها بیش از ۱۰ میلیارد دلار در سال تخمین زده شده است. مصرف این داروها در سال های اخیر به طور مداوم افزایش یافته است (۱). دگزامتازون به عنوان یک گلوکوکورتیکوئید مصنوعی به طور گسترده توسط بسیاری از متخصصان مراقبت های بهداشتی به دلیل خاصیت سرکوب سیستم ایمنی و ضد التهابی تجویز می شود (۲)؛ اما تجویز طولانی مدت دگزامتازون اثرات نامطلوبی ایجاد می کند (۳). با توجه به قدرت بالای دگزامتازون، درمان طولانی مدت با آن با سرکوب شدید محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال همراه است. اثر طولانی مدت (۷۲-۳۶ ساعت) آن باعث می شود که برای درمان روزانه نامناسب باشد (۴ و ۵)؛ همچنین درمان با دوز بالا بیشتر از ۲ تا ۳ روز توصیه نمی شود. گزارشاتی از عوارض دگزامتازون بر کلیه، اختلال ریتم قلبی، تغییرات اسپرمتوژنیک^۱، بیماری چشمی، هیپوکالمی^۲، ادم ریوی، تومور کاذب مغزی و افزایش فشار داخل جمجمه وجود دارد. مرور مطالعات انجام شده نشان می دهد یکی از بیشترین عوارض جانبی گزارش شده در بیماران، آسیب کلیوی است (۲).

کلیه یکی از اولین اندام هایی است که تحت تأثیر مشکلات سیستمیک قرار می گیرد (۶). این اندام با کنترل مایعات، الکترولیت ها و مواد زائد سمی نقش مهمی در هموستاز بدن بر عهده دارند و از

1. Spermatogenic
2. Hypokalemia



دست دادن عملکرد کلیه منجر به تغییرات ساختاری و عملکردی محیط داخلی بدن می شود (۷). کاهش فیلتراسیون گلوبولی یا افزایش بازجذب توبولی ممکن است سطح ترکیبات نیتروژن خون (کراتینین، اوره، اسید اوریک و پروتئین کل) را افزایش دهد. بنابراین، ترکیبات نیتروژن خون به عنوان یک نشانگر برای بسیاری از بیماری های کلیوی از اهمیت بالینی زیادی برخوردار است. افزایش مقادیر سرمی کراتینین نشان دهنده عدم توانایی کلیه ها برای دفع آن از جریان خون است (۸).

فسفاتاز و تنسین همولوگ (PTEN)^۱ اولین ژن سرکوب کننده تومور است که در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی و آسیب شناختی بدن دخیل است و به طور گسترده ای در اکثر سلول ها بیان می شود (۹). کاهش ژن، جهش و اختلال در تنظیم PTEN می تواند در پاتوژنز سندرم های مختلف ارثی، سرطان ها و بیماری ها نقش داشته باشد (۱۰). جهش و حذف این ژن باعث غیر فعال شدن فعالیت آنزیمی آن می شود؛ که در نهایت منجر به اختلالات سلولی و مولکولی می گردد (۱۱). مطالعات اخیر نشان داده است که PTEN مورفولوژی کلیه، آسیب سلول های کپسول بومن و فیبروز کلیه را تنظیم می کند (۱۲). به طور کلی، این ژن با تنظیم التهاب و آپوپتوز، تأثیر مهمی بر آسیب کلیه دارد (۱۳) و می تواند یک هدف درمانی بالقوه و نشانگر زیستی برای آسیب کلیه باشد. با این حال مطالعات انجام شده در رابطه با نقش این ژن در کلیه نیاز به بررسی بیشتر دارد.

ورزش و تمرین بدنی، یکی از بزرگترین استرس فیزیولوژیکی است که بدن ما تجربه می کند. با توجه به استرس فیزیولوژیکی مرتبط با ورزش و سازگاری هایی که برای مقابله با این استرس ایجاد می شود، تمرینات ورزشی برای پیشگیری یا درمان بسیاری از بیماری های شناخته شده است (۱۴). مشخص شده است فعالیت ورزشی همودینامیک کلیه ها و الکترولیت ها را تحت تاثیر قرار می دهد؛ همچنین با ایجاد تغییراتی در حجم مایعات و حرارت بدن بر سیستم های مختلف بدن، به ویژه کلیه، قلب و عروق، عضلات و دستگاه تنفسی تأثیر می گذارد و سبب تطابق سیستم ها با فعالیت بدنی می شود (۱۵). مطالعات اتفاق نظر دارند که ورزش می تواند بر عملکرد ارگان های مختلف به دلیل سازش های متناسب با استرس فیزیولوژیکی تأثیر داشته باشد. رحمی و همکاران^۲ نشان دادند که سه ماه تمرینات هوازی متوسط روی تردمیل در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی به طور قابل توجهی سطح کراتینین و اوره خون را کاهش داده است (۱۶). استرازنیک و همکاران^۳ در مطالعه خود گزارش

1. Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten.

2. Rahmy, et al.

3. Straznicky, et al.



کرده اند که دوازده هفته تمرین هوازی منجر به کاهش کراتینین، آلبومینوریا^۱ و افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیکی شده است (۱۷). از سوی دیگر در مطالعه بیژه و همکاران^۲، هشت هفته تمرین هوازی در آب، تاثیری در بهبود عملکرد کلیه و شاخص های عملکردی آن (کراتینین، اوره و اسید اوریک) در زنان یائسه چاق و غیر فعال نشان نداده است (۱۵). باین حال به دلیل اینکه نتایج متفاوتی از تاثیر تمرین هوازی در مطالعات مختلف مشاهده شده است نیاز به مطالعه بیشتر وجود دارد.

امروزه گیاهان دارویی به دلیل طبیعی بودن، خطرات و عوارض کم، در دسترس و ارزان بودن نسبت به داروهای شیمیایی در جوامع مختلف مورد استفاده قرار می گیرد (۱۸). گیاه گلرنگ یکی از گیاهان دارویی است که از آن برای درمان بسیاری از بیماری ها مورد استفاده قرار می گیرد. در مطالعه بای و همکاران^۳ گیاه گلرنگ به طور قابل توجهی سطح کراتینین سرم و نیتروژن اوره خون را کاهش داده است که می تواند به بهبود آسیب حاد کلیوی کمک کند (۱۹). پارک و همکاران^۴ نشان داده اند که تجویز عصاره دانه گلرنگ (۲۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن) به طور معنی داری شاخص های عملکردی کلیه شامل ازت، اوره و کراتینین را در سرم موش های مبتلا به نارسایی حاد کلیوی ناشی از سیس پلاتین کاهش داده است (۲۰). اکثر مطالعات اتفاق نظر دارند که گلرنگ می تواند عملکرد کلیه را از طریق دفع ترکیبات نیتروژن دار افزایش دهد با این حال مکانیسم مولکولی دقیق برای این گیاه مشخص نیست و نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

با توجه به توضیحات گزارش شده ممکن است بتوان از مزایای تمرینات ورزشی و مصرف عصاره دانه گلرنگ به عنوان یک مداخله غیر دارویی، سالم و ارزان برای مقابله با آسیب کلیوی ناشی از مصرف دگزامتازون بهره جست. با توجه به تاثیر مصرف دگزامتازون بر عملکرد کلیه و همچنین تاثیر احتمالی تمرینات ورزشی و مصرف گلرنگ بر بهبود عملکرد کلیوی، از آنجا که تاکنون تحقیقی در داخل کشور به بررسی همزمان اثرات سه گانه تمرینات ورزشی، مصرف گلرنگ و عملکرد کلیه نپرداخته است هدف از این مطالعه بررسی اثر ده هفته تمرین هوازی با شدت متوسط و مصرف عصاره دانه گلرنگ بر بیان ژن PTEN و سطح سرمی کراتینین پس از مصرف دگزامتازون در موش های صحرایی نر می باشد.

1. Albuminuria
2. Bijeh, et al.
3. Bai, et al.
4. Park, et al.



مواد و روش

پژوهش حاضر از نوع تجربی بوده که با طرح پس آزمون با گروه کنترل انجام شد. ۲۵ سر موش صحرایی نر بالغ (۱۶-۱۴ هفته) نژاد ویستار، با میانگین وزن 32 ± 371 گرم از مجتمع تولیدی تحقیقاتی انیستیتو پاستور ایران خریداری شد. بعد از یک هفته موش ها به صورت تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند. گروه ها شامل کنترل، دگزامتازون، دگزامتازون+تمرین، دگزامتازون+عصاره گلرنگ و دگزامتازون+تمرین+عصاره گلرنگ بودند. موش ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی از نظر دما، رطوبت و روشنایی و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. به منظور القا آسیب کلیوی از تزریق زیرجلدی دگزامتازون، با دوز ۸ میلی گرم بر کیلوگرم، به مدت شش روز در موش های صحرایی نر بالغ انجام شد (۲۱). دانه های گلرنگ از عطاری، اراک، ایران تهیه شد. برای استخراج عصاره دانه گلرنگ، پودر حاصل از دانه ها با الکل ۷۰ درصد ترکیب شده و پس از یک ساعت تکان دادن ترکیب حاصله به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق قرار داده شد سپس از فیلتر رد شد. برای از بین رفتن الکل موجود در آن نیز در فر دمای ۴۰ درجه قرار داده شد. در مطالعه نیمروزی و همکاران، عصاره دانه گلرنگ با دوز ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن سبب بهبود نشانگر های اکسیداتیو و التهابی شده است. بر همین اساس این دوز از عصاره دانه گلرنگ هر روز به وسیله گاواژ به موش های گروه های مربوطه خوراندن شد (۲۲). برای آشنا سازی حیوانات با روند پروتکل تمرینی، گروه های تمرینی به مدت سه روز در هفته با سرعت ۱۰ تا ۱۵ متر بر دقیقه به مدت ده دقیقه روی نوار گردان دویدند. بعد از القای بیماری آسیب کلیوی، شدت تمرینات با شدت متوسط ۱۵ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه شروع و تا پایان هفته سوم به طور فزاینده ای افزایش یافت و به شدت های ۲۸ متر بر دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه رسید. تا پایان هفته دهم شدت و مدت تمرینات بدون تغییر باقی ماند و حیوانات بر روی تردمیل جوندگان با شیب صفر برای ۶۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته، و با سرعت ۲۸ متر در دقیقه تمرین کردند. در تمامی جلسات تمرین ۵ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه در نظر گرفته شد (۲۳).

آزمودنی های هر گروه ۷۲ ساعت پس از آخرین فعالیت بدنی و مصرف عصاره دانه گلرنگ با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین^۱ (۷۰ mg/kg) و زایلازین^۲ (۳-۵ mg/kg) بی هوش شدند. سپس خون گیری به صورت مستقیم از بطن قلب توسط سرنگ (۵ سی سی) انجام شد. نمونه های خونی به دست آمده از حیوانات ۱۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی در انکوباتور نگه داری شدند و سپس به

1. Ketamine
2. Xylazine



مدت ۱۵ دقیقه با دور ۳۵۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم از لخته جدا شد و نمونه ها برای سنجش پارامترهای بیوشیمیایی در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. سطح کراتینین توسط دستگاه اتوآنالیزر(هیتاچی ۹۰۲، ژاپن) در آزمایشگاه تشخیص طبی قهاری، بابلسر، ایران با استفاده از کیت بیونیک (تهران، ایران) مورد ارزیابی قرار گرفت. برای استخراج RNA از نمونه های بافت کلیه موش صحرایی، ابتدا بافت ها توسط اسکالپل به روی پلیت استریل سرد به قطعات بسیار ریز کمتر از یک میلی متر خورد شدند و سپس در هاون با کمک نیتروژن مایع هموژن شده و در نهایت پودر یکنواختی از آن تهیه شد. در نهایت RNA تام به وسیله کیت دنازیست از بافت کلیه موش صحرایی استخراج شد. کیفیت و کمیت RNA استخراج شده با روش الکتروفورز روی ژل آگارز و UV اسپکتروفتومتری (نانودراپ مینا ایرانیان، ایران) مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس RNA های استخراجی با استفاده از آنزیم DNaseI, RNase-free تیمار شدند. سنتز cDNA با استفاده از کیت یکتا تجهیز آزما (ایران) و با توجه به دستور عمل شرکت صورت گرفت. در ساخت cDNA از آغازگر Oligo-dT استفاده شد. آغازگرهای اختصاصی برای تکثیر ژن PTEN و HPRT1 (ژن رفرنس) با استفاده از نرم افزار Primer Premier 5 طراحی شدند و در ادامه توالی آغازگرها توسط شرکت Bioneer (کره جنوبی) سنتز شدند. توالی آغازگرهای رفت و برگشت برای این ژن ها در جدول ۱ نشان داده شده است. واکنش زنجیره ای پلیمرز برای نمونه های cDNA برای ژن PTEN و HPRT1 (ژن رفرنس) با استفاده از کیت سایبرگرین شرکت Ampliqon (دانمارک) در دستگاه Rotor gene Corbett 6000 انجام شد. بیان داده ها 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.

جدول ۱- مشخصات آغازگرهای استفاده شده در فرآیند Real Time PCR

Table 1-The characterization of primers used in Real Time PCR process

ژن Gene	توالی آغازگرها Primer sequence (5'-3')	کد دسترسی ژن Accession number	طول محصول (جفت باز) Product length (bp)
PTEN	F-5-TTTTGAAGACCATAACCCACCA-3' R-5-ATTACACCAGTCCGTCCTTCC-3'	NM_031606.1	135
HPRT1	F 5'-TTCTTTGCTGACCTGCTGGAT-3' R 5'-TATGTCCCCCGTTGACTGGT-3'	NM_012583.2	123



در این مطالعه ارزیابی بافت شناسی کلیه به منظور تایید آسیب ناشی از دگزامتازون و تایید 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 همتوکسیلین و انوزین رنگ‌آمیزی شدند. سپس این بخش‌ها برای ارزیابی تغییرات هیستوپاتولوژیک زیر میکروسکوپ نوری (BX-51، شرکت Olympus، توکیو، ژاپن) مورد بررسی قرار گرفتند.

در بخش آمار توصیفی از شاخص‌های پراکندگی انحراف معیار، میانگین و نمودار و در بخش آمار استنباطی جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف (KS^1) و آزمون شاپیرو ویلک^۲ استفاده شد (در هر دو روش توزیع داده‌ها نرمال بود). همچنین همسان بودن واریانس - ها با آزمون لوون^۳ سنجیده شد. جهت تعیین معنی‌داری اثرات ورزش، گلرنگ و اثر تعاملی آن‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و در صورت معنی‌داری جهت تعیین اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار spss22 و جهت ترسیم نمودارها از نرم افزار گراف پد پریسم^۴ (۸.۴.۳) استفاده شد. سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

کلیه مراحل تحقیق طبق دستورالعمل مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه مازندران انجام شده و مجوز انجام این پژوهش از کمیته اخلاق با شماره (IRMU.IREC.1398.007) اخذ شده است. تلاش برای کاهش تعداد حیوانات و به حداقل رساندن درد و استرس انجام شد. شرایط زیستی، تغذیه‌ای، نگهداری و دفع لاشه حیوانات به بهترین نحو و با رعایت اصول اخلاقی صورت پذیرفت.

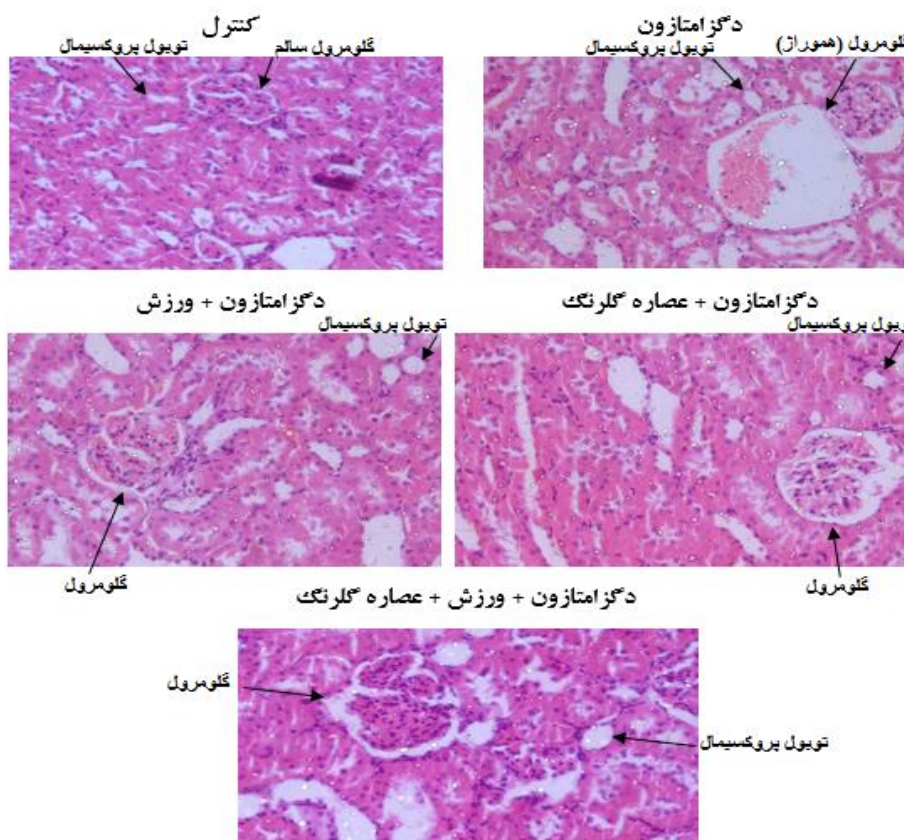
نتایج

با توجه به شکل ۱، آسیب گلومرول و توبول پروکسیمال به طور قابل توجهی در گروه 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 تمرین این آسیب‌ها

1. Kolmogorov-Smirnov
2. Shapiro-Wilk
3. Leven
4. Graphpad Prism



تا حدودی بهبود پیدا کرده است که می تواند ناشی از اثر این دو متغیر بر حذف این دارو یا تعدیل اثرات آسیب رسان آن باشند. نتایج همچنین به طور قابل توجهی در گروه دریافت کننده دگزامتازون و تمرین و عصاره بهبود وضعیت گلومرول و توبول پروکسیمال را نشان داد. با توجه به اثر توام تمرین هوازی و مصرف عصاره، این احتمال وجود دارد که این دو متغیر با هم توانسته باشند تاثیرات آسیب رسان دگزامتازون را تعدیل و حذف آن را بیشتر کرده باشند.



شکل ۱- تغییرات هیستولوژیک بافت کلیه در گروه های کنترل و تحت درمان (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-

اُئوزین، بزرگ نمایی ۴۰×)

Figure 1- Histological changes of kidney tissue in control and treated groups (Hematoxylin - Eosin Stain, 40x magnification)

در جدول ۲ میانگین وزن گروه های مختلف در ابتدا و انتهای پژوهش آورده شده است. همان گونه که ملاحظه می شود بیشترین اکتساب وزن به ترتیب در گروه دگزامتازون و کنترل رخ داده است؛ در گروه های دگزامتازون + عصاره، دگزامتازون + تمرین و دگزامتازون + تمرین نیز کاهش وزن را شاهد بودیم.

جدول ۲- میانگین وزن موش ها در آغاز و پایان پژوهش

Table 2- Mean weight of rats at the beginning and end of the study

اختلاف وزن Weight difference	وزن نهایی Final weight	وزن ابتدایی Primary weight	
19.2	350.2 ± 21.15	331 ± 29.24	کنترل Control
**30.8	* 413.8 ± 26.86	383 ± 23.34	دگزامتازون Dexamethasone
-0.8	377.2 ± 8.78	378 ± 16.04	دگزامتازون + تمرین Dexamethasone+Exercise
-23.4	# 365.6 ± 58.31	389 ± 40.21	دگزامتازون + عصاره Dexamethasone+Extract
-14.8	\$ 359.2 ± 43.13	374 ± 23.82	دگزامتازون + تمرین + عصاره Dexamethasone +Exercise+Extract

گروه های مورد مطالعه (n=5)

*: تغییر وزن معنادار در گروه دگزامتازون در مقایسه با گروه کنترل (P = 0.011).

#: تغییر وزن معنادار در گروه دگزامتازون + عصاره در مقایسه با گروه دگزامتازون (P = 0.047).

&: تغییر وزن معنادار در گروه دگزامتازون + تمرین + عصاره در مقایسه با گروه دگزامتازون (P = 0.027).

** : اختلاف وزن معنادار در گروه دگزامتازون در ابتدا و پایان دوره (P = 0.001).

*: Significant weight change in dexamethasone group compared to control group (P = 0.011).

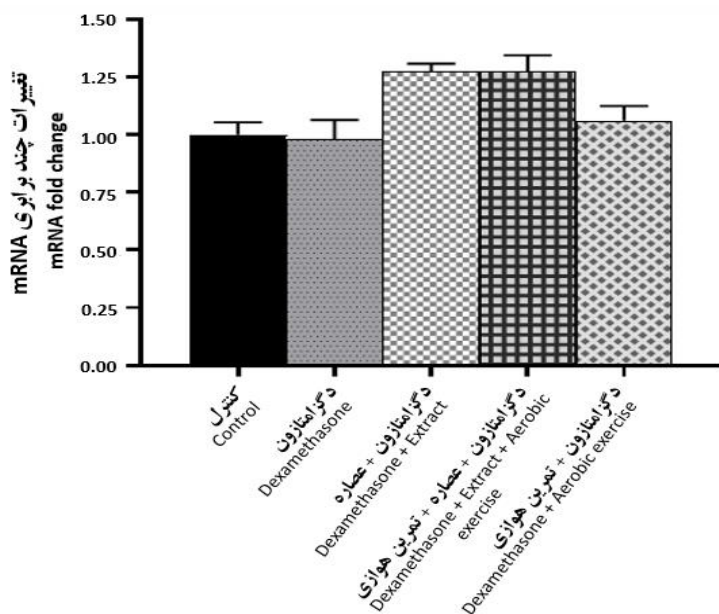
#: Significant weight change in dexamethasone + extract group compared to dexamethasone group (P = 0.047).

\$: Significant weight change in dexamethasone+exercise+extract group compared to dexamethasone group (P = 0.027).

** : Significant weight difference in dexamethasone group at the beginning and end of the period (P = 0.001).

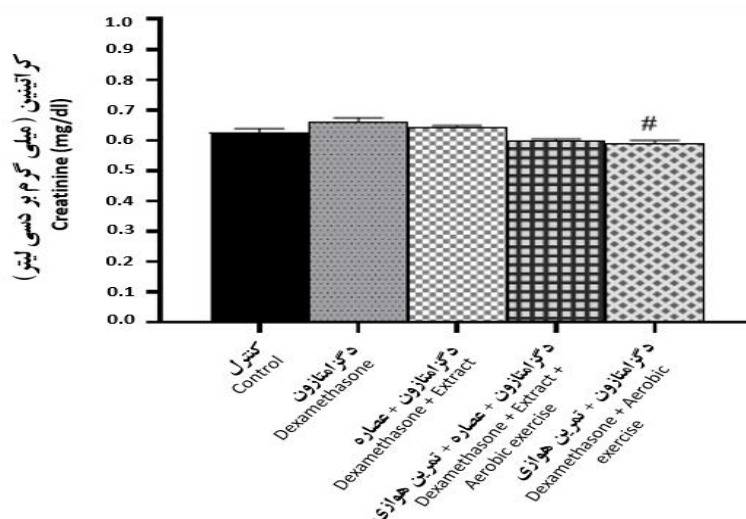


به منظور ارزیابی مکانیسم های درگیر در آسیب کلیه بیان ژن PTEN و ژن HPRT1 به عنوان ژن مرجع اندازه گیری شد. علیرغم کاهش بیان ژن PTEN در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل از نظر آماری معنادار نشد ($P=0.883$). علیرغم افزایش بیان ژن PTEN در گروه های دگزامتازون+تمرین ($P=0.572$)، دگزامتازون+عصاره ($P=0.073$) و دگزامتازون+تمرین+عصاره ($P=0.076$) نسبت به گروه دگزامتازون هیچ تغییر معناداری مشاهده نشد (شکل ۲).



شکل ۲- تغییرات چند برابری ژن PTEN
Figure 2- Fold change of PTEN gene

علیرغم افزایش سطح کراتینین در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل از نظر آماری معنادار نشد ($P=0.303$). سطح سرمی کراتینین در گروه دگزامتازون + تمرین در مقایسه با گروه دگزامتازون به طور معناداری کاهش یافته است ($P=0.047$). اما کاهش سطح سرمی کراتینین در گروه های دگزامتازون + عصاره ($P=0.625$) و دگزامتازون + تمرین + عصاره ($P=0.068$) از نظر آماری معنادار نمی باشد (شکل ۳).



شکل ۳- میزان سطح سرمی کراتینین

Figure 3- The rate of Serum creatinine level

: تغییرات معنی دار در مقایسه با گروه دگزامتازون ($P=0.047$).

#: Significant changes compared to dexamethasone group ($P = 0.047$).

به منظور سنجش میزان رابطه خطی بین دو متغیر ژن PTEN و کراتینین (شاخص عملکرد کلیه)، مقدار ضریب همبستگی پیرسون محاسبه شد. مقدار ضریب همبستگی دو متغیر ($r=0.06$) نشان می دهد بین بیان ژن PTEN و عملکرد کلیه ارتباطی وجود ندارد.

بحث و نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مصرف دگزامتازون با دوز ۸ میلی گرم بر کیلوگرم تغییر معناداری در بیان ژن PTEN در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد؛ اما می تواند بیان ژن PTEN را در بافت کلیه، هرچند غیر معنادار، تحت تاثیر قرار دهد؛ بنابراین موجب آسیب کلیوی در سطح ژن شده است. علیرغم افزایش بیان ژن PTEN در گروه های تحت مداخله در مقایسه با گروه دگزامتازون از نظر آماری معنادار نشد. اگرچه متغیر های پژوهش تاثیر معناداری بر بیان ژن PTEN نداشته است اما یافته های هیستولوژی نشان می دهد که تمرین هوازی، عصاره دانه گلرنگ و مصرف عصاره دانه گلرنگ توام با تمرین هوازی توانسته است آسیب کلیوی ناشی از مصرف دگزامتازون را بهبود دهد. احتمالی که وجود دارد این است که PTEN در این بهبود نقشی نداشته و یا اگر نقش داشته در اولویت



های بعدی بوده است و مکانیسم های دیگری اهمیت بالاتری داشته اند که در این مطالعه بررسی نشده است. همسو با این نتایج مطالعاتی وجود دارند که تاثیر گلرنگ بر سرطان و بیان ژن PTEN را تأیید نمی کنند (۲۴ و ۲۵). از سوی دیگر تعدادی از مطالعات نشان می دهند که مصرف گلرنگ بیان ژن PTEN را در موش های مبتلا به سلول های سرطانی افزایش داده است (۲۶-۲۸). در مطالعه تیلور و همکاران^۱ (۲۰۲۰)، شش هفته ورزش استقامتی متوسط (پنج روز در هفته) در موش های مبتلا به سرطان پروستات، که PTEN در آن ها حذف شده بود، نتوانست با افزایش PTEN موجب کاهش پیشرفت مراحل اولیه تومور در موش های مبتلا به سرطان پروستات شود (۲۹). در مطالعه دشتیان و همکاران^۲، شش هفته تمرین استقامتی (۶۰ دقیقه دویدن روزانه) بیان ژن های سرکوب کننده تومور را (p53 و PTEN) در غدد پروستات موش های صحرایی نر کاهش داده است (۳۰). از سوی دیگر مطالعه ساران و همکاران^۳ نشان داده است که تمرین هوازی با افزایش PTEN و فعال کردن AMPK و در نتیجه مختل کردن فعالیت mTORC1، کاهش فسفوریلاسیون Akt، STAT3، پروتئین ریبوزمی S6، پیشروی سرطان سلول های کبدی را تضعیف کرده است. تجزیه و تحلیل ژنتیکی نشان می دهد که ورزش از طریق تنظیم و فعال سازی چندین مسیر رونویسی از جمله مسیر AMPK در متابولیسم لیپیدها، رگ زایی و سیگنال دهی آپوپتوز تاثیر می گذارد و آن را تضعیف می کند (۳۱). همچنین در مطالعه پیگوت و همکاران^۴ گزارش شده است که ورزش منظم در موش های نر مبتلا به کبدچرب غیرالکلی و سرطان کبد که دچار کمبود PTEN شده اند با کاهش فعالیت mTORC1 و افزایش فعالیت AMPK و بیان ژن Ddit4 منجر به کاهش رشد تومور شده است (۳۲). بنابراین به نظر می رسد اگرچه ما در پژوهش حاضر ژن های مرتبط با PTEN را بررسی نکردیم اما برخی از مطالعات نشان دادند که این بهبود می تواند به دلیل مکانیسم هایی باشد که در مطالعات آن ها بررسی شده است.

در مطالعه حاضر سطح سرمی کراتینین به عنوان نشانگر اختلال عملکرد کلیه در نظر گرفته شده است. نتیجه آزمایش بیوشیمیایی بیانگر افزایش غیر معنادار سطح سرمی کراتینین در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل است. با این حال دگزامتازون می تواند سطح کراتینین را تحت تأثیر قرار دهد و در نتیجه موجب آسیب کلیوی شود. سطح سرمی کراتینین در تمام گروه های تحت

1. Taylor, et al.
2. Dashtiyani, et al.
3. Saran, et al.
4. Piguet, et al.



مداخله کاهش یافته اما تنها در گروه دگزامتازون + تمرین هوازی این کاهش معنادار بوده است. مصرف عصاره گلرنگ به تنهایی تاثیر کمتری را بر کاهش سطح کراتینین نشان می دهد اما مصرف آن توام با تمرین هوازی میزان کاهش را بیشتر کرده است. این یافته ها با نتایج مطالعه بای و همکاران و پارک و همکاران که کاهش سطح کراتینین را با مصرف گلرنگ گزارش کردند در تناقض بود (۱۹ و ۲۰). این احتمال وجود دارد که غلظت عصاره گلرنگ و طول دوره ای که در پژوهش حاضر مصرف شده اثر بخشی لازم را نداشته است.

بیماری ها و مرگ ناشی از بیماری های مزمن کلیه ممکن است تا حدودی ناشی از التهاب و استرس اکسیداتیو باشد (۳۳). شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهد نشانگرهای التهابی در افرادی که به طور منظم فعالیت بدنی دارند کمتر است (۳۴). تمرین ورزشی منظم ممکن است غلظت اینترلوکین پایه پلازما را کاهش دهد که منجر به کاهش سطح پروتئین واکنشی C (پرکاربردترین نشانگر التهاب) می شود (۳۵). به نظر می رسد سطوح بالای پروتئین واکنشی C با کاهش عملکرد کلیه همراه باشد (۳۴). در همین راستا استرازیونکی و همکاران در مطالعه خود گزارش کرده اند که تمرین هوازی از طریق بهبود وضعیت التهابی (کاهش پروتئین واکنشی C) سبب افزایش فیلتراسیون گلوبومرولی شده است و در نتیجه میزان کراتینین سرم کاهش پیدا کرده است. (۱۷). سیستم رنین-آنژیوتنسین، کاتکولامین ها و پروستاگلاندین ها نیز موجب کاهش همودینامیک کلیوی شده و در افزایش فیلتراسیون گلوبومرولی نقش دارد. نشان داده شده است که تمرینات ورزشی موجب تغییر در همودینامیک خون کلیوی، تغییر در نفوذپذیری غشای پایه گلوبومرولی، تغییر در بار الکتریکی غشا و اسیدیته خون شده و همچنین تغییرات هورمونی و آنزیمی ناشی از فعالیت باعث تغییر فیلتراسیون گلوبومرولی می شود (۳۶). سلول های کلیه بیشترین تماس را با رادیکال های آزاد دارند (۱۵). شواهد نشان می دهد که دگزامتازون باعث ایجاد آسیب استرس اکسیداتیو می شود (۳۷). در طول ورزش، یک حالت گذرا از استرس اکسیداتیو رخ می دهد، اما این تغییرات سازگاری با محرک ها را افزایش می دهد به همین دلیل ورزش نیز به عنوان یک اقدام درمانی مهم برای مقابله با استرس اکسیداتیو میتوکندریایی و اختلال عملکرد در بیماری های متعدد در نظر گرفته می شود (۱۴). بنابراین به نظر می رسد فعالیت ورزشی با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی از سلامت کلیه ها محافظت کند. در همین راستا شفیعی و همکاران^۱ نشان داده اند که شش هفته تمرینات هوازی به طور معناداری سطح

1. Shafiee, et al.



کراتینین را کاهش می دهد. احتمالاً تمرین هوازی می تواند با اثرات مثبت بر عملکرد کلیوی و یا افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانی سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین را کاهش دهد (۳۸). در پژوهش حاضر وزن گروه دگزامتازون به طور معناداری در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است اما در گروه های تحت مداخله شاهد کاهش وزن بودیم. این کاهش در گروه های دگزامتازون+عصاره و دگزامتازون+تمرین+عصاره در مقایسه با گروه دگزامتازون معنادار بوده است؛ بنابراین می تواند نشان دهنده بهبود آسیب کلیوی ناشی از مصرف دگزامتازون باشد. در مطالعه گوناریدس و همکاران^۱، حیوانات تحت درمان با دگزامتازون افزایش وزن بدن را نشان دادند. در مطالعه آن ها گزارش شده است که دگزامتازون باعث افزایش حاد مصرف غذا در طول دوره درمان شده و افزایش در مصرف غذا با افزایش قابل توجهی در افزایش وزن و چاقی احشایی همراه بوده است. گلوکوکورتیکوئیدها موجب تحریک تجمع چربی بدن و چربی احشایی می شود، که با افزایش وزن بدن مطابقت دارد. هنگامی که گلوکوکورتیکوئیدها مانند دگزامتازون بیش از حد تجویز می شوند منجر به مقاومت به انسولین در جوندگان می شود. مکانیسم اساسی مقاومت به انسولین ناشی از گلوکوکورتیکوئید شامل افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز در بافت چربی، اختلال در اتساع عروق وابسته به اندوتلیوم، مهار انتقال GLUT4 و تغییر سیگنال دهی سیتوکین است. درنهایت به دلیل مقاومت به انسولین اسیدهای چرب آزاد افزایش یافته و منجر به افزایش سطح تری گلیسیرید در عضلات و سایر بافت ها می شود (۳۹). نتایج بدست آمده از مطالعه ی حاضر نشان می دهد ده هفته تمرین هوازی بر روی تردمیل و مصرف عصاره دانه ی گلرنگ می تواند بر بهبود آسیب کلیوی موثر باشد. این تاثیر ممکن است به دلیل تاثیرگذاری ورزش و مکمل از طریق تنظیم بیان ژن های موثر بر عملکرد کلیه، تغییرات هورمونی و آنزیمی، تغییر در حجم مایعات، مواد دفعی، همودینامیک کلیه و الکترولیت ها و بهبود ظرفیت عوامل ضد التهابی و آنتی اکسیدانی باشد. با این وجود این امر نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

پیام مقاله

اگر اثرات مثبت یافته های پژوهش حاضر در آزمودنی های انسانی نیز تکرار شود، تمرین هوازی و مصرف عصاره دانه گلرنگ ممکن است دو مداخله غیر دارویی برای کاهش آسیب ناشی از مصرف دگزامتازون باشد.

1. Gounarides, et al.



منابع

1. Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. StatPearls [Internet]. 2020 Oct 1.
2. Johnson DB, Lopez MJ, Kelley B. Dexamethasone.
3. Gupta AP, Singh P, Garg R, Valicherla GR, Riyazuddin M, Syed AA, Hossain Z, Gayen JR. Pancreastatin inhibitor activates AMPK pathway via GRP78 and ameliorates dexamethasone induced fatty liver disease in C57BL/6 mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Aug 1; 116:108959.
4. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A, Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2013 Dec;9(1):1-25.
5. Polderman JA, Farhang-Razi V, Van Dieren S, Kranke P, DeVries JH, Hollmann MW, Preckel B, Hermanides J. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(11).
6. Húngaro TG, Freitas-Lima LC, Gregnani MF, Perilhão MS, Alves-Silva T, Arruda AC, Barrera-Chimal J, Estrela GR, Araújo RC. Physical exercise exacerbates acute kidney injury induced by LPS via toll-like receptor 4. *Frontiers in physiology*. 2020 Jul 17;11:768.
7. Meijers B, Farré R, Dejongh S, Vicario M, Evenepoel P. Intestinal barrier function in chronic kidney disease. *Toxins*. 2018 Jul;10(7):298.
8. Gailiūnienė A, Stasiulis A, Michailovienė J. The effect of submaximal exercise on blood creatinine, urea, total protein and uric acid levels of trained and untrained subjects. *Ugdymas. Kūno kultūra. Sportas*. 2007(3):5-10.
9. Xie Y, Guo Y, Cao S, Xue M, Fan Z, Gao C, Jin B. Hydroxysafflor Yellow A Attenuates Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Damage on Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020 Nov 4;2020.
10. Lee YR, Chen M, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2018 Sep;19(9):547-62.
11. Qi M, Anderson AE, Chen DZ, Sun S, Auburn KJ. Indole-3-carbinol prevents PTEN loss in cervical cancer in vivo. *Molecular medicine*. 2005 Jan;11(1):59-63.
12. Lan R, Geng H, Polichnowski AJ, Singha PK, Saikumar P, McEwen DG, Griffin KA, Koesters R, Weinberg JM, Bidani AK, Kriz W. PTEN loss defines a TGF- β -induced tubule phenotype of failed differentiation and JNK signaling during renal fibrosis. *American journal of physiology-renal physiology*. 2012 May 1;302(9):F1210-23.
13. Chang X, Zhang P, Xu XX, Pang B. Total Glucosides of Paeony Inhibited Autophagy and Improved Acute Kidney Injury Induced by Ischemia-Reperfusion via the lncRNA TUG1/miR-29a/PTEN Axis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:2229.



14. de Lima WV, Visona I, Schor N, Almeida WS. Preconditioning by aerobic exercise reduces acute ischemic renal injury in rats. *Physiological reports*. 2019 Jul;7(14):e14176.
15. Bijeh N, Jamali FS, Nejati F, Lotfalizade M. The effect of aerobic exercise in water with and without green tea consumption on kidney function in sedentary postmenopausal women. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2018 Nov 22;25(5):706-14.
16. Rahmy AF, Afifi WM, Ghorab AA, Mostafa HA. Effect of moderate aerobic exercises on kidney function and lipid profile in chronic kidney disease patients. *Journal of The Egyptian Society of Nephrology and Transplantation*. 2016 Jul 1;16(3):97.
17. Straznicky NE, Grima MT, Lambert EA, Eikelis N, Dawood T, Lambert GW, Nestel PJ, Masuo K, Sari CI, Chopra R, Mariani JA. Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals. *Journal of hypertension*. 2011 Mar 1;29(3):553-64.
18. Monemi A, Kazemi F, Heidari Sh, Heidari Sh. Experience and function review report on pharmacological effects of *Berberis vulgaris* L. summary of the Second National Conference and the First International Conference on Experiences and Optimal Functions of the Primary Health Care System. 2013 Oct 29;1(1). (In Persian).
19. Bai J, Zhao J, Cui D, Wang F, Song Y, Cheng L, Gao K, Wang J, Li L, Li S, Jia Y. Protective effect of hydroxysafflor yellow A against acute kidney injury via the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Scientific reports*. 2018 Jun 15;8(1):1-1.
20. Park CH, Lee AY, Kim JH, Seong SH, Jang GY, Cho EJ, Choi JS, Kwon J, Kim YO, Lee SW, Yokozawa T. 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 Jan 3;46(01):157-74.
21. 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 Feb;13(1):22.
22. 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- α and fatty acids metabolism. *Journal of ethnopharmacology*. 2020 May 23; 254:112721.
23. Garekani ET, Mohebbi H, Kraemer RR, Fathi R. Exercise training intensity/volume affects plasma and tissue adiponectin concentrations in the male rat. *Peptides*. 2011 May 1;32(5):1008-12.
24. Ip C. Fat and essential fatty acid in mammary carcinogenesis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1987 Jan 1;45(1):218-24.
25. Reddy BS, Maeura Y. Tumor promotion by dietary fat in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in female F344 rats: influence of amount and source of dietary fat. *Journal of the National Cancer Institute*. 1984 Mar 1;72(3):745-50.



26. Ma Y, Feng C, Wang J, Chen Z, Wei P, Fan A, Wang X, Yu X, Ge D, Xie H, Liu L. Hydroxyl safflower yellow A regulates the tumor immune microenvironment to produce an anticancer effect in a mouse model of hepatocellular carcinoma. *Oncology letters*. 2019 Mar 1;17(3):3503-10.
27. Cheng JL, Futakuchi M, Ogawa K, Iwata T, Kasai M, Tokudome S, Hirose M, Shirai T. Dose response study of conjugated fatty acid derived from safflower oil on mammary and colon carcinogenesis pretreated with 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) and 1, 2-dimethylhydrazine (DMH) in female Sprague–Dawley rats. *Cancer letters*. 2003 Jul 10;196(2):161-8.
28. Zhou HY, Wang HJ, Wang TT, Wang YX. Effect of Safflower Polysaccharide on the Expression of Ang-2 and PTEN Protein of Mice Transplanted with Carcinoma Cells and its Clinical Significance. *Acta Chin. Med. Pharmacol*. 2015;5:40-4.
29. Taylor RA, Farrelly SG, Clark AK, Watt MJ. Early intervention exercise training does not delay prostate cancer progression in Pten^{-/-} mice. *The Prostate*. 2020 Aug;80(11):906-14.
30. Dashtiyani AA, Sepehrimanesh M, Tanideh N, Afzalpour ME. The effect of endurance training with and without vitamin E on expression of p53 and PTEN tumor suppressing genes in prostate glands of male rats. *Biochimie open*. 2017 Jun 1;4:112-8.
31. Saran U, Guarino M, Rodríguez S, Simillion C, Montani M, Foti M, Humar B, St-Pierre MV, Dufour JF. Anti-tumoral effects of exercise on hepatocellular carcinoma growth. *Hepatology communications*. 2018 May;2(5):607-20.
32. Piguet AC, Saran U, Simillion C, Keller I, Terracciano L, Reeves HL, Dufour JF. Regular exercise decreases liver tumors development in hepatocyte-specific PTEN-deficient mice independently of steatosis. *Journal of hepatology*. 2015 Jun 1;62(6):1296-303.
33. Moinuddin I, Leehey DJ. A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2008 Jan 1;15(1):83-96.
34. Dungey M, Hull KL, Smith AC, Burton JO, Bishop NC. Inflammatory factors and exercise in chronic kidney disease. *International journal of endocrinology*. 2013 Oct;2013.
35. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *International journal of cardiology*. 2005 Apr 8;100(1):93-9.
36. Alipour Z, Moghaddasi M. The effect of eight weeks of aerobic exercise on kidney function and cardiovascular risk factors in women receiving a kidney transplant. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2018 Feb 20;13(26):105-14. (In Persian).
37. Eid Y, Ebeid T, Younis H. Vitamin E supplementation reduces dexamethasone-induced oxidative stress in chicken semen. *British poultry science*. 2006 Jun 1;47(3):350-6.



38. Shafiee F, Marandi M, Nematbakhsh M, Ishraqi Gazi F, Talebi A. The effect of aerobic exercise and silymarin extract on renal nephrotoxicity in rats. Journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2015; 1. (In Persian).
39. 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 Feb 1;149(2):758-66.

استناد به مقاله

بهبودی سلامه، فتحی رزیتا، نصیری خدیجه، اکبری ابوالفضل. اثر ده هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره دانه گلرنگ بر بیان ژن PTEN کلیه و سطح سرمی کراتینین پس از مصرف دگزامتازون در موش های صحرايي نر بالغ. فیزیولوژی ورزشی. زمستان ۱۴۰۱؛ ۱۴(۵۶): ۱۰۶-۸۳. شناسه دیجیتال: 10.22089/SPJ.2022.12303.2180

S. Behbudi, R. Fathi, K. Nasiri, A. Akbari. Effect of Ten-week Aerobic Exercise and Consumption of Sofflower Seed Extract on Kidney PTEN Gene Expression and Serum Creatinine Levels After Consumption of Dexamethasone in Male Rats. Winter 2023; 14(56): 83-106. (In Persian). Doi: 10.22089/SPJ.2022.12303.2180

