



Effect of Aerobic Exercise on Renal Angiotensin-II and Angiotensin Type 1 Receptor Levels in Administered Rats with Nano Zinc Oxide

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Fatahi B.¹ MSc,

Habibian M.* PhD

How to cite this article

Fatahi B, Habibian M. Effect of Aerobic Exercise on Renal Angiotensin-II and Angiotensin Type 1 Receptor Levels in Administered Rats with Nano Zinc Oxide. Pathobiology Research. 2018;21(1): 29-34.

*Physical Education Department, Human Sciences Faculty, Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Qaemshahar, Iran

¹Physical Education Department, Human Sciences Faculty, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Correspondence

Address: Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Allameh Tabarsi Street, Qaemshahar, Iran. Postal Code: 475161964
Phone: +98 (11) 4224104
Fax: +98 (11) 4255117
habibian_m@yahoo.com

Article History

Received: July 7, 2017

Accepted: December 13, 2017

ePublished: April 10, 2018

ABSTRACT

Aims Zinc oxide nanoparticles are known as important metal oxide nanoparticles and are used in many medical and biological fields, but concerns are rising due to their potential effects on some organs. The aim of this study was to investigate the effect of aerobic exercise on renal angiotensin-II and angiotensin type 1 receptor levels in administered Rats with Nano Zinc Oxide.

Materials & Methods In this experimental research, 35 male Wistar rats were randomly divided into control, saline, nano zinc oxide, exercise and exercise plus nano zinc oxide groups. Zinc nitric oxide (1mg/kg) was injected intraperitoneally, 5 days a week into exercise and exercise plus nano zinc oxide groups. The exercise program consisted of progressive running on a treadmill (5 sessions per week for 4 weeks). Two days after the last application, the rats were euthanized. The kidney tissue is separated and angiotensin-II and angiotensin type 1 receptor were measured. Data were analyzed by SPSS 20 software using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test.

Findings After 4 weeks of chronic treatment with nano zinc oxide, the levels of angiotensin-II and angiotensin type 1 were significantly increased. Exercise significantly reduced renal angiotensin II and angiotensin type 1 levels. However, these variable levels in exercise plus nano zinc oxide group still were significantly higher than control group ($p < 0.05$).

Conclusion Aerobic exercise reduces renal angiotensin II and angiotensin type 1 levels in Administered Rats with nano zinc oxide.

Keywords Angiotensin II; Angiotensin Type 1; Exercise Training; Nanoparticles; Zinc Oxide

CITATION LINKS

[1] Toxicokinetics of zinc oxide nanoparticles ... [2] Optical properties of ZnO ... [3] Using nanoparticles to enable simultaneous ... [4] Role of oxidative damage in toxicity ... [5] Enhanced permeability and retention (EPR) effect ... [6] In vitro and in vivo biocompatibility studies ... [7] Zinc oxide nanoparticles ... [8] Nanomaterials and nanoparticles ... [9] Role of quercetin and arginine in ameliorating nano ... [10] The renin-angiotensin-aldosterone system and ... [11] Physiology of local renin-angiotensin ... [12] Renal responses to AT1 receptor ... [13] Intrarenal angiotensin II and ... [14] Angiotensin II receptors and ... [15] Activation of a local tissue angiotensin system in ... [16] Functional expression of the renin-angiotensin ... [17] Effects of aerobic exercise training on cardiac ... [18] Central angiotensin AT1-receptor blockade affects thermoregulation ... [19] Influence of aerobic training on the reduced vasoconstriction ... [20] Long-term exercise attenuates blood ... [21] Effects of adaptive exercise on apoptosis in cells ... [22] The renin-angiotensin system is modulated by ... [23] Toxicity of 100 nm zinc oxide nanoparticles: A report of 90-day repeated ... [24] The effect of chronic administration of conventional and ... [25] Independent and combined effect of aerobic ... [26] Zinc oxide nanoparticles induce renal ... [27] Effects of zinc oxide nanoparticles on renal ... [28] Toxicity of ZnO nanoparticles in healthy ... [29] Mechanism of oxidative stress involved in the toxicity of ... [30] Induction of oxidative stress, DNA damage and apoptosis in mouse ... [31] Zn²⁺ inhibits alpha-ketoglutarate-stimulated ... [32] Angiotensin-induced defects in ... [33] Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on ... [34] Effect of eight-week swimming on angiotensin II ... [35] Regulation of T-cell function by endogenously produced ... [36] Protective effect of aerobic exercise against some of proinflammatory cytokines-induced chronic nitric oxide synthase inhibition ... [37] Downregulation of the vascular ... [38] Exercise training and renal denervation attenuate the ... [39] Abstract P115: Effects of exercise training on renal damage and renin-angiotensin ... [40] Causal link between oxidative stress, inflammation, and ...

اثر تمرین هوازی بر سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین در موش‌های صحرایی تیمار شده با نانو اکسید روی

بهار فتاحی MSc

گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

معصومه حبیبیان PhD*

گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، واحد قائم‌شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم‌شهر، ایران

چکیده

اهداف: نانو ذرات اکسید روی به عنوان یک نانو ذرات اکسید فلزی مهم شناخته شده‌اند و در بسیاری از زمینه‌های پزشکی و زیست‌شناختی استفاده می‌شوند، اما نگرانی‌ها به علت اثرات بالقوه‌شان بر برخی از اندام‌ها رو به افزایش است. پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی بر سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین در موش‌های صحرایی تیمار شده با نانو اکسید روی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی وبستار نر، به طور تصادفی به گروه‌های کنترل، سالین، نانو اکسید روی، تمرین و تمرین به علاوه نانو اکسید روی تقسیم شدند. نانو اکسید روی (یک میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی، ۵ روز در هفته به گروه‌های نانو اکسید روی و تمرین به علاوه نانو اکسید روی تزریق شد. برنامه تمرین ورزشی شامل دویدن فزاینده روی نوارگردان (۵ جلسه در هفته و به مدت ۴ هفته) بود. دو روز پس از آخرین مداخله‌ها رت‌ها معدوم شدند. بافت کلیه جدا و سطوح آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین اندازه‌گیری شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 20، از طریق آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و تعقیبی توکی تحلیل شدند.

یافته‌ها: پس از ۴ هفته تیمار مزمن با نانو اکسید روی، سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین افزایش معنی‌داری داشت. فعالیت ورزشی به طور معنی‌داری سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین را کاهش داد، اما سطوح این متغیرها در گروه تمرین به علاوه نانو اکسید روی به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل باقی ماند ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی، باعث کاهش سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین در موش‌های صحرایی تیمار شده با نانو اکسید روی می‌شود.

کلیدواژه‌ها: آنژیوتانسین II، گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین، تمرین ورزشی، نانو ذرات، اکسید روی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۴/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۹/۱۲

*نویسنده مسئول: habibian_m@yahoo.com

مقدمه

به دنبال توسعه سریع نانو تکنولوژی در تولیدات مرتبط به انسان، نگرانی در مورد تأثیر بالقوه سمیت این نانومواد در سلامت انسان رو به افزایش است [1]. نانو ذرات اکسید روی، به طور گسترده در بسیاری از حوزه‌های صنعتی مانند آلیاژها، سرامیک، رنگ، لاستیک و همچنین زمینه‌های زیست‌شناختی از جمله پزشکی، محصولات مراقبت شخصی، کرم‌های ضد آفتاب و مواد افزودنی استفاده می‌شود [2, 3]. ذرات کوچک در اندازه نانو، مساحت سطحی بزرگی را در واحد جرم ایجاد می‌نمایند که آنها را در سلول فعال تر می‌سازد. همچنین افزایش مساحت سطح نانو ذرات، توانایی آنها را در تولید گونه‌های اکسیژن فعال تا حد زیادی افزایش می‌دهد [4]. علاوه بر این، نانو ذرات آب دوست از اندازه ۱۰۰ نانومتر یا کمتر، تمایل دارند تا به مدت طولانی در گردش خون باقی بمانند و به احتمال زیاد ممکن است از کلیرانس آنها توسط ماکروفاژها یا از طریق کلیرانس سریع

سرمی توسط سیستم رتیکولاندوتلیال اجتناب شود [5]. در مطالعات قبلی، آسیب بافت‌های مهم قلب، ریه، کبد و کلیه متعاقب قرار گرفتن در معرض نانو ذرات اکسید روی از طریق مسیر گوارشی گزارش شده است [6]. علاوه بر آن، اثرات نفروتوکسی همراه با آسیب غشای سلولی و میتوکندریایی در بافت کلیه رت‌های تیمار شده با نانو ذرات اکسید روی نیز مشاهده شده است [7]. برخی از نانو ذرات از جمله اکسید روی می‌توانند سطوح سلولی یا درون اندام‌های زیر سلولی را تخریب نموده و منجر به القای آبشارهای پیام‌رسانی اکسایشی و در نهایت استرس اکسایشی شوند [8]. علاوه بر این، نانو ذرات اکسید روی در غلظت‌های بالا به طور قابل توجهی سطح گلوتاتیون تام کلیوی را در مقایسه با مقادیر آن در شرایط طبیعی کاهش می‌دهند که تاییدی دیگر بر آسیب عملکردی به بافت کلیه است [9].

سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون، فعالیت وازوموتوری کلیوی، حفظ مطلوب نمک، هموستاز آب و کنترل رشد بافت در کلیه را تنظیم می‌کند و عواقب آسیب‌شناختی حاصل از بیش‌فعالی این آبشار، در پاتوفیزیولوژی بیماری کلیوی مداخله دارد. علاوه بر این، فعالیت‌های پیش‌التهابی و مستقیم آنژیوتانسین II ممکن است منجر به آسیب کلیوی شود [10]. آنژیوتانسین II که به صورت موضعی در کلیه نیز تولید می‌شود، اثر متقابل تنظیمی مهمی در همودینامیک و اعمال کلیوی به عنوان یک عامل پاراکرین دارد [11]. همچنین فعال‌سازی نامناسب آنژیوتانسین II داخل کلیوی، با کاهش عملکرد کلیوی و تغییرات ساختاری آن همراه است و می‌تواند منجر به توسعه پرفشاری خونی و آسیب کلیوی شود [13]. اعمال زیست‌شناختی آنژیوتانسین II، توسط گیرنده‌های سطح سلولی که متعلق به خانواده بزرگی از گیرنده‌های عرض‌غشایی جفت‌شده با G پروتئین است، میانجی‌گری می‌شود. گیرنده‌های آنژیوتانسین II بر اساس تمایل به آنتاگونیست‌های غیرپپتیدی مختلف، به دو دسته گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین I و ۲ تقسیم‌بندی می‌شوند و هر کدام از این گیرنده‌ها به واسطه مسیرهای پیام‌رسانی درون‌سلولی ویژه، دارای عملکرد متفاوتی هستند [14]. آنژیوتانسین II کلیوی تولید شده، به طور مستقیم می‌تواند منجر به آسیب پدوسیت‌ها از طریق فعال‌سازی گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین، مستقیماً از تغییرات همودینامیک شود [15, 16].

عدم فعالیت جسمانی و کم‌تحركی، عواملی که در افزایش غلظت آنژیوتانسین II و حساسیت به آن به نحوی موثر هستند را تحریک می‌نماید. کم‌تحركی جسمانی از طریق افزایش سطوح سرمی سدیم، افزایش گیرنده‌های نوع ۱ آنژیوتانسین و نیز افزایش بیان ژنی رنین و تحریک سیستم رنین- آنژیوتانسین منجر به افزایش سطح آنژیوتانسین II می‌شود [17, 18]. نتایج تحقیقات قبلی، حاکی از نقش فعالیت ورزشی در کاهش انقباض عروقی ناشی از آنژیوتانسین II در شرایط القای اختلال عملکرد عروقی [19]، کاهش معنی‌دار بیان گیرنده‌های نوع ۱ آنژیوتانسین II و عدم تغییر در بیان گیرنده‌های نوع ۲ آنژیوتانسین II در موش‌های دارای پرفشاری خون ذاتی حساس به نمک بوده است [20]. از سوی دیگر، تمرینات منظم از طریق تعدیل بیان گیرنده‌های نوع ۱ و ۲ آنژیوتانسین کلیوی، مانع آپوپتوز در سلول‌های توبولی کلیه می‌شوند [21]. زامو و همکاران نیز نشان داده‌اند که سطوح سرمی آنژیوتانسین II در رت‌های جوان (۴ هفته‌ای) و میانسال (۱۲ هفته‌ای) دارای پرفشاری خون ذاتی، پس از ۸ هفته تمرین شنا (۵ بار در هفته و به مدت ۶۰ دقیقه در روز با افزایش تدریجی بار کار تا رسیدن وزن اضافه شده تا حدود ۵٪ وزن بدن) کاهش یافته است [22].

۳۴-۴۴ دقیقه و شدت ۱۸-۱۶متر در دقیقه (۶۵-۶۰٪ اکسیژن مصرفی) در هفته چهارم رسید. همچنین ۵ دقیقه زمان، قبل و بعد از تمرین برای گرم و سردکردن حیوانات اختصاص داشت. تحقیق حاضر با رعایت قوانین بین‌المللی کار روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شد.

بافت‌برداری و هموژنیزه: ۷۲ ساعت بعد از آخرین مداخله حیوانات با استفاده از تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش و سپس فدا شدند. پس از شکافتن حفره شکمی، بافت کلیه به‌دقت جدا و تا زمان بررسی‌های آزمایشگاهی در دمای ۷۰°C- نگهداری شد [25]. بافت منجمد شده پس از پودرشدن در بافر پوتناز (PBS) با pH برابر با ۷/۴ هموژنیزه شد. سطوح آنژیوتانسین II با استفاده از کیت اندازه‌گیری آنژیوتانسین الایزا (فست‌بیوفارم؛ ایالات متحده) با حساسیت ۵/۱۴ نانوگرم بر لیتر و همچنین گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین با استفاده از کیت اندازه‌گیری گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین الایزا (فست‌بیوفارم؛ ایالات متحده) با حساسیت ۶/۳۲ نانوگرم بر لیتر و با روش الایزا تعیین شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 20، از طریق آزمون شاپیرو-ویلک برای بررسی توزیع نرمال داده‌ها، آزمون لوین برای بررسی تجانس داده‌ها، آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه برای مقایسه میانگین‌های ۵ گروه و آزمون تعقیبی توکی برای روشن‌نمودن محل اختلاف صورت گرفت.

یافته‌ها

تفاوت معنی‌داری بین میانگین‌های آنژیوتانسین II ($F=21/149$; $p=0/0001$) و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین ($F=22/265$; $p=0/0001$) ۵ گروه کنترل، سالیین، نانوآکسید روی، تمرین و تمرین به‌علاوه نانوآکسید روی در پس‌آزمون وجود داشت (جدول ۱).

جدول ۱) میانگین آماری فعالیت سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین در ۳۵ سر موش صحرایی در ۵ گروه و هر گروه ۷ سر (بر حسب پیکوگرم بر میلی‌گرم بافت)

گروه‌ها	سطح کلیوی آنژیوتانسین II	گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین
کنترل	۲۲۲/۵۷±۳۱/۸۶	۲۵۳/۸۶±۴۵/۵۳
سالیین	۲۳۷/۵۷±۳۲/۶۶	۲۵۸/۵۷±۵۴/۵۶
تمرین	۱۹۲/۰۰±۳۶/۲۸	۲۱۶/۷۱±۲۰/۲۶
نانوآکسید روی	۴۲۱/۲۸±۶۰/۷۸	۴۲۸/۴۳±۴۳/۶۶
تمرین به‌علاوه نانوآکسید روی	۳۱۴/۰۰±۴۸/۲۷	۳۵۴/۸۶±۴۴/۲۴

پس از ۴ هفته تمرین هوازی، سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین در مقایسه با گروه‌های کنترل (به‌ترتیب ۱۳/۷۳٪؛ $p=0/881$ و ۱۴/۶۳٪؛ $p=0/681$) و سالیین (۱۹/۱۸٪؛ $p=0/996$ و ۱۶/۱۹٪؛ $p=0/551$) کاهش معنی‌داری نداشت. این در حالی بود که افزایش معنی‌دار سطوح کلیوی آنژیوتانسین II (نمودار ۱) و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین (نمودار ۲)، متعاقب تیمار یک‌ماهه با نانوآکسید روی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (به‌ترتیب ۸۹/۱۵٪؛ $p=0/0001$ و ۶۸/۷۷٪؛ $p=0/0001$).

۴ هفته تمرین هوازی، سطوح افزایش‌یافته آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین کلیوی را در موش‌های تیمار شده با نانوآکسید روی (به‌ترتیب ۲۵/۴۱٪؛ $p=0/002$ و ۱۷/۱۷٪؛ $p=0/041$) کاهش داد، اما علی‌رغم این کاهش، سطوح آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین کلیوی در گروه تمرین به‌علاوه نانوآکسید

اگر چه امروزه به‌طور گسترده‌ای از نانوذرات اکسید روی در صنایع مختلف استفاده می‌شود، ولی خطرات بالقوه آن در پستانداران و انسان تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است [7]. با این وجود مطالعات محدودی در خصوص قرارگرفتن کوتاه‌مدت در معرض این نوع ذرات انجام شده است [23]. لذا با توجه به اثرات سمی نانوآکسید روی بر اندام‌های بدن از یک سو و نقش حمایتی کلیوی فعالیت ورزشی از سوی دیگر، تحقیق حاضر با هدف بررسی تاثیر تمرین هوازی بر سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین در موش‌های صحرایی تیمار شده با نانوآکسید روی انجام شد.

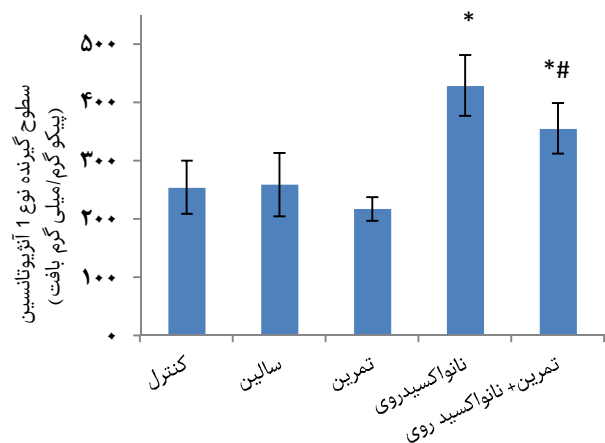
مواد و روش‌ها

این تحقیق تجربی با استفاده از طرح پس‌آزمون همراه با گروه کنترل روی موش‌های صحرایی نر بالغ ۸-۶ هفته‌ای ویستار با میانگین وزن اولیه ۱۷۰-۱۵۰ گرم انجام شد. ۳۵ موش صحرایی پس از خریداری از انستیتو پاستور تهران به مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری انتقال داده شدند. حیوانات پس از سازگاری ۲ هفته‌ای با محیط جدید و آشنایی با دستورالعمل تمرین، به‌صورت تصادفی به ۵ گروه کنترل، سالیین، نانوآکسید روی، تمرین و تمرین به‌علاوه نانوآکسید روی تقسیم شدند (۷ سر موش در هر گروه). پس از انتقال حیوانات به آزمایشگاه، در قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات شفاف به ابعاد ۱۵×۲۶×۴۲ سانتی‌متر، میانگین دمای ۲۰±۲۲°C، میانگین رطوبت ۵۵±۵٪ و چرخه روشنایی به‌تاریکی ۱۲:۱۲ با تهویه مناسب نگهداری شدند. همچنین حیوانات طی پژوهش از غذای پلت (به‌پرور کرج؛ ایران)، روزانه به‌میزان ۱۰ گرم به‌ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن (با توجه به وزن‌کشی هفتگی) تغذیه شدند و به‌صورت آزاد از طریق بطری‌هایی به آب مصرفی دسترسی داشتند.

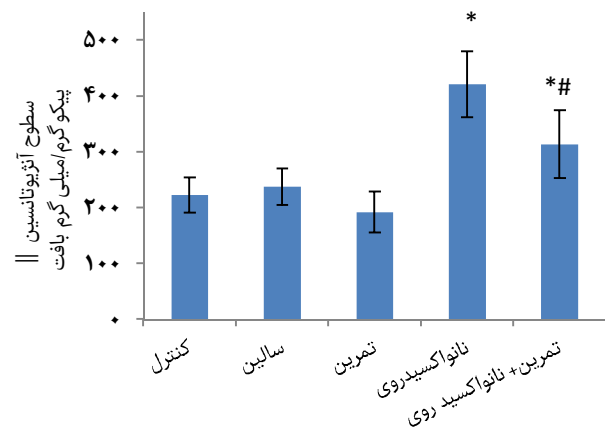
نحوه تهیه و تزریق نانوآکسید روی: پودر نانوآکسید روی، در اندازه ۵۰ نانومتر با درجه خلوص ۹۹٪ (مرک؛ آلمان) خریداری شد و قبل از شروع تحقیق به‌مدت ۲-۱/۵ ساعت توسط دستگاه هیتر مگنتیک استیرر بدون گرمادادن با سالیین کاملاً مخلوط شد و به‌حالت سوسپانسیون درآمد و قبل از تزریق ترکیب توسط دستگاه اولتراسونیک با فرکانس قدرت امواج ۲۴ کیلوهرتز و توان ۴۰۰ وات به‌مدت ۸ دقیقه پراکنده شد. با توجه به نتایج پژوهش عیسی‌پره و همکاران [24]، نانوآکسید روی و همچنین سالیین ۰/۹٪ با دوز ۱ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۵ روز در هفته، به‌مدت ۴ هفته و به‌صورت داخل صفاقی به موش‌های گروه‌های نانوآکسید روی با تمرین یا بدون تمرین تزریق شد. در ضمن فعالیت ورزشی حداقل ۳۰ دقیقه پس از دریافت نانوآکسید روی یا سالیین انجام شد. برای جلوگیری از تاثیر آهنگ شبانه‌روزی سعی شد تا تزریقات، همگن و حدود ساعت ۱۰ صبح صورت گیرد. گروه کنترل تحت هیچ تیماری نبودند و به گروه سالیین نیز به‌مدت ۴ هفته، سالیین به‌صورت یک میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۵ روز در هفته تزریق شد.

برنامه تمرینی: یک هفته قبل از اجرای برنامه تمرین اصلی و به‌منظور آشنایی با محیط پژوهش و نوارگردان، موش‌ها به‌مدت ۴ روز، هر روز به‌مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه با سرعت ۶ تا ۸ متر بر دقیقه و شیب صفر درصد، روی نوارگردان فعالیت کردند. برنامه تمرینی اصلی شامل ۲۹-۲۵ دقیقه دویدن روی نوارگردان بدون شیب و با سرعت ۱۵ متر در دقیقه برای هفته اول بود که با رعایت اصل اضافه‌بار به‌صورت پیش‌رونده در هفته‌های بعدی به‌مدت تمرین

روی به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود ($p=0.012$; $41/08\%$) و ($p=0.001$; $39/78\%$).



نمودار ۱) مقایسه میانگین سطوح کلیوی آنژیوتانسین II ۳۵ سر موش صحرایی در ۵ گروه (هر گروه، ۷ سر)
* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه‌های سالین، کنترل و تمرین، # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه نانوآکسید روی



نمودار ۲) مقایسه میانگین سطوح کلیوی گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین ۳۵ سر موش صحرایی در ۵ گروه (هر گروه، ۷ سر)
* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل، سالین و تمرین، # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه نانوآکسید روی

بحث

هدف پژوهش حاضر، بررسی تاثیر تمرین هوازی بر سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین در موش‌های صحرایی تیمار شده با نانوآکسید روی انجام شد. نتایج نشان داد که پس از ۴ هفته تیمار با نانوآکسید روی، سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین افزایش معنی‌داری یافت. این نتایج ممکن است بیانگر اثرات نامطلوب و سمی ترکیب نانوآکسید روی بر بافت کلیه باشد. کلیه‌ها به دلیل توانایی بالا در ذخیره خون و تغلیظ سموم، به‌طور خاصی به سوپسترای شیمیایی خارجی حساس هستند. در این راستا مشاهده شده است که نانوآکسید روی در غلظت‌های بالا به‌طور قابل توجهی، سطح گلوکوتایون تام کلیوی را در مقایسه با مقادیر آن در شرایط کنترل کاهش می‌دهند که بیانگر نقش آنها در القای آسیب بافت کلیوی بوده

است [9]. همچنین تجمع گونه‌های اکسیژن واکنشی درون سلولی، کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، افزایش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و آپوپتوز پدوسیت‌ها همراه با کاهش در وزن کلیوی و بدن، متعاقب تیمار با دوزهای مختلف نانوآکسید روی (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر هر میلی‌لیتر) توسط شیائو و همکاران [26] گزارش شده است. بیان و همکاران [7] نیز نشان داده‌اند که ۱۴ روز تیمار با نانوآکسید روی (۱۰۰، ۳۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، منجر به اختلال در سوخت‌وساز انرژی و آسیب میتوکندریایی غشای سلول در بافت کلیه موش‌های صحرایی شده است که ممکن است به نفروتوکسیستی ناشی از نانوآکسید روی کمک کند. نوری و همکاران [27] نیز نشان داده‌اند که تزریق حاد نانوآکسید روی (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، منجر به تغییرات بافتی در کلیه از جمله تجمع سلول‌های التهابی در مویرگ‌های گلومرولی، تخریب توپول‌های پروگزیمال و دیستال در موش‌های کوچک نرژاد بالغ شده است. علاوه بر این قطعه‌قطعه شدن گلومرول، نکروز سلول‌های اپیتلیال در توپول‌ها و تورم در سلول‌های اپیتلیال توپول‌های پروگزیمال، در تمامی بافت کلیه موش‌های ویستار ماده پس از گاوژ ۵ روزه با نانوآکسید روی توسط محققان دیگر مشاهده شده است که بیانگر اثرات سمی نانوآکسید روی بر بافت کلیه بوده است [28].

در مطالعات متعدد، سمیت نانوآکسید روی به قابلیت آنها در تولید داخل سلولی گونه‌های اکسیژن واکنشی نسبت داده شده است و بدین معنی است که استرس اکسایشی، همانند تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی به‌واسطه این ذرات رخ داده است [29]. فعال‌سازی آنزیم نیکوتین‌آمید آدنین‌دی‌نوکلوئید فسفات اکسیداز (NADPH)، از مکانیزم‌های دیگر تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی است که منجر به تولید یون سوپراکسید در غشای سلول‌های فاگوسیت می‌شود. یون سوپراکسید می‌تواند با مولکول‌های زیستی مانند DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها واکنش دهد و منجر به آسیب اکسایشی و آپوپتوز شود [30]. همچنین نانوآکسید روی به‌واسطه آنزیم‌های سیتوکروم P450 [31] و تولید عامل هسته‌ای کاپابی (NF-κB) [29] می‌توانند منجر به تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی و افزایش استرس اکسایشی شوند.

نقش آنژیوتانسین II در القای استرس اکسایشی کلیوی به‌خوبی تایید شده است، به‌طوری که تزریق زیرجلدی آنژیوتانسین II به رت‌های کبیوتی ویستار با افزایش بیان P22phox جزئی از فاکتور NADPH اکسیداز و کاهش بیان سوپراکسید دیسمتاز خارج سلولی در کورتکس کلیوی همراه بوده است [32]. این اثرات آنژیوتانسین II، از طریق گیرنده‌های گیرنده آنژیوتانسین نوع ۱ میانجی‌گری می‌شود [33] که به‌طور گسترده‌ای در مناطق مختلف و انواع سلول‌های کلیه توزیع شده‌اند. اگر چه در تحقیق حاضر، سطوح شاخص‌های استرس اکسایشی و آنزیم‌های اکسیدانی اندازه‌گیری نشد، ولی افزایش آنژیوتانسین II و گیرنده آنژیوتانسین نوع ۱ در تحقیق حاضر، نشانگر القای استرس اکسایشی و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی [19] و افزایش فعالیت محور التهابی آنژیوتانسین II-گیرنده نوع ۱ در بافت کلیه رت‌های تیمار شده با نانوآکسید روی بود که با فعالیت ورزشی یک‌ماهه معکوس شد. در راستای نتایج تحقیق حاضر، قدسی و همکاران [34] نشان داده‌اند که سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین در موش‌های نر مسن، پس از ۸ هفته تمرین شنا کاهش یافته است.

براساس شواهد، سلول‌های T به‌واسطه دارا بودن یک سیستم رنین- آنژیوتانسین داخلی قادر به تولید آنژیوتانسین II هستند،

نتیجه‌گیری

تمرین هوازی، باعث کاهش سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین در موش‌های صحرایی تیمار شده با نانواکسید روی می‌شود.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از کلیه همکارانی که ما را در اجرای پژوهش حاضر یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تأییدیه اخلاقی: تحقیق حاضر با رعایت قوانین بین‌المللی کار روی حیوانات آزمایشگاهی، در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری انجام شد.

تعارض منافع: تعارض منافی وجود ندارد.

سهم نویسندگان: بهار فتحی (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/روش‌شناسی/پژوهشگر اصلی (۵۰٪)؛ معصومه حبیبیان (نویسنده دوم)، پژوهشگر کمکی/تحلیلگر آماری/نگارنده بحث (۵۰٪).

منابع مالی: این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی و بدون بهره‌گیری از هر منبع مالی سازمانی است.

منابع

- 1- Chung HE, Yu J, Beak M, Lee JA, Kim MS, Kim SH, et al. Toxicokinetics of zinc oxide nanoparticles in rats. *J Phys Conf Ser.* 2013;429:012037.
- 2- Djurisić AB, Leung YH. Optical properties of ZnO nanostructures. *Small.* 2006;2(8-9):944-61.
- 3- Chen W, Zhang J. Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment. *J Nanosci Nanotechnol.* 2006;6(4):1159-66.
- 4- Møller P, Jacobsen NR, Folkmann JK, Danielsen PH, Mikkelsen L, Hemmingsen JG, et al. Role of oxidative damage in toxicity of particulates. *Free Radic Res.* 2010;44(1):1-46.
- 5- Greish K. Enhanced permeability and retention (EPR) effect for anticancer nanomedicine drug targeting. *Methods Mol Biol.* 2010;624:25-37.
- 6- Zheng Y, Li R, Wang Y. In vitro and in vivo biocompatibility studies of ZnO nanoparticles. *Int J Mod Phys B.* 2009;23(06n07):1566-71.
- 7- Yan G, Huang Y, Bu Q, Lv L, Deng P, Zhou J, et al. Zinc oxide nanoparticles cause nephrotoxicity and kidney metabolism alterations in rats. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2012;47(4):577-88.
- 8- Buzea C, Pacheco II, Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases.* 2007;2(4):MR17-71.
- 9- Faddah LM, Abdel Baky NA, Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Fatani AJ, Atteya M. Role of quercetin and arginine in ameliorating nano zinc oxide-induced nephrotoxicity in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:1060.
- 10- Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: Effects on kidney disease. *Am J Med.* 2004;116(4):263-72.
- 11- Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747-803.

بنابراین ماکروفاژها و سلول‌های T فیلتر شده به بافت کلیه همانند خود سلول‌های اصلی بافت کلیه، می‌توانند منجر به افزایش سطوح آنژیوتانسین II کلیوی شوند^[35].

در تحقیقات قبلی، کاهش برخی از فاکتورهای التهابی در بافت کلیوی رت‌های دچار نقص نیتریک‌اکسید سنتاز^[36] و رت‌های مس^[25] متعاقب فعالیت ورزشی هوازی مشاهده شده است. در تحقیق حاضر، فعالیت ورزشی ممکن است از طریق مکانیزم احتمالی کاهش فیلتراسیون سلول‌های التهابی T و ماکروفاژها منجر به کاهش سطوح آنژیوتانسین II در بافت کلیه رت‌های مواجه شده با نانواکسید روی شود. همچنین سیلو و همکاران^[37] گزارش نموده‌اند که سطوح آنژیوتانسین II در شریان کلیوی رت‌های سالم کیوتو و دارای پرفشاری خون ذاتی، پس از ۳ ماه تمرین ورزشی با شدت کم کاهش یافته است. به علاوه کاهش معنی‌داری در بیان گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین کلیوی در موش‌های دارای پرفشاری خون ذاتی حساس به نمک پس از ۱۰ هفته تمرین شنا^[19]، کاهش بیان کلیوی گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین پس از ۳ هفته فعالیت ورزشی در خرگوش‌های دارای نارسایی قلبی^[38] و کاهش بیان گیرنده گیرنده آنژیوتانسین نوع ۱ و آنژیوتانسینوژن در بخش مدولایی کلیه‌ها در رت‌های حساس به نمک دارای رژیم غذایی با نمک زیاد، پس از ۶ هفته فعالیت ورزشی^[39] توسط محققان دیگر گزارش شده است. علاوه بر این فدح و همکاران^[9] نشان داده‌اند که ۳ هفته مصرف خوراکی آرژنین صرف یا ترکیب آن با کوآرستین (با خواص آنتی‌اکسیدانی بالا) منجر به کاهش در شاخص‌های التهابی، آتروفی، قطعه‌قطعه شدن بافت کلیه، غیرطبیعی شدن و نکروز توبول کلیوی و همچنین افزایش سطوح آنزیم آنتی‌اکسیدانی گلوکاتایون در بافت کلیوی نفروتوکسیستی شده با نانوذرات روی شده است.

با جمع‌بندی تحقیقات مورد بحث و همچنین نتیجه تحقیق حاضر، به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی می‌تواند با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسایشی^[19]، منجر به اثرات مطلوبی در مقابل آسیب اکسایشی ناشی از نانواکسید روی شود و در نتیجه آنژیوتانسین II، انقباض عروقی ناشی از آن را کاهش دهد. همچنین فعالیت ورزشی با کاهش آنژیوتانسین II می‌تواند منجر به کاهش تحریک گیرنده آنژیوتانسین نوع ۱ شود^[40]. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که ۴ هفته تیمار با نانواکسید روی منجر به افزایش سطوح کلیوی آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آن در بافت کلیه موش‌های سالم شد و این تأثیرات تا حدی با فعالیت ورزشی معکوس شد. بنابراین ممکن است فعالیت ورزشی، نقش محافظتی خود را مقابل آسیب کلیوی مزمن ناشی از نانواکسید روی، از طریق تنظیم منفی سطوح آنژیوتانسین II و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین اعمال نماید.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر، عدم اندازه‌گیری سطوح شاخص‌های استرس اکسایشی، التهابی و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بود که می‌تواند بر محور التهابی آنژیوتانسین II- گیرنده نوع ۱ در بافت کلیه اثرگذار باشند. لذا به منظور دستیابی دقیق‌تر به مکانیزم‌های سلولی تأثیر حمایتی فعالیت ورزشی در مقابل آسیب کلیوی ناشی از نانواکسید روی، انجام مطالعات بیشتر همراه با بررسی این عوامل در تحقیقات آتی پیشنهاد می‌شود.

- Gorgan Univ Med Sci. 2017;19(2):11-6. [Persian]
- 26- Xiao L, Liu C, Chen X, Yang Z. Zinc oxide nanoparticles induce renal toxicity through reactive oxygen species. *Food Chem Toxicol*. 2016;90:76-83.
- 27- Noori A, Karimi F, Fatahian S, Yazdani F. Effects of zinc oxide nanoparticles on renal function in mice. *Int J Biosci*. 2014;5(9):140-6.
- 28- Esmaeillou M, Moharamnejad M, Hsankhani R, Tehrani AA, Maadi H. Toxicity of ZnO nanoparticles in healthy adult mice. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013;35(1):67-71.
- 29- Saliyani M, Jalal R, Goharshadi EK. Mechanism of oxidative stress involved in the toxicity of ZnO nanoparticles against eukaryotic cells. *Nanomed J*. 2016;3(1):1-14.
- 30- Sharma V, Singh P, Pandey AK, Dhawan A. Induction of oxidative stress, DNA damage and apoptosis in mouse liver after sub-acute oral exposure to zinc oxide nanoparticles. *Mutat Res*. 2012;745(1-2):84-91.
- 31- Brown AM, Kristal BS, Effron MS, Shestopalov AI, Ullucci PA, Sheu KF, et al. Zn²⁺ inhibits alpha-ketoglutarate-stimulated mitochondrial respiration and the isolated alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex. *J Biol Chem*. 2000;275(18):13441-7.
- 32- Welch WJ, Blau J, Xie H, Chabrashvili T, Wilcox CS. Angiotensin-induced defects in renal oxygenation: Role of oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(1):H22-8.
- 33- Chabrashvili T, Kitiyakara C, Blau J, Karber A, Aslam S, Welch WJ, et al. Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase, and SOD expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(1):R117-24.
- 34- Ghodsi SZ, Jafari M, Feizi GR, Farokhi F, Hashemvarzi SA, Jafari B. Effect of eight-week swimming on angiotensin II and its receptor in renal tissue of elderly rats. *Int J Sport Stud*. 2016;6(1):58-61.
- 35- Hoch NE, Guzik TJ, Chen W, Deans T, Maalouf SA, Gratze P, et al. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(2):R208-16.
- 36- Habibian M, Peeri M, Azarbayjani M, Hedayati M. Protective effect of aerobic exercise against some of proinflammatory cytokines-induced chronic nitric oxide synthase inhibition in renal tissue rats. *J Babol Univ Med Sci*. 2013;15(1):30-7. [Persian]
- 37- Silva SD Jr, Zampieri TT, Ruggeri A, Ceroni A, Aragão DS, Fernandes FB, et al. Downregulation of the vascular renin-angiotensin system by aerobic training -focus on the balance between vasoconstrictor and vasodilator axes-. *Circ J*. 2015;79(6):1372-80.
- 38- Clayton SC, Curry PL, Li Y, Zucker IH. Exercise training and renal denervation attenuate the expression of angiotensin II Type 1 and 2 receptors in rabbits with chronic heart failure. *FASEB J*. 2008;22(2 Supplement).
- 39- Sakuyama A, Ito O, Ogawa Y, Komatsu M, Hu G, Miura T, et al. Abstract P115: Effects of exercise training on renal damage and renin-angiotensin system in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 2015;66(Suppl 1):AP115.
- 40- Vaziri ND. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2(1):1-10.
- 12- Navar LG, Harrison-Bernard LM, Imig JD, Cervenka L, Mitchell KD. Renal responses to AT1 receptor blockade. *Am J Hypertens*. 2000;13(1 Pt 2):45S-54.
- 13- Navar LG, Kobori H, Prieto-Carrasquero M. Intrarenal angiotensin II and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(2):135-43.
- 14- Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 1993;45(2):205-51.
- 15- Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K, Blonski M, Pippin J, Mundel P, et al. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int*. 2004;65(1):30-9.
- 16- Liebau MC, Lang D, Böhm J, Endlich N, Bek MJ, Witherden I, Mathieson PW, et al. Functional expression of the renin-angiotensin system in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):F710-9.
- 17- Barretti DL, Magalhães Fde C, Fernandes T, do Carmo EC, Rosa KT, Irigoyen MC, et al. Effects of aerobic exercise training on cardiac renin-angiotensin system in an obese Zucker rat strain. *PLoS One*. 2012;7(10):e46114.
- 18- Leite LH, Lacerda AC, Marubayashi U, Coimbra CC. Central angiotensin AT1-receptor blockade affects thermoregulation and running performance in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291(3):R603-7.
- 19- Oliveira V, Akamine EH, Carvalho MH, Michelini LC, Fortes ZB, Cunha TS, et al. Influence of aerobic training on the reduced vasoconstriction to angiotensin II in rats exposed to intrauterine growth restriction: Possible role of oxidative stress and AT2 receptor of angiotensin II. *PLoS One*. 2014;9(11):e113035.
- 20- Ciamponi S, Borges R, de Lima IP, Mesquita FF, Cambiucci EC, Gontijo JA. Long-term exercise attenuates blood pressure responsiveness and modulates kidney angiotensin II signalling and urinary sodium excretion in SHR. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(4):394-403.
- 21- Podhorska-Okolow M, Dziegiel P, Murawska-Gialowicz E, Saczko J, Kulbacka J, Gomulkiewicz A, et al. Effects of adaptive exercise on apoptosis in cells of rat renal tubuli. *Eur J Appl Physiol*. 2007;99(3):217-26.
- 22- Zamo FS, Barauna VG, Chiavegatto S, Irigoyen MC, Oliveira EM. The renin-angiotensin system is modulated by swimming training depending on the age of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2011;89(3-4):93-9.
- 23- Kim YR, Park JI, Lee EJ, Park SH, Seong NW, Kim JH, et al. Toxicity of 100 nm zinc oxide nanoparticles: A report of 90-day repeated oral administration in Sprague Dawley rats. *Int J Nanomedicine*. 2014;9(Suppl 2):109-26.
- 24- Isapare N, Kesmati M, Mohammadi T. The effect of chronic administration of conventional and nano-sized zinc oxide on the hippocampus tissue of adult male mice. *J Zanjan Univ Med Sci Serv*. 2015;23(101):77-87. [Persian]
- 25- Habibian M, Sobhi N. Independent and combined effect of aerobic exercise and garlic extract on the level of renal vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-β1 in the elderly rats. *J*