

## Effects of Aerobic Training and Curcumin Supplementation on Blood Renalase, Creatinin and BUN Levels and Renal Damage in Male Rat Model of Induced Myocardial Infraction

Shiva Ghadirzad<sup>1</sup>, Roghayeh Pouzesh Jadidi<sup>1</sup>, Jabbar Bashiri<sup>1</sup>, Karim Azali Alamdari<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Physical Education, Tabriz branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

<sup>2</sup> Department and Sport Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

### Original Article

#### Abstract

**Background and Purpose:** The risk of renal injury rapidly increases following myocardial infraction (MI), however; aerobic training and curcumin supplementation have beneficial effects on both the kidneys and the heart post MI. Moreover, blood renalase level can also provide appreciable information regarding these organs health status. Therefore, the aim of study was to investigate the effects of aerobic training and curcumin supplementation on blood renalase, creatinin and blood ure nitrogen (BUN) levels and renal tubular damage in male rat model of induced myocardial infraction.

**Materials and Methods:** 40 male wistar rats were randomized into five groups (n=8) of healthy control, MI control, MI training, MI curcumin and MI concomitant (training+curcumin). MI was induced by isoproterenol injection. The training program (consisted of five sessions of running/week at moderate intensity on a treadmill) was conducted through eight weeks and curcumin was administrated by gavage method 15 mg/kg.day. Blood renalase was determined by ELISA method, while creatinine and BUN level by enzymatic method and the tissue damage level was evaluated by histologic analysis. The data was analysed by one-way ANOVA (Tokey test as post hoc) and Chi square tests with a confidence level of 95%.

**Results:** Blood renalase ( $P = 0.001$ ), creatinine ( $P = 0.001$ ) and BUN ( $P = 0.025$ ) was significantly higher in MI control group compared to healthy controls. However, the amounts of these indices had no significant differences with MI control group in all three intervention groups of MI training, MI curcumin and MI concomitant ( $P > 0.05$ ). However; renal injury was significantly lower in all three intervention groups than MI control group ( $P = 0.007$ ,  $P = 0.037$  and  $P = 0.001$  respectively) and also in MI concomitant group compared to both of MI training ( $P = 0.006$ ) and as well as MI curcumin ( $P = 0.003$ ) groups.

**Conclusion:** The hazardous effects of MI on all three variables could be ameliorated following all three interventions. However, the concomitant intervention is superior to both of the aerobic training as well as curcumin supplementation for reductions in the histologic injury level.

**Keywords:** Myocardial Infraction, Training, Curcumin, Renal Injury.

How to cite this article: Ghadirzad S, Pouzesh Jadidi R, Bashiri J, Azali Alamdari K. Effects of Aerobic Training and Curcumin Supplementation on Blood Renalase, Creatinin and BUN Levels and Renal Damage in Male Rat Model of Induced Myocardial Infraction. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2022;15(3):11-24.

\*Corresponding Author; E-mail: poozesh2016@gmail.com

DOI: 10.52547/joeppa.15.3.11

Received: 05/09/2021

Revised: 30/11/2021

Accepted: 28/12/2021

## تأثیر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر سطوح رنالاز، کراتینین و نیتروژن اوره خون و آسیب کلیوی در موش‌های صحرایی نر روش القایی سکنه قلبی

شیوا قدیرزادا<sup>۱</sup>، رقیه پوزش جدیدی<sup>۱</sup>، جبار بشیری<sup>۱</sup>، کریم آزالی علمداری<sup>۲</sup>

۱ گروه تربیت بدنی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

۲ گروه علوم ورزشی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرعت آسیب کلیه پس از انفارکتوس قلبی به سرعت افزایش می‌یابد، اما تمرینات هوازی و مکمل کورکومین پس از سکنه قلبی تأثیرات بسیار مثبتی بر کلیه و قلب دارند. همچنین رنالاز خون می‌تواند اطلاعات مناسبی از وضعیت سلامت هر دو اندام فراهم کند. بنابراین هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر سطوح رنالاز، کراتینین نیتروژن اوره خون (BUN) و آسیب توبولی کلیه در موش‌های صحرایی نر روش القایی سکنه قلبی بود.

**مواد و روش‌ها:** ۴۰ موش صحرایی نژاد ویستار به‌طور تصادفی به پنج گروه (هشت تایی) شامل سالم-کنترل، سکنه-کنترل، سکنه-تمرین، سکنه-کورکومین و سکنه-توأم (شامل تمرین و کورکومین) تقسیم شدند. سکنه قلبی از طریق تزریق ایزوپروترونول القا شد. تمرین طی هشت هفته به صورت پنج جلسه دویدن در هفته با شدت متوسط روی نوارگردان انجام گرفت و کورکومین نیز (۱۵ mg/kg.day) به صورت گاوژ مصرف شد. مقدار رنالاز خون به روش الیزا، مقدار کراتینین و نیتروژن اوره خون به روش آنزیمی و شدت آسیب بافتی به روش هیستولوژیک تعیین شدند و داده‌ها با تحلیل واریانس تکراهه (آزمون تعقیبی توکی) و آزمون خی دو در سطح اطمینان ۹۵ درصد تحلیل شدند.

**نتایج:** در گروه سکنه کنترل، مقدار رنالاز ( $P=0/001$ )، کراتینین ( $P=0/001$ ) و BUN ( $P=0/025$ ) خون به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل سالم بود، اما در هر سه گروه مداخله شامل سکنه-تمرین، سکنه-کورکومین و سکنه-توأم، مقدار این سه شاخص با گروه سالم کنترل تفاوت معناداری نداشت ( $P>0/05$ ). با این حال، شدت آسیب کلیوی در هر سه گروه مداخله، به‌طور معناداری کمتر از گروه سکنه کنترل بود (به ترتیب  $P=0/007$ ،  $P=0/037$  و  $P=0/001$ ). همچنین در گروه توأم از هر دو گروه سکنه-تمرین ( $P=0/006$ ) و سکنه-کورکومین ( $P=0/003$ ) کمتر بود. **نتیجه‌گیری:** آثار سوء سکنه قلبی بر هر سه متغیر پس از هر سه مداخله، برطرف می‌شود. با این حال، تأثیر مداخله توأم برای کاهش آسیب هیستولوژیک، در مقایسه با هر دو مداخله تمرین هوازی و مصرف کورکومین قوی‌تر است.

**واژه‌های کلیدی:** انفارکتوس قلبی، تمرین، کورکومین، آسیب کلیه.

## مقدمه

سکته قلبی به عنوان شدیدترین حالت تظاهر بیماری عروق کرونر، پیامد نهایی ایسکمی حاد یا مزمن میوکاردی است که به آسیب میوکارد یا نکروز منجر می شود و با افزایش شاخص های قلبی، بروز تغییرات الکتروکاردیوگرافی خاص، تصاویر تأییدکننده وجود آسیب جدید در میوکارد یا وجود ناهنجاری حاد موضعی در حرکت دیواره قلب تشخیص داده می شود (۱). به طور معمول مطالعه سکته قلبی بر روی روش های تجربی القایی از طریق تزریق ایزوپترنول اتفاق می افتد که روشی ساده و دارای مرگ و میر پایین است و مقدار نکروز میوکاردی مشابهی با ضایعات میوکاردی مشاهده شده در سکته قلبی انسانی ایجاد می کند (۲).

بین بیماری های قلبی (CVD) و کلیوی ارتباط پیچیده و دوطرفه ای وجود دارد. کلیه ها ضمن دفع مواد زائد، آب اضافی و برقراری تعادل الکترولیتی، هورمون هایی مانند رنین، اریترپوئیتین و پروستاگلاندین ها را برای تنظیم فشار خون ترشح می کنند. افزون بر این قلب و کلیه در تدارک خون کافی به بافت ها و اندام های بدن همکاری می کنند. ولی در زمان بروز اختلال قلبی یا کلیوی، این دو اندام از طریق سازوکارهای نوروهورمونی تنظیمی با همدیگر برهمکنش کرده و شرایط موجود را سخت تر می کنند (۳). بدین ترتیب ممکن است بیماری مزمن کلیه (CKD) (Chronic Kidney Diseases) حادث شود که با افزایش کراتینین و نیتروژن اوره خون (BUN) و تغییرات هیستولوژیک کلیه همراه است و خود به طور مستقل با بروز بیش از ۵۰ درصد از حوادث قلبی و مرگ و میر مرتبط است (۴).

در حال حاضر شاخص های زیستی مختلفی برای تشخیص و پیشگیری از این بیماری ها پیشنهاد شده اند که به غیر از پپتیدهای سدیمی دهلیزی، بقیه آن ها اهمیت بالینی چندانی کسب نکرده اند. اما هورمون رنالاز به منزله یک هدف جدید دخیل در هر دو CVD و CKD، دارای قابلیت بالای محافظت کنندگی قلبی-عروقی است که اغلب از کلیه به خون ترشح می شود. همچنین در قلب، کبد، پانکراس، عضله اسکلتی و دستگاه تولید مثل بیان می شود. بیان رنالاز به عملکرد کلیوی، تزریق خون کلیوی و بیان کاتکولامین ها وابسته است، همچنین از آپوپتوز، التهاب و فیبروز کلیه (۵) و قلب (۶) هم جلوگیری می کند. سطح رنالاز بافتی

و پلاسما در الگوهای حیوانی CKD کاهش می یابد و کمبود آن با افزایش فشار خون و کاتکولامین های گردش خون (۷) همراه است. رنالاز همچنین کاربردهای درمانی بالقوه ای دارد و تجویز مزمن آن سبب کاهش آسیب حاد کلیه می شود (۸). افزون بر این رنالاز می تواند وسعت ناحیه دچار سکته قلبی را کاهش دهد (۹) و ممکن است کلیه برای جبران افزایش مقدار کاتکولامین های در مراحل اولیه بروز سکته قلبی، رنالاز بیشتری سنتز و ترشح کند (۱۰).

بر اساس نتایج پژوهش ها تمرین بدنی جزء ضروری برای بازتوانی قلبی متعاقب سکته قلبی است (۱۱) و تمرینات هوازی پس از سکته قلبی تأثیرات بسیار مثبتی بر کلیه (۱۲) و قلب (۱۱) داشته اند. ولی به نظر می رسد بررسی سطح رنالاز خون در بیماران سکته قلبی بتواند اطلاعات مناسبی از وضعیت کلیه و قلب در پاسخ به تمرین هوازی نشان دهد (۱۳).

بیشتر پژوهش های مربوط به رنالاز، بیان آن را در عضله بررسی کرده اند. اما در پژوهش زارفوسکا و همکاران (۲۰۱۳) شش هفته تمرین هوازی بر مقدار رنالاز خون موش ها اثر معناداری نداشت، همچنین تأثیر متفاوتی بر تنظیم بیان آن در تارهای عضلانی سفید و کلیه ها ایجاد کرد (۱۴). عملکرد سایتوکینی رنالاز هم فهم موجود در مورد نقش سلولی آن به ویژه در شرایط فیزیولوژیکی و بیماری زا بدن انسان را با تناقض بیشتری مواجه کرده است (۷). به نظر می رسد هنوز به بررسی بیشتری در مورد تأثیر انواع مداخلات و از جمله تمرین بدنی بر مقدار رنالاز خون و عملکرد کلیوی در شرایط پاتولوژیک مانند سکته قلبی نیاز است.

کوروکومین به عنوان ماده ضد اکسایشی، تأثیرات برجسته ای بر عملکرد و ساختار کلیه دارد، حتی مصرف آن به منزله راهبرد غذایی امیدبخش برای بیماران CKD توصیه شده است (۱۵). در موش های دچار سکته قلبی، فواید چشمگیر آن بر چندین اندام بدن از جمله قلب و کلیه تأیید شده است (۱۶). برای نمونه کارایی مشتقات کوروکومین در برابر سکته قلبی ناشی از ایزوپترنول (۱۷)، سکته قلبی آزمایشگاهی از طریق بستن شریان نزولی کاروتید (۱۸) یا ناشی از مواجهه با هیپوکسی متناوب (۱۹) تأیید شده است. همچنین تأثیرات کوروکومین در کلیه در مورد محافظت از آسیب های ایسکمی تزریق مجدد (۲۰)، فشار اکسایشی (۲۱) یا التهاب (۲۲) هم تأیید شده

پاستور ایران خریداری شد. در مدت اجرای مداخله‌های تمرینی و جراحی، تعداد سه سر موش صحرایی در هر قفس با دسترسی آزاد به آب و بسته‌های غذایی و طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری نگهداری شدند. درجه حرارت اتاق، در محدوده  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد حفظ شد و شرایط نگهداری و کار با حیوانات براساس توصیه‌های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت و روش آن توسط کمیته اخلاق دانشگاه تبریز با شناسه IR.TABRIZU.REC.1399.054 تأیید شد.

**روش اجرای پژوهش:** ابتدا موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به پنج گروه (هشت تایی) شامل سالم کنترل، سکنه کنترل، سکنه تمرین، سکنه کورکومین و سکنه توأم (شامل تمرین و مکمل) تقسیم شدند و به‌غیر از گروه سالم کنترل، بقیه موش‌های صحرایی شامل ۳۲ سر طی دو روز متوالی تحت تزریق درون صفاقی ایزوپروتونول ( $15627\text{-sigma}$ ) با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن در روز قرار گرفتند. دو روز پس از تزریق ایزوپروتونول، از گوشه چشم گروه‌های کنترل سالم و کنترل سکنه نمونه خونی اخذ شد و تأیید بروز سکنه طبق نتایج مطالعات گذشته (۲۳، ۲۴) از طریق مقایسه بین‌گروهی (آزمون تی مستقل) سطوح تروپونین و همچنین فعالیت آنزیم‌های کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز قلبی گردش خون انجام گرفت.

است که این رویدادها در سکنه قلبی هم به احتمال زیادی در کلیه‌ها رخ می‌دهند.

با این حال، اگرچه هنوز اطلاعات موجود اندک است و باید در شرایط بالینی نمونه‌های انسانی تأیید شود، اطلاعات زیادی هم در مورد تأثیر همزمان تمرین بدنی یا کورکومین بر وضعیت سلامت کلیه در بیماران دچار سکنه قلبی وجود ندارد. بنابراین به‌نظر می‌رسد به‌دلیل اینکه رنالاز به‌عنوان شاخص زیستی جدیدی تقریباً بروز تغییرات در هر دو بافت کلیه و قلب را انعکاس می‌دهد (۱۳)، از این رو شاید مطالعه پاسخ رنالاز گردش خون در موش‌های دچار سکنه قلبی در پاسخ به تمرین بدنی و مصرف مکمل کورکومین در کنار سایر شاخص‌های اصلی (کلاسیک) مربوط به سلامت کلیه از جمله مقدار کراتینین و اوره خون همراه با بررسی ساختار هیستولوژی بافت بتواند اطلاعات کاربردی ارزشمندی را در مورد تأثیرات واحد و توأم تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر ساختار و عملکرد کلیوی در پی بروز سکنه قلبی حاد فراهم کند که هدف این پژوهش بود.

### روش پژوهش

**نمونه‌های پژوهش:** نوع پژوهش حاضر، از لحاظ هدف بنیادی - کاربردی و روش پژوهش از نوع تجربی بود. نمونه‌های پژوهش، ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۱۶ هفته‌ای با وزن ۳۰۰ تا ۳۷۰ گرم بود که از مرکز انستیتو

جدول ۱. فعالیت آنزیم‌های قلبی به‌منظور تأیید بروز انفارکتوس میوکارد

گروه	فعالیت کراتین کیناز (واحد بین‌المللی بر لیتر)	فعالیت لاکتات دهیدروژناز (واحد بین‌المللی بر لیتر)	تروپونین (mg/ml)
کنترل سکنه	$286/37 \pm 16/20$	$236/75 \pm 13/06$	$0/77 \pm 0/10$
کنترل سالم	$324/5 \pm 16/51$	$286/87 \pm 16/07$	$0/90 \pm 0/12$
P بین گروهی	* ۰/۰۰۱	* ۰/۰۰۱	* ۰/۰۳۹

\*: تفاوت معنادار ( $P < 0/05$ )

با شیب ۵ درصد همراه بود و با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه انجام گرفت. سپس برنامه تمرین به مدت هشت هفته آغاز شد که پنج روز در هفته حوالی ساعت ۱۶، انجام گرفت. دویدن در دو هفته اول با سرعت ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه انجام پذیرفت. در هفته‌های بعدی به تدریج هر دو هفته شدت و مدت تمرین افزایش داده شد، تا اینکه در دو هفته آخر شدت تمرین هوازی

در ادامه موش‌های صحرایی گروه‌های تمرین سکنه تمرین و سکنه توأم با قرارداد ورزشی طی یک هفته (شامل پنج جلسه دویدن روی نوارگردان با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه) آشنا شدند. بدین منظور، موش‌های صحرایی در دو جلسه اول به مدت ۱۰ دقیقه فقط در داخل نوارگردان قرار گرفتند؛ در سه جلسه بعدی به تدریج شروع به فعالیت کردند که در دو جلسه پایانی

به ۲۲ متر در دقیقه و مدت فعالیت به ۳۰ دقیقه رسید. شیب نوار گردان از ابتدا تا انتهای دوره تمرین ۵ درصد ثابت ماند (جدول ۲). افزون بر این در هر جلسه تمرین،

#### جدول ۲. جزئیات برنامه تمرین طی دوره مداخله

هفته						شاخص			
هشتم	هفتم	ششم	پنجم	چهارم	سوم	دوم	اول	آشنایی	
۲۵	۲۵	۲۰	۲۰	۱۵	۱۵	۱۰	۱۰	۱۰-۵	سرعت (متر در دقیقه)
۳۰	۳۰	۲۵	۲۵	۲۰	۲۰	۱۵	۱۵	۱۰	مدت (دقیقه)
۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	شیب (درصد)

همراه با تورم شدید و واکنش شدید شدن مختصر، رتبه ۳ به عنوان آسیب متوسط همراه با تورم هسته و واکنش شدید شدن شدید، رتبه ۴ به عنوان آسیب شدید همراه با حضور سلول‌های نکرولی و آپوپتوزی و نشت مواد یا پارگی غشای پایه و رتبه ۵ به مثابه آسیب نکروتیک همراه با نکرولی کامل توبول قلمداد شد. برای اندازه‌گیری عوامل بیوشیمیایی شاخص آسیب عملکردی گلوامرولی شامل کراتینین و نیتروژن اوره خون (BUN) ابتدا نمونه‌های سرم با استفاده از سانتیفریوژ در ۳۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه جدا شدند. سپس مقدار نیتروژن اوره (BUN) و کراتینین سرم با استفاده از روش رنگ‌سنجی آنزیمی و کیت تجاری شرکت پارس‌آزمون به ترتیب با ضریب تغییرات درون‌سنجشی ۳/۸۷ درصد و بین‌سنجشی ۳/۱۳ و دامنه حساسیت ۲ تا ۱۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ضریب تغییرات درون‌سنجشی ۲/۳۸ درصد و بین‌سنجشی ۰/۸۷ و دامنه حساسیت ۰/۲ تا ۱۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر اندازه‌گیری شدند. سطح رنالاز سرم نیز به روش الیزا (با استفاده از کیت UsnLife Science, Inc., Wuhan, China) با ضریب تغییرات درون‌سنجشی و بین‌سنجشی حداکثر تا ۱۰ و ۱۲ درصد و محدوده سنجش ۳/۱۲ تا ۲۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد.

**تحلیل آماری:** پس از ارزیابی توزیع طبیعی داده‌ها به کمک آزمون شاپرو-ویلک، در ادامه، برای مقایسه بین‌گروهی داده‌ها از تحلیل واریانس تک‌راه استفاده شد که در صورت معنادار شدن آن، در ادامه داده‌ها با استفاده از آزمون تعقیبی توکی (بسته به نتایج آزمون لون) مقایسه شدند. همچنین مقایسه بین‌گروهی تعداد اعضای دارای هر طبقه از شدت آسیب بافتی در هر گروه

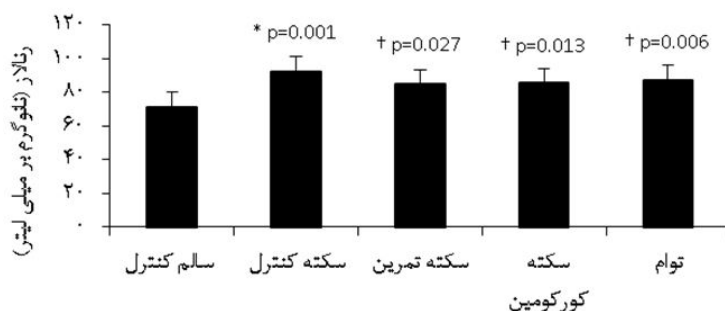
شایان ذکر است که کورکومین روزانه ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۲۶) به صورت حل شده در ۴ میلی‌لیتر آب مقطر طی دو وهله و در هر وهله نصف دوز به صورت گاواژ خوراکی مصرف شد (۲۷).

**روش‌های آزمایشگاهی:** پس از پایان مداخله، موش‌های صحرایی کشتار و تشریح شدند. ابتدا، حیوانات با کتامین (۱۵۰ mg/kg) و زایلازین (۱۵ mg/kg) بی‌هوش شدند و سپس به پشت روی تخته تشریح خوابانده شده و دست و پاها کشیده و به حالت صلیبی بسته شد و پس از بریدن سر، نمونه خون موش‌ها در لوله‌های آزمایش (لخته و هپارینه) جمع‌آوری و بافت کلیه پس از تزریق سالیین سرد، از خون پاکسازی شد. در ادامه کلیه جداسازی و با فرمالین ۱۰ درصد تثبیت شده و در پارافین قالب‌گیری و برش‌هایی به صورت سریال با ضخامت پنج میکرون تهیه شد. مقاطع میکروسکوپی تهیه شده پس از آماده‌سازی مقاطع با استفاده از روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شد و سپس از آن‌ها با استفاده از میکروسکوپ نوری الیمپوس دوربین‌دار AH2 تصویر تهیه شد. در ادامه تصاویر مقاطع با بزرگ‌نمایی ۴۰ برابر از طریق روش شمارش نقطه‌ای (براساس میانگین حاصل از تحلیل ۱۰ نقطه مجاور در یک میلی‌متر مربع) برای تعیین شدت آسیب کلیوی ارزیابی شدند. بدین منظور طبق روش مورد استفاده در پژوهش‌های گذشته (۲۸) میزان شدت آسیب براساس مقیاس رتبه‌بندی شده موجود طبقه‌بندی شد که در آن رتبه صفر به عنوان نبود شواهد آسیب همراه با دارا بودن توبول‌های طبیعی، رتبه ۱ به منزله آسیب مختصر همراه با جوانه زدن غشایی مختصر و تحلیل brush (نمایانگر آسیب توبولی پروگزیمال)، رتبه ۲ به عنوان آسیب ملایم

## نتایج

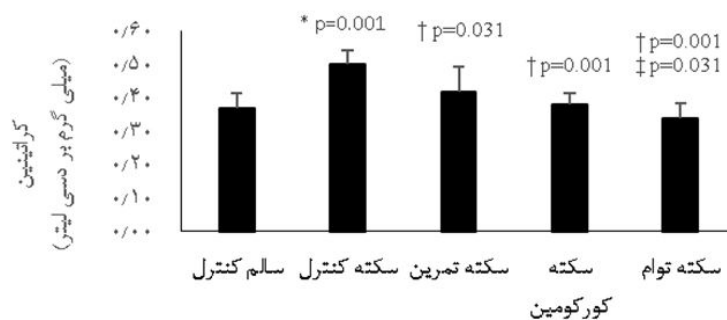
نتایج تحلیل واریانس تکراهه در مورد مقایسه بین گروهی مقدار رنالاز (F ۴, ۳۵, =۶/۷۹, P=۰/۰۰۱)، کراتینین (F ۴, ۳۵=۱۱/۱۹, P=۰/۰۰۱) و BUN (F ۴, ۳۵=۴/۷, P=۰/۰۰۴) خون حاکی از وجود تفاوت معنادار بین گروهی بود (شکل های ۱ تا ۳).

با آزمون خی دو انجام گرفت. تمام آزمون ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ در سطح معناداری آماری ۵ درصد تحلیل شدند.



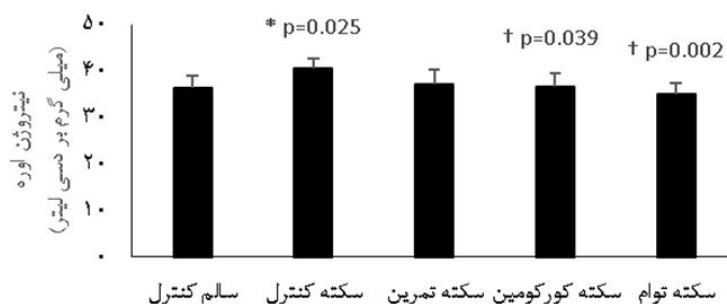
شکل ۱. مقدار رنالاز خون در موش های گروه های مختلف

\* و †: به ترتیب نمایانگر تفاوت معنادار نسبت به گروه های سالم کنترل و سکته کنترل براساس آزمون تعقیبی توکی



شکل ۲. مقدار کراتینین خون در موش های گروه های مختلف

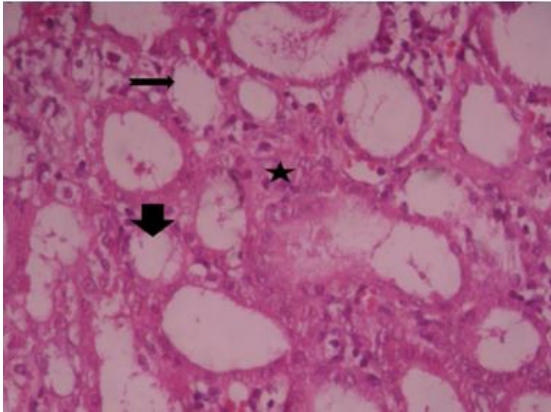
\*، † و ‡: به ترتیب نمایانگر تفاوت معنادار نسبت به گروه های سالم کنترل، سکته کنترل و سکته تمرین براساس آزمون تعقیبی توکی



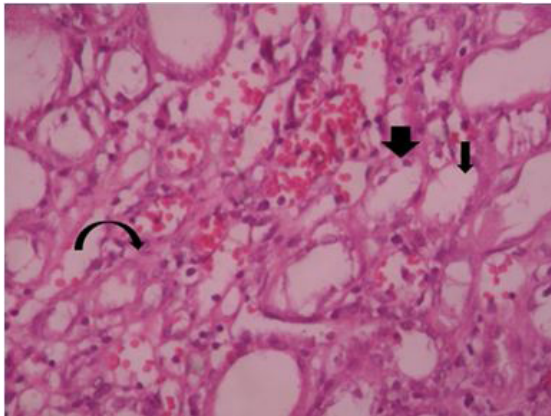
شکل ۳. مقدار نیترژن اوره (BUN) خون در موش های گروه های مختلف

\* و †: به ترتیب نمایانگر تفاوت معنادار نسبت به گروه های سالم کنترل و سکته کنترل براساس آزمون تعقیبی توکی

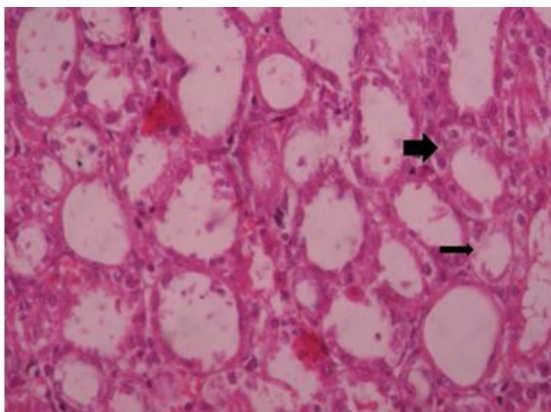




شکل ۵. نمای ریزیینی از بافت کلیه در گروه سکنه تمرین  
\*: تغییرات ملایم دژنراتیو (فلش باریک) به همراه آتروفی ملایم  
توبول‌های دیستال کلیوی (فلش ضخیم) و فیبروز ملایم بافت  
بینابینی (ستاره) قابل رؤیت است.



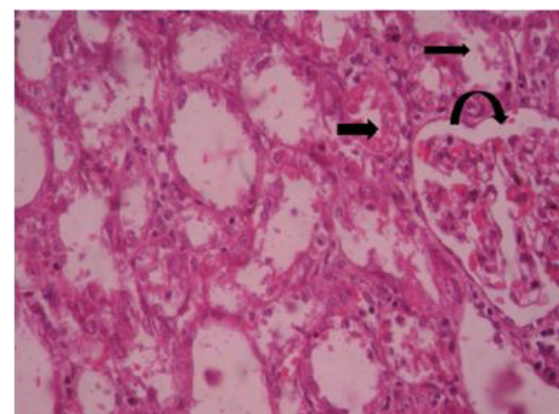
شکل ۶. نمای ریزیینی از بافت کلیه در گروه سکنه کورکومین  
\*: تغییرات دژنراتیو متوسط (فلش ضخیم) به همراه آتروفی متوسط  
توبول‌های دیستال کلیوی (فلش باریک) و فیبروز متوسط بافت  
بینابینی (فلش منحنی) قابل رؤیت است.



شکل ۷. نمای ریزیینی از بافت کلیه در گروه سکنه توأم  
\*: تغییرات بسیار مختصر دژنراتیو (فلش ضخیم) به همراه آتروفی  
مختصر توبول‌های دیستال کلیوی (فلش باریک) و بدون فیبروز  
قابل ملاحظه بافتی، قابل رؤیت است.

همان‌طورکه مشاهده می‌شود (شکل‌های ۱ تا ۳)، در گروه سکنه کنترل، مقدار رنالاز ( $P=0/001$ )، کراتینین ( $P=0/001$ ) و BUN ( $P=0/025$ ) خون به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل سالم است. در هر سه گروه سکنه تمرین، سکنه کورکومین و سکنه توأم، سطح رنالاز (به ترتیب  $P=0/027$ ،  $P=0/013$  و  $P=0/006$ ) و کراتینین خون (به ترتیب  $P=0/031$ ،  $P=0/001$  و  $P=0/001$ ) به‌طور معناداری کمتر از گروه سکنه کنترل بود. اما مقدار BUN خون فقط در اثر مصرف کورکومین (در هر دو گروه سکنه کورکومین  $P=0/039$ ) و سکنه توأم ( $P=0/002$ )، به‌طور معناداری کمتر از گروه سکنه کنترل بود. افزون بر این مقدار کراتینین خون در گروه سکنه توأم به‌طور معناداری کمتر از گروه سکنه تمرین بود ( $P=0/001$ )، که نشان می‌دهد به‌تراست برای کاهش کراتینین خون از مصرف توأم کورکومین و تمرین هوایی بهره‌گرفته شود. به هر حال، در هر سه گروه سکنه تمرین، سکنه کورکومین و سکنه توأم، مقدار این سه شاخص با گروه سالم کنترل تفاوت معناداری نداشتند ( $P>0/05$ ) که نشان می‌دهد آثار سوء سکنه قلبی بر هر سه متغیر پس از هر سه مداخله، برطرف شده است.

شایان ذکر است که در این پژوهش بررسی آسیب بافتی (مقدار تخریب سلولی توبولی) با روش هیستولوژی ریزیینی (میکروسکوپی) نیز انجام گرفت که در این زمینه یک نمونه از تصاویر ریزیینی هیستولوژی بافت کلیه در هر گروه در شکل‌های ۴ تا ۷ ارائه شده است. بدین منظور مشابه با روش پژوهش‌های گذشته (۲۸)، ابتدا در هر تصویر، شدت تخریب سلول (دژنراتیو) براساس پیوستار



شکل ۴. نمای ریزیینی از بافت کلیه در گروه سکنه کنترل  
\*: تغییرات شدید دژنراتیو (فلش ضخیم) به همراه آتروفی متوسط  
توبول‌های پروگزیمال و دیستال کلیوی (فلش باریک) و فیبروز  
شدید بافت بینابینی (فلش منحنی) قابل رؤیت است.

پنج طبقه‌ای شامل (- = Non)، (+ = Slight)، (++) = Mild، (++++ = Severe) و (+++ = Moderate) رتبه‌بندی شد (ردیف میانی جدول ۱). همچنین فقط برای ارائه دید کلی برای توصیف شدت آسیب در هر گروه (بدون انجام عملیات آماری)، عدد میانگین مربوط به هر گروه به نزدیک‌ترین عدد صحیح تقریب شد (ردیف آخر جدول ۱).

جدول ۳. رتبه‌بندی آسیب بافتی کلیوی در گروه‌های مختلف

متغیر	تعداد موش‌های دارای هر رده از شدت آسیب در گروه‌ها				
گروه	سکته کنترل	سکته تمرین	سکته کورکومین	سکته توأم	کل گروه‌ها
صفر	۰	۰	۰	۱	۱
یک	۰	۱	۰	۷	۸
دو	۰	۵	۱	۰	۶
سه	۲	۲	۶	۰	۱۰
چهار	۶	۰	۱	۰	۷
کل	۸	۸	۸	۸	۳۲
شدت آسیب در گروه	۳/۷۵ (متوسط)	۲/۱۲ (ملایم)	۳ (متوسط)	۰/۸۷ (مختصر)	-
بر حسب استناد به میانگین رده آسیب					

در ادامه برای مقایسه آماری بین گروهی و همچنین مقایسه دوجه دوی گروهها از لحاظ تعداد اعضای دارای هر طبقه از شدت تخریب سلولی توبولی بافت کلیه، از

جدول ۴. مقایسه شدت آسیب بافتی در بررسی ریزینی هیستولوژیک بافت کلیه در بین گروه‌های مختلف با آزمون خی دو

مقایسه در بین	ارزش مربع خی دو	درجه آزادی	Sig
کل گروه‌ها	۵۳/۰۷	۱۲	* ۰/۰۰۱
سکته کنترل با سکته تمرین	۱۲/۰۰	۳	* ۰/۰۰۷
سکته کنترل با سکته کورکومین	۶/۵۷	۳	* ۰/۰۳۷
سکته کنترل با سکته توأم	۱۶/۰۰	۳	* ۰/۰۰۱
سکته تمرین با سکته کورکومین	۶/۶۶	۳	۰/۰۸۳
سکته تمرین با سکته توأم	۱۲/۵۰	۳	* ۰/۰۰۶
سکته کورکومین با سکته توأم	۱۶/۰۰	۴	* ۰/۰۰۳

\*: نشانه تفاوت معنادار در بین گروه‌ها در سطح ( $P < 0/05$ )

بدین ترتیب مشاهده شد که در بین گروه‌های مختلف (به جز در بین گروه‌های سکته تمرین و سکته کنترل) تفاوت‌های معناداری از لحاظ شدت تخریب سلولی توبولی کلیه وجود دارد ( $P < 0/05$ ).

### بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش نشان داد که سکته قلبی سبب افزایش رنالاز خون شد. همچنین در هر سه گروه سکته تمرین، سکته کورکومین و سکته توأم، مقدار رنالاز خون نسبت به گروه سکته کنترل کمتر بود و تفاوت معناداری با گروه سالم کنترل نداشت که نشان می‌دهد در هر سه گروه به سطوح گروه سالم برگشت کرده است. البته در مراحل اولیه سکته قلبی، کلیه برای جبران افزایش کاتکولامین‌های خون، رنالاز بیشتری سنتز می‌کند (۱۰).



می‌رسد تأثیر تمرین بدنی بر رنالاز خون در شرایط سالم و بیماری قلبی کاملاً متفاوت است که احتمالاً می‌تواند به دلیل بالا بودن کاتکولامین‌ها در شرایط استراحت و حین ورزش در آزمودنی‌های دچار سکتۀ قلبی در مقایسه با آزمودنی‌های سالم باشد (۱۰)؛ ولی با توجه عدم تعیین منشأ دقیق رنالاز سرم در این پژوهش، بررسی آن در پژوهش‌های آینده پیشنهاد می‌شود.

با این حال، یک سری پاسخ‌های سیتوکینی‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی طی بازسازی ساختاری متعاقب سکتۀ قلبی روی می‌دهند و شاید تغییرات رنالاز خون در پژوهش حاضر به عملکرد سیتوکینی آن (۷) هم مرتبط است. ولی اگرچه نقش تمرینات ورزشی (۳۴) و کورکومین (۳۵) در کاهش التهاب میوکارد دچار سکتۀ قبلاً هم تأیید شده است، به دلیل عدم اندازه‌گیری متغیرهای التهابی در پژوهش حاضر، ارائه نظر قطعی در این مورد نیز نیازمند بررسی‌های مستقیم در آینده است. از سویی سکتۀ قلبی حاد با اختلال در انبساط عروق در بخش‌های دچار سکتۀ و سالم قلب همراه است (۳۶). بنابراین، با توجه به نقش رنالاز در نارسایی عروق، کاهش آن پس از سکتۀ و روند افزایش آن به سمت سطوح طبیعی پس از تمرین ورزشی و مصرف کورکومین با توجه به احتمال بالای اصلاح نارسایی عملکرد عروقی در اثر تمرین ورزشی و کورکومین منطقی به نظر می‌رسد. پس از سکتۀ قلبی هم کاتکولامین‌های خون افزایش می‌یابند (۳۷)، بنابراین شاید کاهش رنالاز خون پس از تمرین یا مصرف کورکومین فقط به دلیل افت سطوح کاتکولامین‌های خون در اثر گذشت زمان روی داده است. ولی هر دوی تمرین (۳۸) و کورکومین (۳۹) به خوبی قادر به کاهش سطوح کاتکولامین‌های خون هستند که این مسئله نیز باید در نظر گرفته شود.

ایزوپرتنول قادر به افزایش قدرت انقباض و تعداد ضربان قلب است که سبب افزایش احتمال فشار خون سیستمی می‌شود. اما ایزوپرتنول با انبساط عروقی به کاهش فشار دیاستولی نیز می‌انجامد (۴۰). اگرچه نیمۀ عمر و مدت زمان ماندگاری این تأثیرات ایزوپرتنول به طور معمول بسیار پایین است، با در نظر گرفتن نقش رنالاز در تنظیم فشار خون (۸)، تصور می‌شود که شاید افزایش رنالاز با هدف کاهش فشار خون روی داده و پس از مدتی با اصلاح فشار خون، نیاز به ادامه افزایش رنالاز وجود نداشته است. با این حال، به دلیل عدم

بدین ترتیب به نظر می‌رسد افزایش رنالاز گروه کنترل سکتۀ در نتیجه تلاش بدن برای محدود کردن مقدار گسترش وسعت سکتۀ (۹) و کاهش کاتکولامین‌های خون و جلوگیری از افت عملکرد قلب روی داده است. اما به دلیل از دست رفتن امکان استفاده از پروب جراحی قلب نوزاد انسان برای انجام اکو قلب از موش‌ها (به دلیل وجود شرایط خاص شیوع کرونا مطابق با زمان پایان مداخله) امکان اندازه‌گیری متغیرهای عملکرد قلبی در پژوهش حاضر میسر نشد که نیاز به بررسی مستقیم عملکرد قلبی در پژوهش‌های آینده را پیشنهاد می‌کند. همچنین در بیماران سکتۀ قلبی، آسیب حاد کلیه در سطح بالا رخ می‌دهد (۲۹). بنابراین با توجه به اینکه نقش رنالاز در محافظت از آسیب حاد کلیه (برای نمونه از طریق جبران شکافت میتوکندریایی) نشان داده شده است (۳۰)، شاید بتوان تغییرات رنالاز خون را در تلاش دستگاه برای جبران آسیب کلیوی نسبت داد. در پژوهشی هم به طور نسبتاً همسو با یافته‌های ما، کاهش رنالاز بافت کلیۀ موش‌های تمرین‌کرده مشاهده شده است (۱۴)، اما در پژوهش حاضر، داده‌های هیستولوژیک وجود آسیب و تحلیل سلولی کلیه در پی سکتۀ قلبی را تأیید کرد. البته در بیماران سکتۀ قلبی خطر بروز شوک‌های قلبی، نارسایی حاد قلب، آریتمی‌های شدید و مشکلات مکانیکی حرکات قلب وجود دارد که می‌توانند به کاهش برون‌ده قلبی منجر شوند. بنابراین جریان خون کلیه نیز با احتمال کاهش مواجه است (۳۱) که می‌تواند بر بیان رنالاز اثرگذار باشد. از سویی، تمرین استقامتی هم سبب تشدید افت مقدار فیلتراسیون گلومرولی و جریان خون کلیوی به دنبال آسیب کلیه می‌شود (۳۲). از این رو با توجه به اینکه کلیه‌ها منشأ اصلی رنالاز خون هستند، شاید این مسئله می‌تواند کاهش رنالاز سرمی موش‌های دچار سکتۀ قلبی پژوهش حاضر را پس از تمرین هوازی با قوت بیشتری توجیه کند.

افزون بر این، در پژوهشی افزایش بیان رنالاز در کلیه و قلب موش‌های تحت رژیم پرچرب پس از تمرینات تناوبی شدید مشاهده شده است (۳۳). همچنین در آزمودنی‌های سالم ورزشکار تمرین استقامتی طولانی سبب افزایش غلظت رنالاز سرم شده است. بدین ترتیب با وجود اطلاعات اندک در مورد نقش دقیق رنالاز سرم به عنوان شاخص بالقوۀ ایسکمی قلبی (۱۳)، به نظر

اندازه‌گیری مستقیم فشار خون به دلیل نبود تجهیزات و همچنین بی‌اطلاعی از مقدار ماندگاری تأثیرات ایزوپرتنول بر فشار خون، برای نتیجه‌گیری قطعی در این زمینه، به پژوهش‌های بیشتری نیاز است.

با تزریق ایزوپرتنول، آسیب و نارسایی در سمت راست قلب هم محتمل است که می‌تواند از طریق افزایش فشار وریدی مرکزی و فشار درون شکمی به کاهش تزریق خون به کلیه منجر شود (۴۱). بنابراین احتمال کاهش پیشرونده رنالاز خون متعاقب بروز سکتۀ قلبی در یک چرخه معیوب طبیعی به نظر می‌رسد.

در پژوهشی (۱۴)، نه ورزش حاد و نه تمرین بدنی قادر به تغییر مقدار رنالاز سرم نبودند که بیان شد احتمالاً رنالاز بیشتر به‌طور موضعی عمل می‌کند و مقدار گردش خونی آن، احتمالاً نمی‌تواند تصویر دقیقی از مقدار واقعی سنتز، پردازش و مصرف آن به‌دست دهد. همچنین در همان پژوهش با اینکه تغییری در مقدار بیان رنالاز در تارهای عضلانی قرمز درگیر در فعالیت هوازی مشاهده نشد، بیان رنالاز تارهای عضلانی سفید غیردرگیر در فعالیت کاهش یافت. بنابراین آن‌ها نتیجه گرفتند احتمالاً رنالاز در توزیع مجدد خون در بین تارهای فعال و غیرفعال هم دخالت دارد. همچنین در پژوهشی، با وجود کاهش بیان mRNA رنالاز در موش‌های تمرین‌کرده، مقدار پروتئینی آن در تارهای عضلانی تغییر نیافت (۱۴). بنابراین شاید دارا بودن منشأهای متفاوت بیان و ترشح رنالاز از بافت‌های مختلف یا وجود سازوکارهای دیگری برای تنظیم مقدار پروتئین رنالاز (به‌غیر از تنظیم بیان mRNA) هم می‌تواند دلیل دیگری بر پاسخ متفاوت رنالاز خون به تمرین هوازی در شرایط متعاقب سکتۀ قلبی در مقایسه با وضعیت سالم باشد. ولی اگرچه عدم اندازه‌گیری مقدار بیان mRNA رنالاز در قلب و کلیه، امکان گمانه‌زنی در این زمینه را محدود می‌کند، با این حال، اصولاً همبستگی بین سطوح mRNA و مقدار واقعی پروتئین در سلول‌های پستانداران کمتر از ۵۰٪ است و به‌طور معمول فقط تغییر در سطح بیان ژن، تعیین‌کننده مقدار نهایی پروتئین هدف نیست (۴۲) که پیشنهاد می‌شود نقش عوامل پس‌ترجمه‌ای هم در پژوهش‌های آینده در نظر گرفته شوند.

اما در مورد تأثیر کورکومین بر مقدار رنالاز خون شواهد بسیار اندکی در دسترس است. در پژوهشی در موش‌های در حال مصرف داروی سیس پلاتین (CP)

(دارای قابلیت آسیب به کلیه)، کورکومین سبب کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی و رنالاز خون شد (۴۳). محققان این مسئله را به قابلیت کورکومین در حفظ سلامت کلیه‌ها در برابر CP ربط دادند. بنابراین تصور می‌شود در برابر آسیب ناشی از سکتۀ قلبی بر کلیه‌ها نیز اثر مشابهی مشاهده شود. به هر حال، این نکته که مکمل کورکومین می‌تواند افزایش رنالاز خون ناشی از سکتۀ قلبی را جبران کند (همراه با سایر بهبودی‌های مشاهده‌شده در کراتینین و BUN و شدت آسیب بافتی کلیه در گروه کورکومین)، یافته‌ی جدیدی است که می‌تواند اهمیت تجویز کورکومین برای بیماران سکتۀ قلبی را بیشتر کند. بدین ترتیب با در نظر گرفتن نقش رنالاز در محافظت از آسیب حاد کلیه و به‌ویژه آسیب ناشی از ایسکمی تزریق مجدد متعاقب سکتۀ قلبی (۴۴) و همچنین با توجه به تأثیر تمرین هوازی و کورکومین بر برگشت رنالاز خون به سطوح گروه کنترل سالم، نقش رنالاز به‌عنوان یک مولکول درگیر در گفت‌وگو بافتی بین قلب و کلیه در شرایط متعاقب سکتۀ قلبی در پاسخ به تمرین یا کورکومین، احتمال بیشتری به خود می‌گیرد. اما هنوز در این زمینه به بررسی‌های بیشتری نیاز است. در بخش دیگر یافته‌ها، دو هفته پس از تزریق ایزوپرتنول، همزمان با افزایش کراتینین و BUN خون، تغییرات ریخت‌شناختی کلیه نیز مشاهده شد که بیانگر کاهش عملکرد کلیوی و بروز تغییرات دژنراتیو و آسیب بافتی کلیه در پی تزریق ایزوپرتنول بود. ولی به‌دنبال تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین یا مداخله‌ی توأم، روند بهبود چشمگیر عملکرد و شدت آسیب بافتی کلیه تأیید شد. اما به‌علت از دست رفتن بافت به دلایل تکنیکی، امکان بررسی هیستولوژیک گروه کنترل سالم و مقایسه آن با سایر گروه‌ها میسر نشد که این نکته شاید محدودیت پژوهش حاضر است. ولی به‌علت کیفی بودن روش بررسی هیستولوژیک باید توجه شود که مقایسه شدت تخریب سلولی در بین گروه‌ها براساس داده‌های حاصل از مقیاس رتبه‌ای انجام گرفته است که فاصله بین رتبه‌های آن مساوی نبوده و صفر آن هم واقعی نیست. بنابراین به‌نظر می‌رسد که این مقایسه‌ها بیشتر از لحاظ اشاره به بروز تغییر چشمگیر از نظر شدت آسیب اعتبار دارند و شاید تفاوت‌های عددی مورد مشاهده، به‌طور دقیق به شدت تغییرات بافتی اشاره نمی‌کند. البته در پژوهشی هم با مشاهده افزایش اورۀ خون بدون ایجاد

و ظرفیت شناختی دارد که همه این‌ها در بیماران سکته قلبی با نقصان مواجه‌اند. بنابراین با توجه به اینکه تجویز کورکومین، به‌طور معمول آثار جانبی خاصی ندارد (۴۷)، احتمالاً تجویز همزمان آن همراه با تبعیت از برنامه‌های فعالیت بدنی با فواید دیگری بر سلامت بدن همراه شود. اما جذب کورکومین و مقدار پایداری آن در بدن هنوز با سؤال مواجه است و ما از سرنوشت جذب و عبور از لوله گوارش اطمینان حاصل نکردیم که از محدودیت‌های دیگر پژوهش حاضر است.

در کل با وجود محدودیت‌هایی مانند عدم تأیید مستقیم سکته قلبی از طریق بررسی هیستولوژیک قلب، عدم تعیین عملکرد قلبی، عدم تعیین دقیق سازوکار بروز آسیب‌های هیستولوژیک ناشی از سکته قلبی در کلیه یا عدم تعیین چگونگی تأثیرات مستقیم رنالاز بر بافت کلیه، بررسی مخلوطی از بافت کلیه به جای بخش‌های معین مستعد آسیب ایسکمیک و عدم اندازه‌گیری مقدار دقیق جذب کورکومین، در نهایت نتیجه‌گیری می‌شود که سکته قلبی با بروز آسیب بافتی در کلیه (براساس یافته‌های هیستولوژیک) و تغییر در عملکرد کلیه (براساس یافته‌های مربوط به کراتینین و BUN خون) و افزایش رنالاز خون همراه است. همچنین هر دوی تمرین هوازی و مصرف کورکومین بدون تأثیرات تعاملی یا اثر جانبی شایان ملاحظه، قادر به احیای مقدار کراتینین، BUN و رنالاز خون به سطوح گروه کنترل سالم هستند. اما به‌نظر می‌رسد فعلاً اندازه‌گیری رنالاز خون پس از بروز سکته، نمی‌تواند به‌عنوان شاخص واحد معتبر، اطلاعات دقیقی از روند تغییرات بافتی در هر دو بافت قلب و کلیه در پاسخ به تمرین هوازی یا مصرف کورکومین به‌دست دهد. افزون بر این به‌دلیل کمبود شواهد و محدودیت‌های پژوهش، همچنان به بررسی بیشتر در این زمینه نیاز است.

#### حامی / حامیان مالی

این مقاله و برگرفته از رساله دکتری خانم شیوا قدیرزاد می‌باشد و هیچ‌گونه حامی مالی ندارد.

#### مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت یکسان داشته‌اند.

تغییر در مقدار کراتینین در اثر استفاده از ایزوپرتنول، نتیجه‌گیری شده است که احتمالاً آسیب کلیوی در اثر تزریق ایزوپرتنول منشأ بیرونی (برای نمونه در اثر کاهش برون‌ده قلبی ناشی از سکته قلبی حاد) دارد (۱۶). همچنین در همان پژوهش استفاده از نانوپارٹیکل‌های حاوی کورکومین سبب ممانعت از آسیب هیستولوژی و عملکردی کلیه شدند که با یافته‌های پژوهش حاضر همخوانی دارد. افزون بر این بیان شده است که تأثیرات محافظتی کورکومین بر بهبود عملکرد کلیوی و جلوگیری از تخریب ساختار گلومرولی به‌واسطه تأثیرات ضد اکسایشی و به‌ویژه از طریق دستکاری آنزیم NOX4 و p67phox (که سبب کاهش بنیان اکسیژن و افزایش فعالیت آنزیم GPx می‌شود) و همچنین کاهش مقدار فیبرونکتین (پروتئین ماتریکس برون سلولی) و کلاژن IV و مهار سیتوکین‌های پروفیبروتیک مانند VEGF، TGF- $\beta$ ، CTGF و استئوپوننتین اتفاق می‌افتد (۱۶). همچنین تأثیرات محافظتی کورکومین در برابر آسیب کلیوی ناشی از تمرین تناوبی شدید و از جمله کاهش کراتینین و BUN خون هم تأیید شده است (۴۵). همچنین اثر کورکومین بر سیتوکین‌های التهابی موش‌های دچار آسیب ایسکمی-تزریق مجدد کلیوی مرتبط با ورزش هم تأیید شده است (۴۶) که همه این‌ها بیان می‌کنند که احتمالاً باید کورکومین به‌عنوان افزودنی مفید برای بیماران سکته قلبی (چه در حال بازتوانی از طریق ورزش و چه برای افراد دارای منع فعالیت بدنی) در نظر گرفته شود. البته در این زمینه قبلاً هم تأثیر کورکومین به‌عنوان یک انتخاب درمانی در برابر سکته قلبی تأیید شده است (۱۷).

در این پژوهش بین تأثیر تمرین هوازی و کورکومین بر متغیرها، تفاوتی مشاهده نشد، همچنین اثر تعاملی وجود نداشت. بنابراین در افرادی که پس از سکته قلبی با محدودیت تجویز فعالیت بدنی مواجه‌اند، شاید تجویز کورکومین بتواند تا حدودی تأثیرات مورد انتظار از تمرین بدنی بر ساختار و عملکرد کلیه را برآورده کند. با این حال، با توجه به آثار خیلی بیشتر مورد انتظار از تمرین بدنی نسبت به کورکومین بر سلامت کلی بدن از جمله بهبود سطح آمادگی هوازی، تعادل، ظرفیت شناختی و ...، به‌نظر می‌رسد همواره تجویز تمرین بدنی نسبت به کورکومین انتخاب بهتری باشد. اگرچه کورکومین نیز تأثیرات مفیدی بر التهاب، فشار اکسایشی

10. Gu R, Lu W, Xie J, Bai J, Xu B. Renalase deficiency in heart failure model of rats—a potential mechanism underlying circulating norepinephrine accumulation. *PloS one*. 2011;6(1):e14633.
11. Xing Y, Yang S-D, Wang M-M, Feng Y-S, Dong F, Zhang F. The beneficial role of exercise training for myocardial infarction treatment in elderly. *Frontiers in physiology*. 2020;11:270.
12. Wu F, Li Z, Cai M, Xi Y, Xu Z, Zhang Z, et al. Aerobic exercise alleviates oxidative stress-induced apoptosis in kidneys of myocardial infarction mice by inhibiting ALCAT1 and activating FNDC5/Irisin signaling pathway. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;158:171-80.
13. Safdar B, Guo X, Johnson C, D'Onofrio G, Dziura J, Sinusas AJ, et al. Elevated renalase levels in patients with acute coronary microvascular dysfunction—a possible biomarker for ischemia. *International journal of cardiology*. 2019;279:155-61.
14. Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Gala K, Sobol M, Paczek L. Exercise Differentially Regulates Renalase Expression in Skeletal Muscle and Kidney. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2013;231(4):321-9.
15. de Almeida Alvarenga L, de Oliveira Leal V, Borges NA, de Aguiar AS, Faxén-Irving G, Stenvinkel P, et al. Curcumin-A promising nutritional strategy for chronic kidney disease patients. *Journal of Functional Foods*. 2018;40:715-21.
16. Boarescu P-M, Boarescu I, Bulboacă AE, Bocsan IC, Pop RM, Gheban D, et al. Multi-Organ Protective Effects of Curcumin Nanoparticles on Drug-Induced Acute Myocardial Infarction in Rats with Type 1 Diabetes Mellitus. *Applied Sciences*. 2021;11(12):5497.
17. Boarescu P-M, Chirilă I, Bulboacă AE, Bocsan IC, Pop RM, Gheban D, et al. Effects of curcumin nanoparticles in isoproterenol-induced myocardial infarction. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019.
18. Xiao J, Sheng X, Zhang X, Guo M, Ji X. Curcumin protects against myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via SIRT1 activation in vivo and in vitro. *Drug design, development and therapy*. 2016;10:1267.
19. Moulin S, Arnaud C, Bouyon S, Pépin J-L, Godin-Ribuot D, Belaidi E. Curcumin prevents chronic intermittent hypoxia-induced myocardial injury. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2020;11:2040622320922104.
20. Fan Y, Chen H, Peng H, Huang F, Zhong J, Zhou J. Molecular Mechanisms of Curcumin Renoprotection in Experimental Acute Renal Injury. 2017;8(912).
21. Ali BH, Al-Salam S, Al Suleimani Y, Al Kalbani J, Al Bahlani S, Ashique M, et al. Curcumin

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تعارض منافی در مقاله حاضر وجود ندارد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله پژوهشگران مراتب قدردانی و تشکر خود را از مسئولان محترم آزمایشگاه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز و کسانی که در اجرای این پژوهش ما را یاری کردند، اعلام می‌دارند.

### منابع

1. Fathima SN. An Update on Myocardial Infarction. *Current Research and Trends in Medical Science and Technology*. 2021:1.
2. Lobo Filho HG, Ferreira NL, de Sousa RB, de Carvalho ER, Lobo PLD, Lobo Filho JGJRbdc-coodSBdCC. Experimental Model of Myocardial Infarction Induced by Isoproterenol in Rats. 2011;26(3):469-76.
3. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85-97.
4. Bansal N, Katz R, Robinson-Cohen C, Odden MC, Dalrymple L, Shlipak MG, et al. Absolute rates of heart failure, coronary heart disease, and stroke in chronic kidney disease: an analysis of 3 community-based cohort studies. *JAMA cardiology*. 2017;2(3):314-8.
5. Wu Y, Wang L, Wang X, Wang Y, Zhang Q, Liu W. Renalase contributes to protection against renal fibrosis via inhibiting oxidative stress in rats. *International urology and nephrology*. 2018;50(7):1347-54.
6. Li X, Xie Z, Lin M, Huang R, Liang Z, Huang W, et al. Renalase protects the cardiomyocytes of Sprague-Dawley rats against ischemia and reperfusion injury by reducing myocardial cell necrosis and apoptosis. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2015;40(3):215-22.
7. Li Y, Wu W, Liu W, Zhou M. Roles and mechanisms of renalase in cardiovascular disease: A promising therapeutic target. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;131:110712.
8. Desir GV, Wang L, Peixoto AJ. Human renalase: a review of its biology, function, and implications for hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2012;6(6):417-26.
9. He B, Hao J, Sheng W, Xiang Y, Zhang J, Zhu H, et al. Correlation between plasma renalase level and coronary artery disease. *Pakistan journal of medical sciences*. 2014;30(5):863.



- al. Effects of voluntary wheel running on the kidney at baseline and after ischaemia-reperfusion-induced acute kidney injury: a strain difference comparison. *The Journal of physiology*. 2013;591(5):1313-24.
33. Tokinoya K, Ono S, Aoki K, Yanazawa K, Shishikura Y, Sugasawa T, et al. Gene expression level of renalase in the skeletal muscles is increased with high-intensity exercise training in mice on a high-fat diet. *Physiology International*. 2021;108(2):274-84.
34. Rodrigues B, Lira FS, Consolim-Colombo FM, Rocha JA, Caperuto EC, De Angelis K, et al. Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction. *Mediators of inflammation*. 2014;2014.
35. Mokhtari-Zaer A, Marefati N, Atkin SL, Butler AE, Sahebkar A. The protective role of curcumin in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(1):214-22.
36. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;104(22):2649-52.
37. Ostrowski SR, Pedersen SH, Jensen JS, Mogelvang R, Johansson PI. Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. *Critical care*. 2013;17(1):1-12.
38. Zouhal H, Jacob C, Delamarche P, Gratas-Delamarche A. Catecholamines and the Effects of Exercise, Training and Gender. *Sports Medicine*. 2008;38(5):401-23.
39. Saied NM, Georgy GS, Hussien RM, Hassan WA. Neuromodulatory effect of curcumin on catecholamine systems and inflammatory cytokines in ovariectomized female rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2021;48(3):337-46.
40. Stuhr LE, Ask JA, Tyssebotn I. Inotropic and chronotropic effects of isoprenaline in rats exposed to 30 bar. *Aviation, space, and environmental medicine*. 1991;62(1):41-5.
41. Wang C, Pei Y-Y, Ma Y-H, Ma X-L, Liu Z-W, Zhu J-H, et al. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Chinese medical journal*. 2019;132(14):1660.
42. Pradet-Balade B, Boulmé F, Beug H, Müllner EW, Garcia-Sanz JA. Translation control: bridging the gap between genomics and proteomics? *Trends in biochemical sciences*. 2001;26(4):225-9.
43. Ali BH, Abdelrahman A, Al Suleimani Y, Manoj P, Ali H, Nemmar A, et al. Effect of concomitant treatment of curcumin and melatonin on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Biomedicine & Ameliorates Kidney Function and Oxidative Stress in Experimental Chronic Kidney Disease*. 2018;122(1):65-73.
22. Ueki M, Ueno M, Morishita J, Maekawa NJJob, bioengineering. Curcumin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal inflammation in mice. 2013;115(5):547-51.
23. Sun X, Li C, Lu J. Protective effect of ginsenoside Rd against isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2019;18(1):93-100.
24. Zhou Y, Li M, Song J, Shi Y, Qin X, Gao Z, et al. The cardioprotective effects of the new crystal form of puerarin in isoproterenol-induced myocardial ischemia rats based on metabolomics. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-18.
25. Tofighi A, Ebrahimi Kalan A, Jamali Qarakhanelou B. The effect of resveratrol supplementation and aerobic training on cardiac tissue alteration of rats with acute myocardial infarction. *Iranian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018;1(4):221-11.
26. Majidi A, Poozesh Jadidi R, Azali Alamdari K, Bashiri J, Nourazar MAR. Effects of Aerobic Training and Curcumin Supplementation on Cardiomyocyte Apoptosis and MiRNAs Expression in Rats Exposed to Arsenic. *Sport Physiology*. 2020;12(48):39-60.
27. Hosseinlou A, Pouzesh Jadidi R, Bashiri J, Nourazar MAR, Azali- Alamdari K. Effects of High Intensity Interval Training and Curcumin Supplementation on Hippocampal Total Antioxidant Capacity, GRP78 and Caspase 3 Level in Male Rats Exposed to Arsenic. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2020;16(32):15-29.
28. Demirbilek S, Karaman A, Baykarabulut A, Akin M, GÜRÜNLÜOĞLU K, Türkmen E, et al. Polyenylphosphatidylcholine pretreatment ameliorates ischemic acute renal injury in rats. *International journal of urology*. 2006;13(6):747-53.
29. Kaltsas E, Chalikias G, Tziakas D. The incidence and the prognostic impact of acute kidney injury in acute myocardial infarction patients: current preventive strategies. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2018;32(1):81-98.
30. Huang Z, Li Q, Yuan Y, Zhang C, Wu L, Liu X, et al. Renalase attenuates mitochondrial fission in cisplatin-induced acute kidney injury via modulating sirtuin-3. *Life sciences*. 2019;222:78-87.
31. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Lauri G, Marana I, et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Critical care medicine*. 2010;38(2):438-44.
32. Moningka NC, Cunningham J, Mark W, Sterling M, West CA, Verlander JW, Croker BP, et



46. Hai-tao Z, Jian-min C, Sheng-quang M, Jing Z, Hao L. Effects of Curcumin on the Protein and Gene Expression of Inflammatory Cytokines in Renal Tissue of Rat with Exercise-related Renal Ischemia-reperfusion Injury. *Natural Product Research and Development*. 2018;30(10):1687.
47. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *The Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 2003;9(1):161-8.
44. Du M, Huang K, Huang D, Yang L, Gao L, Wang X, et al. Renalase is a novel target gene of hypoxia-inducible factor-1 in protection against cardiac ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 2015;105(2):182-91.
45. Aili N, Qing L, Shuo Z, Yushuang C, Shulin Q. Protective Effect of Curcumin on Renal Injury In High-intensity Exercise Rats and Its Mechanisms. *Journal of Hunan Normal University (Medical Sciences)*. 2012:01.