

Protective effect of aerobic exercise and concurrent L-carnitine supplementation on renal ischemia-reperfusion injury in male rats

Azinfam, O.¹, Zehsaz, F.^{2*}, Nourazar, M.A.³

1- Master's Degree Student, Faculty of Humanities, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

2- Associate Professor, Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

3- Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

*Corresponding author's email: f-zehsaz@iaut.ac.ir

(Received: 2023/3/15 Accepted: 2023/8/6)

Abstract

Aerobic exercise and L-carnitine consumption are associated with increasing the activity of antioxidant enzymes and reducing inflammatory processes, but their mechanisms in the face of kidney ischemia-reperfusion injury are not fully known. The aim of this study was to investigate the protective effect of aerobic exercise and L-carnitine consumption simultaneously on renal damage caused by ischemia-reperfusion in male rats. In this experimental study, 42 male Wistar rats were randomly divided into six equal groups and subjected to an eight-week aerobic exercise and six-week L-carnitine intake. At the end, mice were subjected to 45 minutes of kidney ischemia by surgery, and after 24 hours of blood supply, all mice were euthanized at the same time and sampling was done to evaluate the oxidant-antioxidant activity in their renal tissue. Finally, the data were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's post hoc test using spss-26 software. In the rats of the ischemia-reperfusion group compared to the control group, a significant decrease in the activities of catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and total antioxidant capacity and a significant increase in malondialdehyde was observed ($p<0.05$). The interventions of aerobic exercise and L-carnitine had a significant effect on increasing the activity of catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and total antioxidant capacity and reducing malondialdehyde ($p<0.05$). Performing aerobic exercise and taking L-carnitine supplement at the same time is more effective in terms of increasing antioxidant activities and improving the renal pathological changes of rats, indicating their synergistic effect in protecting the kidney against damage caused by ischemia-reperfusion.

Conflict of interest: None declared.

Keywords: Aerobic exercise, Ischemia-Reperfusion, Kidney, L-carnitine.

تاثیر محافظتی انجام ورزش هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین به طور همزمان بر آسیب ناشی از ایسکمی-بازخونسانی کلیه در موش‌های صحرایی نر

امید آذین‌فام^۱، فرزاد زهساز^{۲*}، میرعلیرضا نورآذر^۳

۱- دانش‌آموخته کارشناسی ارشد، دانشکده علوم انسانی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

۲- دانشیار گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

۳- استادیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: f-zehsaz@iaut.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۲۴ پذیرش نهایی: ۱۴۰۲/۵/۱۵)

چکیده

انجام ورزش هوازی و مصرف ال-کارنیتین با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش فرآیندهای التهابی در ارتباط هستند، اما مکانیسم‌های آنها در مواجهه با آسیب ایسکمی-بازخونسانی کلیه به طور کامل شناخته شده نیست. لذا هدف از انجام مطالعه تجربی حاضر، بررسی تاثیر محافظتی انجام ورزش هوازی و مصرف ال-کارنیتین به طور همزمان، بر آسیب کلیوی ناشی از ایسکمی-بازخونسانی در موش‌های صحرایی نر بود. بدین منظور، تعداد ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به ۶ گروه مساوی تقسیم شده و در یک دوره تمرین هوازی ۸ هفته‌ای و مصرف ۶ هفته‌ای ال-کارنیتین قرار گرفتند. در ادامه موش‌ها توسط جراحی در معرض ۴۵ دقیقه ایسکمی کلیه قرار گرفتند و بعد از ۲۴ ساعت خونرسانی، همزمان همه موش‌ها آسان‌کشی شده و نمونه‌برداری جهت ارزیابی فعالیت اکسیدانی-آنتی‌اکسیدانی در بافت کلیه موش‌ها، انجام شد. بر اساس یافته‌ها در موش‌های گروه ایسکمی-بازخونسانی نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری در میزان فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، گلوکاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز و مقدار ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و افزایش معنی‌دار در میزان مالون‌دی‌آلدئید مشاهده شد ($p < 0.05$). همچنین مشخص گردید که انجام تمرین هوازی و مصرف ال-کارنیتین، در افزایش فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، گلوکاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز و مقدار ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و کاهش میزان مالون‌دی‌آلدئید تاثیر معنی‌دار داشتند ($p < 0.05$). انجام ورزش هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین به طور همزمان، از لحاظ افزایش فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و بهبود در تغییرات پاتولوژیک ایجادشده در بافت کلیه موش‌های صحرایی مؤثرتر بوده و نشانگر تاثیر هم‌افزایی آنها در محافظت از کلیه در برابر آسیب ناشی از ایسکمی-بازخونسانی است.

کلیدواژه‌ها: ورزش هوازی، ال-کارنیتین، کلیه، ایسکمی-بازخونسانی، موش صحرایی.

مقدمه

(Lee *et al.*, 2013). در بسیاری از مطالعات، فعالیت بدنی در انسان با کاهش استرس اکسیداتیو همراه بوده است. در واقع، آزمایشات بالینی کنترل‌شده نشان می‌دهند که صرف‌نظر از شدت، حجم، نوع ورزش و جمعیت مورد مطالعه، شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی تمایل به افزایش داشته و شاخص‌های پرواکسیدانی پس از فعالیت بدنی روندی کاهشی دارند (de Sousa Caio *et al.*, 2017). از سویی، مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی به‌ویژه فعالیت‌های هوازی از طریق سازوکارهای پیچیده‌ای، سبب کاهش آسیب ناشی از ایسکمی-بازخونسازی کلیه می‌شود (Vafamand E *et al.*, 2019; de Lima Weslei *et al.*, 2017). فعالیت بدنی می‌تواند سیستم ایمنی را تغییر دهد و بر سلول‌های پاسخ ایمنی ذاتی مانند نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های کشنده طبیعی (natural killer cell; NK) و همچنین عوامل سیستم ایمنی هومورال (آنتی‌بادی‌ها و سیتوکین‌ها) و پروتئین‌های فاز حاد تأثیر بگذارد (Estrela Gabriel R *et al.*, 2017). همچنین گزارش شده که فعالیت بدنی، عملکرد میتوکندری‌ها را تنظیم کرده و از طریق القاء PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha)، باعث بهبود فعالیت آنزیم‌های کلیوی در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود (Tang *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2018). همچنین فعالیت بدنی با افزایش تقاضای انرژی در طول فعالیت، بیان فاکتور Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) به‌عنوان تنظیم‌کننده میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و بیان سایتوکین‌های التهابی در بیماری‌های کلیوی را افزایش می‌دهد (Shahin *et al.*, 2010).

آسیب بافتی یک اندام خاص به دلیل ایسکمی، در لحظه بازخونسازی تشدید می‌شود. این مکانیسم آسیب بافتی، آسیب ایسکمی-بازخونسازی (Ischemia/Reperfusion injury) نامیده می‌شود (de Lima Weslei *et al.*, 2019). از عوامل آسیب ایسکمی-بازخونسازی می‌توان به انسداد آئورت، جراحی رنوواسکولار، شوک، تروما و پیوند کلیه اشاره کرد که شایع‌ترین علت آسیب حاد کلیه (acute renal injury) می‌باشند (Hong *et al.*, 2017). گزارش شده که پیوند کلیه به‌طور اجتناب‌ناپذیری با آسیب ایسکمی-بازخونسازی همراه است (Perico *et al.*, 2004). با وجود تلاش‌های زیادی که انجام شده، پاتوفیزیولوژی و مکانیسم‌های دقیق آسیب کلیوی ناشی از آسیب ایسکمی-بازخونسازی هنوز به‌خوبی مشخص نشده است، ولی غالباً اختلال عملکرد سلول‌های اپیتلیال لوله‌ای، اختلالات میکروسیرکولاسیون، واکنش التهابی قوی، از دست دادن یکپارچگی اندوتلیال، فعال‌شدن نوتروفیل‌ها و آزادسازی گونه‌های فعال اکسیژن، فرآیندهای پاتولوژیک پذیرفته‌شده‌ای هستند که همگی نقش مهمی در آسیب کلیوی ناشی از ایسکمی-بازخونسازی دارند. روش‌های مورد استفاده برای کاهش آسیب ایسکمی-بازخونسازی کلیه، شامل مصرف داروهای ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی مختلف، هورمون‌های غدد درون‌ریز و داروی اریتروپوئیتین می‌باشد (Malek *et al.*, 2015). در این راستا، انجام فعالیت‌های بدنی نیز آسیب بافتی ناشی از ایسکمی-بازخونسازی را بدون توجه به دوره تمرین، با کاهش فاکتورهای التهابی بهبود می‌بخشد (Ding *et al.*, 2006).

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی آزمایشگاهی بود که در سال ۱۴۰۱ در محل مرکز تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی تبریز انجام شد. بدین منظور، از ۴۲ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین وزن اولیه ۲۵۰-۲۰۰ گرم، خریداری شده از موسسه پاستور ایران استفاده شد. شرایط تغذیه و نگهداری برای تمام گروه‌ها یکسان و به صورت ۱۲ ساعت روشنایی / تاریکی و دمای محیطی 22 ± 2 درجه سلسیوس بود. جیره غذایی یکسان و آب نیز به طور آزاد در دسترس همه حیوانات قرار گرفته و پس از یک هفته عادت به شرایط جدید، موش‌ها به طور تصادفی به ۶ گروه مساوی به شرح زیر تقسیم شده و آزمایش شروع گردید: ۱. گروه کنترل سالم، شامل حیوانات دست نخورده، ۲. گروه شم (کنترل جراحی)، شامل حیواناتی که فقط بیهوش شده و خط میانی شکم آن‌ها برش داده شده و سپس بخیه زده شد، ۳. گروه ایسکمی، موش‌های این گروه تحت عمل جراحی قرار گرفته و به مدت ۴۵ دقیقه تحت ایسکمی، سپس ۲۴ ساعت دیگر تحت بازخونرسانی کلیه قرار گرفتند، ۴. ایسکمی (طبق روش انجام شده در گروه ۳) + مکمل ال-کارنیتین، ۵. ایسکمی (طبق روش انجام شده در گروه ۳) + تمرین هوازی و ۶. ایسکمی (طبق روش انجام شده در گروه ۳) + مکمل ال-کارنیتین + تمرین هوازی. در ادامه، پس از ۳ روز آموزش و آشناسازی موش‌های گروه‌های ۵ و ۶ با نحوه دویدن بر روی تردمیل مخصوص حیوانات به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه و شیب (صفر درجه)، تمرین هوازی به شکل ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته انجام شد. بدین صورت که در روز اول، تمرین هوازی با سرعت

Moraes *et al.*, 2014; Gomez-Cabrera *et al.*, 2015; (Abreu *et al.*, 2017).

از طرف دیگر، رابطه بین التهاب و استرس اکسیداتیو، باعث علاقه‌مندی به مزایای مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی در سلامت، بیماری، عملکرد ورزشی و سازگاری با تمرین شده‌است (Peake *et al.*, 2007). در همین راستا، ال-کارنیتین یک جاذب مستقیم رادیکال سوپراکسید (superoxide) و پراکسید هیدروژن (hydrogen peroxide) در نظر گرفته می‌شود (Giudetti *et al.*, 2016). ال-کارنیتین عمدتاً برای انتقال اسیدهای چرب با زنجیره بلند به داخل میتوکندری‌ها جهت بتا-اکسیداسیون آن‌ها فعال می‌شود و نشان داده شده‌است که مانع از تولید رادیکال‌های آزاد شده و به جلوگیری از آسیب اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری کمک می‌کند و همچنین با ترمیم چربی‌های غشاهای اکسید شده، از بافت‌ها در برابر آسیب محافظت می‌کند (Ferreira *et al.*, 2017)، از این رو، ال-کارنیتین ممکن است علاوه بر تاثیر بر متابولیسم لیپید، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی نیز باشد. همچنین اثرات محافظتی مشابهی از آن در مدل‌های حیوانی آسیب ایسکمی-بازخونرسانی و فیروز کلیوی گزارش شده‌است (Zheng *et al.*, 2021).

با توجه به مجموعه مطالب ذکر شده، هدف از انجام مطالعه حاضر، ارزیابی اثرات آنتی‌اکسیدانی ال-کارنیتین و ورزش هوازی، بر میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و آسیب‌های پاتولوژیک کلیوی به دنبال آسیب ایسکمی-بازخونرسانی در بافت کلیه موش‌های صحرایی بود.

کد IR.IAU.TABRIZ.REC.1401.052، مورد تایید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی قرار گرفته بود.

در تحقیق حاضر، جهت بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی حاصله، بافت کلیه موش‌ها سریعاً در سالین بسیار سرد شستشو داده شده و هموژنات ۱۰ درصد (۱ حجم بافت در ۹ حجم بافر هموژناسیون) تهیه شد. در ادامه هموژنات مذکور با سرعت ۷۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سلسیوس سانتریفیوژ شده و محلول شناور (supernatant) حاصله، جهت سنجش مقادیر بافتی آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (superoxide dismutase; SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (glutathione peroxidase; GPX)، کاتالاز (catalase; CAT)، مالون‌دی‌آلدئید (malondialdehyde; MDA) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (total antioxidant capacity; TAC) به روش الیزا مورد استفاده قرار گرفت. لازم به ذکر است که همه کیت‌های الیزای استفاده شده، ساخت شرکت RANDOX کشور انگلستان بودند.

از طرف دیگر، برای انجام آزمایش آسیب‌شناسی بافتی هم، نمونه‌های بافتی کلیه موش‌ها، در فرمالین ۱۰ درصد پایدار شدند. در ادامه نمونه‌های مذکور، با استفاده از شیوه‌های رایج پاساژ بافت و تهیه مقاطع هیستوپاتولوژی، آماده و بعد از رنگ‌آمیزی به روش هماتوکسیلین-ئوزین، مشاهدات میکروسکوپی لازم، با بزرگنمایی $\times 100$ و در ۵ میدان میکروسکوپی از هر برش، به طور تصادفی با استفاده از میکروسکوپ نوری (Nikon - مدل ECLIPSE E200، ساخت کشور ژاپن) انجام شد (Pousti and Adibmoradi et al., 2018).

۱۵ متر بر دقیقه (شیب صفر درجه) به مدت ۱۵ دقیقه انجام شد و سرعت و مدت تمرین به تدریج افزایش یافت، به طوری که در انتهای هفته دوم سرعت به ۲۶ متر بر دقیقه (شیب صفر درجه) و مدت ۶۰ دقیقه رسید و تا پایان هفته هشتم با همان سرعت و مدت ادامه یافت. عمل گرم کردن و سرد کردن موش‌ها هم در ابتدا و انتهای تمرین با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۵ دقیقه اجرا شد. لازم به ذکر است که پروتکل استفاده شده در مطالعه حاضر مطابق ۶۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود که در طی مطالعه بورگس و همکاران (Borges et al., 2017; Vafamand et al., 2017). موش‌های گروه‌های ۴ و ۶ ال-کارنیتین خوراکی (۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) شرکت داروسازی حیاتی کارن، ایران) را هم‌زمان با ۶ هفته پایانی پروتکل ورزشی، ۵ بار در هفته به مدت ۶ هفته از طریق خوراکی به صورت گاواژ (Chen et al., 2021)، یک ساعت قبل از تمرین دریافت کردند (Şıkta et al., 2011). همچنین در مرحله جراحی، موش‌ها توسط داروهای کتامین (ساخت شرکت آلفاسان، هلند) با دوز ۹۰ mg/kg و زایلازین (ساخت شرکت آلفاسان، هلند) با دوز ۱۰ mg/kg از راه تزریق داخل صفاتی بیهوش شدند. جهت ایجاد ایسکمی-بازخونسازی، عروق کلیه سمت چپ، با پنس غیرضربه‌ای (non-traumatic) به مدت ۴۵ دقیقه مسدود و بعد از ۲۴ ساعت نمونه‌های بافت کلیه اخذ شد و هم‌زمان همه موش‌ها با ایجاد دررفتگی در مهره‌های گردن (cervical dislocation)، آسان‌کشی شدند. لازم به ذکر است که برای انجام مطالعه حاضر، ملاحظات اخلاقی و مجموعه پروتکل‌های کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی، مطابق

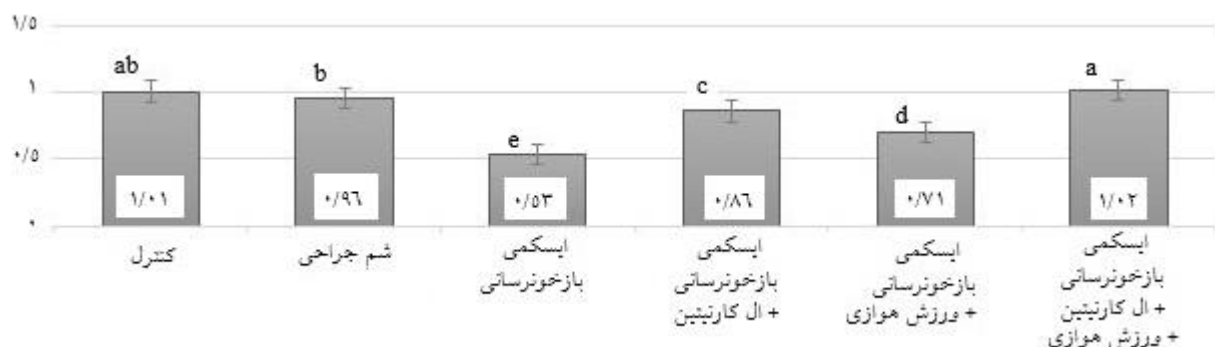
لازم به ذکر است که بررسی مقاطع آسیب‌شناسی کلیه موش‌ها توسط یک مقیاس نیمه‌کمی (semiquantitative scale) و به صورت دوسو کور، جهت ارزیابی از لحاظ تغییرات پاتولوژیک مورد مطالعه قرار گرفتند و از لحاظ شدت آسیب به صورت عدم وجود آسیب (-)، آسیب جزئی (+)، آسیب ملایم (++)، آسیب متوسط (+++) و آسیب شدید (++++). رتبه‌بندی شدند (Bhalodia et al., 2009).

- تحلیل آماری داده‌ها: داده‌های کمی به دست آمده، به صورت میانگین \pm خطای استاندارد (mean \pm SEM) ارائه و اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) در سطح معنی‌داری ($p < 0/05$)، توسط نرم‌افزار آماری SPSS-26، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

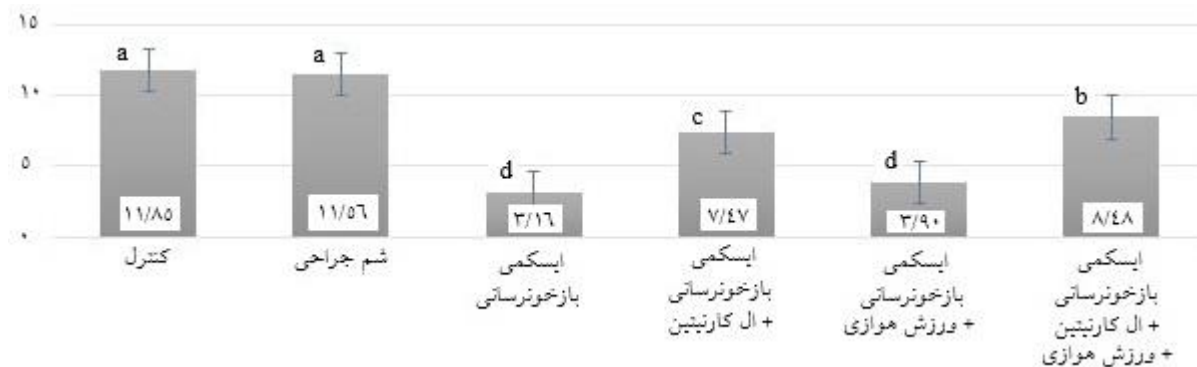
یافته‌ها

نتایج حاصل از تاثیر انجام ورزش هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین بر تغییرات اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی ناشی از ایسکمی-بازخونسازی کلیه در گروه‌های مورد مطالعه در نمودارهای ۱ تا ۵ ارائه شده است. براساس نتایج ارائه شده مشخص گردید که آسیب ایسکمی-بازخونسازی به مدت ۴۵ دقیقه موجب

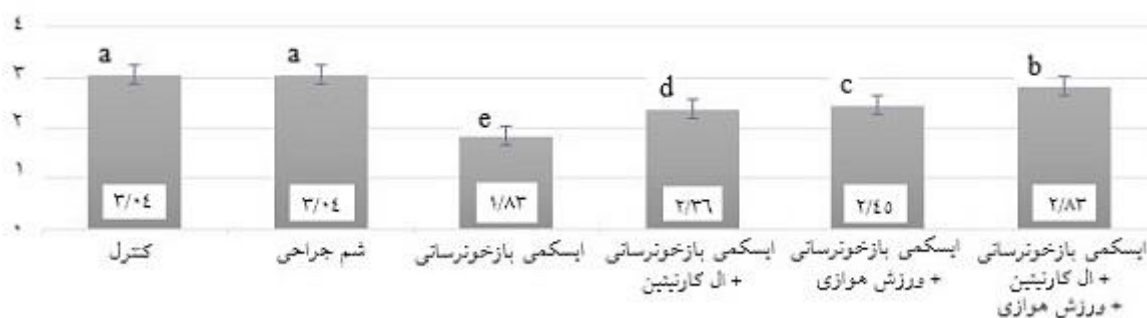
کاهش میزان TAC و فعالیت آنزیم‌های SOD، GPX و CAT و نیز افزایش مقدار MDA در نمونه‌های بافت کلیه موش‌های گروه ایسکمی نسبت به گروه کنترل سالم شده است ($p < 0/05$). همچنین ال-کارنیتین در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم بر وزن بدن، تغییر معنی‌داری در افزایش میزان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و آنزیم‌های SOD، GPX و CAT و نیز کاهش در میزان MDA در نمونه‌های بافت کلیه حیوانات گروه ۴ (ایسکمی + مکمل ال-کارنیتین) نسبت به گروه ایسکمی ایجاد کرده است ($p < 0/05$). از طرف دیگر، مداخله ورزش هوازی قبل از آسیب ایسکمی-بازخونسازی موجب افزایش میزان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و آنزیم‌های GPX، CAT و کاهش میزان MDA در نمونه‌های بافت کلیه موش‌های گروه ۵ (ایسکمی + تمرین هوازی) در مقایسه با گروه ایسکمی شد ($p < 0/05$). همچنین نشان داده شد که ورزش هوازی توأم با مصرف ال-کارنیتین، بیشترین تاثیر را بر افزایش معنی‌دار میزان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و آنزیم‌های SOD، GPX و CAT و نیز کاهش میزان MDA در نمونه‌های بافت کلیه حیوانات گروه ۶ (ایسکمی + مکمل ال-کارنیتین + تمرین هوازی) داشته است ($p < 0/05$).



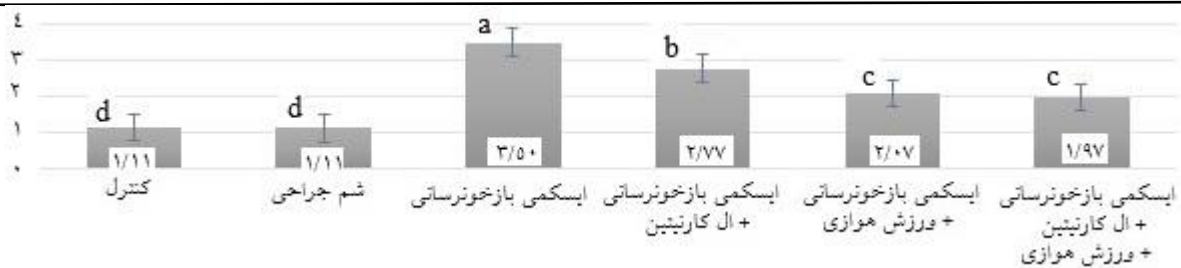
نمودار ۱- تاثیر ایسکمی-بازخوئرسیانی مجدد کلیوی بر میانگین TAC بافتی در گروه‌های مورد مطالعه. حروف غیرمشابه نشانگر اختلاف معنی دار می‌باشد (n=7) (p<0/05).



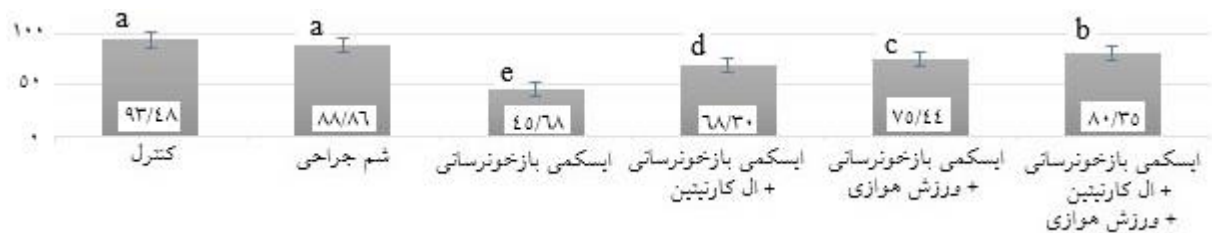
نمودار ۲- تاثیر ایسکمی-بازخوئرسیانی مجدد کلیوی بر میانگین SOD بافتی در گروه‌های مورد مطالعه. حروف غیرمشابه نشانگر اختلاف معنی دار می‌باشد (n=7) (p<0/05).



نمودار ۳- تاثیر ایسکمی-بازخوئرسیانی مجدد کلیوی بر میانگین GPX بافتی در گروه‌های مورد مطالعه. حروف غیرمشابه نشانگر اختلاف معنی دار می‌باشد (n=7) (p<0/05).



نمودار ۴- تاثیر ایسکمی-بازخونسازی مجدد کلیوی بر میانگین MDA بافتی در گروه‌های مورد مطالعه. حروف غیر مشابه نشانگر اختلاف معنی‌دار می‌باشد. (n=7) (p<0/05)

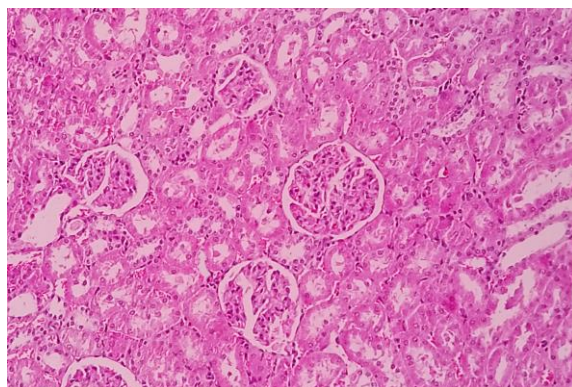


نمودار ۵- تاثیر ایسکمی-بازخونسازی مجدد کلیوی بر میانگین CAT بافتی در گروه‌های مورد مطالعه. حروف غیر مشابه نشانگر اختلاف معنی‌دار می‌باشد. (n=7) (p<0/05)

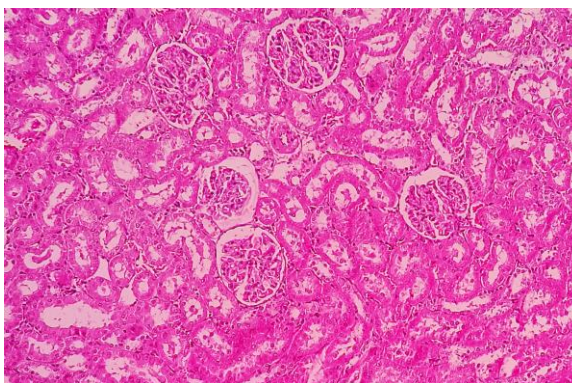
شده شامل پرخونی، ادم متوسط و تغییرات متوسط دژنراتیو همراه با نکروز ملایم و پراکنده سلول‌های اپیتلیال توبولی بود (شکل ۴). همچنین در نمونه‌های بافتی موش‌های گروه تحت ایسکمی/بازخونسازی + تیمار با ال-کارنتین، بهبود قابل توجهی در مقایسه با بروز تغییرات پاتولوژیکی مربوط به گروه قبل (ایسکمی/بازخونسازی + تمرین با ورزش هوازی) مشاهده گردید، به طوری که، تغییرات بافتی مشاهده شده شامل پرخونی، ادم خفیف و تغییرات ملایم دژنراتیو بصورت واکوئولاسیون سیتوپلاسم همراه با نکروز جزئی و پراکنده سلول‌های اپیتلیال توبولی بود (شکل ۵). در نمونه‌های بافتی موش‌های گروه تحت ایسکمی/بازخونسازی + تیمار با ال-کارنتین همراه با انجام ورزش هوازی هم، از بروز تغییرات پاتولوژیکی به شدت کاسته شده بوده و تغییرات بافتی مشاهده شده تنها شامل پرخونی و ادم خفیف و واکوئولاسیون جزئی

از طرف دیگر مطالعات ریزبینی نمونه‌های بافتی نشان داد که در گروه کنترل (شاهد سالم) ساختار بافت کلیه موش‌ها کاملاً سالم و طبیعی بود (شکل ۱). در نمونه‌های بافتی موش‌های گروه شم (شاهد جراحی) نیز ساختار کلیه‌ها از لحاظ بافتی طبیعی بوده و تغییر پاتولوژیک قابل ملاحظه‌ای مشاهده نشد (شکل ۲). همچنین در نمونه‌های بافتی موش‌های گروه تحت ایسکمی/بازخونسازی، آسیب بافت کلیه به صورت تغییرات دژنراتیو سلول‌های توبولی، نکروز حاد توبول-ها، ادم، پرخونی و خونریزی شدید بینابینی مشاهده گردید. تغییرات نکروز، آتروفی، اتساع فضای ادراری، پرخونی و خونریزی شدید نیز در گلومرول‌ها بسیار واضح بود (شکل ۳). اما در نمونه‌های بافتی موش‌های گروه تحت ایسکمی/بازخونسازی + تمرین با ورزش هوازی، بهبود قابل توجهی در بروز تغییرات پاتولوژیک مشاهده گردید، به طوری که، تغییرات پاتولوژیک مشاهده

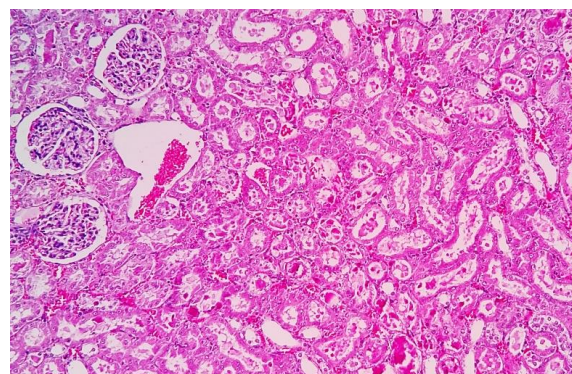
در جدول ۱، درجه‌بندی و به‌صورت مقایسه‌ای، ارائه وضعیت آسیب بافتی، در مورد موش‌های تمامی گروه‌ها (شکل ۶).



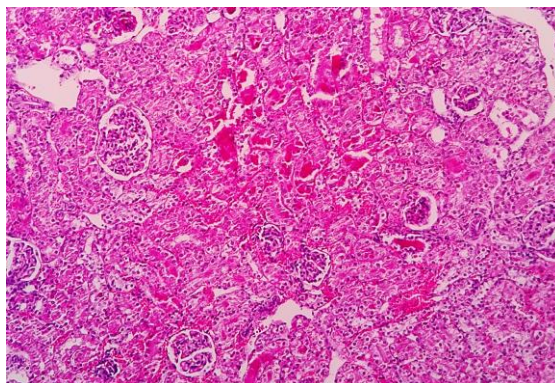
شکل ۱- نمای ریزبینی از بافت کلیه یک موش صحرایی از گروه شاهد سالم که ساختار آن طبیعی است (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی $\times 100$).



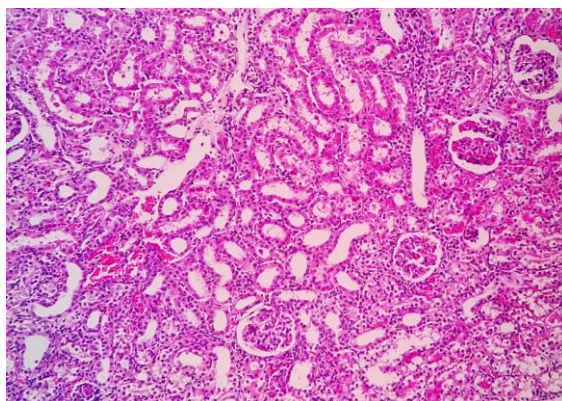
شکل ۲- نمای ریزبینی از بافت کلیه یک موش صحرایی از گروه شم که تغییر پاتولوژیک خاصی در آن مشاهده نمی‌شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی $\times 100$).



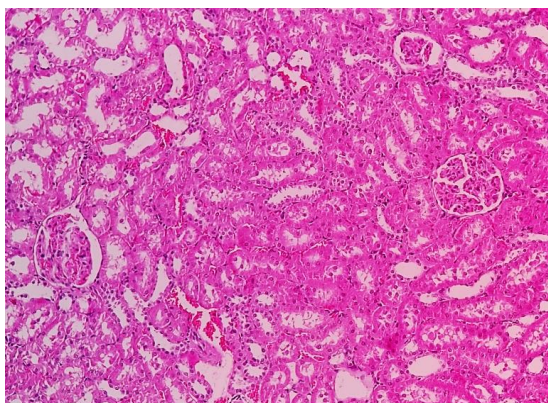
شکل ۳- نمای ریزبینی از بافت کلیه یک موش صحرایی از گروه ایسکمی-بازخونسازی که در آن تغییرات شدید و گسترده نکروز سلول‌های اپیتلیال توبولی و همچنین نکروز و آتروفی گلومرولی و پرخونی و خونریزی در کلافه مویرگی گلومرول و بافت بینابینی کلیه مشخص می‌باشد (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی $\times 100$).



شکل ۴- نمای ریزبینی از بافت کلیه یک موش صحرائی از گروه ایسکمی-بازخونسازی + ورزش هوازی که از شدت آسیب بافتی کاسته شده و آسیب‌ها عمدتاً به شکل پرخونی، خونریزی و ادم متوسط و تغییرات متوسط دژنراتیو همراه با نکروز ملایم و پراکنده سلول‌های اپیتلیال توبولی مشاهده می‌شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی $\times 100$).



شکل ۵- نمای ریزبینی از بافت کلیه یک موش صحرائی از گروه ایسکمی-بازخونسازی + ال‌کارنیتین که از شدت آسیب بافتی نسبت به گروه قبلی کاسته شده و آسیب‌ها عمدتاً به شکل پرخونی و ادم خفیف و تغییرات ملایم دژنراتیو بصورت واکوئولاسیون سیتوپلاسم همراه با نکروز جزعی و پراکنده سلول‌های اپیتلیال توبولی مشاهده می‌شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی $\times 100$).



شکل ۶- نمای ریزبینی از بافت کلیه یک موش صحرائی از گروه ایسکمی-بازخونسازی + ورزش هوازی + ال‌کارنیتین که از آسیب بافتی نسبت به دو گروه قبلی به شدت کاسته شده و آسیب‌ها عمدتاً به شکل پرخونی و ادم خفیف و واکوئولاسیون جزعی سیتوپلاسم سلول‌های اپیتلیال توبولی بود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی $\times 100$).

جدول ۱- ارزیابی مقایسه‌ای تاثیر ال-کارنیتین و ورزش هوازی بر آسیب ایسکمی/بازخون‌رسانی بافت کلیه موش صحرایی گروه‌های مورد آزمایش

گروه مورد آزمایش	آسیب بافتی مشاهده شده	آسیب گلوبولین	تورم حاد سلولی	پرخونی و خونریزی	اتساع توبولی	نکروز سلول‌های پوششی توبول‌ها
کنترل	-	-	-	-	-	-
شم	-	-	-	-	-	-
ایسکمی / بازخون‌رسانی	++++	++++	++++	++++	++++	++++
ایسکمی / بازخون‌رسانی + ورزش	++	++	+++	+++	+++	++
ایسکمی / بازخون‌رسانی + ال-کارنیتین	+	+	++	++	++	+
ایسکمی / بازخون‌رسانی + ال-کارنیتین + ورزش	+,-	+,-	+	+	+	+,-

علامت (-) نشانگر عدم وجود آسیب، علامت (+) نشانگر آسیب پاتولوژیک جزئی، علامت (+) نشانگر عدم وجود آسیب در یک نمونه و مشاهده آسیب پاتولوژیک جزئی در نمونه دیگر، (++) آسیب ملایم، (+++) آسیب متوسط و (++++) آسیب شدید می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

بازخون‌رسانی در کلیه موش‌های مورد مطالعه هم بررسی شد و مشخص گردید که مکمل مذکور موجب افزایش فعالیت ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و مقدار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله SOD، GPX و CAT شده است، به طوری که سطوح این شاخص‌ها با اختلاف معنی‌داری از مقدار آن در مورد موش‌های گروه ایسکمی - بازخون‌رسانی بیشتر بود (نمودارهای ۱، ۲، ۳ و ۵). همچنین تیمار با ال-کارنیتین از مقدار MDA در بافت کلیه موش‌ها کاست، به طوری که سطح این شاخص به طور معنی‌داری از میزان آن در مورد حیوانات گروه ایسکمی - بازخون‌رسانی کمتر بود (نمودار ۴). در این خصوص، توسن و همکاران هم نشان داده‌اند که مصرف ال-کارنیتین، قبل و بعد از مسمومیت توسط پنتیلن‌تترازول (pentylentetrazol)، با مهار رادیکال‌های آزاد در کلیه و کاهش سطح کراتینین، موجب افزایش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD و CAT و کاهش میزان MDA در موش‌های صحرایی مبتلا به صرع می‌شود (Tousson et al., 2019). همچنین کوهپیمان و همکاران مشخص کردند که مصرف ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به

در مطالعه حاضر تحمیل ۴۵ دقیقه‌ای ایسکمی و به دنبال آن ۲۴ ساعت بازخون‌رسانی، موجب اختلال در عملکرد و آسیب بافت کلیوی شد که یافته فوق مطابق با نتایج مطالعه مهاجری و همکاران در سال ۲۰۱۳ بود (Mohajeri et al., 2013). همچنین کاهش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) و کاتالاز (CAT) و افزایش میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA) نیز با یافته‌های مطالعات نصیرزاده و همکاران در سال ۲۰۱۴، عموواوغلی تبریزی و همکاران در سال ۲۰۱۵ و مس بروگس و همکاران در سال ۲۰۲۱ در یک راستا می‌باشد (Nasirzadeh et al., 2014; Amwaugholi Tabrizi et al., 2015; Mas Bargues et al., 2021). در این خصوص، سانکاکتور و همکاران هم نشان دادند که ۴۵ دقیقه ایسکمی کلیه موجب کاهش TAC و افزایش MDA در موش‌های صحرایی نر می‌شود (Sancaktutar et al., 2014). از طرف دیگر در پژوهش حاضر، اثرات ال-کارنیتین بر استرس اکسیداتیو ناشی از آسیب ایسکمی -

لیپیدی مانند MDA بیان شده‌است (Dokmeci *et al.*, 2007).

اثرات ورزش هوازی بر استرس اکسیداتیو ناشی از آسیب ایسکمی - بازخون‌رسانی کلیه موش‌های صحرایی نیز در طی مطالعه حاضر مورد بررسی قرار گرفت و مشخص گردید که ورزش هوازی از فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله TAC، GPX و CAT حمایت می‌کند، به طوری که سطوح این شاخص‌ها به طور معنی‌داری از مقدارشان در نمونه‌های مربوط به حیوانات گروه ایسکمی - بازخون‌رسانی بیشتر بود (نمودارهای ۱، ۳ و ۵). همچنین ورزش هوازی از مقدار MDA در بافت کلیه کاست. به طوری‌که سطح این شاخص به طور معنی‌داری از میزان آن در نمونه‌های مربوط به موش‌های گروه ایسکمی - بازخون‌رسانی کمتر بود (نمودار ۴). در این ارتباط، کاووراس و همکاران با بررسی پرسش‌نامه و پرونده پزشکی تعداد ۱۵۱۴ مرد و تعداد ۱۵۲۸ زن داوطلب، نشان دادند که فعالیت بدنی و پیروی از رژیم غذایی مدیترانه‌ای، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل را افزایش می‌دهد (Kavouras *et al.*, 2010). دوستار و همکاران نیز نشان داده‌اند که انجام ورزش هوازی منظم و فزاینده طولانی مدت، مقادیر افزایش-یافته MDA ناشی از عمل بازخون‌رسانی، متعاقب ایسکمی قلبی را کاهش می‌دهد. همچنین نامبردگان گزارش کرده‌اند که علت کاهش میزان MDA در بافت قلب با انجام ورزش منظم هوازی طولانی مدت، ممکن است در اثر افزایش فعالیت آنزیم‌های GPX، CAT و SOD باشد و امکان دارد که رادیکال‌های آزاد القاء‌شده توسط خون‌رسانی متعاقب ایسکمی، به طور موثری توسط آنزیم‌های مذکور پاکسازی شده‌باشند که این امر

ازای هرکیلوگرم وزن بدن ال-کارنیتین، از طریق مهار فعالیت کاسپازها و سرکوب آپوپتوز سلول‌ها، می‌تواند فعالیت آنزیم‌های GPX، SOD و CAT را در کلیه موش‌های صحرایی مسموم شده با مونوسدیم گلوتامات (glutamate monosodium) افزایش دهد (Koochpeyma *et al.*, 2021). کارت و همکاران نیز نشان داده‌اند، استفاده از مکمل ال-کارنیتین، به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن، می‌تواند با افزایش استفاده از اکسیژن و افزایش تشکیل ATP (adenosine triphosphate) در طول اکسیداسیون اسیدهای چرب، از سمیت کلیوی ناشی از جتتامایسین ممانعت کند (Kart *et al.*, 2006). همچنین آیدوگدو و همکاران گزارش کردند که ال-کارنیتین مانع از تشکیل رسوبات دانه‌ای آهن در کلیه می‌شود و میزان کل آهن را در بافت کلیه کاهش می‌دهد. همچنین اثرات بهبوددهنده بر بافت کلیه داشته و موجب کاهش قابل توجهی در نکروز توبولار (tubular necrosis) می‌شود و نیز نقشی محافظتی در برابر آسیب عضلانی ایفا می‌کند (Aydogdu *et al.*, 2006). در طی پژوهشی در سال ۲۰۲۱، کوهپیما و همکاران نیز، کاهش سطح سرمی MDA و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (GPX، SOD و CAT) را به خاصیت مکمل ال-کارنیتین در از بین بردن رادیکال‌های آزاد و حفاظت از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو، مرتبط دانسته‌اند (Koochpeyma *et al.*, 2021). در همین راستا طبق مطالعات دوکمیسی و همکاران در سال ۲۰۰۷، برای ال-کارنیتین، اثرات ضد رادیکالی، پاک‌کنندگی ROS، محافظت از اکسیداسیون غشاهای بیولوژیکی لیپیدها و در نتیجه ممانعت از تجمع محصولات پراکسیداسیون

آزمایشگاهی، موجب بهبود کنترل متابولیک و نیز ساختار و عملکرد کلیه می‌شود. فعالیت بدنی متوسط هم باعث کاهش کراتینین سرم، گلیکوزوری، تغییرات گلومرولی و توبولی-بینابینی و پروتئین‌آوری در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود (Amaral *et al.*, 2020). فعالیت بدنی باعث افزایش سطح کلیوی VEGF (vascular endothelial growth factor) و افزایش مقدار SDF-1 (stromal cell-derived factor) می‌شود که کموکاینی دخیل در ترمیم کلیه در مدل‌های تجربی عوارض کلیوی است (Faleiros *et al.*, 2018; Francescato *et al.*, 2017).

نتیجه نهائی این‌که با توجه به داده‌های آزمایشگاهی و پاتولوژیکی به‌دست آمده در تحقیق حاضر و بررسی مطالعات پیشین که از اثرات آنتی‌اکسیدانی و سازگاری ورزش ال-کارنیتین با گونه‌های فعال اکسیژن حمایت می‌کنند (Nameni and Nuranipilehrud, 2019; Adel *et al.*, 2020; Fathizadeh *et al.*, 2020; Paula *et al.*, 2020)، انتظار می‌رود که پیش‌درمانی با ال-کارنیتین و ورزش، اثری محافظتی بر آسیب ایسکمی-خونرسانی مجدد کلیه در موش صحرایی داشته باشد. لذا به نظر می‌رسد که تمرین هوازی و مکمل ال-کارنیتین در آزمودنی‌های طبیعی (سالم) موثر هستند و توام کردن آن‌ها مزیت اضافی در مورد اثرات آنتی‌اکسیدانی ایجاد می‌کند. با این حال، به دلیل محدودیت‌های موجود و کمبود شواهد، همچنان نیاز به انجام تحقیقات بیشتر در آینده باقی است.

اثرات محافظتی ورزش منظم هوازی طولانی مدت را در آسیب میوکارد ناشی از خون‌رسانی مجدد متعاقب ایسکمی را توجیه می‌کند (Dostar *et al.*, 2017). همچنین رحیمی و همکاران در سال ۲۰۲۰ و زرین دست و همکاران در سال ۲۰۲۱، افزایش ظرفیت‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش MDA را با افزایش اوریک اسید و افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی در نتیجه انجام ورزش هوازی مرتبط دانسته‌اند (Rahimi *et al.*, 2020; Zarrindast *et al.*, 2021). موش‌ها و همکاران هم در سال ۲۰۲۲ نشان دادند که ورزش هوازی می‌تواند باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های CAT و GPX در ریه، افزایش عملکرد بدنی و کاهش آسیب بافت کلیه در موش‌های مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (chronic kidney disease; CKD) شود که با آدنین تیمار شده بودند (Moecke *et al.*, 2022). کوئلهو و همکاران نیز در سال ۲۰۱۰ گزارش کرده‌اند که فعالیت بدنی با کاهش تولید اکسیدان بدون تغییر در عملکرد کلیه و دفاع آنتی‌اکسیدانی، باعث بهبود پارامترهای استرس اکسیداتیو می‌شود و به خاطر پاسخ سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی به تولید سوپراکسید، باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های CAT و SOD شده و به طور کلی باعث بهبود عملکرد کلیه و مقاومت بافتی در برابر آسیب اکسیداتیو در کلیه بیماران مبتلا به CKD می‌شود (Coelho *et al.*, 2010). همچنین طبق بررسی‌های آمارال و همکاران در سال ۲۰۲۰، فعالیت بدنی باعث کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو می‌شود و با به تاخیر انداختن فیروز کلیه در بیماران دیابتی نوع ۲ در مرحله نهایی بیماری، نارسایی کلیه را به تاخیر می‌اندازد. فعالیت بدنی قبل از القاء دیابت در مدل‌های

سپاسگزاری

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد غیرپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز (کد پایان‌نامه: ۱۰۲۲۹۱۳۷۹۲۵۰۹۳۵۱۱۴۰۰۱۶۲۴۸۵۵۰۱) می‌باشد. بدین‌وسیله از کلیه پرسنل بخش فیزیولوژی

دانشکده دامپزشکی واحد علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

منابع

- Abreu, C., Cardozo, L., Stockler-Pinto, M.B., Esgalhado, M., Barboza, J.E., Frauches, R., *et al.* (2017). Does resistance exercise performed during dialysis modulate Nrf2 and NF- κ B in patients with chronic kidney disease? *Life Sciences*, 188(1): 192-197.
- Adel, M., Rami, M., Shaheen, D., Monir, R., Basheir, M., Nabawy, A., *et al.* (2020). L-Carnitine protects kidney against ischemia reperfusion injury via suppression of expression of tubular kidney injury molecule (Kim-1) and Wnt proteins (Beta-Catenin). *Bulletin of Egyptian Society for Physiological Sciences*, 40(1): 32-45.
- Amaral, L.S., Souza, C.S., Lima, H. and Soares, T. (2020). Influence of exercise training on diabetic kidney disease: A brief physiological approach. *Experimental Biology and Medicine*, 245(13): 1142-1154.
- Amouoghli Tabrizi, B. and Mohajeri, D. (2015). Study of the protective effects of crocin on experimental ischemia-reperfusion injury of the liver in rats. *Veterinary Clinical Pathology*, 9(2): 103-116. [In Persian]
- Aydogdu, N., Atmaca, G., Yalcin, O., Taskiran, R., Tastekin, E. and Kaymak, K. (2006). Protective effects of L-Carnitine on Myoglobinuric acute renal failure in Rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33(1-2): 119-124.
- Bhalodia, Y., Kanzariya, N., Patel, R., Patel, N., Vaghasiya, J., Jivani, N., *et al.* (2009). Renoprotective activity of benincasa cerifera fruit extract on ischemia/reperfusion-induced renal damage in rat. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 3(2): 80-85.
- Borges, J., França, G., Cruz, M., Lanza, R., Nascimento, A. and Lessa, M. (2017). Aerobic exercise training induces superior cardioprotection following myocardial ischemia reperfusion injury than a single aerobic exercise session in rats. *Motriz: Revista de Educação Física*, 23(Special Issue): 1-5.
- Chen, Y., Cheng, C., Liu, C., Sue, Y., Chen, T., Hsu, Y., *et al.* (2021). Combined protective effects of oligo-fucoidan, fucoxanthin, and L-carnitine on the kidneys of chronic kidney disease mice. *European Journal of Pharmacology*, 892(5): 173-708.
- Cipryan, L. (2018). The effect of fitness level on cardiac autonomic regulation, IL-6, total antioxidant capacity, and muscle damage responses to a single bout of high-intensity interval training. *Journal of Sport and Health Science*, 7(3): 363-371.
- Coelho, B., Rocha, L., Scarabelot, K., Scheffer, D., Ronsani, M., Silveira, P., *et al.* (2010). Physical exercise prevents the exacerbation of oxidative stress parameters in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*, 20(3): 169-175.
- de Lima, W.V., Visona, I., Schor, N. and Almeida, W.S. (2019). Preconditioning by aerobic exercise reduces acute ischemic renal injury in rats. *Physiological Reports*, 7(14): 14-176.

- de Sousa, C.V., Sales, M., Rosa, T.S., Lewis, J.E., de Andrade, R. and Simões, H. (2017). The antioxidant effect of exercise: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 47(2): 277-293.
- Ding, Y.H., Mrizek, M., Lai, Q., Wu, Y., Reyes, R., Li, J., *et al.* (2006). Exercise preconditioning reduces brain damage and inhibits TNF- α receptor expression after hypoxia/reoxygenation: an in vivo and in vitro study. *Current Neurovascular Research*, 3(4): 263-271.
- Dokmeci, D., Inan, M., Basaran, U., Yalcin, O., Aydogdu, N., Turan, F., *et al.* (2007). Protective effect of L-carnitine on testicular ischaemia-reperfusion injury in rats. *Cell Biochemistry and Function: Cellular Biochemistry and its Modulation by Active Agents or Disease*, 25(6): 611-618.
- Dostar Y. (2017). Protective study of regular aerobic exercise on heart ischemia-reperfusion injury in rats. *Comparative Pathobiology* 14(4): 2333-2344. [In Persian]
- Estrela, G., Wasinski, F., Batista, R., Hiyane, M., Felizardo, R., Cunha, F., *et al.* (2017). Caloric restriction is more efficient than physical exercise to protect from cisplatin nephrotoxicity via PPAR-alpha activation. *Frontiers in Physiology*, 2(8): 116.
- Faleiros, C., Francescato, H., Papoti, M., Chaves, L., Silva, C., Costa, R., *et al.* (2017). Effects of previous physical training on Adriamycin nephropathy and its relationship with endothelial lesions and angiogenesis in the renal cortex. *Life Sciences*, 169(15): 43-51.
- Fathizadeh, H., Milajerdi, A., Reiner, Ž., Amirani, E., Asemi, Z., Mansournia, M., *et al.* (2020). The effects of L-carnitine supplementation on indicators of inflammation and oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 19(2): 1879-1894. [In Persian]
- Ferreira, G. and McKenna, M. (2017). L-Carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain. *Neurochemical Research*, 42(6): 1661-1675.
- Francescato, H.D., Almeida, L.F., Reis, N.G., Faleiros, C.M., Papoti, M., Costa, R., *et al.* (2018). Previous exercise effects in cisplatin-induced renal lesions in rats. *Kidney and Blood Pressure Research*, 43(2): 582-593.
- Giudetti, A., Stanca, E., Siculella, L., Gnoni, G. and Damiano, F. (2016). Nutritional and hormonal regulation of citrate and carnitine/acylcarnitine transporters: two mitochondrial carriers involved in fatty acid metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6): 817.
- Gomez-Cabrera, M.C., Salvador-Pascual, A., Cabo, H., Ferrando, B., and Viña, J. (2015). Redox modulation of mitochondriogenesis in exercise. Does antioxidant supplementation blunt the benefits of exercise training? *Free Radical Biology and Medicine*, 86(1): 37-46.
- Hong, X., Zhao, X., Wang, G., Zhang, Z., Pei, H. and Liu, Z. (2017). Luteolin treatment protects against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Mediators of inflammation*, 2017 (Article ID; 9783893): 1-10.
- Kart, A., Yapar, K., Karapehlivan, M., Tunca, R., Ogun, M. and Cital, M. (2006). Effects of L-carnitine on kidney histopathology, plasma and tissue total sialic acid, malondialdehyde and glutathione concentrations in response to gentamicin administration in Balb/C mice. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 157(4): 179-184.
- Kavouras, S.A., Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Arnaoutis, G., Skoumas, Y., *et al.* (2010). Physical activity and adherence to Mediterranean diet increase total antioxidant capacity: The ATTICA study. *Cardiology Research and Practice*, 10(20): 21-28.
- Koohpeyma, F., Siri, M., Allahyari, S., Mahmoodi, M., Saki, F. and Dastghaib, S. (2021). The effects of L-carnitine on renal function and gene expression of caspase-9 and Bcl-2 in monosodium glutamate-induced rats. *BMC Nephrology*, 22(1): 1-11. [In Persian]
- Lee, J., Park, S. and Kim, W. (2013). Exercise preconditioning reduces acute ischemic renal injury in Hsp70. 1 knockout mouse. *Histology and Histopathology*, 28(9): 1223-1232.

- Liu, H., Kao, H. and Wu, C. (2019). Exercise training upregulates SIRT1 to attenuate inflammation and metabolic dysfunction in kidney and liver of diabetic db/db mice. *Nutrition & Metabolism*, 16(1): 1-10.
- Malek, M. and Nematbakhsh, M. (2015). Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *Journal of Renal Injury Prevention*, 4(2): 20-27. [In Persian]
- Mas-Bargues, C., Escrivá, C., Dromant, M., Borrás, C. and Viña, J. (2021). Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 709(9): 10-16.
- Moecke, D., Martins, G., Garlet, T., Bonorino, K., Luciani, M., Bion, M., *et al.* (2022). Aerobic Exercise Attenuates Kidney Injury, Improves Physical Performance, and Increases Antioxidant Defenses in Lungs of Adenine-Induced Chronic Kidney Disease Mice. *Inflammation*, 45(5): 1895-1910.
- Mohajeri, D., Mousavi, G. and Mohammadi, P. (2013). Histopathological study of the effect of alcoholic extract of turnip root on kidney ischemia-reperfusion injury in rats. *Veterinary Clinical Pathology*, 6(2): 1549-1559. [In Persian]
- Moraes, C., Marinho, S., Da Nobrega, A., de Oliveira Bessa, B., Jacobson, L., Stockler-Pinto, M., *et al.* (2014). Resistance exercise: a strategy to attenuate inflammation and protein-energy wasting in hemodialysis patients? *International Urology and Nephrology*, 46(8): 1655-1662.
- Nameni, F. and nuranipilehrud, M. (2019). Comparing the Effects of Curcumin Supplementation and that of L-Carnitine Supplementation on Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, Catalase and Glutathione Reductase after Acute Exercise. *Complementary Medicine Journal*, 8(4): 3517-3530. [In Persian]
- Nasirzadeh, M., Noorazar, M. and Roshangar, L. (2014). The effect of olive leaf alcoholic extract on renal ischemia-reperfusion injury in adult male rats. *Veterinary Clinical Pathology*, 8(1): 373-382. [In Persian]
- Paula, S. M., Fernandes, T., Couto, G., Jordão, M., Oliveira, E., Michelini, L., *et al.* (2020). Molecular Pathways Involved in Aerobic Exercise Training Enhance Vascular Relaxation. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 52(10): 2117-2126.
- Peake, J., Suzuki, K. and Coombes, J. (2007). The influence of antioxidant supplementation on markers of inflammation and the relationship to oxidative stress after exercise. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(6): 357-371.
- Perico, N., Cattaneo, D., Sayegh, M. and Remuzzi, G. (2004). Delayed graft function in kidney transplantation. *The Lancet*, 364(9447): 1814-1827.
- Rahimi, A., Kasbparast, M., Noura, M. and Kheirdeh, M. (2020). Combined effects of aerobic exercises and l-arginine ingestion on total antioxidant capacity (TAC) and C-reactive protein (CRP) in diabetic male rats. *Journal of Physical Activity and Hormones*, 4(3): 1-16. [In Persian]
- Sahin, K., Tuzcu, M., Sahin, N., Ali, S. and Kucuk, O. (2010). Nrf2/HO-1 signaling pathway may be the prime target for chemoprevention of cisplatin-induced nephrotoxicity by lycopene. *Food and Chemical Toxicology*, 48(10): 2670-2674.
- Sancaktutar, A., Bodakci, M., Hatipoglu, N., Soylemez, H., Basarılı, K. and Turkcu, G., (2014). The protective effects of pomegranate extracts against renal ischemia-reperfusion injury in male rats. *Urology Annals*, 6(1): 46-50.
- Şıktar, E., Ekinci, D., Şıktar, E., Beydemir, Ş., Gülçin, İ. and Günay, M. (2011). Protective role of L-carnitine supplementation against exhaustive exercise induced oxidative stress in rats. *European Journal of Pharmacology*, 668(3): 407-413.
- Tang, L., Wang, B. and Wu, Z. (2018). Aerobic exercise training alleviates renal injury by interfering with mitochondrial function in type-1 diabetic mice. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 24(18): 9081-9089.
- Tousson, E., Keshta, A., Hussein, Y., Fekry, R. and Abo-Ghaneima, W. (2019). Renal protective effect of ginkgo biloba and L-carnitine extracts against pentylentetrazol induced toxicity, oxidative stress,

injury and proliferation alternation in epileptic rats. *Annual Research & Review in Biology*, 28(6): 1-13.

- Vafamand, E., Bolboli, L., Talebi, A. and Nematbakhsh, M. (2017). The role of L-arginine and aerobic exercise in experimental renal ischemia reperfusion injury in male and female rats. *Hormozgan Medical Journal*, 21(1): 20-27. [In Persian]
- Zarrindast, S., Ramezanpour, M. and Moghaddam, M. (2021). Effects of eight weeks of moderate intensity aerobic training and training in water on DNA damage, lipid peroxidation and total antioxidant capacity in sixty years sedentary women. *Science & Sports*, 36(3): 81-85. [In Persian]
- Zheng, H., Zhang, H., Zhu, C., Li, H., Cui, S., Jin, J., *et al.* (2021). L-Carnitine protects against tacrolimus-induced renal injury by attenuating programmed cell death via PI3K/AKT/PTEN signaling. *Acta Pharmacologica Sinica*, 42(1): 77-87.