

The effect of eight weeks of resistance training and *Spirulina platensis* supplementation on the signaling pathway of Wnt-GSK-3 β -TSC2-S6K in the kidney tissue of male rats

Hamid Reza Sadeghipour^{1*}, Fatemeh Raeisi¹, Abdossaleh Zar¹

Receive 2023 November 08; Accepted 2024 January 20

Abstract

Aim: Wnt signaling is one of the most important signaling pathways involved in resistance training, which has a great molecular impact on the evolutionary path of kidney tissue. The aim of the present study was to investigate the effect of eight weeks of resistance training with spirulina supplementation on Wnt/GSK-3 β /TSC2/S6K signaling pathway in the kidney tissue of male rats. **Methods:** In the experimental design, 32 young male rats at 3 months of age and an average weight of 150 \pm 20 grams were randomly divided into four groups: control, resistance exercise, spirulina supplement, and exercise+supplement. The resistance training groups performed the resistance exercise of climbing a ladder for eight weeks and 5 sessions per week (3 sets and 5 repetitions, 1-minute rest between repetitions and 2 minutes between sets). The intensity was 30% of the body weight in the first week and reached 100% in the final week. Spirulina in the amount of 200 mg/kg/day was added to the water of the supplementary groups. 24 hours after the last training session, kidney tissue was removed and the expression level of the dependent variables was measured using the REAL TIME-PCR method. Cross-sectional analysis of variance was used to analyze the data at a significant level of 0.05. **Results:** Changes in Wnt, GSK-3 β and TSC2 gene expression were not significant in any of the groups compared to the control group ($P \geq 0.05$). In the interactive group of resistance exercise and Spirulina supplement, a significant increase in S6K gene expression was observed in comparison with the control group ($P=0.017$, $F=6.511$). **Conclusion:** Considering the lack of effect of Spirulina supplement on Wnt signaling, it seems that the use of spirulina does not have a negative effect on the kidney tissue, although due to the limited research, more investigations especially in the kidney patients are recommended.



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Department of Sport Science, Human Faculty, Persian Gulf University, Bushehr, Iran ·
*(corresponding author)
(h.rsadeghi@yahoo.com)

Keywords: Resistance Training, , Spirulina, Wnt Signaling.

Cite as: Sadeghipour, Hamid Reza. Raeisi, Fatemeh. Zar, Abdossaleh. The effect of eight weeks of resistance training and *Spirulina platensis* supplementation on the signaling pathway of Wnt-GSK-3 β -TSC2-S6K in the kidney tissue of male rats. Applied Health Studies in Sport Physiology. 2024; 11(1): 223-236.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543



Extended abstract

Background

Resistance exercise stimulates and activates different molecular signaling pathways and special gene networks in muscle tissue, and known as a tool in health development (1). Wnt is one of the most important signaling pathways involved in resistance training, which causes cellular adaptation in response to these mechanical stimulations, and it seems that this pathway plays a significant role in both health and disease issues. It is important (2). Wnt signaling is involved in various pathological processes in adulthood, so it has been shown that this signaling pathway is involved in renal fibrosis caused by acute kidney diseases, in renal cysts and chronic kidney failure (5). Glycogen synthase kinase 3 beta or GSK-3 β is one of the main factors of the Wnt signaling pathway and as a key factor in kidney disease (6). Tuberous sclerosis complex (TSC) affects multiple organs, including the kidney. (7). mTOR controls protein synthesis and cell growth by phosphorylating and thereby activating the 70 kDa ribosomal S6 kinase (8). In general, the prevalence of chronic kidney disease increases with age, and in high-income countries, it is more common in people with obesity, diabetes, and high blood pressure (10, 11). Wnt gene expression causes various developmental abnormalities and human diseases, including congenital abnormalities of the kidney and urinary tract, cystic kidney, and renocarcinoma. (12). Inhibition of mTOR with related signals reduced cyst growth and kidney enlargement and preserved kidney function in rats (13). Changing the lifestyle, the most important of which is exercise, is one of the main solutions for the prevention and treatment of chronic kidney disease. (14-16). Spirulina (blue-green algae) is a filamentous cyan bacterium that is used as a food supplement (17). In recent studies, it has been shown that a diet enriched with spirulina is effective for renal failure and oxidative stress in diabetic field rats. Based on this, the aim of this study is to investigate the effect of 8 weeks of resistance training with *Spirulina platensis* supplement on the signaling pathway (Wnt/GSK-3 β /TSC2/S6K) in the kidney tissue of male rats.

Materials and Methods

A number of 32 young male rats with an age of 3 months and an average weight of 150 ± 20 grams were prepared and randomly divided into four control groups; a supplement group, a resistance training group and a resistance training group + Spirulina supplement. The resistance training protocol includes eight weeks of resistance training and in the form of climbing of rodent's ladder. The weight chosen at the beginning of the training was 30% of the body weight of the rats, and it was increased to 100% of their weight in the last week. The spirulina supplement was dissolved in the drinking water of the rats at the rate of 200 mg per kilogram of body weight and was placed in the cages of the groups consuming the spirulina supplement (18, 19, 20). 24 hours after the last resistance training session at the end of the eight week, the rats were injected with ketamine and xylazine and the kidney tissue was extracted and the gene expression of the study variables was measured using the REAL TIME-PCR method. Two-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used for the analysis of the data. Statistical operations were performed on SPSS software version 24 and the significant level of the test was $p \geq 0.05$ (3,5).

Results

The findings of the research showed that no significant change was observed in the expression of the Wnt gene in the resistance training group ($F=2.404$, $P=0.133$), supplement group ($F=1.090$, $P=0.306$) and the combination of resistance training and supplementation ($F=0.513$, $P=0.480$). Also, there was no significant change in the expression of the GSK-3 β in the resistance training group ($F=2.092$, $P=0.161$), the spirulina supplement group ($F=0.938$, $P=0.059$) and the interaction group of resistance training and spirulina supplement ($F=0.063$, $P=0.804$). The results showed that there was no significant increase in the expression level of the TSC2 gene in kidney tissue in any of the research groups ($P>0.05$). Research findings related to the S6K gene showed that a significant increase in S6K gene expression was observed only in the interactive group of resistance training and spirulina supplementation ($F=6.511$, $P=0.017$).

Discussion

The results obtained from the present study showed that the expression of Wnt, GSK-3 β and TSC2 genes was not significant in any of the groups of this research, but a significant increase was observed in the S6K gene expression, in the group of resistance training and spirulina supplementation. In the research of Mohammadi et al. (2020), intense interval training and black grape seed extract caused a significant increase in the expression level of Vente gene in pancreatic tissue of rats with type 2 diabetes (21). In the study of Ebrahimi et al (2023) it was shown that GSK-3 β has a significant increase in the heart tissue of male rats following continuous and periodic training, which is inconsistent with



the results of the present study (52). Mozaffar's research (2020) reported a significant increase in P70S6K levels following beta-hydroxy beta-methylbutyrate supplementation and resistance training in resistance training group, supplementation group, and in the interactive group of exercises and supplements (54). However, it has been shown that inhibition of Wnt/ β -catenin signaling may be a potential intervention strategy for kidney fibrotic disorders in the future (61). Considering that S6K is in the downstream pathway of Wnt signaling which plays an important role in cell growth, the use of this supplement isn't dangerous for polycystic kidney disease and nephropathy patients, but considering the increased expression of this gene in the group of interactive sports and supplements, more investigations are necessary.

Article Message

Eight weeks of resistance training with spirulina supplementation has no significant effect on Wnt signaling. Considering that in the present study, the supplement and exercise used could not cause a significant change in the level of Wnt signaling expression, it seems that the use of this supplement along with resistance exercises can be used for kidney patients, although these subject needs further investigation. It is needed in patient samples.



مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال یازدهم، شماره اول؛

بهار و تابستان ۱۴۰۳؛ صفحات ۲۲۳-۲۳۶

Open Access

مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی به همراه مکمل یاری اسپیرولینا بر مسیر پیام‌رسانی Wnt/ GSK- β / TSC2/ S6K بافت کلیه رت های نرحمید رضا صادقی پور^{۱*}، فاطمه رئیسی^۱، عبدالصالح زر^۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۳۰

چکیده

هدف: سیگنالینگ Wnt یکی از مهم‌ترین مسیرهای پیام‌رسانی درگیر در جریان تمرینات مقاومتی بوده که تأثیر مولکولی زیادی در مسیر تکاملی بافت کلیه و بیماری‌های این بافت دارد. هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی به همراه مکمل یاری اسپیرولینا بر مسیر پیام‌رسانی Wnt/ GSK- β / TSC2/ S6K بافت کلیه رت‌های نر بود. **روش شناسی:** پژوهش حاضر از نوع طرح تجربی بود که تعداد ۳۲ سر رت نر جوان با ۳ ماه سن و میانگین وزن 150 ± 20 گرم بطور تصادفی در چهار گروه کنترل، تمرین مقاومتی، اسپیرولینا و تعامل تمرین و اسپیرولینا قرار داده شدند. گروه‌های تمرین مقاومتی به مدت هشت هفته و ۵ جلسه در هفته به تمرین مقاومتی پرداختند که تمرین روزانه شامل ۳ ست ۵ تکراری با ۱ دقیقه استراحت بین هر تکرار و ۲ دقیقه استراحت بین ست‌ها بود و بار تمرین از ۳۰ درصد وزن بدن هر رت در هفته اول شروع و به ۱۰۰ درصد وزن در هفته پایانی رسید. گروه‌های مکمل، مکمل اسپیرولینا را با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت هشت هفته مصرف کردند. برای بیان ژن‌های مورد مطالعه تحقیق از روش Real-Time PCR استفاده شد. از نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ و آمار استنباطی تحلیل آنوای دوطرفه جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. **یافته‌ها:** تغییرات بیان ژن Wnt، GSK- β و TSC2 در هیچ یک از گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل معنادار نبود ($P \geq 0.05$). در گروه تعاملی تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا افزایش معناداری در میزان بیان ژن S6K در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ($F=6/511$ ، $P=0/017$). **نتیجه‌گیری:** با توجه به عدم تأثیر مکمل اسپیرولینا بر سیگنالینگ Wnt به نظر می‌رسد استفاده از این مکمل تأثیر منفی بر بافت کلیه نمی‌گذارد، هرچند با توجه به محدود بودن تحقیقات، بررسی‌های بیشتر بر روی بافت کلیه بخصوص در نمونه‌های بیمار توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اسپیرولینا، تمرین مقاومتی، سیگنالینگ Wnt

نحوه ارجاع: صادقی پور، حمید رضا، رئیسی، فاطمه، زر، عبدالصالح. "تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی به همراه مکمل یاری اسپیرولینا بر مسیر پیام‌رسانی Wnt/ GSK- β / TSC2/ S6K بافت کلیه رت های نر". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۳؛ ۱۱ (۱): ۲۲۳-۲۳۶.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید.

^۱ گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران (نویسنده مسئول): (h.rsadeghi@yahoo.com)



(۲۰۱۶) بیان کردند تمرین شنا با افزایش فسفوریلاسیون $GSK-3\beta$ منجر به فعال سازی مسیر سیگنالی Wnt در رت های دیابتی می شود. اگرچه در تحقیق یانگ و همکاران تغییرات $GSK3\beta$ معنی دار نبوده است اما میزان فسفوریلاسیون $GSK-3\beta$ می تواند به اندازه های قوی باشد که متابولیسم گلوکز و لیپید را تحت تأثیر قرار دهد (۸). بنابراین می توان استنتاج کرد که ورزش در شرایط دیابت می تواند فعال سازی مسیر $Wnt / \beta\text{-catenin}$ را از طریق کاهش بیان $GSK-3\beta$ تحت تأثیر قرار دهد و منجر به کاهش گلوکز و افزایش سطح انسولین در رت های دیابتی شود (۹). $GSK-3\beta$ یک سرین/ترونین-پروتئین کیناز است که به عنوان یک نقطه ادغام برای مسیرهای سلولی متعدد درگیر در بیوسنتز گلیکوژن، التهاب، اختلال عملکرد میتوکندری و آپوپتوز عمل می کند (۱۰). داده های در حال ظهور نشان می دهد که $GSK-3\beta$ نقش مهمی در آسیب کلیه ایفا می کند. در بیماری های گلوامرولی تجربی، ناک اوت اختصاصی پودوسیت از $GSK-3\beta$ تأثیر مستقیمی بر آسیب سلولی و آسیب گلوامرولی دارد (۱۱، ۱۲). شواهد رو به رشد نشان می دهد که $GSK-3\beta$ به عنوان یک عامل کلیدی در بیماری های کلیوی است. با این حال، به عنوان یک مبدل محوری مسیر سیگنالینگ انسولین، نقش $GSK-3\beta$ در بیماری کلیوی دیابتی نامشخص است (۱۳). کمپلکس توبروس اسکروزیس (TSC) در اثر جهش در ژن های $TSC1$ یا $TSC2$ ایجاد می شود و اندام های متعددی از جمله کلیه، ریه و مغز را تحت تأثیر قرار می دهد. مطالعات نشان داده است که در کلیه، TSC با بزرگ شدن تومورهای خوش خیم (آنژیومیولیپوماتا) و کیست ها ظاهر می شود که در نهایت منجر به نارسایی کلیه می شود (۱۴). در تحقیق برون و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که در کلیه، TSC با بزرگ شدن تومورهای خوش خیم (آنژیومیولیپوماتا) و کیست ها ظاهر می شود که در نهایت منجر به نارسایی کلیه می شود (۱۴). ژن $Tsc2$ برای تنظیم سیگنالینگ $mTOR3$ کمپلکس ۱ را کد می کند و در نتیجه عملکرد $Tsc2$ کاهش می یابد و سیگنال دهی $mTOR$ فعال می شود (۱۲). $mTOR$ سنتز پروتئین و رشد سلول را با فسفریله کردن و در نتیجه فعال کردن ریبوزومی $S6$ کیناز ۷۰ کیلو دالتونی کنترل می کند (۱۵). $p70S6K/S6K4$ به دلیل نقش تنظیمی خود در سنتز پروتئین و رشد سلولی با فسفریله کردن سوبسترای اولیه آن-پروتئین ریبوزومی $S6$ - بر اثر تحریک میتوژن شناخته شده است. افزایش بیان / فعال سازی $p70S6K$ با پیش آگهی ضعیف در برخی از انواع سرطان مرتبط است، که نشان می دهد ممکن است به عنوان یک نشانگر زیستی برای نظارت بر بیماری عمل کند (۱۶).

مقدمه

تمرینات مقاومتی مسیرهای سیگنالینگ مولکولی و شبکه های ژنی ویژه مختلفی را در بافت های عضلانی تحریک و فعال می کنند و بر همین اساس از این تمرینات به عنوان ابزاری در توسعه سلامتی نام برده می شود (۱). یافته های تحقیقی نشان می دهند که Wnt یکی از مهم ترین مسیرهای پیام رسانی درگیر در جریان تمرینات مقاومتی بوده که موجب سازگاری سلولی در پاسخ به این تحریکات مکانیکی می شود و به نظر می رسد این مسیر در هر دو مبحث سلامتی و بیماری، نقش بسیار مهمی دارد (۲). مسیر Wnt از جمله مسیرهای پیام رسانی سلولی در کنترل فعالیت ژنتیکی سلول می باشد که از طریق اتصال لیگاند به گیرنده آن فعال می شود و باعث فعال شدن عوامل رونویسی ویژه خود در سیتوزول سلول می شود. در نبود پیام Wnt، بتا-کاتین توسط $GSK-3\beta$ فسفریله می شود که بیان ژن های هدف خاص را کنترل می نماید (۳، ۴). تعدادی از ژن های Wnt در بافت کلیه در حال رشد بیان می شوند، و مطالعات حذف ژن عملکردهای رشدی خاصی را برای آن ها نشان داده اند. مطابق با این، تغییرات لیگاند های Wnt و اجزای مسیر، با بسیاری از بیماری های کلیوی، از جمله سرطان کلیه، فیبروز کلیه، بیماری کلیه پلی کیستیک، نارسایی حاد کلیه، نقره پاتی دیابتی و آسیب ایسکمی مرتبط است، مسیر سیگنالینگ Wnt در بافت کلیه نقش مهمی داشته به گونه ای که در مسیر تکاملی آن باعث تبدیل سلول های مزانشیمی به اپیتلیال شده و افزایش طول نفرون ها را نیز باعث می شوند (۵). سیگنالینگ Wnt در دوران بزرگسالی در فرایندهای پاتولوژیک مختلفی درگیر می باشد به گونه ای که نشان داده شده است که این مسیر سیگنالی در فیبروز کلیوی ناشی از بیماری های حاد کلیه، در کیست های کلیوی و نارسایی مزمن کلیه درگیر می باشد و موش های با حذف سیگنالینگ Wnt در بدو تولد دچار نقص های کلیوی شدید می شوند (۶). فعال سازی گذرا $Wnt-\beta$ -catenin باعث تحریک بازسازی بافت پس از آسیب حاد کلیه می شود، در حالی که سیگنال دهی مداوم (غیر کنترل نشده) $Wnt-\beta$ -catenin باعث افزایش فیبروز کلیه در بیماری مزمن کلیه (CKD) و آسیب سلولی و پروتئینوری نقش دارد (۷). بنابراین، هدف قرار دادن مسیر Wnt ممکن است یک استراتژی درمانی امیدوارکننده در آسیب کلیه و عوارض مرتبط با آن باشد.

گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا یا $GSK-3\beta$ از فاکتورهای اصلی مسیر سیگنالینگ Wnt است که توسط ورزش تنظیم می شود. یانگ و همکاران

³ . Mechanistic target of rapamycin

⁴ . 70 kDa ribosomal S6 kinase

¹ . Wingless-type mouse mammary tumor virus integration site family member

² . glycogen synthase kinase 3 beta



تغییر در همودینامیک کلیه و الکترولیت‌ها می‌شود (۳۰، ۳۳، ۳۴). ورزش های هوازی و عملکردی در بیماری‌های کلیوی تمرینات هوازی مانند دوچرخه سواری، پیاده‌روی و شنا محبوب‌ترین شکل تمرین ورزشی است (۳۵). شواهد رو به رشدی وجود دارد که نشان می‌دهد تمرین مقاومتی یک استراتژی کمکی مهم است که مزایای زیادی را برای بیماران CKD از جمله کاهش از دست دادن سلول‌های عضلانی، بهبود نشانگرهای التهابی و عملکرد اندوتلیال عروقی، و کاهش استرس اکسیداتیو فراهم می‌کند (۳۶).

در تحقیقات اخیر اثر مکمل گیاهی همراه با تمرین مقاومتی در راستای پژوهش‌ها قرار گرفته است که بتواند منجر به سازگاری‌های ناشی از تمرین شود (۳۷). امروزه گیاهان دارویی به دلیل کم بودن عوارض جانبی آن و خواص آنتی‌اکسیدانی، در درمان بیماری‌های متابولیک مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است. اسپیرولینا (جلبک سبز - آبی) یک سیانو-باکتریوم رشته‌ای است که به عنوان مکمل غذایی استفاده می‌شود (۳۸). اسپیرولینا منبع مهمی از پروتئین رنگ دانه‌دار فتوسنتزی به نام فیکوسیاین C می‌باشد که خواص فوق‌العاده ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی دارد. این محصول دارای ترکیبات شیمیایی پیچیده‌ای است که شامل انواع پروتئین‌ها، آمینواسیدها، ویتامین‌ها، موادمعدنی، اسیدهای چرب آزاد، پلی-ساکاریدها و ترکیبات بیولوژیکی فعال می‌باشد (۳۹). در مطالعات اخیر نشان داده است که رژیم غذایی غنی شده با اسپیرولینا بر روی نارسایی کلیوی و استرس اکسیداتیو در رت‌های صحرایی دیابتی تاثیرگذار است. نتایج تحقیقات رت‌های نر ویستار با رژیم غذایی غنی شده با اسپیرولینا ۵ درصد به مدت ۳ هفته، نشان داد که درمان با اسپیرولینا به طور قابل توجهی اختلال عملکرد کلیه را با کاهش استرس اکسیداتیو بهبود می‌بخشد و اسپیرولینا در مهار هیپرگلیسمی و استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت می‌تواند در پیشگیری از عوارض دیابت مفید باشد (۴۰). تحقیقات مورد بررسی نشان داد که مصرف هشت هفته مکمل اسپیرولینا همراه با تمرین مقاومتی موجب افزایش چشمگیر در قدرت و استقامت ایزومتریک می‌شود زیرا اسپیرولینا به عنوان یک منبع مناسب پروتئینی موجب بهبود وضعیت پروتئینی در بدن می‌شود (۴۱). در تحقیقی دیگر نشان داده شد که مکمل اسپیرولینا در نمونه‌های سالم چاق باعث افزایش مسیر سیگنالینگ AMPK شده و از این طریق دسترسی به منابع انرژی و استفاده از چربی‌ها را افزایش می‌دهد (۴۲). بهرحال علیرغم بررسی‌های انجام شده، به تاثیر این مکمل بر مسیرهای سیگنالی موثر بر بافت کلیه کمتر پرداخته شده است. بر همین اساس هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر ۸ هفته

بهرحال بیماری‌های کلیوی به‌طور قابل توجهی افزایش پیدا کرده است و علل بسیاری از بیماری‌های کلیه، از جمله گلوبولونفریت و بیماری‌های کلیه کیستیک مشخص نیست (۱۷). به طور کلی، شیوع بیماری مزمن کلیه با افزایش سن افزایش می‌یابد و در کشورهای با درآمد بالا، در افراد مبتلا به چاقی، دیابت و فشار خون بالا بیشتر است (۱۸، ۱۹). کند کردن پیشرفت بیماری مزمن کلیه را می‌توان از طریق یک طیف وسیعی از اصلاح شیوه‌های زندگی، رژیم غذایی و استراتژی‌های دارویی پیگیری کرد (۲۰). علاوه بر این برخی از آبخارهای سیگنالی در عملکرد بافت کلیه نقش مهمی دارند. آبخار سیگنال Wnt یک مسیر تکاملی حفظ شده و تکاملی است که جنین زایی، ترمیم آسیب و پاتوژن بیماری‌های انسانی را تنظیم می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که مسیر سیگنالی Wnt نقش کلیدی در کنترل نفروژنز اولیه دارد و در ایجاد اختلالات کلیوی مختلف دخیل است. بیان ژن Wnt باعث ایجاد انواع ناهنجاری‌های رشدی و بیماری‌های انسانی از جمله ناهنجاری‌های مادرزادی کلیه و مجاری ادراری، کلیه کیستیک و رناکارسینوما می‌شود. لیگاند‌های چندگانه Wnt، گیرنده‌های آن‌ها و اهداف رونویسی در طول تشکیل نفرون تنظیم مثبت می‌شوند، که برای میانجی‌گری تعامل متقابل بسیار مهم است (۲۱). مطالعات اخیر اهمیت فعال سازی mTOR را در تکثیر سلولی و رشد کیست در بیماری کلیه پلی‌کیستیک ۵ برجسته کرده است. سطوح S6K mTOR فسفریله (P-S6) S6 و فسفریله ۶P-S6K) در کیست‌های کلیوی رت‌ها، در بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومال غالب ۷ و PKD به طور نابجا تنظیم می‌شود (۲۲-۲۴). مهار mTOR با سیگنال‌های مرتبط باعث کاهش رشد کیست و بزرگ شدن کلیه و حفظ عملکرد کلیه در رت‌ها شد (۲۵). هدف قرار دادن تنظیم کننده‌های بالادست mTOR ممکن است یک رویکرد درمانی مهم برای کاهش سیگنال دهی mTOR بدون عوارض جانبی آنالوگ‌های اپامایسین ارائه دهد (۲۶-۲۸). بنابراین، درک بهتر مسیرهایی که به فعال سازی mTOR در بیماری‌های مختلف کلیه کمک می‌کنند ممکن است برای توسعه درمان‌های جدید مهم باشد.

اثرات ورزش بر عملکرد کلیه بیش از سه دهه است که مورد مطالعه قرار گرفته است. یکی از شایع‌ترین مسائل بهداشتی در بین بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD) عدم فعالیت بدنی است که منجر به کاهش ظرفیت ورزش در این بیماران می‌شود (۲۹). تغییر سبک زندگی که مهم‌ترین آن ورزش است، از جمله راهکارهای اصلی برای پیشگیری و درمان بیماری مزمن کلیه است. کلیه‌ها و مجاری جمع‌کننده، ماهیچه‌ها و سیستم قلبی-تنفسی از جمله اندام‌های بدن هستند که روش کار خود را به دلیل ورزش تغییر می‌دهند (۳۰-۳۲). ورزش و فعالیت بدنی منجر به

7. ADPKD

8. chronic kidney disease

5 .PKD

6 . ribosomal protein S6 kinase



۷۵، ۹۰ و ۱۰۰ درصد وزنه منتخب برای آن هفته بود. تمرین مقاومتی شامل ۳ ست ۵ تکراری با ۱ دقیقه استراحت بین هر تکرار و ۲ دقیقه استراحت بین ست‌ها در نظر گرفته شده بود (جدول ۱) (۴۴، ۴۵). پودر مکمل اسپیرولینا با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در آب آشامیدنی هر رت حل می‌شد و به صورت روزانه داخل هر قفس گروه مکمل و گروه تعاملی تمرین و مکمل که یک رت در آن بود قرار داده می‌شد. رت‌ها در هر روز تا مصرف کامل آب حاوی مکمل، به آب آشامیدنی بدون مکمل دسترسی نداشتند و به این ترتیب رت‌ها در طول تشنگی روز، ناچار به مصرف تمام آب حاوی مکمل بودند (۴۶).

جدول ۱. برنامه تمرین مقاومتی استفاده در پژوهشی

هفته	تعداد جلسات	دوره	تکرار	استراحت بین دوره‌ها (دقیقه)	استراحت بین تکرارها (دقیقه)	درصد وزنه به وزن بدن
اول	۵	۳	۵	۲	۱	۳۰
دوم	۵	۳	۵	۲	۱	۴۰
سوم	۵	۳	۵	۲	۱	۵۰
چهارم	۵	۳	۵	۲	۱	۶۰
پنجم	۵	۳	۵	۲	۱	۷۰
ششم	۵	۳	۵	۲	۱	۸۰
هفتم	۵	۳	۵	۲	۱	۹۰
هشتم	۵	۳	۵	۲	۱	۱۰۰

روش نمونه‌گیری

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین مقاومتی در پایان هفته هشتم، رت‌ها جهت اندازه‌گیری پارامترهای مورد نظر به وسیله تزریق کتامین ده درصد (با دوز ۵۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین ۲ درصد (با دوز ده میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) پس از حدود پنج دقیقه رت‌ها بی‌هوش شدند و در حالت بی‌هوشی وزن بدن به گرم اندازه‌گیری شد (۴). سپس بافت کلیه حیوان استخراج و وزن کلیه به گرم با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت (۰/۰۰۱ گرم) اندازه‌گیری شد. بافت کلیه پس از قراردادن در کریوتیوپ در نیتروژن مایع قرار داده شد و برای بررسی‌های بعدی در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

تمرین مقاومتی به همراه مکمل‌یاری اسپیرولینا پلاتینیس بر مسیر پیام‌رسانی (Wnt/ GSK-3β / TSC2/ S6K) در بافت کلیه رت‌های نر می‌باشد.

روش پژوهش

تعداد ۳۲ رت نر جوان با ۳ ماه سن و میانگین وزن 150 ± 20 گرم به‌طور تصادفی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه و در مدت زمان تحقیق، هر رت در یک قفس مجزا از جنس پلی‌کربنات شفاف و در محیطی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 55 ± 4 درصد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. رت‌ها، پس از مرحله سازگاری با محیط به صورت تصادفی به چهار گروه (هر گروه، ۸ سر) شامل ۱. گروه کنترل، ۲. گروه مکمل، ۳. گروه تمرین مقاومتی و ۴. گروه تمرین مقاومتی + مکمل اسپیرولینا تقسیم شدند. به مدت ۳۴ ساعت قبل از انجام پژوهش، به آب آشامیدنی رت‌هایی که در گروه‌های مصرف مکمل اسپیرولینا قرار داشتند گروه‌های B و D، اسپیرولینا به میزان 200 day/kg/mg اضافه شد. مصرف مکمل اسپیرولینا توسط گروه‌های B و D روزانه تا پایان هفته هشتم ادامه داشت (۴۳). در طول مراحل اجرای پژوهش، تمامی مراحل از جمله نگهداری و کشتار رت‌ها، دستورالعمل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. مجوز اخلاق پزشکی برای اجرای این پژوهش از دانشگاه علوم پزشکی جهرم و با کد IR-JUMS.REC.1398.011 اخذ گردید.

روش اجرا

پس از خریداری، رت‌ها به مدت یک هفته در محل نگهداری قرار داده شده تا با محیط محل نگهداری، سازگار شوند. پس از اتمام یک هفته سازگاری، جهت آشنایی رت‌های نر با تمرین مقاومتی ونحوه بالارفتن از نردبان، کلیه رت‌ها به مدت ۳ روز، هر روز یک بار، با نحوه انجام فعالیت بر روی نردبان جوندگان (انجام تمرین مقاومتی و آموزش نحوه بالارفتن از نردبان) آشنا شدند. پروتکل تمرین مقاومتی شامل هشت هفته تمرین مقاومتی و به صورت بالا رفتن از نردبانی دو طرفه، به ارتفاع یک متر که فاصله بین هر دو پله آن چهار سانتی‌متر و شیب آن به صورت قائم بود. قبل از شروع برنامه تمرینی، رت‌ها سه تکرار را بدون وزنه و بدون استراحت بین تکرارها به منظور گرم کردن از نردبان بالا می‌رفتند. وزنه انتخاب شده در شروع تمرین ۳۰ درصد وزن بدن رت‌ها بود و تا ۱۰۰ درصد وزن آن‌ها در هفته آخر افزایش می‌یافت. جهت انجام تمرین در ابتدای هر هفته میانگین وزن هر گروه اندازه‌گیری و وزنه‌ها بر اساس میانگین وزن رت‌ها انتخاب می‌شد. هر جلسه تمرین به این صورت بود که وزنه‌ها به وسیله چسب لوکوپلاست (پیش از تمرین حساسیت دم موش‌ها به این نوع چسب بررسی می‌شوند) به ابتدای دم رت‌ها متصل می‌شد. بار تمرین شامل: ۵۰،



اندازه‌گیری بیان ژن

یافته‌های تحقیق نشان داد که بیان ژن Wnt بافت کلیه در گروه تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل تغییر معناداری نداشت ($P=0/133$)، همچنین در بیان ژن Wnt در گروه مصرف مکمل اسپیرولینا ($F=0/480$ ، $P=0/306$) و گروه ترکیب تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا ($F=0/513$ ، $P=0/480$)، در مقایسه با گروه کنترل تغییر معناداری مشاهده نشد.

در ارتباط با ژن GSK-3 β ، نتایج نشان داد در مقایسه با گروه کنترل، تغییر معناداری در میزان بیان ژن GSK-3 β بافت کلیه در گروه تمرین مقاومتی ($F=2/092$ ، $P=0/161$)، گروه مکمل اسپیرولینا ($P=0/059$)، و گروه تعاملی تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا ($F=3/938$ ، $P=0/063$) مشاهده نشد. نتایج تحقیق نشان داد تفاوت معناداری در میزان بیان ژن TSC2 بافت کلیه در گروه تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد ($F=0/252$ ، $P=0/620$)، ضمن اینکه میزان بیان ژن TSC2 بافت کلیه در گروه مکمل اسپیرولینا ($P=0/111$)، و گروه تعاملی تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا ($F=2/729$ ، $P=0/090$) در مقایسه با گروه کنترل تغییر معناداری نداشت.

یافته‌های تحقیق در ارتباط با ژن S6K نشان داد در دو گروه تمرین مقاومتی ($F=0/991$ ، $P=0/001$) و مکمل اسپیرولینا ($P=0/111$)، تفاوت معنی‌داری در میزان بیان ژن S6K بافت کلیه در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد، با این حال افزایش معناداری در میزان بیان ژن S6K گروه تعاملی تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ($F=6/511$ ، $P=0/017$).

میزان بیان ژن متغیرهای مطالعه با استفاده از روش TIME- REAL PCR اندازه‌گیری شد. از کیت شرکت CinnaGen ساخت کشور ایران و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده برای استخراج RNA استفاده گردید. خلوص RNA استخراجی با اندازه‌گیری چگالی نوری ۲۸۰/۲۶۰ و ژل آگارز ۱ درصد به وسیله الکتروفورز مورد بررسی قرار گرفت. برای ساخت cDNA از ۱ میکرولیتر RNA و با استفاده از کیت سنتز cDNA (Fermentas Inc) استفاده گردید. جهت بررسی بیان ژن‌ها برای گروه‌های سلولی از مخلوط PCR، RealQ 2x Master، mix GreenDye (ساخت AMPLQON آلمان) طبق دستور- العمل کیت استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

جهت بررسی طبیعی بودن توزیع یافته‌ها از آزمون شاپیروویلیک و همچنین از آزمون لون جهت بررسی همگنی واریانس‌ها استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل استنباطی داده‌ها از آزمون‌های تحلیل واریانس دو طرفه و از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه میانگین‌ها استفاده شد. عملیات آماری توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام و سطح معنی‌داری آزمون $p \leq 0/05$ در نظر گرفته شد (۳، ۵).

یافته‌ها

وزن نمونه‌های تحقیق حاضر در گروه‌های پژوهش در جدول ۱ ارائه شده است. جدول ۲، آمار توصیفی مربوط به بیان ژن‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

جدول ۱. توصیف وزن رت‌های نر در گروه‌های پژوهش (بر حسب گرم)

نام گروه	پیش آزمون	پس آزمون
	(انحراف استاندارد + میانگین)	(انحراف استاندارد + میانگین)
کنترل	۱۴۹/۷۵ ± ۵/۱۴	۲۲۷/۷۵ ± ۶/۷۱
اسپیرولینا	۱۵۱/۶۲ ± ۶/۸۲	۲۱۱/۱۲ ± ۱۳/۴۸
تمرین	۱۴۷/۱۲ ± ۱۵/۸۳	۲۵۷/۲۸ ± ۱۲/۲۲
تمرین همراه با مصرف اسپیرولینا	۱۴۹/۱۲ ± ۱۳/۹۸	۲۴۲/۵۷ ± ۵/۱۹

جدول ۲. Wnt/ GSK-3β / TSC2/ S6K کلیه رت‌های نر در گروه‌ها

متغیر	گروه	کنترل	اسپیرولینا	تمرین مقاومتی	تمرین + مصرف اسپیرولینا
WNT		۱ ± ۱/۳۲	۱/۹۶ ± ۰/۸۰	۰/۸۶ ± ۰/۳۳	۱/۵۳ ± ۰/۳۱
GSK3β		۱ ± ۰/۸۲	۲/۵۶ ± ۱/۷۵	۱/۹۱ ± ۰/۸۴	۱/۷۷ ± ۱/۴۵
TSC2		۱ ± ۰/۵۸	۷/۲۶ ± ۱/۹۶	۲/۱۵ ± ۱/۰۵	۱/۵۵ ± ۰/۶۰
S6K		۱ ± ۰/۶۴	۰/۷۳ ± ۰/۵۶	۰/۸۶ ± ۰/۳۴	۰/۹۸ ± ۰/۴۹

• داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف استاندارد ارائه شده است.

بحث

نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر نشان داد بیان ژن‌های WNT، TSC2 و GSK-3β در هیچ‌یک از گروه‌های این تحقیق معنادار نبوده است اما در ارتباط با ژن S6K تنها در گروه تمرین مقاومتی و مصرف مکمل اسپیرولینا اثر معناداری در افزایش بیان ژن S6K در کلیه رت‌های نر مشاهده شد. در تحقیق محمدی و همکاران (۲۰۲۰) تأثیر یک دوره فعالیت تناوبی شدید همراه با مصرف عصاره‌ی دانه‌ی انگور سیاه بر بیان ژن Wnt در بافت پانکراس رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو بررسی شد که یافته‌های این تحقیق نشان داد تمرین و عصاره هر کدام به طور جداگانه باعث افزایش بیان ژن Wnt نمونه‌های تحقیق شدند اما تعامل تمرین و عصاره نتوانست تغییر معناداری در میزان بیان این ژن ایجاد کند (۴۷). در این تحقیق برنامه تمرینی استفاده شده از نوع تمرین تناوبی شدید و با انجام فعالیت بر روی نوار گردان با شدت ۹۰٪ Vo2max بوده است، و مکمل مصرفی نیز ۲۵۰ میلی‌گرم عصاره‌ی دانه‌ی انگور به ازای کیلوگرم وزن بدن یک مرتبه در روز و به مدت ۸ هفته بوده است. فوجیماک^۱ و همکاران (۲۰۱۴) بیان کردند که چهار هفته دوییدن با شدت آرام موجب بیش‌تنظیمی مسیر Wnt و افزایش بتاکاتین در گروه تمرین می‌شود (۱۱). لیل^۲ و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که هشت هفته تمرینات قدرتی توانی موجب افزایش بیان پروتئین بتاکاتین در فعالیت مسیر Wnt عضله‌ی اسکلتی شده است (۴۸). یانگ^۳ و همکاران (۲۰۱۷) در

مطالعه خود نشان دادند که فعالیت بدنی شنا سبب مهار و کاهش بیان پروتئین Wnt در رت‌های صحرایی دیابتی می‌شود. در این مطالعه عنوان شد ورزش شنا از طریق تعدیل مسیر Wnt3a/β-catenin یک بهبود دهنده قوی مقاومت به انسولین در دیابت است و بنابراین، می‌تواند یک اقدام درمانی امیدوارکننده برای درمان بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت ارائه دهد (۸). در پژوهش دانشمندی^۴ و همکاران (۱۳۹۹) در مورد اثر هشت هفته تمرینات تداومی و مقاومتی با شدت متوسط در رت‌های دیابتی با استرپتوزوتوسین نشان داد که GSK-3β در گروه تمرین مقاومتی و تداومی نسبت به گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری داشت (۹). در تحقیق اصغرپور^۵ و همکاران (۱۴۰۱)، تفاوت معناداری در میزان بیان ژن GSK-3β بافت قلبی نمونه‌های حیوانی مشاهده نشد (۴۹).

در تحقیق ویسینگ^۶ و همکاران (۲۰۱۳)، تمرین استقامتی تغییر معناداری در بیان ژن GSK-3β ایجاد نکرد (۵۰) که به نظر می‌رسد شدت تمرین یکی از فاکتورهای موثر در تحریک مسیر سیگنالینگ Wnt می‌باشد. کیم^۷ و همکاران (۲۰۱۵) بیان کردند ۱۲ هفته دوییدن روی تردمیل منجر به کاهش فعالیت GSK-3β از طریق فعالسازی مسیر Akt/K3PI و در نتیجه جلوگیری از بروز دیابت همراه با آلزایمر می‌باشد (۵۱). در تحقیق ابراهیمی^۸ و همکاران (۱۴۰۲) در مورد اثر تمرین تداومی و تناوبی در بافت قلب رت‌های دیابتی نشان داده شد که GSK-3β افزایش معنی‌داری در

5. Asghar por

6. Vising

7. kim

8. Ebrahimi

1. Fujimaki

2. Leal

3. Yang

4. Daneshmandi



(۲۰۱۸) که تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر روی عضله اسکلتی نعلی رت‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ بود نشان داد که در محتوای P70S6K1 تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد پس با تحقیق حاضر در دو گروه اسپیرولینا و تمرین مقاومتی همسو و با گروه تعامل تمرین و مکمل ناهمسو می‌باشد. در این تحقیق مشاهده شده است که تمرین با شدت بالا منجر به فعال شدن مسیر mtorc1 می‌شود و مهم‌ترین تاثیر این مسیر پیام‌رسانی بر پروتئین‌های درگیر در کنترل ترجمه است که یکی از آن‌ها P70S6K1 است. فسفوریلاسیون P70S6K1 باعث سنتز پروتئین در ریبوزوم می‌شود (۵۹). در تحقیق شعبانی^۸ و همکاران (۲۰۲۱) که پژوهشی بر روی قلب رت‌های دیابتی که ۸ هفته تمرین استقامتی انجام داده بودند و به آن‌ها استرپتوزوتوسین و نیکوتین امید القا شده بود، افزایش معناداری بر روی پروتئین s6k1 مشاهده شد و احتمالاً فعال شدن این پروتئین می‌تواند فرآیند سنتز پروتئین و هیپرتروفی را تنظیم می‌کند که همسو با نتایج تحقیق حاضر، تعامل تمرین و مکمل بود (۶۰).

به‌رحال نشان داده شده است که مهار سیگنالینگ Wnt/ β -catenin ممکن است یک استراتژی مداخله بالقوه برای اختلالات فیبروتیک کلیه در آینده باشد (۶۱). با توجه به اینکه در مسیر ژنی بررسی شده، S6K در مسیر پایین دست این سیگنالینگ بوده که نقش مهمی در رشد سلولی هم دارد، عدم افزایش این ژن در گروه مکمل و گروه تمرینی نشان می‌دهد که مصرف این مکمل به تنهایی و همچنین انجام تمرینات مقاومتی برای بیماران پلی‌کیستیک و نروپاتی و بیماران مزمن کلیوی احتمالاً خطری ندارد اما با توجه به افزایش بیان این ژن در گروه تعاملی تمرینی و مکمل، نیاز به بررسی‌های بیشتر ضروری می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج تحقیق حاضر نشان داد هشت هفته تمرین مقاومتی به همراه مکمل اسپیرولینا تاثیر معناداری بر سیگنالینگ Wnt ندارد. با توجه به اینکه در پژوهش حاضر مکمل و تمرین استفاده شده توانست تغییر معناداری در میزان بیان سیگنالینگ Wnt ایجاد کند به نظر می‌رسد استفاده از این مکمل در کنار تمرینات مقاومتی برای بیماران کلیوی قابل استفاده است، هرچند نیاز به بررسی‌های بیشتر بخصوص در نمونه‌های بیمار کاملاً ضروری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بافت قلب رت‌های نر دارد با نتیجه تحقیق حاضر ناهمسو می‌باشد (۵۲). پروتئین گلیکوژن سنتاز کیناز ۳-بتا، علاوه بر کاهش تجمع هسته‌ای بتاکاتین نقش پیچیده‌ای از طریق پروتئین‌های مختلف پیام‌رسان در سلول ایفا می‌کند. باید توجه داشت که مطالعات نشان می‌دهد افزایش تام بیان پروتئین گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ بتا و یا فسفریله شدن آن موجب مهار سنتز پروتئین و هایپرتروفی سلول‌های عضلانی می‌شود (۴۸). یافته‌های تحقیقی نشان می‌دهند که در برخی بیماری‌های متابولیکی میزان بیان بتاکاتین بالاتر است و با توجه به این که $GSK-3\beta$ نقش کلیدی در تخریب بتاکاتین دارد، کاهش بیان این ژن می‌تواند سیگنال خوبی مبنی بر کاهش تخریب بتاکاتین باشد (۵۳).

به‌رحال در مورد تاثیر تمرین و تغذیه بر مسیرهای مولکولی درگیر در بافت کلیه هنوز ابهامات زیادی وجود دارد. برون^۱ و همکاران (۲۰۲۱) گزارش دادند با افزایش بیان Tsc در بافت کلیه رت‌ها، تومورهای خوش-خیم بزرگ شده و کیست‌ها ظاهر می‌شوند که در نهایت موجب نارسایی کلیه می‌شود (۱۴). در تحقیق موسوی مظفر (۲۰۲۰) در مورد بررسی تاثیر مصرف مکمل بتاهیدروکسی بتا متیل بوتیرات و تمرین مقاومتی بر پاسخ به میزان P70S6K در هر سه گروه تمرین مقاومتی به‌همراه مصرف مکمل HMB، گروه تمرین مقاومتی به‌تنهایی و گروه مکمل HMB تفاوت معناداری در مقدار P70S6K گزارش شد (۵۴). P70S6K در حلقه‌ی پایانی مسیر فسفوانیزوتول تری کیناز، Akt و mTOR α قرار دارد و به‌عنوان فاکتور اصلی در سنتز پروتئین نقش مهمی دارند؛ باید توجه داشت که محرک‌هایی همچون کشش مکانیکی و تحریک به‌واسطه‌ی هورمون‌ها انسولین، IGF α ، MGB α باعث فعال-شدن این مسیر می‌شود و در نهایت سنتز پروتئین را منجر می‌شود (۵۵). کاروج^۵ و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که تمرین مقاومتی موجب افزایش مقادیر P70S6K می‌شود؛ به‌صورتی که مقدار آن ۴۲ درصد بعد از تمرین افزایش می‌یابد. شدت بالاتر باعث افزایش در mTOR و p70S6K و کاهش سطح پروتئین MuRF-1 را به همراه دارد که به افزایش توده عضلانی کمک می‌کند (۵۷). در تحقیق آقایی بهمن بگلو^۶ و همکاران (۱۴۰۰) نشان داده شد که در محتوای تام پروتئین P70S6K در گروه تمرین و کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد و همچنین بین محتوای فسفریله پروتئین P70S6K در گروه‌های تمرین و کنترل نیز تفاوت معنادار دیده نشد، که با نتایج تحقیق حاضر از دو گروه اسپیرولینا و تمرین مقاومتی همسو بود (۵۸). در تحقیق شرافتی مقدم^۷ و همکاران

⁵ . Krug

⁶ . aghai bahman baglo

⁷ . sherafati moghadam

⁸ . shabani

¹ . barone

² . Mammalian Target of Rapamycin

³ . Insulin-like growth factor

⁴ . minor groore - binder



نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

از تمامی کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

diabetic rats. Iranian journal of basic medical sciences, 2017. **20**(11): p. 1220.

9. Daneshmandi, H., A. Azamian Jazi, and B. Ghasemi, Effects of Eight Weeks of Moderate-Intensity Continuous and Resistance Training on The Glycogen Synthase Kinase-3 Beta Gene Expression, and Serum Glucose and Insulin Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Journal of Advanced Biomedical Sciences, 2020. **10**(4): p. 2716-2727.

10. Doble, B.W. and J.R. Woodgett, GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. Journal of cell science, 2003. **116**(7):(p. 1175-1186.

11. Li, C., et al., The β isoform of GSK3 mediates podocyte autonomous injury in proteinuric glomerulopathy. The Journal of pathology, 2016. **239**(1): p. 23-35.

12. Zhou, S., et al., Genetic and pharmacologic targeting of glycogen synthase kinase 3β reinforces the Nrf2 antioxidant defense against podocytopathy. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 2016. **27**(8): p. 2289.

13. Liang, X., et al., Glycogen synthase kinase 3β hyperactivity in urinary exfoliated cells predicts progression of diabetic kidney disease. Kidney International, 2020. **97**(1): p. 175-192.

14. Barone, S., et al., Kidney intercalated cells and the transcription factor FOXi1 drive cystogenesis in tuberous sclerosis complex. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2021. **118**(6): p. e2020190118.

15. Inoki, K., M.N. Corradetti, and K.-L. Guan, Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. Nature genetics, 2005. **37**(1): p. 19-24.

16. Androulakis-Korakakis, P., J.P. Fisher, and J. Steele, The minimum effective

Reference

1. Hawley, J.A., Molecular responses to strength and endurance training: are they incompatible? Applied physiology, nutrition, and metabolism, 2009. **34**(3): p. 355-361.

2. Spillane, M., N. Schwarz, and D.S. Willoughby, Upper-body resistance exercise augments vastus lateralis androgen receptor-DNA binding and canonical Wnt/ β -catenin signaling compared to lower-body resistance exercise in resistance-trained men without an acute increase in serum testosterone. Steroids, 2015. **98**: p. 63-71.

3. Bashiri, J., A. NourAzar, and H. Purrazi, Effect of three months aerobic training on Wnt-signaling pathway in skeletal muscle of male rats. Razi Journal of Medical Sciences, 2017. **24**(160): p. 7-16. [In Persian]

4. Dawson, K., M. Aflaki, and S. Nattel, Role of the Wnt-Frizzled system in cardiac pathophysiology: a rapidly developing, poorly understood area with enormous potential. The Journal of physiology, 2013. **591**(6): p. 1409-1432.

5. Karner, C.M., et al., Wnt9b signaling regulates planar cell polarity and kidney tubule morphogenesis. Nature genetics, 2009. **41**(7): p. 793-799.

6. Schunk, S.J., et al., WNT- β -catenin signalling—a versatile player in kidney injury and repair. Nature reviews Nephrology, 2021. **17**(3): p. 172-184.

7. Edeling, M., et al., Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog. Nature Reviews Nephrology, 2016. **12**(7): p. 426-439.

8. Yang, Q., et al., Swimming training alleviated insulin resistance through Wnt3a/ β -catenin signaling in type 2



25. Torres, V.E., et al., Prospects for mTOR inhibitor use in patients with polycystic kidney disease and hamartomatous diseases. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2010. **5**(7): p. 1312.
26. Takiar, V., et al., Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011. **108**(6): p. 2462-2467.
27. Leonhard, W.N., et al., Salsalate, but not metformin or canagliflozin, slows kidney cyst growth in an adult-onset mouse model of polycystic kidney disease. *EBioMedicine*, 2019. **47**: p. 436-445.
28. Lian, X., et al., The combination of metformin and 2-deoxyglucose significantly inhibits cyst formation in miniature pigs with polycystic kidney disease. *British Journal of Pharmacology*, 2019. **176**(5): p. 711-724.
29. Arazi, H., et al., Effects of different types of exercise on kidney diseases. *Sports*, 2022. **10**(3): p. 42.
30. Böhm, J., et al., Acute effects of intradialytic aerobic exercise on solute removal, blood gases and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2017. **39**: p. 172-180.
31. Fuhro, M.I., et al., Acute exercise during hemodialysis prevents the decrease in natural killer cells in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *International urology and nephrology*, 2018. **50**: p. 527-534.
32. Kirkman, D.L., et al., Cardiopulmonary exercise testing reveals subclinical abnormalities in chronic kidney disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2018. **25**(16): p. 1717-1724.
33. Stringuetta Belik, F., et al., Influence of intradialytic aerobic training in cerebral blood flow and cognitive function in training dose required to increase 1RM strength in resistance-trained men: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 2020. **50**(4): p. 751-765.
17. Ku, E., et al., Hypertension in CKD: core curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 2019. **74**(1): p. 120-131.
18. Cockwell, P. and L.-A. Fisher, The global burden of chronic kidney disease. *The Lancet*, 2020. **395**(10225): p. 662-664.
19. Silverwood, R.J., et al., Association between younger age when first overweight and increased risk for CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2013. **24**(5): p. 813.
20. Gansevoort, R.T., et al., Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*, 2013. **382**(9889): p. 339-352.
21. Wang, Y., C.J. Zhou, and Y. Liu, Wnt signaling in kidney development and disease. *Progress in molecular biology and translational science*, 2018. **153**: p. 181-207.
22. Tao, Y., et al., Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. **16**(1): p. 46-51.
23. Shillingford, J.M., et al., The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006. **103**(14): p. 5466-5471.
24. Wahl, P.R., et al., Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han: SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006. **21**(3): p. 598-604.

- study. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*, 2010. **2**(02): p. 79-86.
42. Chen, Y., et al., In vivo antifatigue activity of spirulina peptides achieved by their antioxidant activity and by acting on fat metabolism pathway in mice. *Natural Product Communications*, 2020. **15**(8): p. 1934578X20946233.
 43. Liping, L., et al., Spirulina platensis extract supplementation attenuates oxidative stress in acute exhaustive exercise: a pilot study. *International Journal of Physical Sciences*, 2011. **6**(12): p. 2901-6.
 44. Ghodsbin, S., S. Farsi, and S.A. Hosseini, Correlation between CRP and IL-6 serum levels after induction of diabetes and eight weeks resistance training in rats. *Report of Health Care*, 2017 : (٤)٣ . p. 1-9.
 45. Dehghan, F., et al., Saffron with resistance exercise improves diabetic parameters through the GLUT4/AMPK pathway in-vitro and in-vivo. *Scientific reports*, 2016. **6**(1): p. 25139.
 46. Zar, A., & Ahmadi, F., Evaluation of CITED4 Gene Expression in The Cardiac Muscle of Male Rats as a Result of Resistance Exercise and Spirulina Supplement. *Jorjani Biomedicine Journa*, 2021. **9**(2): p. 36-44. [In Persian]
 47. Soltanmohammadi, F., M. Mohsenzadeh, and F. Feizollahi, THE EFFECT OF 8 WEEKS OF HIIT TRAINING AND SUPPLEMENTATION OF BLACK GRAPE SEED EXTRACT ON WNT AND B-CATENIN GENE EXPRESSION IN PANCREATIC TISSUE IN MALE RATS WITH TYPE 2 DIABETES. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 2020. **19**(2): p. 61-70. [In Persian]
 48. Leal, M.L., et al., Effect of different resistance-training regimens on the WNT-signaling pathway. *European patients with chronic kidney disease: a pilot randomized controlled trial. Nephron*, 2018. **140**(1): p. 9-17.
 34. Huang, M., et al., The effect of intradialytic combined exercise on hemodialysis efficiency in end-stage renal disease patients: a randomized-controlled trial. *International Urology and Nephrology*, 2020. **52**: p. 969-976.
 35. Jankowski, J., et al., Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation*, 2021. **143**(11): p. 1157-1172.
 36. Watson, E.L., et al., Progressive resistance exercise training in CKD: a feasibility study. *American Journal of Kidney Diseases*, 2015. **66**(2): p. 249-257.
 37. Lupatini, A.L., et al., Potential application of microalga Spirulina platensis as a protein source. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2017. **97**(3): p. 724-732.
 38. Zeinalian, R., et al., The effects of Spirulina Platensis on anthropometric indices, appetite, lipid profile and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in obese individuals: a randomized double blinded placebo controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine*, 2017. **17**: p. 1-8.
 39. Hernandez Lepe, M.A., Effect of exercise and/or spirulina maxima on body composition in overweight/obese humans. *Producto de investigación ICB*, 2018.
 40. Gao, H., et al., Protective Effect of Lycium ruthenicum Polyphenols on Oxidative Stress against Acrylamide Induced Liver Injury in Rats. *Molecules*, 2022. **27**(13): p. 4100.
 41. Sandhu, J., B. Dheera, and S. Shweta, Efficacy of spirulina supplementation on isometric strength and isometric endurance of quadriceps in trained and untrained individuals—a comparative



56. Basualto-Alarcón, C., et al., Testosterone signals through mTOR and androgen receptor to induce muscle hypertrophy. *Medicine and science in sports and exercise*, 2013. **45**(9): p. 1712-1720.
57. Krug, A.L., et al., High-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy. *Muscle & nerve*, 2016. **53**(5): p. 779-788.
58. Aghaei Bahman Beglou, N., Shadmehri, S., Jahani Golbar, S., & Sharafati Moghadam, M., The effect of four weeks high-intensity interval training (HIIT) on the content of AKT1, mTOR, P70S6K1, 4EBP1 proteins in the Left ventricular muscle tissue of the heart obese rats with type 2 diabetic. *Journal of Sport and Exercise Physiology*, 2021. **1**(1): p. 85-94. [In Persian]
59. Sherafati Moghadam, M., Salesi, M., Daryanoosh, F., Hemati Nafar, M., & Fallahi, A., The effect of 4 weeks of high intensity interval training on the content of AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in soleus skeletal muscle of rats with type 2 diabetes: An experimental study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, 2018. **17**(9): p. 843-859. [In Persian]
60. Shabani, M., Moghadam, M. S., & Moghaddami, K., Effect of 8 Weeks of Endurance Training on S6K1 and 4EBP1 Proteins Content in the Left Ventricle of the Heart of Diabetic Rats Induced by Streptozotocin and Nicotinamide. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*, 2021. [In Persian]
61. Lin, X., et al., Role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in inducing apoptosis and renal fibrosis in nephrectomized rats. *Molecular medicine reports*, 2017. **15**(6): p. 3575-3582.
49. Asgharpour-arshad, M., H. POURRAZI, and R. Bakhshi, The effect of high intensity interval training (HIIT) on cardiac hypertrophy: the role of Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Metabolism and Exercise*, 2021. **11**(2): p. 43-55. [In Persian]
50. Vissing, K., et al., Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-acclimated individuals. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 2013. **23**(3): p. 355-366.
51. Kim, D.-Y., et al., Treadmill exercise decreases incidence of Alzheimer's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3 β expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of exercise rehabilitation*, 2015. **11**(2): p. 87.
52. Ebrahimi M, A.H., Rezaii R, Farzanegi P., The Effect of Two Types of Exercise (Continuous and Intermittent) on the Expression of PP2Ac and NF- κ B Genes in the Heart Tissue of Diabetic Rat. *RJMS*, 2023. **30**(4): p. 14-23. [In Persian]
53. Fujimaki, S., et al., Wnt protein-mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheel running. *Journal of biological chemistry*, 2014. **289**(11): p. 7399-7412.
54. Mousavi Mozafar, S.M., M. Nourshahi, and A. Akbarnejad, Muscle Murf1 and P70S6K Before and After 6 Weeks of Resistance Training and HMB Supplementation in Inactive Men. *Sport Physiology*, 2020. **12**(45): p. 79-94. [In Persian]
55. Sunami, T., et al., Structural basis of human p70 ribosomal S6 kinase-1 regulation by activation loop phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, 2010. **285**(7): p. 4587-4594.