

Changes in the expression of miR- 141, miR -143, miR -223 in damaged kidney tissue after palm pollen supplementation and aerobic exercise in Wistar rats

Amir Delshad^{*1}, Zahra Rahmati², Nussibeh Nazari², Mitra Salmani Delshad²

Receive (August 6, 2025) ; Accepted (November 9, 2025).³

Abstract

Aim: Kidney damage is a global health challenge today. The overall objective is to compare the effect of a period of aerobic exercise and supplementation with hydroalcoholic extract of date palm pollen on the expression of miR-141, miR-143, and miR-223 in kidney tissue induced by cadmium chloride in male rats. **Method:** In this experimental study, 48 healthy adult male Wistar rats with a weight range of 250±30 grams and age of 12 weeks were examined. The rats were randomly divided into 6 groups: (Healthy) group, Control, Cadmium Chloride, Exercise, Palm Pollen 200, and Palm Pollen 400. To induce kidney damage, cadmium chloride was administered daily at a dose of 3 mg/kg body weight of the rat (diluted with distilled water) by gavage. Aerobic exercise consisted of running on a treadmill at a speed of 27 meters per minute, 5 days a week, with one minute added to the exercise each day. The rats were anesthetized with diethyl ether, and kidney tissue was removed by making an incision in the abdominal area and transferred to the laboratory for variable measurement. **Results:** In the kidney tissue, there was a significant difference in the gene expression levels of miR-141 (P=0.001), miR-143 (P=0.013), and miR-223 (P=0.001) between the research groups. Also, the results of the post hoc test showed that exercise led to a significant increase in the expression of miR-141 and miR-223 genes and a significant decrease in miR-143 in the kidney tissue. **Conclusion:** Cadmium reduces the expression of miR-143 and increases miR-223 and miR-141 genes in the kidney tissue of rats, but aerobic exercise and consumption of hydroalcoholic extract of palm pollen could neutralize the effects of cadmium on the factors and increase their expression, and provide homeostasis in the kidney tissue.

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

1.* Assistant Professor of Exercise Physiology, Faculty of Literature and Humanities, Qom University, Qom, Iran.
ah_delshad@yahoo.com
2. Master of Exercise Physiology, Faculty of Literature and Humanities, Qom University, Qom, Iran.

Keywords: Aerobic exercise, miR -141, miR -143, miR -223, palm pollen, kidney

*. Amir Delshad, Zahra Rahmati, Nussibeh Nazari, Mitra Salmani Delshad, Changes in the expression of Mir-141, Mir-143, Mir-223 in damaged kidney tissue after palm pollen supplementation and aerobic exercise in Wistar rats.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

DOR:

¹. Assistant Professor of Exercise Physiology, Faculty of Literature and Humanities, Qom University, Qom, Iran

². Master of Exercise Physiology, Faculty of Literature and Humanities, Qom University, Qom, Iran

Extended abstract

Background

The kidneys play a crucial role in maintaining homeostasis, regulating body fluids, and eliminating metabolic waste products. Chronic Kidney Disease (CKD) is strongly associated with lifestyle factors, physical activity levels, and dietary patterns. Additionally, exposure to harmful environmental elements—such as cadmium, which enters the body through industrial pollution and tobacco consumption—can significantly impair renal function. One of the early diagnostic approaches in CKD pathology involves the use of short, non-coding RNAs known as microRNAs, which regulate post-transcriptional gene expression. Changes in the expression of kidney-related microRNAs such as miR-141, miR-143, and miR-223 have shown positive responses to regular physical activity and the consumption of hydroalcoholic date palm pollen extract, suggesting the need for further investigation of these non-pharmacological strategies in patients. The beneficial effects of exercise training on kidney function have been demonstrated through hemodynamic adaptations. In one study, Aliakbari et al. reported that aerobic exercise combined with hydroalcoholic date palm pollen extract can influence miR-223 expression, indicating that these non-drug interventions may help reduce metabolic risk factors and organ dysfunction. Yu et al. (2013) highlighted the regulatory role of miR-141 on the untranslated 3'UTR region of CDC25B during nephrogenesis in renal cells. Moreover, in 2021, Sargazi and colleagues reported an association between miR-143 and CKD in Iran, noting that this microRNA can alter the metabolic characteristics of renal cells.

Materials and Methods

The present study was an experimental and fundamental investigation conducted in accordance with international guidelines. All ethical principles were approved by the Ethics Committee of Qom University under the code IR.QOM.REC.1401-006. A total of 48 healthy adult male Wistar rats (12 weeks old) with a body weight range of 250 ± 30 g were examined. The rats were randomly assigned into six groups: intact (healthy), control, cadmium chloride, exercise, 200 mg/kg date palm pollen, and 400 mg/kg date palm pollen. To induce renal injury, cadmium chloride was administered daily via gavage at a dose of 3 mg/kg body weight (diluted in distilled water). The aerobic training protocol consisted of treadmill running at a speed of 27 m/min, with one minute added to the running duration each day. At the end of the protocol, the animals were anesthetized using diethyl ether, and kidney tissues were extracted through an abdominal incision and transferred to the laboratory for measurement of biochemical and molecular variables.

Training Protocol:

The rats underwent five weeks of aerobic training. Each session included a warm-up at 5 m/min, followed by the main training bout, and ended with a five-minute cool-down. Training was performed five sessions per week, beginning with 16 minutes of treadmill running at 27 m/min, with daily increments of one minute until the end of the third week (30 minutes per session). During the fourth and fifth weeks, to maintain training load and volume, each session lasted 30 minutes at a constant speed of 27 m/min.

Findings:

In kidney tissue, the expression levels of miR-141 ($P = 0.001$), miR-143 ($P = 0.013$), and miR-223 ($P = 0.001$) showed significant differences among the experimental groups. Post-hoc analysis further indicated that aerobic exercise resulted in a significant increase in the expression of miR-141 and miR-223, while a significant decrease in miR-143 expression was observed in the kidney tissue.

Results:

Statistical analysis showed significant differences in the expression levels of miR-141 ($P = 0.001$, $F = 1.78$), miR-143 ($P = 0.013$, $F = 3.06$), and miR-223 ($P = 0.001$, $F = 1.67$) among the experimental groups. Post-hoc Bonferroni tests indicated that miR-141 expression differed significantly between the cadmium group and the control ($P = 0.001$), exercise ($P = 0.01$), cadmium + exercise ($P = 0.001$), date palm pollen 200 mg/kg ($P = 0.001$), and date palm pollen 400 mg/kg ($P = 0.001$) groups. A significant difference was also observed between the control and exercise groups ($P = 0.04$) for miR-141 expression.

For miR-143, significant differences were found between the cadmium group and the control ($P = 0.01$), exercise ($P = 0.01$), date palm pollen 200 mg/kg ($P = 0.017$), and date palm pollen 400 mg/kg ($P = 0.014$) groups, as well as between the control and exercise groups ($P = 0.04$).

Regarding miR-223, Bonferroni post-hoc tests showed significant differences between the cadmium group and the control ($P = 0.001$), exercise ($P = 0.001$), date palm pollen 200 mg/kg ($P = 0.001$), and date palm pollen 400 mg/kg ($P = 0.001$) groups, and a difference was also observed between the control and exercise groups ($P = 0.045$). No significant differences

were observed between the date palm pollen 200 mg/kg and 400 mg/kg groups for miR-141 ($P=0.87$), miR-143 ($P=1$), and miR-223 ($P=0.99$).

Conclusion :

The present study indicates that the presence of heavy metals, such as cadmium, in the human life cycle may increase the risk of acute kidney injury. Supplementation with date palm pollen combined with exercise leads to an increase in the expression of certain miRNAs. Although cadmium administration reduced the expression of miR-141, miR-143, and miR-223 in rat kidney tissue, aerobic exercise prevented this decline and even enhanced gene expression in the measured variables compared to the other experimental groups. Furthermore, supplementation with date palm pollen at a dose of 400 mg/kg mitigated cadmium-induced reductions, helped maintain a balance relative to the control group, and promoted homeostasis in the body.

Article message:

Aerobic exercise combined with date palm pollen supplementation can effectively modulate kidney related microRNAs, mitigating cadmium induced renal damage, and represents a promising non pharmacological strategy to preserve renal function and cellular homeostasis.

Ethical considerations:

All procedures were conducted in accordance with research ethics principles and approved by the Ethics Committee of Qom University (IR.QOM.REC.1399.023). Animal care and experimental protocols followed the Helsinki 1984 guidelines for the care and use of laboratory animals.

Im press

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال ؟، شماره ؟

؟ و ؟؟؟؟ صفحات ؟-؟؟

Open Access

مقاله پژوهشی

تغییرات بیان $miR-141$ ، $miR-143$ و $miR-223$ بافت آسیب دیده کلیه پس از مصرف مکمل
گرده نخل و تمرین هوازی در موش های رت ویستارامیر دلشاد^۱، زهرا رحمتی^۲، نسیم نظری^۲، میترا سلمانی دلشاد^۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۸/۱۸

چکیده

هدف: امروزه آسیب های کلیوی یکی از چالش های بهداشت جهانی است هدف کلی مقایسه اثر یک دوره تمرین هوازی و مکمل گیری عصاره هیدروالکلی نخل خرما بر بیان $miR-141$ ، $miR-143$ و $miR-223$ در بافت کلیه القا شده با کلرید کادمیوم در موش های صحرایی نر می باشد. **روش پژوهش:** در این مطالعه تجربی ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ و سالم با دامنه وزنی 25.0 ± 3.0 گرم و سن ۱۲ هفته مورد بررسی قرار گرفته است. موش ها به صورت تصادفی ساده به ۶ گروه: گروه (سالم)، کنترل، کلرید کادمیوم، ورزش، گرده نخل ۲۰۰ و گرده نخل ۴۰۰ تقسیم بندی شدند. جهت ایجاد آسیب کلیوی روزانه کلرید کادمیوم را در دوز سه میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن موش (رقیق شده با آب مقطر) را به صورت گاواژ دریافت کردند. تمرین هوازی شامل دویدن بر روی نوارگردان با سرعت ۲۷ متر در دقیقه ۵ روز در هفته بود و روزی یک دقیقه به تمرین اضافه شد موش ها توسط دی ایل اتر بیهوش و بافت کلیه با ایجاد برش در ناحیه شکمی، خارج و برای اندازه گیری متغیر ها به آزمایشگاه منتقل شد. **یافته ها:** در بافت کلیه میزان بیان $miR-141$ ، $miR-143$ ($P=0.013$) و $miR-223$ ($P=0.001$) بین گروه تحقیقی تفاوت معنی داری وجود دارد هم چنین نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، تمرین متجز به افزایش معنی دار بیان $miR-141$ ، $miR-223$ و $miR-143$ و کاهش معنی دار $miR-141$ ، $miR-223$ و $miR-143$ در بافت کلیه دیده می شود. **نتیجه گیری:** کادمیوم باعث کاهش بیان $miR-143$ و افزایش $miR-223$ و $miR-141$ در بافت کلیه موش ها شده اما تمرین هوازی و مصرف عصاره هیدروالکلی گرده نخل توانست اثرات کادمیوم را بر فاکتورها خنثی و بیان آن ها را افزایش و شرایط هموستاز را در بافت کلیه فراهم سازد.

واژه های کلیدی: تمرین هوازی، $miR-141$ ، $miR-143$ ، $miR-223$ ، گرده نخل، کلیه.

نحوه ارجاع: امیر دلشاد، زهرا رحمتی، نسیم نظری، میترا سلمانی دلشاد، تغییرات بیان $miR-141$ ، $miR-143$ و $miR-223$ بافت آسیب دیده کلیه پس از مصرف مکمل گرده نخل و تمرین هوازی در موش های رت ویستار

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

۱- استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران. (نویسنده مسئول)

۲- کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران



مرتبط می‌باشند و حدود ۶۶۹ miRNAs در کلیه‌های سالم انسان شناسایی شده است (۶).

miR-141 بخشی از خانواده miR-200 است و بر اساس مکان‌های کروموزومی و توالی قرار گرفتن آن‌ها طبقه‌بندی می‌شود. خانواده miR-200 در دو رونوشت pri-miRNA پلی سیسترونیک واقع در کروموزوم‌های ۱ و ۱۲ انسان قرار گرفته‌اند و الگوهای مشخصی از miRNA در عملکرد اندام‌ها و دستگاه‌های بدن نشان داده‌اند که در مسیر سیگنالینگ ارسالی به بافت‌ها با اعمال تغییرات محیطی مثل تغذیه و تمرینات اختصاصی تنظیم می‌شوند. محققین پاسخ به سازگاری تمرین را نسبت به برخی miRNAs مثل miR-141 بررسی کرده و دریافتند که در تکثیر سلول‌های سرطانی، آپوپتوز و تغییرات مهم سلولی دخیل می‌باشد (۷). فاریکه^۳ و همکارانش (۲۰۱۸) نتیجه گرفتند، افزایش بیان miR-141 در موش‌های چاق منجر به اختلال عملکرد میتوکندری می‌شود و ممکن است تاثیر منفی در سلامت استخوان، غضروف‌ها و عضلات داشته باشد و عنوان می‌کند که شناخت تنظیم درون سلولی متابولیسم گروه miR-200 & miR-141 نیازمند توجه بیشتر هستند و ممکن است اهداف مناسبی در پیشگیری و درمان بیماری‌های دژنراتیو باشند (۸).

miR-223 یکی دیگر از miRNAs مرتبط با کلیه می‌باشد و برای اولین بار در واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (qPCR) و ژن‌های آن در کروموزوم X انسان، موش، گاو شناسایی و معرفی گردید. بارباگلو^۴ و همکاران (۲۰۲۴) نتیجه گرفتند miR-223 نقش چشمگیر در سلول‌های ایمنی، خون‌ساز و عروقی دارد و به طور اساسی حالت‌های پلازیسیون سلول ایمنی مثل نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک را تنظیم می‌کند (۹). همچنین miR-143 نیز به طور خاص در کنترل متابولیسم انرژی و چربی‌ها نیز نقش ایفا می‌کند. بنابراین در طول تمرینات هوازی و سیستم‌های انرژی، جایگاه ارزشمندی خواهد داشت.

طبق برخی مطالعات پس از شناسایی آسیب کلیوی در مراحل اولیه می‌توان با دریافت رژیم غذایی مناسب، ورزش و دریافت مایعات کافی موجب بهبود این عارضه گردید. بررسی‌ها نشان می‌دهد تمرینات هوازی با شدت متوسط به طور بالقوه منجر به بهبودی و سلامت عروق کلیوی می‌شود (۱۰). تاثیر تمرینات بدنی بر فعالیت دستگاه‌های بدن به خصوص عملکرد کلیه‌ها مورد تحقیق قرار گرفته است تمرینات هوازی و فعالیت‌های ورزشی منظم باعث تغییرات همودینامیک در کلیه‌ها و سطح الکترولیت‌های بدن شده و با دفع بهتر مواد زائد عملکرد پهنه‌ی کلیه‌ها را تضمین می‌کند (۱۱). در کنار تمرینات هوازی مصرف برخی مکمل‌های طبیعی چون گرده‌ی نخل خرما که سرشار از آمینواسیدهایی مانند آسپارتیک

مقدمه

شبکه عروقی گسترده در کلیه‌ها نسبت به تغییرات میکروواسکولار^۱ حساس می‌باشند زیرا نقش مهمی چون تنظیم دقیق فشار مایعات، میزان فیلتراسیون گلومرولی، تنظیم گردش خون و دفع مواد زائد را به عهده داشته که موجب پایداری و هموستاز سیستم ایمنی بدن میشود (۱). کاهش عملکرد کلیه‌ها، آسیب حاد کلیوی (AKI) (Acute kidney injury) را به همراه دارد که تداوم این روند پس از چند ماه منجر به بیماری مزمن کلیوی (CKD) (Chronic Kidney disease) می‌شود که امروزه یکی از چالش‌های بهداشت جهانی است و بیش از ۸۰۰ میلیون نفر در سراسر دنیا به آن مبتلا هستند (۲). از جمله عوامل موثر در بروز AKI و بیماری‌های کلیوی وجود فلزات سنگینی چون کادمیوم^۲ در محیط زندگی است، کادمیوم از طریق مصرف دخانیات و آلودگی‌های صنعتی، یا به دلیل دفع نامناسب این ماده در خاک و انتقال به چرخه رشد گیاهان و سبذ غذایی وارد بدن می‌شود (۳). این ماده سمی در گروه مواد سرطان‌زا دسته‌بندی شده و اثرات نامطلوب آن بر سلامت سیستم‌های قلبی عروقی، ایمنی، عصبی و تولید مثل تایید شده است. تجمع کادمیوم در بدن منجر به اثرات جبران ناپذیر در بافت کلیه‌ها، عملکرد سلول‌ها و ایجاد اختلال در سیستم جریان، فشار خون و حتی ایجاد استرس اکسیداتیو و آسیب DNA می‌شود (۴). miRNAs گروهی از RNA های غیرکد کننده می‌باشند که از ۲۲ نوکلئوتید تشکیل شده‌اند و بیان ژن پس از رونویسی را تنظیم کرده و در رشد سلولی، آپوپتوز و تکثیر آن نقش دارند و همچنین در مایعات بیولوژیکی مختلف مثل ادرار و خون وجود داشته، به راحتی قابل شناسایی بوده و تشخیص زودهنگام CKD را در مرحله ابتدایی ممکن می‌سازد (۵). بنابراین یکی از بهترین روش‌های آسیب شناسی و تشخیص AKI استفاده از نشانگرهای زیستی miRNAs می‌باشد. miRNAs نشانگرهای بالقوه در پیش آگاهی آسیب‌های حاد یا مزمن کلیه می‌باشند که به طور قابل توجهی در طیف وسیعی از فرایندهای سلولی دخیل بوده و تنظیم‌کننده‌های محوری در بیان ژن‌ها محسوب می‌شوند. اختلال در بیان آنها آسیب جدی در سلول و اندام را بدنبال دارد. گروه miRNAs بیشتر به صورت مستقل از طریق پروموتورهای خود رونویسی میشوند تا از تداخل با رونوشت‌های کد کننده پروتئین جلوگیری کنند. مطالعات نشان می‌دهد برخی از این miRNAs با مکانیسم‌های مرتبط در آسیب حاد کلیوی (AKI) با ویژگی‌های پاتولوژیکی که شامل رسوب ماتریکس خارج سلولی، افزایش تولید فیبرهای کلاژن، گلومرولو اسکلروز و فیبروز توبولو بینایی می‌باشد

¹ . microvascular

² . cadmium

³ . Fariyike

⁴ . Barbagallo



جنس پلی کربنات نگه داشته می شدند در تمام ساعات شبانه روز به آب و غذای ویژه موش (شرکت خوراک دام پارس) به صورت آزاد و بدون محدودیت دسترسی داشتند برای رعایت اصول بهداشتی، هر دو روز یک بار پوشال ها تعویض و قفس آزمودنی ها شستشو و ضد عفونی می شد. تمام مراحل نگهداری و کشتار موش ها بر اساس دستورالعمل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. برای سازگاری موش ها با محیط دو هفته در حیوان خانه آزمایشگاه نگهداری شدند و پس وزن کشی در ۶ گروه، سالم (۸) سرموش که در هیچ گونه برنامه فعالیت ورزشی شرکت نکرده ولی برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه برای سازگاری با محیط روی نوارگردان بی حرکت گذاشته شدند، گروه کادمیوم (۸) سر موش که کلرید کادمیوم رادریافت کردند، گروه ورزش (۸) سرموش این گروه، تمرین هوازی را انجام داده اند. گروه ورزش و کادمیوم (۸) سر موش این گروه، کلرید کادمیوم بصورت گاوژ دریافت کردند، و تمرین هوازی را انجام می دادند، گروه گرده نخل با دوز (۸) سرموش کلرید کادمیوم (بصورت گاوژ) به همراه تزریق عصاره هیدروالکی گرده نخل با دوز ۲۰۰ و پروتکل تمرین هوازی رو انجام گرفت) گروه گرده نخل با دوز ۴۰۰ (۸) سرموش کلرید کادمیوم (بصورت گاوژ) به همراه، تزریق عصاره هیدرو الکی گرده نخل با دوز ۴۰۰ و پروتکل تمرین هوازی رو انجام گرفت)، تمرینات هوازی به مدت ۵ هفته و ۵ جلسه در هر هفته برای تیمار کردن و ورزش با فاصله زمانی نیم ساعت به طول انجامید. جهت ایجاد آسیب کلیوی موشها روزانه یک دوز سه میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کلرید کادمیوم (رقیق شده با آب مقطر) را به صورت گاوژ به مدت ۳۵ روز دریافت کردند (۱۳) همچنین عصاره گرده در طول دوره و روزانه به صورت تزریق درون صفاقی با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم انجام گرفت. ۲۴ ساعت پس از آخرین روز تمرین حیوانات با دی اتیل اتر بیهوش و با بازکردن شکم بافت کلیه را خارج و در تیروزن مایع منجمد قرار داده شد. بافتها در محلول انتقال بافت منجمد RNA later®-ICE از قبل سرد شده (۸۰- درجه سانتی گراد) قرار گرفتند و تا زمان جداسازی RNA در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

پروتکل تمرینی: موش ها به مدت ۵ هفته پس از گرم کردن (با سرعت ۵ متر بر دقیقه) و ۵ دقیقه سرد کردن به فعالیت می پرداختند. تعداد جلسات ۵ جلسه در هفته که شامل دویدن روی نوار گردان با شدت ۲۷ متر در دقیقه و با مدت زمان ۱۶ دقیقه آغاز، و روزی یک دقیقه به تمرین تا هفته سوم افزوده می شد (۳۰ دقیقه در هر جلسه در پایان هفته سوم) و در هفته های چهارم و پنجم جهت حفظ و تثبیت فشار و حجم تمرین زمان تمرین هر جلسه ۳۰ دقیقه با سرعت ثابت ۲۷ متر در دقیقه به انجام شد (۱۴).

گلوتامین، پرولین، آلانین، لوسین، لیزین و آرژنین است. همچنین ویتامین های C، A، B12، B2، B1 و E و مواد معدنی مانند روی، سلنیوم، آهن، مولیبدن، مس، منگنز، کبالت و نیکل در آن یافت می شود میتواند بر سلامت بدن بسیار موثر باشد (۱۲).

بیماری های کلیوی از جمله مشکلات شایع و مزمن سلامت عمومی هستند که با افزایش سن، سبک زندگی نامناسب و عوامل التهابی تشدید می شوند. تغییرات در بیان microRNAs نقش مهمی در تنظیم مسیرهای سلولی دارند. از سوی دیگر، استفاده از روش های غیرتهاجمی مانند: تمرینات هوازی و مکمل های طبیعی می تواند به عنوان راهکاری مؤثر در تعدیل این مسیرهای مولکولی مطرح شود.

(DPP - Date Palm Pollen) کرده نخل خرما به عنوان یک ترکیب گیاهی غنی از آنتی اکسیدان ها، فلاونوئیدها، ویتامین ها و مواد معدنی، دارای خواص ضدالتهابی است. همچنین تمرینات هوازی با بهبود گردش خون، کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم عملکرد متابولیک، می توانند بیان ژن ها و microRNAs مرتبط با سلامت بدن را تحت تأثیر قرار دهند. با توجه به کمبود مطالعات ترکیبی در زمینه اثر هم افزای کرده نخل خرما و تمرین هوازی بر بیان miRNA های مرتبط با آسیب های کلیوی، انجام این تحقیق می تواند گامی نوین در توسعه راهکارهای درمانی غیرتهاجمی، کم هزینه و مبتنی بر طب مکمل باشد. این پژوهش نه تنها به درک بهتر مکانیسم های مولکولی در بیماری های کلیوی کمک می کند، بلکه می تواند زمینه ساز طراحی مداخلات بالینی مؤثر در آینده باشد. تاکنون پژوهش های اندکی در مورد مصرف همزمان یک مکمل مثل هیدروالکل گرده نخل با انجام تمرینات هوازی و تأثیر این دو فاکتور بر بیان miRNAs صورت گرفته و آیا اثر تعاملی این دو فاکتور میتواند میزان تأثیر منفی کادمیوم را در بدن کاهش دهد؟ بنابراین با انجام این پژوهش به بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی به همراه مصرف عصاره هیدروالکل گرده ی نخل بر میزان بیان mir-141، mir-143، mir-223 در بافت کلیه القا شده با کلرید کادمیوم موش های صحرایی نر پرداخته شده است.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی، بنیادی و طبق دستورالعمل های بین المللی انجام و کلیه اصول اخلاقی پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه قم با شماره IR.QOM.REC.1401-006 مورد تأیید قرار گرفته است. تعداد ۴۸ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار با دامنه وزنی 25.0 ± 3.0 گرم و سن ۱۲ هفته که از انستیتو پاستور تهران تهیه شده بود، به عنوان نمونه در نظر گرفته شد. رت های آزمایشگاهی در محیطی با میانگین دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد و رطوبت 4 ± 55 درصد و ۱۲:۱۲ ساعت چرخه روشنایی به تاریکی در قفس های مخصوص حیوانات آزمایشگاهی از

افزار کامپیوتری AllelID ساخته شد و سپس هر پرایمر توسط نرم افزار BLAST miR پرایمرها توسط شرکت سیناژن ساخته شد. در این تحقیق از ژن u6 به عنوان کنترل داخلی استفاده گردید.

جدول ۱: لیست پرایمر طراحی شده در جدول به تفصیل آمده است.

Table 1: The list of designed primers is detailed in the table

Genes	Primer sequence
Mir -141	5'- AGTCCATCTTCCAGTGCAGT -3' For: 5 3'- CGAGGAAGAAGACGGAAGAAT -3' Rev: 5
Mir-143	5'- CGCTCCGTGTATTTGACAAG -3' For: 5 3'- CGAGGAAGAAGACGGAAGAAT -3' Rev: 5
Mir-223	5'- CTCCGTGTATTTGACAAGC -3' For: 5 3'- CGAGGAAGAAGACGGAAGAAT -3' Rev: 5
U6	For: 5- CTCCGAGTCAGAGGTTTC -3 3'- GTATGTAGATGTGGGTGGC -3' 5:Rev

جهت تحلیل داده ها از میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. ابتدا نرمال بودن توزیع داده ها و همسان بودن واریانس ها به ترتیب با استفاده از آزمونهای شاپیرو-ویلک و لوین ارزیابی شد. از آزمون آماری آنالیز واریانس یکراهه (ANOVA) برای مقایسه تغییرات بین گروهی و به دنبال آن برای مقایسه جهت و محل دقیق این تفاوت از آزمون تعقیبی بوفرونی در سطح معنی داری ($P \geq 0/05$) استفاده گردید کلیه بررسیهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 24 انجام گرفت.

یافته‌ها

نتایج تحلیل آماری نشان داد در میزان بیان ژن miR-141 ($p = 0/001$)، miR-143 ($F = 1/78$)، miR-223 ($F = 3/06$) و ($p = 0/013$)، ($F = 1/67$) بین گروه های پژوهش تفاوت معنی داری وجود دارد بر اساس نتایج آزمون تعقیبی بوفرونی در بیان ژن miR-141 بین گروه کادمیوم با کنترل ($p = 0/001$)، ورزش ($p = 0/01$)، ورزش کادمیوم ($p = 0/001$)، گروه نخل ۲۰۰ ($p = 0/001$) و گروه نخل ۴۰۰ ($p = 0/001$) تفاوت معنی داری دیده می شود این تفاوت بین گروه کنترل با ورزش ($p = 0/04$) در بیان ژن miR-141 وجود داشت.

همچنین در بیان ژن miR-143 نتایج نشان می دهد که بین گروه کادمیوم با کنترل ($p = 0/01$)، ورزش ($p = 0/01$)، گروه نخل ۲۰۰ ($p = 0/017$) و گروه نخل ۴۰۰ ($p = 0/014$) تفاوت معنی داری دیده شد این تفاوت بین گروه کنترل با ورزش ($p = 0/04$) در بیان ژن miR-143 هم وجود داشت در متغیر miR-223 نتایج آزمون بوفرونی نشان می دهد بین گروه کادمیوم با کنترل ($p = 0/001$)، ورزش ($p = 0/001$)، گروه نخل ۲۰۰ ($p = 0/001$) و گروه نخل ۴۰۰ ($p = 0/001$) تفاوت معنی داری دیده شد این تفاوت بین گروه کنترل با ورزش ($p = 0/045$) هم وجود داشت اما در هر سه متغیر miR-141 ($p = 0/87$)، miR-143 ($p = 1$) و miR-223 ($p = 0/99$) بین گروه گروه نخل ۲۰۰ با گروه گروه نخل ۴۰۰ این تفاوت معنی دار نبود.

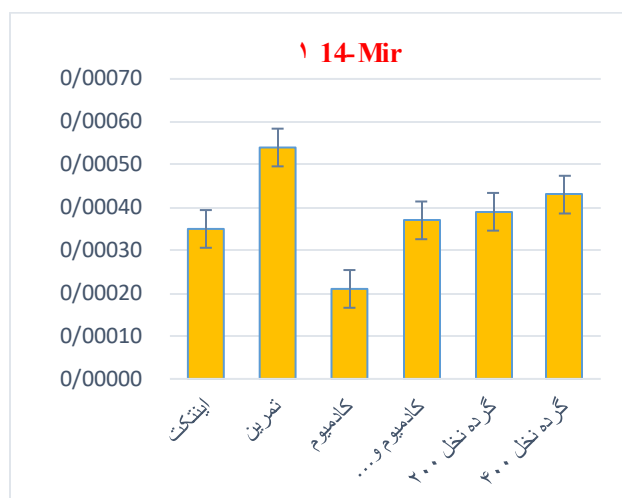
روش اندازه گیری متغیرهای وابسته تحقیق

استخراج RNA و سنتز cDNA

نمونه های بافت کلیه در ازت منجمد و با استفاده از هاون خرد و پس از لیز کردن ۵ تا ۱۰ ثانیه ورتکس و پنج دقیقه دردمای محیط قرار گرفتند. ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به آن اضافه و میکروتیوب ها به مدت سه دقیقه در دمای محیط و سپس به مدت پنج دقیقه بر روی یخ با دمای 4°C قرار گرفته و سپس به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد و دوباره نمونه ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای 20°C قرار گرفتند. سپس استخراج RNA طبق دستورالعمل کیت SamzolTM Reagent صورت گرفت. غلظت و خلوص کمی استخراج شده توسط اسپکتروفتومتر نانودراپ بررسی شد. روش کار به این صورت بود که حدود یک میکرولیتر از نمونه DNA را در دستگاه قرارداده تا غلظت و خلوص RNA بر اساس مقادیر جذب نوری در موج های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر اندازه گیری و غلظت آن براساس ضریب رقت برحسب ng/μl مشخص شود. به منظور بررسی RNA ژنومیک استخراج شده، نمونه حاصل بر روی ژل آگارز ۱٪، الکتروفورز گردید. بعد از انجام استخراج با استفاده از کیت SambioTM cDNA synthesis سنتز cDNA انجام شد. پس از سانتریفوژ به مدت ۲۰ ثانیه نمونه در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شد و سپس در دمای ۴۷ درجه به مدت ۶۰ دقیقه و دمای ۸۵ درجه به مدت ۵ دقیقه قرار داده شد و سپس نمونه به منفی ۷۰ درجه انتقال داده شدند تا برای بررسی بیان ژن ها استفاده شوند.

جهت آنالیز تفسیر میزان بیان ژن مورد نظر از ژن کنترل داخلی یا House Keeping Gene استفاده شد. در این روش تعداد مهم نبوده و فقط کاهش یا افزایش بیان ژن مهم است که این افزایش و یا کاهش را با یک ژن استاندارد یا مرجع مقایسه گردید. پردازش اطلاعات در Real-Time PCR براساس نمودار استاندارد و ارزیابی بازده PCR انجام گرفت. پس از اتمام تست و بدست آوردن CT های ژن رفرنس و ارزیابی میزان بیان ژن توسط آزمون Real-Time PCR از روش کمیت سنجی و متد $\Delta\Delta\text{CT}$ استفاده شد. دستگاه دما را با فواصل معین در یک بازه ی دمایی بین ۶۵-۹۵ درجه به تدریج و با سرعت $0/3^{\circ}\text{C/s}$ افزایش می دهیم این رنگ به تمام DNA های دورشته ای متصل می شود. و پس از اتصال نور فلورسنت توسط detector دستگاه آشکار می شود. فلورسنت در طی واکنش PCR با افزایش تعداد کپی cDNA افزایش میابد. پس از آنکه PCR به پایان رسید محصولات با افزایش دما ذوب شده و با کاهش دما به حالت دورشته ای در می آیند. تغییرات فلورسنت نمونه ها در طی این مرحله در منحنی ذوب نشان داده شد.

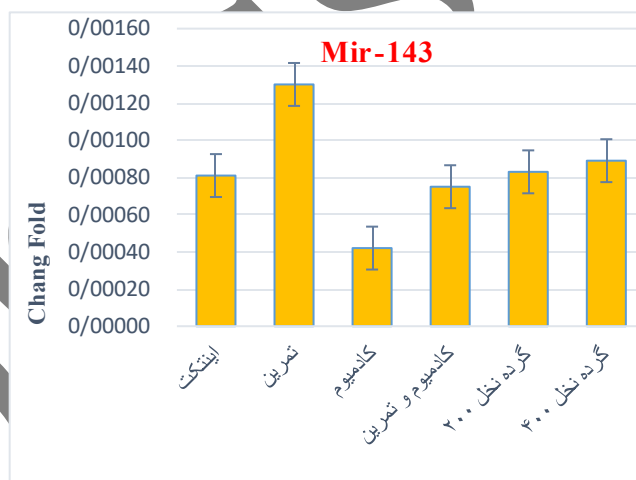
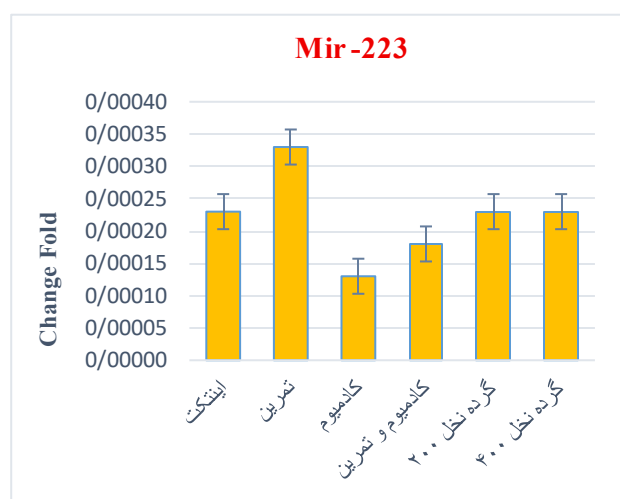
برای طراحی پرایمر، ابتدا توالی miRNAs مربوط به ژن های mir-21 و mir-133 با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. پرایمرها توسط نرم



بنابراین می توان نتیجه گرفت که کادمیوم باعث کاهش بیان ژن -mir 141، 143- و mir-223 دریافت کلیه موش های صحرایی نر که در معرض مسمومیت کادمیوم قرار گرفته باشند، می گردد اما ورزش هوازی از کاهش آن جلوگیری و حتی می تواند منجر به افزایش بیان ژن مورد نظر در موش های صحرایی در معرض مسمومیت با کادمیوم نسبت به گروه- های دیگر شود. اما این اثر در گروه مکمل گرده و گروه ترکیبی گرده نخل و ورزش دیده نمی شود

تصویر ۱: مقایسه میانگین بیان ژن mir-141 در شش گروه تحقیقی

Figure 1: Comparison of average expression of mir 141 gene in six research groups



تصویر ۲: مقایسه میانگین بیان ژن mir-143 در شش گروه تحقیقی

Figure 2: Comparison of average mir-143 gene expression in six research groups

تصویر ۳: مقایسه میانگین بیان ژن miR-223 در شش گروه تحقیقی
Figure 3: Comparison of average miR 223 gene expression in six research groups

آلودگی های زیست محیطی ناشی از صنایع کارخانه ها که مقادیر زیادی از فلزات سمی مثل کادمیوم را در طبیعت وارد می کنند مشکلات جدی برای سلامت بشر ایجاد کرده است، گریجوتا و همکارانش (۲۰۱۹) در پژوهشی نتیجه گرفتند که غلظت کادمیوم در موجودات زنده میتواند باعث آسیب کلیوی، تاخیر در رشد، اختلالات تولید مثل، فشار خون بالا و حتی سرطان شود (۱۵). کوماری و همکاران (۲۰۲۵) در یک بررسی متاآنالیز بیان کردند که کادمیوم یک مختل کننده سیستم ایمنی می باشد و ساختار فیزیولوژی و عملکرد سلول های ایمنی را دچار دگرگونی کرده و

بحث

در مطالعه حاضر اثر فعالیت ورزشی با مصرف عصاره ی هیدرولیکی گرده نخل نسبت به تغییرات miR-141، miR-143، miR-223 در بافت کلیه ی موش های مورد آزمایش با القای عنصر کادمیوم بررسی گردید. نتایج نشان داد ورزش اثر مثبتی بر تغییرات miRNAs بافت کلیه آسیب دیده بر اثر مسمومیت ناشی از کادمیوم در رت های نر ویستار می شود.

را در سلول های کلیوی منجر به آسیب پذیری سلولی می شود. همچنین بیان miR-141 مشابه با miR-200 اهداف ژنی مشابهی را تنظیم می کنند و ژن PTPRG (گیرنده فسفاتاز تیروزین نوع G) یک هدف مستقیم برای miR-141 است که کاهش بیان آن منجر به افزایش مرگ سلولی و کاهش زنده ماندن در سلول های اپیتلیال تبویل های پروگزیمال کلیه (PTECs) می شود. بنابراین، مسیر miR-141-PTPRG می تواند به عنوان یک هدف درمانی بالقوه در آسیب های کلیوی حاد مورد توجه قرار گیرد. (۲۲) در راستای تأثیرپذیری miRNAs نسبت به عوامل محیطی و ایجاد تغییرات هدفمند در رونویسی ژن ها، لی^۴ و همکاران (۲۰۲۵) در یک مقاله مروری به نقش اصلی این مولکولها در فرایندهای مهم سلولی مثل رشد و ترمیم، ایجاد میتوکندری، توسعه سیستم عروقی و تنظیم متابولیسم و همچنین به استفاده از این مولکول ها در ایجاد شاخص های سازگاری فیزیکی و واکنش به فعالیت ورزشی در بیماری های مزمن و ایجاد الگوهای ارتباطی میان سلول ها و miRNAs اشاره کردند (۲۳). ژانگ^۵ و همکارانش (۲۰۲۲) متوجه شدند miRNAs به عنوان یک نشانگر بیولوژیکی درمانی و پیش آگاهی در برخی بیماری ها باشند آنها نشان دادند به طور اختصاصی miR-143 با تنظیم بیان مثبت می تواند در بهبود التهابات داخلی و کاهش تومورهای استئوسارکوم در بدن انسان و موش ها موثر باشد در واقع خوشه miRNA 143/145 در فرآیندهای بیولوژیکی سلول های قلبی عروقی، اندوتلیال و سلول های بافت کلیوی نقش دارد (۲۴). وانگ^۶ و همکارانش (۲۰۲۰) عنوان کردند که miR-143 هم در سلول های استئوبلاست و هم در سلول های اندوتلیال CD31hiEmCnhiCD31 که به عنوان مولکول های چسبندگی سلولی در سلول های اندوتلیوم شناخته می شود، بر روی کروموزم ۱۷ واقع شده و در بخش قابل توجهی از اتصالات بین سلول های اندوتلیوم قرار، و بیان می شوند و بیان بیش از حد آنها تشکیل استئوبلاست و اثرات آنژیوژنیک را افزایش می دهد و نتایج برخی تحقیقات نشان می دهد که چنانچه سطح این miRNAs به طور قابل ملاحظه ای کاهش یابد، عروق CD31hiEmcni در موش های فاقد miR-143 کاهش چشمگیری را نشان می دهد. همچنین آنها دریافتند که بیان مثبت miR-143 مانع از تحلیل استخوان ها در افراد سالمند می شود. (۲۵) همچنین سرگزی^۶ و همکاران (۲۰۲۱) دریافتند، پلی مورفیسم های خوشه ای در miR-143/145 با خطر ابتلا به بیماری های مزمن کلیوی در جمعیت ایران مرتبط هستند. این ارتباط نشان دهنده آن است که این گروه از miRNAs توانایی تغییر در مشخصات متابولیک سلول ها را دارند و بر وضعیت آپوپتوز و تکثیر آنها نیز در بافت کلیه تأثیر می گذارد (۲۶).

علائم خودایمنی و التهابی را بروز می دهد (۱۶). یکی از شایع ترین رفتارها و الگوهای نادرست زندگی در بیماران مبتلا به بیماری های مزمن کلیوی CKD عدم فعالیت ورزشی مناسب می باشد. اغلب بیماران دیالیزی نیز تمرینات ورزشی را در برنامه روزانه خود نداشته بنابراین با افزایش سطح کورتیزول و اختلالات خواب روبرو هستند. بیمارانی که در برنامه های ورزشی شرکت نموده اند خواب بهتر، فشار خون کنترل شده، کاهش افسردگی و اضطراب در مراحل درمان بیماری و عملکرد فیزیکی بهتری را از خود بروز داده اند بنابراین تمرین ورزشی در بیماران کلیوی می تواند استراتژی درمانی موثری باشد (۱۷). کلاین^۱ و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند تمرینات ورزشی تأثیر مثبت و بالقوه در سیستم درمانی بیماران مزمن کلیوی دارد و استفاده از روش های غیردارویی این را مستلزم مشارکت کادر درمانی و فیزیولوژیست های ورزشی دانستند (۱۸). کوریا^۲ و همکارانش (۲۰۲۵) در یک تحقیق متاآنالیز با بررسی داده های تحلیلی و نتایج ۴۴ پژوهش که بر روی ۳۵۴۳۲ بیمار پیش دیالیزی و دیالیزی، گزارش کردند تمرینات هوازی در بهبود این دسته از بیماران بسیار موثرتر بوده است و ورزش منظم در طول زندگی یک فرد مبتلا به CKD بر سلامت فشارخون، سیستم قلبی عروقی، تنفسی، ترکیب بدن و BMI، نشانگر های التهابی، کیفیت خواب و امواج مغزی، دستگاه مجاری ادراری، سیستم هورمونی فواید ارزشمندی همراه خود دارد (۱۹). بسیاری از تغییرات ناشی از ورزش و تمرین های هوازی مربوط به بخش اپی ژنتیک در بدن می باشد که سطوح مختلفی از ژن ها را فراخوانی می کند و سازگاری های ناشی از تمرینات در بدن انسان می تواند تغییرات هیستونی مثل، متیلاسیون DNA، متیلاسیون و استیلاسیون در هیستون ها و همچنین بیان انواع miRNAs را در خون، بافت قلب، عضلات اسکلتی و حتی سیستم عصبی را شامل می شود (۲۰). یانگ و همکارانش (۲۰۲۲) نتیجه گرفتند که در برخی از سرطان ها مانند سرطان مثانه و تخمدان افزایش miR-141 موجب رشد بیشتر تومور شده و در نوعی دیگر مانند سرطان معده کاهش آن با پیشرفت بیماری مرتبط بوده و افزایش القایی miR-141 می تواند رشد سلول های سرطانی را مهار کند بنابراین هم نقش سرطان زایی و هم مهارکننده سرطان را دارد و از آنجایی که با متاستاز غدد لنفاوی و سرطان کیسه صفرا نیز ارتباط دارد شناسایی بهتر آن اطلاعاتی ارزشمند از شدت بیماری و شانس بقای بیمار قبل از جراحی را به پزشکان می دهد (۲۱). نیوبری و همکاران (۲۰۲۱) طی مطالعه ای با فرض اینکه تغییرات در الگوی بیان miRNAs ادراری می تواند پیش بینی کننده ی بهبود یا عدم بهبود آسیب حاد کلیوی باشد بررسی نمونه های ادراری بیماران مبتلا به AKI نشان داد بیان برخی از miRNAs از جمله miR-141

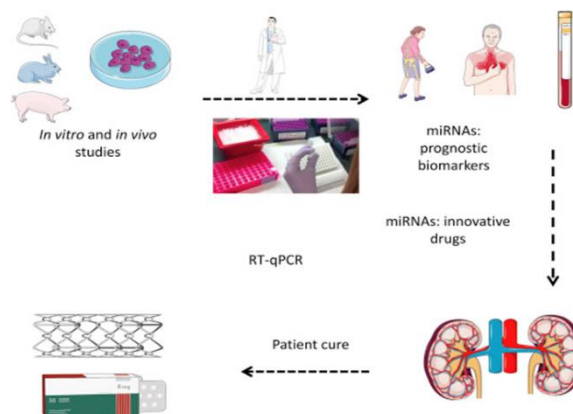
⁴. Zhang⁵. Wang⁶. Sargazi¹. Clyne². Correa³. Li

تنظیم بیان **miR-223** با شرایط پاتولوژیک در بیماران **CKD** با عوارض قلبی عروقی، کلسیفیکاسیون عروقی، سکنه های ایسکمیک و حتی مشکلات رفتاری همراه است بنابراین هدف قرار دادن این **miRNAs** به عنوان بیومارکر می تواند در مراحل اولیه تشخیص بیماری **CKD** بسیار موثر باشد (۲۸). ورزش هوازی می تواند استرس اکسیداتیو مرتبط با آسیب متابولیکی را کاهش داده و به تنظیم و برنامه ریزی مجدد مولکولهای فعال زیستی مثل پروتئین ها، **mRNA** و همپنطور **miRNAs** منجر شود. اخیراً ژانگ^۲ و همکاران (۲۰۲۵) دریافتند که تمرین هوازی به طور موثر بر بیان **miR-223** در موش های صحرایی که تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند تاثیر گذاشته و منجر به کاهش چربی خون و بهبود حساسیت به انسولین در آنها می شود (۲۹).

miR-223 در تنظیم التهابات ریه ای، آرتریت روماتوئید، التهابات عصبی، تورم در پستان ها و در بیوسنتر نقش دارد، در پژوهش علی اکبری^۳ و همکاران (۲۰۲۲) از مکمل عصاره هیدروالکلی و تمرین هوازی در سنجش میزان بیان **miR-223** در کبد موش های آزمایشگاهی استفاده شد آنها نتیجه گرفتند ترکیبی از این مداخله گراهای غیر دارویی در بهبود بیان **miR-223** و کاهش عوامل خطر متابولیک اثر دارد (۳۰). همواره در کنار فعالیت فیزیکی درمان های تغذیه ای نیز می تواند مفید واقع شود و از گذشته تاکنون برخی مکمل های طبیعی مثل گرده نخل خرما برای جلوگیری از برخی مسمومیت دستگاه های بدن استفاده میشود. گرده خرما به صورت پودر و سولول های زایشی در نخل خرما نیز محسوب میشود که به طور معمول در خاورمیانه مورد استفاده قرار میگیرد، از دوران باستان تا کنون گرده خرما به خاطر داشتن ویتامین ها و املاح معدنی و عناصر مغذی، همچنین اسیدهای آلی، استرول ها، نوکلئیک اسید ها، آنزیم ها و کوفاکتور ها یک مکمل غذایی- دارویی نیز محسوب می شود. اجزای فغلی مثل فلاونوئیدها و اسیدهای فنولیک یک آنتی اکسیدان بسیار موثر می باشند و در مهار بیماری هایی چون چربی خون و دیابت بسیار موثر بوده و از سولول های بتا پانکراس در برابر استرس اکسیداتیو بسیار محافظت میکند (۳۱) همچنین به دلیل وجود کاروتنوئیدها، تانن ها، ساپونین و مواد استروئیدی مثل استرادیول و استرول، از غشای سلولی و محتویات آنها در برابر آسیب ها حمایت می کند و به عنوان تقویت کننده سیستم باروری انسان نیز محسوب می شود (۳۲). شواهد تجربی نشان می دهد که این مکمل از انفارکتوس حاد میوکارد نیز پیشگیری می کند (۳۳).

شکل ۲: پتانسیل **miRNAs** برای ارزیابی و درمان اختلالات کلیوی

Figure 2: The potential of **miRNAs** for the assessment and treatment of renal disorders



مدل های پیش بالینی برای غربالگری **miRNA** های دخیل در بیماری های فزیولوژیکی مفید هستند **miRNAs**. همچنین می توانند به عنوان رویکردهای درمانی نوآورانه برای بهبود آسیب شناسی کلیه مورد استفاده قرار گیرند

تصویر ۴: هم ترازی توالی **miRNA** های بالغ، **miR-143** و **miR-145**، که توالی های کاملاً حفاظت شده هر دو **miRNAs** را در گونه های مختلف از موش تا انسان و سایر گونه های مشخص شده نشان می دهد.

Figure 4: Sequence alignment of mature **miRNAs**, **miR-143** and **miR-145**, showing the highly conserved sequences of both **miRNAs** across species from mouse to human and other identified species

	miR-143	miR-145
Mouse	5'-UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC-3'	5'-GUCCAGUUUCCAGGAUCCCU-3'
Rat	5'-UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC-3'	5'-GUCCAGUUUCCAGGAUCCCU-3'
Human	5'-UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC-3'	5'-GUCCAGUUUCCAGGAUCCCU-3'
Rhesus	5'-UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC-3'	5'-GUCCAGUUUCCAGGAUCCCU-3'
Orangutan	5'-UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC-3'	5'-GUCCAGUUUCCAGGAUCCCU-3'
Dog	5'-UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC-3'	5'-GUCCAGUUUCCAGGAUCCCU-3'
Horse	5'-UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC-3'	5'-GUCCAGUUUCCAGGAUCCCU-3'
Opossum	5'-UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC-3'	5'-GUCCAGUUUCCAGGAUCCCU-3'
Chicken	5'-UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC-3'	5'-GUCCAGUUUCCAGGAUCCCU-3'

محققان دریافتند در شرایط خاص فیزیولوژیکی بیان **mir-223** توسط فاکتور های رونویسی مختلف **PU.1** **C/EBP α** و **C/EBP β** توسط فاکتور های رونویسی مهار می شود (۲۷) مترینگر^۱ و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی ارتباط این **mir** با فیروز کلیه پرداختند آنها بیان کردند عدم

^۳. Aliakbari

^۱. Metzinger

^۲. Zhang

را بر فاکتورهای miR-141، miR-143، miR-223 به طور موثری کاهش داده و موجب تنظیم بیان آنها شود که شرایط هموستازی مناسبی را برای بافت کلیه رقم میزند.

تشکر و قدردانی

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

پیروی از اصول اخلاق پژوهش: مراحل انجام این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه قم با شماره IR.QOM.REC.1399.023 ثبت شد. قابل ذکر است که از حیوانات در این مطالعه مطابق با دستورالعمل مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی هلسینکی ۱۹۸۴ تبعیت شد.

حامی مالی: تمامی هزینه‌های پژوهش بر عهده محقق بوده است و حامی مالی نداشته است.

تعارض منافع: بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

early diabetic kidney disease. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2025 Apr 22;16:1432652. doi: 10.3389/fendo.2025. 1432652 . PMID: 40331139; PMCID: PMC120 52537

6. Li, S., Hu, W., Qian, L. *et al.* Insights into non-coding RNAs: biogenesis, function and their potential regulatory roles in acute kidney disease and chronic kidney disease. *Mol Cell Biochem* **480**, 1287–1304 (2025). <https://doi.org/10.1007/s11010-024-05083-0>

7. Guz, Małgorzata, Witold Jeleniewicz, and Marek Cybulski. 2023. "Interactions between circRNAs and miR-141 in Cancer: From Pathogenesis to Diagnosis and Therapy" *International Journal of Molecular Sciences* 24, no. 14: 11861. <https://doi.org/10.3390/ijms24141186>

8. Fariyike B, Singleton Q, Hunter M, Hill WD, Isales CM, Hamrick MW, Fulzele S. Role of MicroRNA-141 in the Aging Musculoskeletal System: A Current Overview. *Mech Ageing Dev.* 2019 Mar; 178: 9-15. doi: 10.1016/j.mad. 2018. 12.001. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30528652; PMCID: PMC69 98035

9. Barbagallo, Davide, Donatella Ponti, Barbara Bassani, Antonino Bruno, Laura Pulze, Shreya A.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر مشخص شد که مواجهه با فلز کادمیوم می‌تواند منجر به بروز عوارض جدی از جمله سمیت کلیوی، آسیب کبدی و افزایش خطر ابتلا به سرطان شود. این فلز به راحتی توسط میکروارگانیسم‌ها جذب شده و در نهایت موجب آسیب شدید به بافت کلیه می‌گردد. تمرین هوازی با تنظیم miRNAs نقش بسزایی در حفظ وضعیت هموستازی بافت های بدن ایفا می‌کند و مطابق یافته‌های بدست آمده مصرف مکمل گرده نخل همراه تمرینات ورزشی باعث افزایش بیان برخی از این miRNAs می‌گردد.

مصرف کادمیوم باعث کاهش بیان ژن miR-141، miR-143 و همچنین miR-223 در بافت کلیه موش‌ها شده، اما ورزش هوازی از کاهش آن جلوگیری و حتی می‌تواند منجر به افزایش بیان ژن در متغیرهای تحقیق، نسبت به گروه‌های دیگر تجربی شود و بعلاوه مصرف گرده نخل با دوز ۴۰۰ از میزان خطرات کادمیوم میکاهد. در مجموع طی این مطالعه توانستیم مشاهده کنیم که ترکیبی از تمرینات هوازی و مصرف عصاره هیدروالکل گرده نخل می‌تواند اثرات کادمیوم

Reference

1. Scurt FG, Ganz MJ, Herzog C, Bose K, Mertens PR, Chatzikyrkou C. Association of metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Obes Rev.* 2024 Jan; 25(1):e13649. doi: 10.1111/obr.13649. Epub 2023 Oct 2. PMID: 37783465.
2. Vivante A. Genetics of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2024 Aug 15;391(7):627-639. doi: 10. 1056/NEJMra2308577. PMID: 39141855.
3. Ayhan H, Adiguzel C, Bayram KK, Akin AT, Apaydin FG, Kalender Y. Effect of propolis supplementation on cadmium toxicity associated with renal and hepatic dysfunction in rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2025 Feb;87:127587. doi: 10.1016/j.jtemb.2024. 127587. Epub 2024 Dec 29. PMID: 39764897
4. Yang, Y.; Hassan, M.F.; Ali, W.; Zou, H.; Liu, Z.; Ma, Y. Effects of Cadmium Pollution on Human Health: A Narrative Review . *Atmosphere* **2025**, *16*, 225. <https://doi.org/10.3390/atmos16020225>
5. Jiang L, Li L, Zhang K, Zheng L, Zhang X, Hou Y, Cao M, Wang Y. A systematic review and meta-analysis of microRNAs in the diagnosis of

15. Grijota FJ, Muñoz D, Bartolomé I, Siquier-Coll J, Robles MC, Maynar M. Arsenic, Cadmium and Lead Erythrocyte Concentrations in Men with a High, Moderate and Low Level of Physical Training. *Biol Trace Elem Res*. 2020 May;195(1):39-45. doi: 10.1007/s12011-019-01837-w. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31359333.

16. Kumari P, Nanda KP, Firdaus H. Adverse effects of cadmium on lymphoid organs, immune cells, and immunological responses. *J Appl Toxicol*. 2025 Jan;45(1):159-173. doi: 10.1002/jat.4675. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39044417

17. Bishop NC, Burton JO, Graham-Brown MPM, Stensel DJ, Viana JL, Watson EL. Exercise and chronic kidney disease: potential mechanisms underlying the physiological benefits. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Apr;19(4):244-256. doi: 10.1038/s41581-022-00675-9. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36650232.

18. Clyne N, Anding-Rost K. Exercise training in chronic kidney disease—effects, expectations and adherence. *Clinical kidney journal*. 2021 Apr 1;14(Supplement_2):ii3-14.

19. Correa HL, Rosa TS, Santos RL, Mestrinho VM, Aquino TS, Santos WO, Neves RP, Deus LA, Reis AL, Barbosa JM, Araujo TB, Verhoeff R, Yatim K, Mendes D, Manfro RC, Borges TJ, Riella LV. The impact of different exercise modalities on chronic kidney disease: an umbrella review of meta-analyses. *Front Physiol*. 2025 Jan 6;15:1444976. doi: 10.3389/fphys.2024.1444976. PMID: 39835199; PMCID: PMC11743718

20. Mohammadipoor-ghasemabad L, Sangtarash MH, Esmacili-Mahani S, Sheibani V, Sasan HA. The effect of regular treadmill exercise on miR-10b and Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) expression in the hippocampus of female rats. *Journals of Birjand University of Medical Sciences* 2018; 25 (4) :276-285 URL: [In Persian] <http://journal.bums.ac.ir/article-1-2515-fa.html>

Akkihah, Jonahunnatha N. George-William, Rohit Gundamaraju, and Paola Campomenosi. 2024. "MiR-223-3p in Cancer Development and Cancer Drug Resistance: Same Coin, Different Faces" *International Journal of Molecular Sciences* 25, no. 15: 8191. <https://doi.org/10.3390/ijms25158191>

10. Forsse JS, Peterson MN, Papadakis Z, Taylor JK, Hess BW, Schwedock N, Allison DC, Griggs JO, Wilson RL, Grandjean PW. The Effect of Acute Aerobic Exercise on Biomarkers of Renal Health and Filtration in Moderate-CKD. *Res Q Exerc Sport*. 2024 Mar;95(1):1-9. doi: 10.1080/02701367.2022.2130131. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36608287

11. Bije N, Jamali FS, Ghalandarabadi M, Rezayi R. Effects of Eight Weeks of Aerobic Exercise in Water With and Without the Use of Wild Mountain Cumin on Renal Function Factors and Blood Mineral Levels in Obese Postmenopausal Women. *Intern Med Today* 2020;26(3):228-243 URL: <http://imtj.gmu.ac.ir/article-1-3236-fa.html>

12. Tahvilzadeh M, Hajimahmoodi M, Rahimi R. The Role of Date Palm (*Phoenix dactylifera* L) Pollen in Fertility: A Comprehensive Review of Current Evidence. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. 2015;21(4):320-324. doi:10.1177/2156587215609851 [In Persian]

13. Ghahreman E, EIDIA, Mortazavi P, Oryan S. Protective effect of purslane (*Portulaca Oleracea*) on cadmium chloride-induced testicular damage in adult male Wistar rats. *J comparatave pathobiology*, 2018; 16(3): 2883-92. [In Persian]

14. Nikokalam Nazif N, Khosravi M, Ahmadi R, Bananej M, Majd A. (2020) Effect of treadmill exercise on catalepsy and the expression of the BDNF gene in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson in male NMRI mice. *Iran J Basic Med Sci*; 23:483-493. doi: 10.22038/ijbms.2020.37707.8960 [In Persian]

Innovative biomarkers and therapeutic tools (vol 4, pg 30, 2019). Non-coding RNA research. 2020 ;5(4):219.

29. Zhang CK, Wang ZZ, Li FH. Long-term aerobic exercise enhances liver health: miRNA regulation and oxidative stress alleviation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025 May 20;759:151677. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.151677. Epub 2025 Mar 20. PMID: 40138760.

30. Aliakbari M, Saghebjo M, Sarir H, Hedayati M. Hydroalcoholic extract of dill and aerobic training prevents high-fat diet-induced metabolic risk factors by improving miR-33 and miR-223 expression in rat liver. *J Food Biochem*. 2022 Aug;46(8):e14195. doi: 10.1111/jfbc.14195. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35460089. [In Persian]

31. Abdel-Shaheed, M., Abdalla, E., Khalil, A. and El-Hadidy, E. (2021) Effect of Egyptian Date Palm Pollen (*Phoenix dactylifera* L.) and Its Hydroethanolic Extracts on Serum Glucose and Lipid Profiles in Induced Diabetic Rats. *Food and Nutrition Sciences*, **12**, 147-161. doi: [10.4236/fns.2021.122013](https://doi.org/10.4236/fns.2021.122013).

32. Fouda K, Mohamed RS. Alginate Beads with Encapsulated Date Palm Pollen Extract: Development, Characterization and Their Potential Role in Hepato-Protection and Fertility-Stimulating Hormones Improvement in Bisphenol A-Treated Rats. *Polymers*. 2025; 17(7):912. <https://doi.org/10.3390/polym17070912>

33. Daoud A, Ben Mefteh F, Mnafigui K, Turki M, Jmal S, Ben Amar R, Ayadi F, ElFeki A, Abid L, Rateb ME, Belbahri L, Kadri A, Gharsallah N. Cardiopreventive effect of ethanolic extract of Date Palm Pollen against isoproterenol induced myocardial infarction in rats through the inhibition of the angiotensin-converting enzyme. *Exp Toxicol Pathol*. 2017 Oct 2;69(8):656-665. doi: 10.1016/j.etp.2017.06.004. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28645882.

21. Yang, G., Lu, Z., Meng, F. *et al*. Circulating miR-141 as a potential biomarker for diagnosis, prognosis and therapeutic targets in gallbladder cancer. *Sci Rep* **12**, 10072 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13430-8>

22. Newbury LJ, Simpson K, Khalid U, John I, de Rivera LB, Lu YA, Lopez-Anton M, Watkins WJ, Jenkins RH, Fraser DJ, Bowen T. miR-141 mediates recovery from acute kidney injury. *Sci Rep*. 2021 Aug 13;11(1):16499. doi: 10.1038/s41598-021-94984-x. PMID: 34389752; PMCID: PMC8363617.

23. Li, H., Liu, G., Wang, B. *et al*. Exosomes and micro RNAs as mediators of the exercise. *Eur J Med Res* **30**, 38 (2025). <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02273-4>

24. Zhang, P., Zhang, J., Quan, H. *et al*. MicroRNA-143 expression inhibits the growth and the invasion of osteosarcoma. *J Orthop Surg Res* **17**, 236 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03127-z>

25. Wang, R., Zhang, H., Ding, W. *et al*. miR-143 promotes angiogenesis and osteoblast differentiation by targeting HDAC7. *Cell Death Dis* **11**, 179 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2377-4>

26. Sargazi S, Heidari Nia M, Mirani Sargazi F, Sheervalilou R, Saravani R, Bahrami S, Mirinejad S, Alidadi A. Functional miR143/145 Cluster Variants and Haplotypes Are Associated with Chronic Kidney Disease: a Preliminary Case-Control Study and Computational Analyses. *Appl Biochem Biotechnol*. 2021 May;193(5):1532-1544. doi: 10.1007/s12010-021-03489-w. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33484447. [In Persian]

27. Jiao P, Wang XP, Luoreng ZM, Yang J, Jia L, Ma Y, Wei DW. miR-223: An Effective Regulator of Immune Cell Differentiation and Inflammation. *Int J Biol Sci* 2021; 17(9):2308-2322. doi:10.7150/ijbs.59876. <https://www.ijbs.com/v17p2308>

28. Metzinger-Le Meuth V. miR-223 and other miRNA's evaluation in chronic kidney disease: