DOI: 10.48305/jims.v44.i872.1375

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و چهارم/شماره‌ی ۸۷۲/هفته‌ی چهارم شهریور ۱۴۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۴/۰۶ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۲۲ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۶/۳۰

اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مصرف گالیک اسید بر تغییرات کاسپاز ۳ و miR-۲۱ در بافت کلیه موش‌های صحرایی در معرض کادمیوم

ناصر نظری[۱]، بهرام عابدی[۲]، عباس مهرانپور[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کادمیوم Cd (Cadmium)، به عنوان یک فلز سنگین و اثرات سمی جبران‌ناپذیری بر بافت‌ها از جمله بافت کلیه دارد. اگرچه نقش مطلوب ورزش و آنتی‌اکسیدان‌ها در پیشگیری از بروز اختلالات کلیوی گزارش شده است. اما اثر همزمان آنها هنوز به خوبی شناخته نشده است. بنابراین هدف مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی (AT) همراه با مصرف گالیک اسید (GA) بر تغییرات کاسپاز ۳ و miR-۲۱ در بافت کلیه موش‌های صحرایی در معرض Cd بود.

روش‌ها: تعداد ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگو–داولی با سن ۸–۹ ماه و وزن ۲۵۰–۲۷۰ گرم به طور تصادفی به گروه‌های کنترل سالم (HC)، Cd (mg/kg/day ۵)، شم (Sham)، Cd+GA، Cd+HIIT و Cd+HIIT+GA تقسیم شدند. گروه‌های مصرف مکمل روزانه GA ۲۰mg/kg حل شده در طعم دهنده غذا و آب مصرف نمودند. گروه‌های تمرین نیز به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه ۱۵ الی ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در شیب ۱۵ درجه دویدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه همراه با آزمون تعقیبی Tukey، آزمون آنالیز واریانس دو راهه همراه با آزمون تعقیبی Bonferoni استفاده شد.

یافته‌ها: در گروه Cd، بیان کاسپاز ۳ به طور معنی داری بیشتر و miR-21 کمتر از گروه C بود (P = ۰/۰۰۱). عامل تمرین (P = ۰/۰۰۱، F۴۳۵/۱۵ و اندازه اثر ۰/۹۵۶) و گالیک اسید (P = ۰/۰۰۱، F = ۴۱۵/۳۷ و اندازه اثر ۰/۹۵۴) اثر معنی‌داری در کاهش بیان کاسپاز ۳ داشتند. همچنین تعامل تمرین و گالیک اسید در کاهش بیان کاسپاز ۳ معنی‌دار بود (P = ۰/۰۰۱، F۱۰۲/۲ و اندازه اثر ۰/۸۳۷). علاوه بر این عامل تمرین (P = ۰/۰۰۱، F = ۱۵۱/۸۳ و اندازه اثر ۰/۸۸) و گالیک اسید (P = ۰/۰۰۱، F = ۱۷۱/۶۳ و اندازه اثر ۰/۸۹) اثر معنی داری بر افزایش بیان miR-21 داشتند. همچنین تعامل تمرین و گالیک اسید دارای بر افزایش بیان ژنی miR-21 معنی دار می باشند (P = ۰/۰۰۱، F = ۲۸/۴۰ و اندازه اثر ۰/۵۸).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد اگرچه تمرین و گالیک اسید تا حدی اثر یکدیگر را در کاهش کاسپاز ۳ و افزایش miR21 تعدیل می‌کنند، اما ترکیب تمرین و گالیک اسید هنوز دارای اثر تعاملی بر مهار این دو نشانگر آپوپتوزی در بافت کلیه می‌باشند.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی؛ گالیک اسید؛ آپوپتوز؛ کلیه؛ کادمیوم

ارجاع: نظری ناصر، عابدی بهرام، مهرانپور عباس. **اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مصرف گالیک اسید بر تغییرات کاسپاز ۳ و miR-۲۱ در بافت کلیه موش‌های صحرایی در معرض کادمیوم.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۷۲): ۱۳۷۵– ۱۳۸۳.

مقدمه

کادمیوم (Cadmium) Cd، یک فلز سنگین غیر ضروری ا ست که از طریق مواد غذایی آلوده، آب، هوا (به‌ویژه دود سیگار و آلودگی صنعتی) و تماس شغلی وارد بدن می‌شود و به علت نیمه عمر زیستی بسیار طولانی (ده‌ها سال) در بافت‌ها تجمع پیدا می‌کند؛ این تجمع با پیامدهای سمی گسترده و آسیب‌زا در ارگان‌های مختلف از جمله کبد، ریه، استخوان و به‌ویژه کلیه همراه است (۱). سمیت Cd می‌تواند هم به شکل حاد و هم مزمن بروز کند و مطالعات نشان داده‌اند که کلیه به‌ویژه سلول‌های اپیتلیال لوله پروگزیمال حساس‌ترین هدف این فلز هستند؛ پس از ورود، کادمیوم عمدتاً به پروتئین های حاوی باقی‌مانده‌های تیول مانند متالوتیونئین متصل می‌شود، Cd توسط اپیتلیوم پروگزیمال از طریق اندوسیتوز جذب می‌گردد و در

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد محلات، دانشگاه آزاد اسلامی، محلات، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزش، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه طلوع مهر قم، قم، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: بهرام عابدی: استاد، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

Email: Bahram.Abedi@iau.ac.ir

لیزوزوم‌ها متالوتیونئین تجزیه و یون Cd^{2+} آزاد می‌شود؛ سپس Cd آزاد موجب آسیب مستقیم میتوکندری و القای استرس اکسیداتیو بافتی می‌شود (۲). تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen spaces) ROS و اختلال در سیستم‌های آنتی‌اکسیدان سلولی باعث پراکسیداسیون لیپیدها، آسیب پروتئینی و DNA می شود که در ادامه به نقص عملکرد میتوکندری، نشت سیتوکروم c، فعال شدن کاسپازها (از جمله کاسپاز ۳) و مسیرهای فعال سازی آپوپتوز منجر می‌گردد (۳). علاوه بر این، کاسپاز-۳ نقش اجرایی در آپوپتوز کلیوی دارد و فعال شدن آن نشانگر مرگ برنامه‌ریزی شده اپیتلیال توبولی است؛ اما miR-21 با هدف‌گذاری ژن‌های پروآپپتوتیک می‌تواند منجر به کاهش بیان کاسپاز ۳ و در نهایت آپوپتوز شود (۴). اطلاعات نشان می دهد که miR-21 با فعال سازی پروتئین کیناز A (Protein kinase A) AKT می‌تواند نقش محافظتی در برابر آپوپتوز ایفا کند و منجر به توقف آپوپتوز شود (۵).

از سویی با توجه به نیاز به ارائه‌ی راهکارهای درمانی و پیشگیری از آسیب‌های جسمی، اعتقاد بر این است که انجام فعالیت‌های بدنی منظم می‌تواند اثرات مطلوبی بر سلامت داشته باشد. به گونه‌ای که ورزش منظم می‌تواند منجر به بهبود عملکرد کلیه‌ها شود. اعتقاد بر این است که فعالیت‌های ورزشی با فعال‌سازی رونویسی از آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام می‌تواند در مهار آپوپتوز کلیوی نقش مهمی داشته باشد (۶) به طوری که در مطالعه‌ای نشان دادند، انجام ورزش هوازی به مدت هشت هفته منجر به کاهش بیان پروتئین های آپوپتوزی بافت کلیه متعاقب قرار گرفتن در معرض دوکسوروبیسین گردید (۶).

اشاره شده است که ورزش منظم و با شدت متوسط می تواند با فعال سازی پروتئین هسته ای رونویسی ۲ (Nuclear respiratory factor 2) NRF2 منجر به رونویسی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase) SOD، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز شود و از این مسیر در مهار و کاهش تبدیل کاسپاز ۹ به کاسپاز های زیر دست مانند کاسپاز ۳ و ۸ شود (۷). در این زمینه محققین نشان دادند که ۷ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط منجر به بهبود شاخص‌های گلایسمیک، آنزیم کراتینین، بهبود اوره نیتروژن خون (Blood Urea Nitrogen) BUN، کاهش کاسپاز ۳، افزایش SOD در بافت کلیه موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به دیابت گردید (۷).

در مطالعه‌ای دیگر محققین نشان دادند که ورزش هوازی با شدت ۵۰ تا ۵۵ درصد سرعت بیشینه منجر به کاهش بیان کاسپاز ۳، افزایش پروتئین ضد آپوپتوزی خانواده لنفوم B (B-cell leukemia/lymphoma 2 protein) BCL-2 و کاهش پروتئین لنفوم B متصل به پروتئین X (BCL2 Associated X) Bax در بافت کلیه موش های صحرایی مبتلا به دیابت گردید (۸). در مطالعه‌ای نیز محققین نشان دادند که انجام فعالیت ورزشی به مدت هشت هفته با سرعت ۲۷ متر بر دقیقه با مدت زمان ۱۶ دقیقه منجر به افزایش بیان miR-21 در بافت کلیه موش‌های صحرایی در معرض Cd گردید (۹).

علاوه بر فعالیت‌های ورزشی، اعتقاد بر این است که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی در رژیم غذایی می تواند نقش ویژه و حیاتی در حفظ سلامت و مقابله با عوامل بیماری‌زا داشته باشد؛ از بین آنتی‌اکسیدان های غذایی موجود، گالیک اسید (Gallic Acid) GA که به وفور در گیاهانی همچون گردو، سماق، برگ چای و پوست درخت بلوط یافت می‌شود؛ توجه محققین را به خواص خود جلب کرده است (۱۰). به نظر می‌رسد GA به دلیل دارا بودن خواص آنتی اکسیدانی، کاهش گونه‌های فعال اکسیژن، کاهش عوامل التهابی، فعال‌سازی اتوفاژی، افزایش BCL-2 و کاهش Bax نقش مهمی در حفظ هموستاز سلول دارد. علاوه بر این به نظر می‌رسد GA با مکانیسم مهار گونه‌های فعال اکسیژن و خنثی سازی رادیکال‌های آزاد به طور مستقیم می‌تواند منجر به مهار کاسپاز ۳، افزایش بیان miR-125b شود (۱۱). مطالعات روی مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که گالیک اسید می‌تواند اثرات سمی کادمیوم را از طریق مهار استرس اکسیداتیو، کاهش نشانگرهای التهابی و تضعیف شاخص‌های استرس اکسیداتیو اندوپلاسمیکاهش دهد (۱۲). از لحاظ تأثیر بر آپوپتوز، شواهد نشان می‌دهد که GA با تعدیل نسبت Bax/Bcl-2، کاهش آزادسازی سیتوکروم C و کاهش سطح کاسپاز ۳ فعال، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را مهار می‌کند و بدین ترتیب نقش محافظتی در بافت کلیه دارد (۱۳).

همچنین GA قادر است پروفایل میکروRNAهای کلیوی را تغییر دهد؛ برای مثال GA در مدل دیابتی بیان میکروRNAهای بیماری‌زا را تعدیل و از طریق مسیر miR–Nrf2 تأثیر حفاظتی اعمال کرده است (۱۴). اطلاعات حاکی از این است که GA در بافت تومور کشت شده در سینه می‌تواند متفاوت عمل کند و این آنتی‌اکسیدان با القا آپوپتوز از مسیر فعال سازی استرس اکسیداتیو، افزایش کاسپاز ۳ و کاهش Bcl-2 می‌تواند منجر به القا آپوپتوز به تومور در موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به سرطان سینه شود (۱۵).

با وجود بررسی‌ها با توجه به نیاز روزافزون به ارائه‌ی راهکار درمانی مؤثر که بتواند در زمان‌های کوتاه تر از بروز بیماری‌های ناشی از آلودگی‌های زیست محیطی پیشگیری نماید ضروری به نظر می رسد. علی رغم بررسی‌ها مطالات محدودی در ارتباط با نقش ترکیبی تمرینات ورزشی و GA بر سلامت کلیوی در شرایط مواجهه با آلودگی‌های زیست محیطی وجود داشت. به گونه‌ای که در ارتباط با

اثر همزمان تمرین تناوبی شدید و GA محققین نشان داده‌اند که تعامل این دو منجر به بهبود نشـــانگرهای اتوفاژی در بافت کلیه موش‌های صـــحرایی در معرض Cd می‌گردد (۱۰). لذا با توجه به اهمیت ارائه روش‌های پیشـگیری کارا برای حفظ ســلامت کلیه مطالعه حاضــر با هدف برر سی اثر ه شت هفته تمرین هوازی همراه با م صرف گالیک اســـید بر تغییرات کاســـپاز ۳ و miR-21 در بافت کلیه موش‌های صحرایی در معرض کادمیوم انجام شد.

روش‌ها

تهیه و نگهداری حیوانات

این مطالعه به‌صـــورت تجربی و با طرح پس‌آزمون همراه با گروه کنترل اجرا شـــد. برای انجام پژوهش، ۴۲ ســـر موش صـــحرایی نر از نژاد اسپراگ–داولی با وزن تقریبی ۲۵۰ تا ۲۷۰ گرم و سن حدود هشت تا نه ماه از مرکز حیوانات آزمای شگاهی ا ستیتو پا ستور تهیه شدند. انتخاب تعداد نمونه بر ا ساس شواهد مطالعات پی شین در حوزه‌ی م شابه انجام گرفت که در آن‌ها برای هر گروه هفت حیوان استفاده شده بود؛ بنابراین برای تشکیل شش گروه آزمایشی، ۴۲ حیوان وارد مطالعه شدند. پس از انتقال حیوانات به آزمایشگاه فیزیولوژی ورز شی مرکز تحقیقات بیتاران، یک دوره هفت‌روزه ســازگاری با محیط برای آن‌ها در نظر گرفته شـــد. تمامی مراحل کار با حیوانات مطابق با اصول بین‌المللی اخلاق زیستی و تحت نظارت کمیته اخلاق پژوهش‌های زیســت‌پزشــکی دانشــگاه آزاد ا سلامی واحد اراک با کد م صوب IR.IAU.ARAK.1404.103 انجام شد. حیوانات در شرایط استاندارد شامل چرخه‌ی ۱۲ ساعته روشنایی–تاریکی، رطوبت نســـبی حدود ۵۵ درصـــد، دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و در قفس‌های پلی‌کربناتی قابل شست‌وشو با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه نگهداری شدند.

گروه‌بندی حیوانات

در روز هشـــتم، حیوانات به‌صـــورت تصـــادفی به شـــش گروه تخصیص یافتند: گروه کنترل سالم (C)، گروه دریافت‌کننده‌ی کادمیوم (Cd)، گروه دریافت کادمیوم + حلال گالیک اســـید (Sham)، گروه دریافت کادمیوم همراه با گالیک اســـید (Cd+GA)، گروه مواجهه با کادمیوم همراه با تمرین هوازی (Cd+AT) و گروه دریافت هم‌زمان کادمیوم، تمرین هوازی و گالیک اسـید (Cd+AT+GA) در هر گروه ۷ حیوان قرار گرفتند.

آماده‌سازی محلول کادمیوم

نمک کادمیوم کلرا ید مورد نیاز مطالعه از شـــر کت Sigma–Aldrich آمریکا تهیه شـد. بر اسـاس وزن حیوانات و دوز هدف، ۳۵ میلی‌گرم از ترکیب در حجم آب آ شامیدنی روزانه گروه‌ها حل شد تا حیوانات، کادمیوم را به‌صـــورت خوراکی و در قالب آب مصـــرفی دریافت کنند. دوز انتخاب‌شـــده مطابق مطالعات معتبر، ۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود (۱۶).

آماده‌سازی و تجویز گالیک اسید

گالیک اسید با کد ۲۷۶۴۵ از شرکت Sigma–Aldrich تهیه شد. مکمل مورد نیاز روزانه بر اساس دوز ۲۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن محاســبه و در محلول طعم‌دهنده غذا و آب آشــامیدنی حل شد و به‌صورت خوراکی به حیوانات داده شد (۱۷).

پروتکل تمرین هوازی

ابتدا موش های صحرایی مبتلا به سرطان پرو ستات به مدت یک هفته با نوار گردان ویژه موش های صحرایی و تمرینات ورز شی آ شنا شدند. آشنا سازی بدین صورت خواهد بود که موش های صحرایی در مدت زمان این یک هفته، روزانه ۱۰ دقیقه با ســـرعت ۸ متر بر دقیقه بر روی نوارگردان بدون شـــیب دو ید ند. در ادا مه بر اســـاس مطالعه McCullough و همکاران، موش های صـــحرایی روزانه ۶۰ دقیقه با ســرعت ۱۵ متر بر دقیقه در شـیب ۱۵ درجه دویدند. این نکته قابل ذکر است که تمرینات برای مدت هشت هفته و هفته‌ای سه جلسه انجام شد. همچنین برای رعایت اصل اضافه بار تمرینات در هفته اول تا چهارم ۳۰ دقیقه بود و از هفته چهارم تا هشتم زمان به ۶۰ دقیقه رسید (۱۸).

تشریح نمونه‌ها

دو روز پس از آخرین جلســه تمرین و مکمل‌دهی، حیوانات پس از ۱۲ ســـاعت ناشـــتایی با ترکیب کتامین (۷۰ mg/kg) و زایلازین (۲۰mg/kg) بی‌هوش شدند. بی‌هو شی با آزمون رفلکس درد و لمس ارزیابی شد. پس از اطمینان از بی‌دردی، شکم حیوان باز و کلیه راست پس از جداسازی بافت‌های اطراف برداشت شد. نمونه‌ها شسته شده، در میکروتیوب منتقل و بلافاصـــله در ازت مایع منجمد و تا زمان سنجش در دمای ۷۰- درجه ذخیره شدند.

اندازه‌گیری متغیرهای مولکولی

برای این منظور ابتدا RNA تام از بافت کلیه مطابق دســتورالعمل کیت استخراج RNA شرکت سیناژن ایران جداسازی شد و غلظت و خلوص نمونه‌ها با جذب سنجی در طول موج ۲۶۰ نانومتر تعیین شد. سپس سنتز cDNA بر اساس پروتکل کیت مربوطه انجام گرفت. بیان ژن‌های کاســـپاز ۳ و miR-21 با روش ریل‌تایم PCR کمی (qRT-PCR)اندازه‌گیری شد. تحلیل داده‌های بیان ژن از طریق معادله $^{\Delta\Delta CT}$ ۲ صورت گرفت. توالی پرایمرها در جدول ۱ آمده است.

روش‌های آماری

نر مال بودن توزیع داده ها با آزمون Shapiro-Wilk و همگنی واریانس‌ها با آزمون Leven بررسی شد. برای بررسی اثر تزریق حلال گالیک اســـید و تزریق بین گروه‌های C، Cd و Sham از آزمون آنالیز واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی Tukey اسـتفاده شـد. همچنین در

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه‌ی حاضر

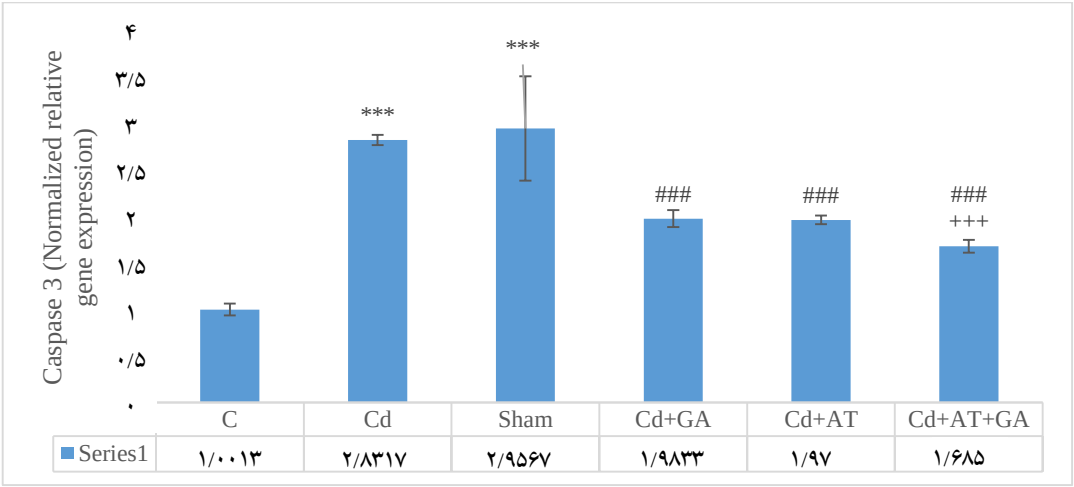
ژن‌ها	توالی‌های آغازگر	اندازه (bp)
Caspase 3	Forward: 5’- AGCTTGGAACGCGAAGAA -3’ Reverse: 5’- GCTTCCATGGATAGTCTTTGTTTC-3’	98
TBP	Forward: 5’- GCGGGGTCATGAAATCCAGT-3’ Reverse: 5’- AGTGATGTGGGGACAAAACGA -3’	147
miR-21	Forward: GCCGCGTAGCTTATCAGACT Reverse: CTCAACTGGTGTCGTGGA	
U6	Forward: CTCGCTTCGGCAGCACA Reverse: AACGCTTCACGAATTTGCGT	

ادامه برای بررسی اثر اصلی تمرین، مصرف گالیک اسید و اثر تعاملی آنها از آزمون آنالیز واریانس دو راهه استفاده شد. علاوه بر این برای بررسی نوع اثر متغیر های مستقل بر وابسته از آزمون تعقیبی Bonferoni استفاده شد. تحلیل‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) و در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام گرفت.

یافته‌ها

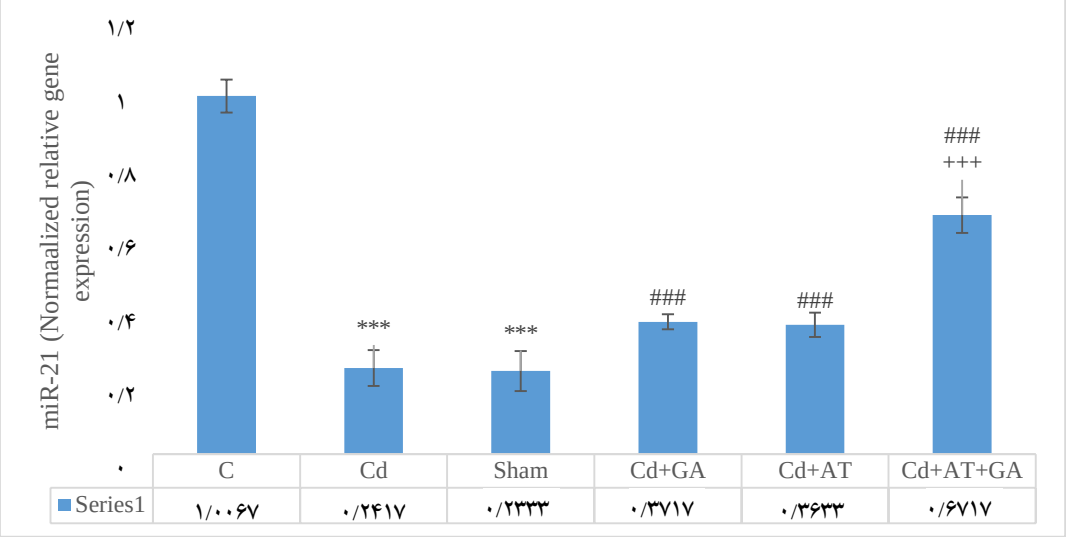
نتایج آزمون آنالیز واریانس یک راهه نشان داد تفاوت معنی‌داری در مقادیر کاسپاز ۳ (P = ۰/۰۰۱ و F = ۶۶/۴۸) و miR-21 (P = ۰/۰۰۱ و F = ۴۵۱/۰۸) در گروه های مورد مطالعه وجود دارد. به عبارتی مقادیر کاسپاز ۳ در گروه Cd (P = ۰/۰۰۱) و Sham (P = ۰/۰۰۱) به طور معنی داری بیشتر از گروه C بود. در ادامه نتایج آزمون آنالیز واریانس دو راهه نشان داد عامل تمرین (P = ۰/۰۰۱، F۴۳۵/۱۵ و اندازه اثر ۰/۹۵۶) و مکمل گالیک اسید (P = ۰/۰۰۱، F = ۴۱۵/۳۷ و اندازه اثر ۰/۹۵۴) اثر معنی‌داری در کاهش بیان کاسپاز ۳ داشت. همچنین تمرین و گالیک اسید با اندازه (۱/۶۸) نسبت به تمرین (۱/۹۷) و گالیک اسید (۱/۹۸) دارای اثر تعاملی در کاهش بیان کاسپاز ۳ بود (P = ۰/۰۰۱، F۱۰۲/۲ و اندازه اثر ۰/۸۳۷). به عبارتی با توجه به نتایج اسید گالیک تا حدودی توانست منجر به تعدیل اثر تمرین در کاهش بیان کاسپاز ۳ شود اما در نهایت این دو می‌توانند دارای اثر تعاملی در کاهش بیان ژنی کاسپاز ۳ شوند (شکل ۱).

نتایج نشان داد مقادیر مقادیر miR-21 در گروه Cd (P = ۰/۰۰۱) و Sham (P = ۰/۰۰۱) به طور معنی‌داری کمتر از گروه C بود. همچنین عامل تمرین (P= ۰/۰۰۱، F = ۱۵۱/۸۳ و اندازه اثر ۰/۸۸) و مکمل گالیک اسید (P = ۰/۰۰۱، F = ۱۷۱/۶۳ و اندازه اثر ۰/۸۹) اثر معنی داری بر افزایش بیان miR-21 می باشند. همچنین تمرین و گالیک ا سید دارای اثر تعاملی در افزایش بیان ژنی miR-21 می‌با شند (P = ۰/۰۰۱، F = ۲۸/۴۰ و اندازه اثر ۰/۵۸). علاوه بر این با توجه به اینکه گروه ترکیبی تمرین گالیک ا سید دارای بیشترین مقدار بیان ژنی miR-21 (۰/۶۷) نسبت به گروه گالیک اسید (۰/۳۷) و تمرین (۰/۳۶) می‌با شد؛ بنابراین اگرچه تمرین تاحدی منجر به مهار اثر گالیک ا سید در افزایش miR-21 می شود، اما این دو مداخله هنوز دارای اثر تعاملی در افزایش بیان ژنی miR-21 می باشند (شکل ۲).



شکل ۱. مقادیر بیان ژنی کاسپاز ۳ در بافت کلیه در موش‌های صحرایی در گروه‌های مورد مطالعه

***: (P = ۰/۰۰۱) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه C؛ ###: (P = ۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه عد تمرین و عدم دریافت مکمل؛ +++: (P = ۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه Cd+GA و Cd+AT. اسید گالیک تا حدودی توانست منجر به تعدیل اثر تمرین در کاهش بیان کاسپاز ۳ شود اما در نهایت این دو می‌توانند دارای اثر تعاملی در کاهش بیان ژنی کاسپاز ۳ شوند.



شکل ۲. مقادیر بیان ژنی miR-21 در بافت کلیه در موش‌های صحرایی در گروه‌های مورد مطالعه

***: (P = ۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه C؛ ###: (P = ۰/۰۰۱) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه‌های عدم تمرین و عدم مصرف مکمل؛ +++: (P = ۰/۰۰۱) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه Cd+GA و Cd+AT. اگرچه تمرین تا حدی منجر به مهار اثر گالیک اسید در افزایش miR-21 می‌شود، اما این دو مداخله هنوز دارای اثر تعاملی در افزایش بیان ژنی miR-21 می‌باشند.

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد در گروه Cd مقادیر کاسپاز ۳ به طور معنی‌داری بیشتر و مقادیر miR-21 به طور معنی‌داری کمتر از گروه C بود. اما در گروه های تمرین مقادیر مقادیر کاسپاز ۳ به طور معنی‌داری کمتر و مقادیر miR-21 به طور معنی‌داری بیشتر از گروه عدم تمرین بود. اعتقاد بر این است که Cd به دلیل پذیرنده بودن الکترون به عنوان یک رادیکال آزاد شناخته می‌شود که دارای تمایل پیوند با لیپیدها و پروتئین‌های ساختاری است و می‌تواند به عنوان یک عامل اکسایشی منجر به فعال‌سازی پروتئین‌های مسئول آپوپتوز از جمله کاسپازها شود؛ به عبارتی Cd با فعال‌سازی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کینز (PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase منجر به تجزیه کاسپاز ۹ به کاسپاز اجرایی ۳ می‌شود و از این طریق منجر به راه‌اندازی آپوپتوز از مسیر خارج میتوکندریایی می‌شود (۱۹).

علاوه بر این از آنجا که در برخی از مطالعات اشاره شده است که miR-21 با هدف قرار دادن مسیر فسفاتیدیل ۳،۴،۵-تری فسفات ۳- فسفاتاز (PTEN)/Akt می‌تواند مسیر بیان ژنی پروتئین‌های آپوپتوزی را مهار کند؛ کاهش miR-21 واکنشی است که با افزایش ریسک آپوپتوز در سلول همراه است (۲۰). این در حالی است که مطالعه‌ی حاضر نشان داده است در گروه Cd مقادیر miR-21 حتی از گروه HC نیز به طور معنی‌داری کمتر است. اما بررسی‌های دیگر نشان می‌دهند که بیان بیش از اندازه این miR در شرایط بیماری نیز می‌تواند روند آپوپتوز را افزایش دهد (۲۱). بنابراین بافت هدف و اندازه تغییر نسبت به گروه‌های کنترل از دلایل احتمالی تفاوت در نتایج مطالعات است. از سویی به نظر می‌رسد کاهش مقادیر کاسپاز ۳ و افزایش مقادیر miR-21 نسبت به گروه‌های عدم تمرین در گروه‌های تمرین نشان دهنده‌ی اثرات مهار سیگنالینگ آپوپتوز سلول‌های کلیوی می‌باشد؛ همسو با مطالعه‌ی حاضر محققین نشان دادند که هشت هفته تمرین AT با شدت متوسط منجر به کاهش فعالیت کاسپاز ۳ و ۸ در کلیه شد و آسیب اکسیداتیو و التهاب در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت گردید (۷).

همچنین مطالعه‌ای نشان داد تمرین AT قبل از ایسکمی ریپرفیوژن منجر به کاهش چشمگیر کاسپاز ۳ فعال، کاهش آسیب توبولی و بهبود عملکرد کلیه در موش‌های صحرایی شد (۲۲). همچنین مطالعه‌ای نشان داد که تمرین منظم می‌تواند به تعدیل و تنظیم miR-21 در راستای بهبود مسیر بقا سلولی و کاهش آپوپتوز منجر شود (۲۳). ناهمسو با مطالعه‌ی حاضر در شرایطی که شدت یا حجم تمرین بسیار بالا بود متفاوت بوده است، ورزش باعث افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش کاسپاز ۳، کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها شد. اما تمرین تداومی با شدت متوسط اثر متفاوت و متضادی بر این نشانگرها داشت (۲۴) این در حالی است که در ارتباط با تغییر miR-21 و کاهش بیان آن متعاقب تمرینات ورزشی شواهد زیادی در دسترس نیست. به طور کلی به نظر می‌رسد ورزش منظم می‌تواند با تنظیم هموستاز آنتی‌اکسیدانی منجر به افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شود؛ در نتیجه کاهش گونه‌های فعال اکسیژن منجر به مهار رهایش سیتوکروم C از میتوکندری، مهار تجزیه کاسپاز ۹ به کاسپاز ۳ و در نهایت کاهش آپوپتوز می‌شود (۲۵) علاوه بر این به نظر می‌رسد ورزش با تحریک و کمک به رونویسی از ژن‌ها و

miRهای دخیل در متابولیسم و چرخه‌ی سلول موجب فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT می‌شود و این امر با تعدیل و تنظیم افزایشی miR-21 منجر به مهار مسیر پای پیش آپوپتوزی می‌شود (۲۰، ۲۵، ۲۶).

همچنین در گروه‌های مصرف اسید گالیک مقادیر کاسپاز ۳ به طور معنی‌داری کمتر و مقادیر miR-21 به طور معنی‌داری بیشتر از گروه عدم مصرف مکمل بود. شواهد آزمایشگاهی و حیوانی حاکی از آن بود که گالیک اسید به‌عنوان یک فنولیک قدرتمند آنتی‌اکسیدانی قادر است شاخص‌های عملکردی و مورفولوژیک کلیه را در مدل‌های مختلف در معرض سموم بهبود دهد؛ به‌عنوان نمونه، در مدل سمیت ناشی از سیس‌پلاتین، گالیک اسید موجب کاهش نشانگرهای آسیب کلیوی، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و تعدیل بیان کاسپاز ۳ گردید (۲۷).

همچنین در یک مدل سمیت آلومینیوم نیز گالیک اسید همراه با هسپریدین موجب افزایش فعالیت ATPase و کاهش کاسپاز ۳ شد (۲۸). افزون بر این، در مدل‌های مربوط به سمیت کادمیوم و آسیب کبدی، شواهد نشان می‌دهد که گالیک اسید با سرکوب استرس اکسیداتیو منجر به کاهش نسبت Bax/Bcl-2 و کاهش کاسپاز ۳ گردید (۱۲). از سوی دیگر، چند مطالعه نشان داده‌اند که تأثیر گالیک بر میکروRNAها پیچیده است؛ برای مثال در مدل فیبروز کبدی، گالیک اسید بیان miR-21 را کاهش داد و از طریق مهار مسیر عامل پس ترجمه ای رشد بتا/پروتئین‌های خانواده SMAD با زیر واحد ۳ (TGF-β1/Smad) اثر ضد فیبروزی اعمال کرد (۲۹)؛ در حالی که دوزهای متفاوت گالیک اسید می‌تواند اثرات متفاوتی بر miRNAها به ویژه miR-21 داشته باشند و حتی در مدل‌های سرطانی به عنوان یک miR پیش آپوپتوزی عمل کند (۳۰). بنابراین ناهمخوانی های ظاهری میان مطالعات را می‌توان به تفاوت در بافت هدف، تفاوت در دوز مصرفی گالیک اسید و تفاوت در مدت مواجهه با سموم زیست محیطی اشاره نسبت داد. اما به طور کلی به نظر می رسد گالیک اسید از طریق تقویت و فعال‌سازی مسیر رونویسی از آنتی‌اکسیدان‌ها به واسطه افزایش بیان NRF2 و در نتیجه افزایش بیان آنزیم های آنتی‌اکسیدانی نسبت داد که منجر به مهار آپوپتوز می‌شوند. همچنین به نظر می‌رسد این آنتی‌اکسیدان با توانایی باقوه در خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد می‌تواند منجر به مهار رهایش سیتوکروم C– از دیواره میتوکندری شود و در نهایت آپوپتوز را مهار کند. علاوه بر این گالیک اسید با کاهش استرس اکسیداتیو برون سلولی و مهار محور GRP78/ATF6/IRE1 منجر به مهار کاسپازهای ۳ و ۹، کاهش نسبت Bax/BCL-2 می شود (۱۲، ۲۹). علاوه بر این گالیک اسید از طریق اثر گذاری بر محور TGF-β/NF-κB/Smad منجر به مهار مسیر PTEN/AKT شده و در نتیجه با تعدیل miR-21 منجر به مهار آپوپتوز می‌شود (۱۲، ۲۷–۲۹).

همچنین نتایج نشان داد تمرین و اسید گالیک دارای اثر تعاملی در کاهش کاسپاز ۳ و افزایش مقادیر miR-21 می‌باشند. به گونه‌ای که اگرچه تمرین و گالیک اسید تا حدی اثر یکدیگر را تعدیل می‌کنند اما هنوز این دو (ترکیب تمرین و اسید گالیک) دارای اثر تعاملی در کاهش کاسپاز ۳ و افزایش miR21 می‌باشند. به نظر می‌رسد تمرین و گالیک اسید به طور هم‌زمان می‌تواند اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظتی متقابل ایجاد کند؛ برای مثال مطالعاتی در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که ترکیب GA و برنامه‌ی تمرینی باعث بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم و بافت، کاهش مالون دی آلدئید (Malondialdehyde) MDA و بهبود عملکرد رفتاری/عصبی گردید (۳۱، ۳۲).

همچنین ترکیب ورزش و GA موجب کاهش بیان نشانگرهای آپوپتوز از جمله کاسپاز ۳ در بافت قلب موش های صحرایی گردید (۳۲) به نظر می‌رسد این دو مداخله می‌توانند از مسیرهای کاهش ROS، فعال‌سازی محور PI3K/AKT/NRF2، افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی، سرکوب PTEN شود و در نهایت منجر به مهار کاسپاز ۳، ۹ و تعدیل بیان miR-21 در بافت کلیه شوند (۲۰، ۲۳، ۲۸، ۲۹). از سویی شواهد حاکی از این است که اسید گالیک می‌تواند مسیرهای آپوپتوزی وابسته به میتوکندری را فعال و بیان caspase-3 را تحت شرایط سلولی افزایش دهد که نشان‌دهنده‌ی نقش مستقیم آن در تنظیم مرگ برنامه‌ریزی شده است (۳۳) اما تمرین نیز به‌طور مستقل می‌تواند تنظیم‌کننده miR-21 باشد و از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی ژنی اثرات بیولوژیک نشان دهد (۳۴)، بنابراین اسید گالیک ممکن است با تعدیل مسیرهای آپوپتوزی اثر تمرین را در کاهش caspase-3 تقویت کند، و تمرین نیز با تنظیم پاسخ سلولی مسیرهای miRNA اثرات گالیک اسید را در افزایش miR-21 تعدیل کند، اما در مجموع این دو مداخله می‌توانند هم‌افزا در کنترل بیان ژنی باشند. با توجه به اهمیت مسیر های GRP78/ATF6/IRE1، PTEN/AKT و NRF2 در مهار یا فعال‌سازی مسیر های آپوپتوزی، عدم ارزیابی این مسیرها از محدودیت‌های مطالعه حاضر بود. بنابراین پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی مسیر های پایین دست و بالا دستی بیشتری ارزیابی شوند. با توجه به اهمیت بررسی بافتی برای اطمینان از نتایج، عدم ارزیابی میزان آپوپتوز به روش تانل یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر بود. بنابراین پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی روش‌های بررسی بافتی مختلف جهت اطمینان از نتایج مورد استفاده قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد تمرین، گالیک اسید و ترکیب آنها می‌توانند به طور مشخص با کاهش بیان کاسپاز ۳ و تعدیل miR-21 در کاهش آپوپتوز

بافتی اثرگذار باشـــند. هر چند با توجه به نقش‌های متفاوت miR-21 بررسی‌های بیشتری مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین وســـیله از تمامی کســـانی که در انجام این مطالعه همکاری داشتند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References

1. Yan LJ, Allen DC. Cadmium-induced kidney injury: oxidative damage as a unifying mechanism. Biomolecules 2021; 11(11): 1575.
2. Klaassen CD, Liu J, Choudhuri S. Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39(1): 267–94.
3. Thévenod F, Lee WK. Live and let die: roles of autophagy in cadmium nephrotoxicity. Toxics 2015; 3(2): 130–51.
4. Song N, Zhang T, Xu X, Lu Z, Yu X, Fang Y, et al. miR-21 protects against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by preventing epithelial cell apoptosis and inhibiting dendritic cell maturation. Front Physiol 2018; 9: 790.
5. Huang R, Ding L, Ye Y, Wang K, Yu W, Yan B, et al. Protective effect of quercetin on cadmium-induced renal apoptosis through cyt-c/caspase-9/caspase-3 signaling pathway. Front Pharmacol 2022; 13: 990993.
6. Davari F, Alimanesh Z, Alimanesh Z, Salehi O, Hosseini SA. Effect of training and crocin supplementation on mitochondrial biogenesis and redox-sensitive transcription factors in liver tissue of type 2 diabetic rats. Arch Physiol Biochem 2022; 128(5): 1215–20.
7. Ghosh S, Khazaei M, Moien-Afshari F, Ang LS, Granville DJ, Verchere CB, et al. Moderate exercise attenuates caspase-3 activity, oxidative stress, and inhibits progression of diabetic renal disease in db/db mice. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 296(4): F700–F708.
8. Azizi S, Saghebjoo M, Mohiti- Ardakani J. Reducing effects of aerobic exercise training combined with berberine chloride supplementation on the apoptotic markers of kidney in streptozotocin-induced diabetic male rats. Middle East J Rehabil Health Stud 2019; 6(4): e96483. .
9. Delshad A, Salimi F, Valipour S. The effect of physical activity along with the consumption of hydroalcoholic extract of date pollen on the expression of some microRNAs in cadmium-induced toxicity in rat kidney tissue [in Persian]. Med J Tabriz Uni Med Sci 2024; 46(2): 165-74.
10. Zarei M, Hematfar A, Hosseini S A, Sameni A. The effects of eight weeks of high-intensity interval training and gallic acid supplementation on mTORC1 and ULK1 gene expression in the kidney tissue of cadmium-exposed rats [in Persian]. Feyz Med Sci J 2025; 29(4): 303–15.
11. Zahedi F, Kowsar R, Khodabandeh Z, Dara M, AlaeeS. Protective effects of gallic acid against lead acetate-induced toxicity in mice ovary: focus on apoptosis, inflammation, and folliculogenesis. Food Sci Nutr 2025; 13(7): e70638.
12. Gelen V, Sengul E, Yildirim S, Cinar I. The role of GRP78/ATF6/IRE1 and caspase-3/Bax/Bcl2 signaling pathways in the protective effects of gallic acid against cadmium-induced liver damage in rats. Iran J Basic Med Sci 2023; 26(11): 1326-33.
13. Alhazmi AI, El-Refaei MF, Abdallah EA. Protective effects of gallic acid against nickel-induced kidney injury: impact of antioxidants and transcription factor on the incidence of nephrotoxicity. Ren Fail 2024; 46(1): 2344656.
14. Lee AT, Yang MY, Tsai IN, Chang YC, Hung TW, Wang CJ. Gallic acid alleviates glucolipotoxicity-induced nephropathy by miR-709-NFE2L2 pathway in db/db mice on a high-fat diet. J Agric Food Chem 2024; 72(41): 22645–60.
15. Moghtaderi H, Sepehri H, Delphi L, Attari F. Gallic acid and curcumin induce cytotoxicity and apoptosis in human breast cancer cell MDA-MB-231. Bioimpacts 2018; 8(3): 185-94.
16. Momeni L, Fathi Moghadam H, Hosseini S, Nikbakht M. Interactive effects of endurance training and selenium consumption on the intrinsic apoptosis pathway in the liver tissue of cadmium-exposed rats. J Nutr Sci & Diet 2020; 5(3-4).
17. Ojo AO, Rotimi DE, Ojo AB, Ogunlakin AD, Ajiboye BO. Gallic acid abates cadmium chloride toxicity via alteration of neurotransmitters and modulation of inflammatory markers in Wistar rats. Sci Rep 2023; 13(1): 1577.
18. McCullough DJ, Nguyen LMD, Siemann DW, Behnke BJ. Effects of exercise training on tumor hypoxia and vascular function in the rodent preclinical orthotopic prostate cancer model. J Appl Physiol 2013; 115(12): 1846–54.
19. Jiaxin S, Shengchen W, Yirong C, Shuting W, Shu L. Cadmium exposure induces apoptosis, inflammation and immunosuppression through CYPs activation and antioxidant dysfunction in common carp neutrophils. Fish Shellfish Immunol 2020; 99: 284–90.
20. Mollajan E, Yazdani S, Ghasemzadeh M. miR-21 in cardiovascular disease: new insights and emerging therapeutic potential. Discov Appl Sci 2025; 7(5): 447.
21. Alipour Ghazichaki N, Torabi Pelet Kale G, Hosseini SA, Noori F, Fallah M, Abdi A, et al. Curcumin and aerobic training mitigate cadmium-induced oxidative stress and apoptosis via miR-21 and miR-133 modulation in the rat hippocampus. Neurol Res 2026; 48(7): 941-56.
22. de Lima WV, Visona I, Schor S, Almeida WS. Preconditioning by aerobic exercise reduces acute ischemic renal injury in rats. Physiol Rep 2019; 7(14): e14176.

23. Improta Caria AC, Vasques Nonaka CK, Pereira CS, Pereira Soares MB, Macambira SG, de Freitas Souza BS. Exercise training-induced changes in microRNAs: beneficial regulatory effects in hypertension, type 2 diabetes, and obesity. Int J Mol Sci 2018; 19(11): 3608.

24. Nazanin M, Tolouei-Azar J, Razi M. Running exercise training-induced impact on oxidative stress and mitochondria-related apoptosis in rat's testicles. Andrologia 2022; 54(9): e14520.

25. Afzal M, Greco F, Quinzi F, Scionti F, Maurotti S, Montalcini T, et al. The effect of physical activity/exercise on miRNA expression and function in non-communicable diseases—a systematic review. Int J Mol Sci 2024; 25(13): 6813.

26. Agahi MRH, Mosallanejad Z, Salehi OR. The effects of resistance training and spirulina on the performance of the antioxidant system with emphasis on mir125b, mir146a and cognitive function in stanazolol-induced neurotoxicity in rats. Chem Biol Interact 2022; 366: 110112.

27. Eslamifar Z, Moridnia A, Sabbagh S, Ghaffaripour R, Jafaripour L, Behzadifard M. Ameliorative effects of Gallic acid on cisplatin-induced nephrotoxicity in rat variations of biochemistry, histopathology, and gene expression. Biomed Res Int 2021; 2021(1): 2195238.

28. Obafemi TO. Ameliorate Electrolyte Imbalances in AlCl3-Induced Nephrotoxicity in Wistar Rats. Biochem Res Int 2022; 2022(1): 6151684.

29. Hussein RM, Anwar MM, Farghaly HS, Kandeil MA. Gallic acid and ferulic acid protect the liver from thioacetamide-induced fibrosis in rats via differential expression of miR-21, miR-30 and miR-200 and impact on TGF-β1/Smad3 signaling. Chem Biol Interact 2020; 324: 109098.

30. Paolini A, Curti V, Pasi F, Mazzini G, Nano R, Capelli E. Gallic acid exerts a protective or an anti-proliferative effect on glioma T98G cells via dose-dependent epigenetic regulation mediated by miRNAs. Int J Oncol 2015; 46(4): 1491–7.

31. Hajimoradi M, Fazilati M, Gharib-Naseri MK, Sarkaki A. Gallic acid and exercise training improve motor function, nerve conduction velocity but not pain sense reflex after experimental sciatic nerve crush in male rats. Avicenna J Phytomed 2015; 5(4): 288-97.

32. Akbari M, Moradi L, Alizadeh R, Abbasi Daloii A. Investigating the effects of endurance training and gallic acid on Annexin-5 and caspase-3 of cardiac tissue in male wistar rats undergoing boldenone [in Persian]. Complement Med J 2018; 8(2): 2279–92.

33. Zhao XL, Cao ZJ, Li KD, Tang F, Xu LY, Zhang JN, et al. Gallic acid: A dietary metabolite's therapeutic potential in the management of atherosclerotic cardiovascular disease. Front Pharmacol 2025; 15: 1515172.

34. Vakili J, Ghale Gir S, Khani M, Azali Alamdari K. The effect of Eight Weeks High- Intensity Interval Training (HIIT) on the Expression of miRNA-21 and miRNA-1 in Diabetic Male Rats [in Persian]. Pejouhesh dar Pezeshki 2022; 46(4): 99-110.

DOI: *10.48305/jims.v44.i872.1375*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 44, No. 872, 4th Week, September 2026**

Received: 27.06.2026 Accepted: 13.09.2026 Published: 21.09.2026

The Effect of Eight Weeks of Aerobic Training Combined with Gallic Acid Consumption on Changes in Caspase 3 and miR-21 in Kidney Tissue of Rats Exposed to Cadmium

Nase Nazari[1], Bahram Abedi[2], Abbas Mehranpour[3]

Original Article

Abstract

Background: Cadmium (Cd) is a toxic heavy metal that can cause irreversible tissue damage, particularly in the kidneys. Although exercise and antioxidants have been reported to exert protective effects against renal disorders, the combined effects of aerobic training (AT) and gallic acid (GA) remain unclear. Therefore, this study investigated the effects of eight weeks of AT combined with GA supplementation on caspase-3 and miR-21 expression in the kidney tissue of Cd-exposed rats.

Methods: Forty-two male Sprague–Dawley rats (8–9 months old, 250–270 g) were randomly assigned to healthy control (HC), Cd (5 mg/kg/day), sham, Cd+GA, Cd+AT, and Cd+AT+GA groups. GA was administered orally at 20 mg/kg/day. The exercise groups performed treadmill running for eight weeks, three sessions/week, at 15 m/min and a 15 incline, with session duration progressively increased from 15 to 30 min. Data were analyzed using One-way ANOVA with Tukey's post hoc test and two-way ANOVA with Bonferroni correction.

Findings: Compared with HC, the Cd group showed higher caspase-3 and lower miR-21 expression ($P = 0.001$). Exercise and GA significantly reduced caspase-3 expression ($P = 0.001$), with a significant exercise×GA interaction ($P = 0.001$). Both exercise and GA significantly increased miR-21 expression ($P = 0.001$), with a significant interaction effect ($P = 0.001$).

Conclusion: It seems that although exercise and GA partially modulate each other's effects in reducing caspase-3 and increasing miR-21, the combination of exercise and GA still has an interactive effect on inhibiting these two apoptotic markers in kidney tissue.

Keywords: Aerobic exercise; Gallic acid; Apoptosis; Kidney; Cadmium

Citation: Nazari N, Abedi B, Mehranpour A. **The Effect of Eight Weeks of Aerobic Training Combined with Gallic Acid Consumption on Changes in Caspase 3 and miR-21 in Kidney Tissue of Rats Exposed to Cadmium.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(872): 1375- 83.

1- Department of Sports Physiology, Maha.C., Islamic Azad University, Mahallat, Iran
2- Department of Physical Education, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
3- Assistant Professor, Faculty of Physical Education, Tolo Mehr University of Qom, Qom, Iran
Corresponding Author: Bahram Abedi, Department of Physical Education, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran; Email: Bahram.Abedi@iau.ac.ir