

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی
واحد تهران مرکزی
دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

رساله برای دریافت درجه دکتری (Ph.D)
گرایش: فیزیولوژی ورزشی
عنوان:

اثر تمرینات استقامتی و مکمل گیاهی باریجه بر پروتئین شوک گرمایی و برخی از شاخص های
التهابی و اکسایشی بافت کلیه موش های صحرایی نر مبتلا به پرفشار خونی ناشی از نیتروال-

آرژنین متیل استر

استاد راهنما:

دکتر مقصود پیری

استادان مشاور:

دکتر محمد علی آذربایجانی

دکتر مهدی هدایتی

پژوهشگر:

معصومه حبیبیان

تابستان ۱۳۹۱

تقدیم به :

همسر مهربانم

و

دو فرشته دلبندم، مژده و مهتا

تشکر و قدردانی :

"من لم يشكر المخلوق لم يشكر الخالق"

سپاس خداوند منان که در سایه الطاف بی کرانش این توفیق نصیب شد که در ره خدمت به علم قدمی کوچکی گذارم. بدینوسیله از تمامی اساتید و سروران بزرگواری که با راهنمایی های ارزنده شان، مرا در تدوین این رساله یاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی می نمایم و از درگاه خداوند متعال سلامتی و موفقیت روزافزون این عزیزان را آرزومندم

چکیده

پرفشارخونی به دلیل شیوع زیاد و خطرات قلبی عروقی و بیماری های کلیوی همراه با آن، به عنوان یکی از مهم ترین مشکلات سلامت جدی در دنیا شناخته شده است که با تغییر در عملکرد اندوتلیال از طریق کاهش فراهمی نیتریک اکسید و آسیب نسبی در دفع سدیم از طریق کلیه همراه است. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرینات استقامتی و مکمل گیاهی باریجه بر پروتئین شوک گرمایی و برخی از شاخص های التهابی و اکسایشی بافت کلیه موش های صحرایی نر مبتلا به پرفشارخونی ناشی از نیتروال-آرژنین متیل استر بود. این پژوهش تجربی بر روی ۶۰ سر موش های صحرایی نر (با دامنه سنی ۸ الی ۱۰ هفته و میانگین وزنی 240 ± 20 گرم) انجام شد. حیوانات پس از آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان به طور تصادفی و مساوی به شش گروه کنترل، شم (سالین ۰/۹٪، ۱ میلی لیتر / کیلو گرم)، L-NAME (۱۰ میلی گرم / کیلو گرم، ۶ جلسه / هفته)، باریجه (گاواژ معدی- ۹۰ میلی گرم / کیلوگرم)، تمرین و تمرین+باریجه تقسیم بندی شدند. برنامه ی اصلی تمرینی شامل ۸ هفته دویدن روی نوار گردان بدون شیب، با سرعت بین ۲۲ تا ۲۵ متر در دقیقه و ۲۵ تا ۶۴ دقیقه، ۵ جلسه در هفته بود. پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و یا تیمار، موش ها با تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلازین فدا شدند و میزان فعالیت آنزیم SOD، MDA، سطوح سایتوکاین های پیش التهابی TNF- α ، IL-6 و HSP70 کلیوی و فعالیت ACE، سطوح TAC و NO پلاسمایی اندازه گیری شد. آنالیز آماری با استفاده از تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد ($P < 0/05$). نتایج نشان داد که ۸ هفته مکمل سازی با عصاره هیدروالکلی باریجه، تمرین هوازی و ترکیبی از روش های مداخله ای فوق منجر به افزایش معنی دار فعالیت SOD و کاهش معنی دار سطوح سایتوکاین های پیش التهابی TNF- α ، IL-6، HSP70 و MDA کلیوی در موش های تیمار شده با L-NAME شدند. علاوه بر این تاثیر بلند مدت مصرف عصاره باریجه، اجرای تمرین هوازی و روش ترکیبی، ضمن افزایش معنی دار سطوح TAC پلاسمایی و کاهش فعالیت ACE پلاسمایی در موش های تحت القا پرفشارخونی با افزایش فراهمی نیتریک اکسید پلاسمایی همراه بودند. تمرینات هوازی منظم، مکمل سازی با عصاره هیدروالکلی باریجه و ترکیبی از دو روش درمانی فوق ممکن است از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپیدی

و سطوح سایتوکاین های پیش التهابی TNF- α و IL-6، تنظیم مثبت دفاع آنتی اکسیدانسی، تعدیل سطوح افزایش یافته HSP70 و توسعه فراهمی نیتریک اکسید، اثرات حمایتی خود را در مقابل استرس اکسایشی و التهاب کلیوی ناشی از نقص نیتریک اکسید سنتاز اعمال نمایند.

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
	فصل اول: کلیات طرح
۳ مقدمه
۶ بیان مسئله تحقیق
۱۰ ضرورت و اهمیت پژوهش
۱۳ بیان اهداف پژوهش
۱۳ ۱-۳-۱ اهداف کلی
۱۳ ۱-۳-۲ اهداف جزئی
۱۳ ۱-۳-۳ اهداف فرعی
۱۴ فرضیه های پژوهش
۱۵ پیش فرض های پژوهش
۱۶ محدوده و قلمرو پژوهش
۱۶ محدودیت های پژوهش
۱۶ تعریف واژه ها و اصطلاحات
	فصل دوم: مطالعات نظری
۲۱ مقدمه
۲۲ مبانی نظری
۴۸ پیشینه پژوهش
۹۳ جمع بندی و نتیجه گیری کلی
	فصل سوم: روش شناسائی تحقیق (متدولوژی)
۱۰۳ مقدمه
۱۰۳ روش تحقیق
۱۰۳ جامعه آماری
۱۰۳ حجم نمونه و روش اندازه گیری
۱۰۴ ابزار جمع آوری اطلاعات
۱۱۰ متغیرهای تحقیق
۱۱۱ روش تجزیه و تحلیل داده ها

فصل چهارم : تجزیه و تحلیل یافته های تحقیق

۱۱۳	مقدمه
۱۱۴	توصیف یافته
۱۱۸	آزمون فرضیه های پژوهش

فصل پنجم : بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات

۱۴۴	مقدمه
۱۴۴	خلاصه پژوهش
۱۴۶	بحث و بررسی
۱۵۹	پیشنهادات
۱۵۹	۱-۳-۵- پیشنهاد های برخاسته از پژوهش
۱۶۰	۲-۳-۵- پیشنهاد های پژوهشی برای محققین بعدی

۱۶۱	فهرست منابع و مأخذ
-----	-------	--------------------

چکیده انگلیسی

۲۲۰	
-----	-------	--

فهرست جداول

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲۳	جدول ۱-۲: معرفی و طبقه بندی سطوح فشارخون بالینی (mmHg)
۴۰	جدول ۲-۲: موقعیت و عملکرد اعضای خانواده HSP70
۹۴	جدول ۳-۲: نتایج برخی از تحقیقات انجام شده در خصوص تغییرات سطوح سایتوکاین های پیش التهابی در انواع مدل های پرفشارخونی
۹۵	جدول ۴-۲: نتایج برخی از تحقیقات انجام شده در خصوص تغییرات HSP70 در انواع مدل های پرفشارخونی
۹۷	جدول ۵-۲: نتایج برخی از تحقیقات انجام شده در مورد اثرات تمرین ورزشی بر سایتوکاین های پیش التهابی
۹۸	جدول ۶-۲: نتایج برخی از تحقیقات انجام شده در مورد اثرات تمرین ورزشی بر HSP70
۱۰۴	جدول ۱-۳: میزان مرگ و میر موش های کوچک با تزریق دوز های متفاوت عصاره باریجه
۱۰۵	جدول ۲-۳: برنامه تمرین هوازی ۸ هفته ای
۱۱۴	جدول ۱-۴: شاخص های مرکزی و پراکندگی وزن بدن گروه های مختلف پژوهش
۱۱۴	جدول ۲-۴: شاخص های مرکزی و پراکندگی وزن بافت کلیوی گروه های مختلف پژوهش
۱۱۴	جدول ۳-۴: شاخص های مرکزی و پراکندگی MDA کلیوی در گروه های مختلف پژوهش
۱۱۵	جدول ۴-۴: شاخص های مرکزی و پراکندگی فعالیت آنزیم SOD کلیوی در گروه های مختلف پژوهش
۱۱۵	جدول ۵-۴: شاخص های مرکزی و پراکندگی سطوح IL-6 در گروه های مختلف پژوهش
۱۱۵	جدول ۶-۴: شاخص های مرکزی و پراکندگی سطوح TNF- α در گروه های مختلف پژوهش
۱۱۶	جدول ۷-۴: شاخص های مرکزی و پراکندگی سطوح HSP70 در گروه های مختلف پژوهش
۱۱۶	جدول ۸-۴: شاخص های مرکزی و پراکندگی فعالیت آنزیم ACE پلاسمایی در گروه های مختلف پژوهش
۱۱۷	جدول ۹-۴: شاخص های مرکزی و پراکندگی سطوح TAC پلاسمایی در گروه های مختلف پژوهش
۱۱۷ پژوهش

پژوهش	۱۱۸
جدول ۴-۱۱: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه وزن بدن آزمودنی ها در گروه های مختلف	۱۱۹
پژوهش	۱۲۱
جدول ۴-۱۲: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه وزن کلیوی آزمودنی ها در گروه های مختلف	۱۲۲
پژوهش	۱۲۳
جدول ۴-۱۳: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سطوح MDA کلیوی در گروه های مختلف	۱۲۴
پژوهش	۱۲۵
جدول ۴-۱۴: نتایج آزمون تعقیبی توکی و تغییرات بین گروهی سطوح MDA در گروه های مختلف	۱۲۶
پژوهش	۱۲۷
جدول ۴-۱۵: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه فعالیت SOD کلیوی در گروه های مختلف	۱۲۸
پژوهش	۱۲۹
جدول ۴-۱۶: نتایج آزمون تعقیبی توکی و تغییرات بین گروهی فعالیت کلیوی SOD در گروه های مختلف	۱۳۰
پژوهش	۱۳۱
جدول ۴-۱۷: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سطوح IL-6 در گروه های مختلف	۱۳۲
پژوهش	۱۳۳
جدول ۴-۱۸: نتایج آزمون تعقیبی توکی و تغییرات بین گروهی سطوح IL-6 در گروه های مختلف	۱۳۴
پژوهش	۱۳۵
جدول ۴-۱۹: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سطوح TNF- α در گروه های مختلف	۱۳۶
پژوهش	۱۳۷
جدول ۴-۲۰: نتایج آزمون تعقیبی توکی و تغییرات بین گروهی سطوح TNF- α در گروه های مختلف	۱۳۸
پژوهش	۱۳۹
جدول ۴-۲۱: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سطوح HSP70 کلیوی در گروه های مختلف	۱۴۰
پژوهش	۱۴۱
جدول ۴-۲۲: نتایج آزمون تعقیبی توکی و تغییرات بین گروهی سطوح HSP70 در گروه های مختلف	۱۴۲
پژوهش	۱۴۳
جدول ۴-۲۳: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه فعالیت ACE پلاسمایی در گروه های مختلف	۱۴۴
پژوهش	۱۴۵
جدول ۴-۲۴: نتایج آزمون تعقیبی توکی و تغییرات بین گروهی سطوح ACE در گروه های مختلف	۱۴۶
پژوهش	۱۴۷
جدول ۴-۲۵: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سطوح TAC پلاسمایی در گروه های مختلف	۱۴۸
پژوهش	۱۴۹
جدول ۴-۲۶: نتایج آزمون تعقیبی توکی و تغییرات بین گروهی سطوح TAC در گروه های مختلف	۱۵۰
پژوهش	۱۵۱
جدول ۴-۲۷: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سطوح NO پلاسمایی در گروه های مختلف	۱۵۲
پژوهش	۱۵۳

جدول ۴-۲۸: نتایج آزمون تعقیبی توکی و تغییرات بین گروهی سطوح NO در گروه های مختلف پژوهش ۱۴۲

فهرست نمودارها

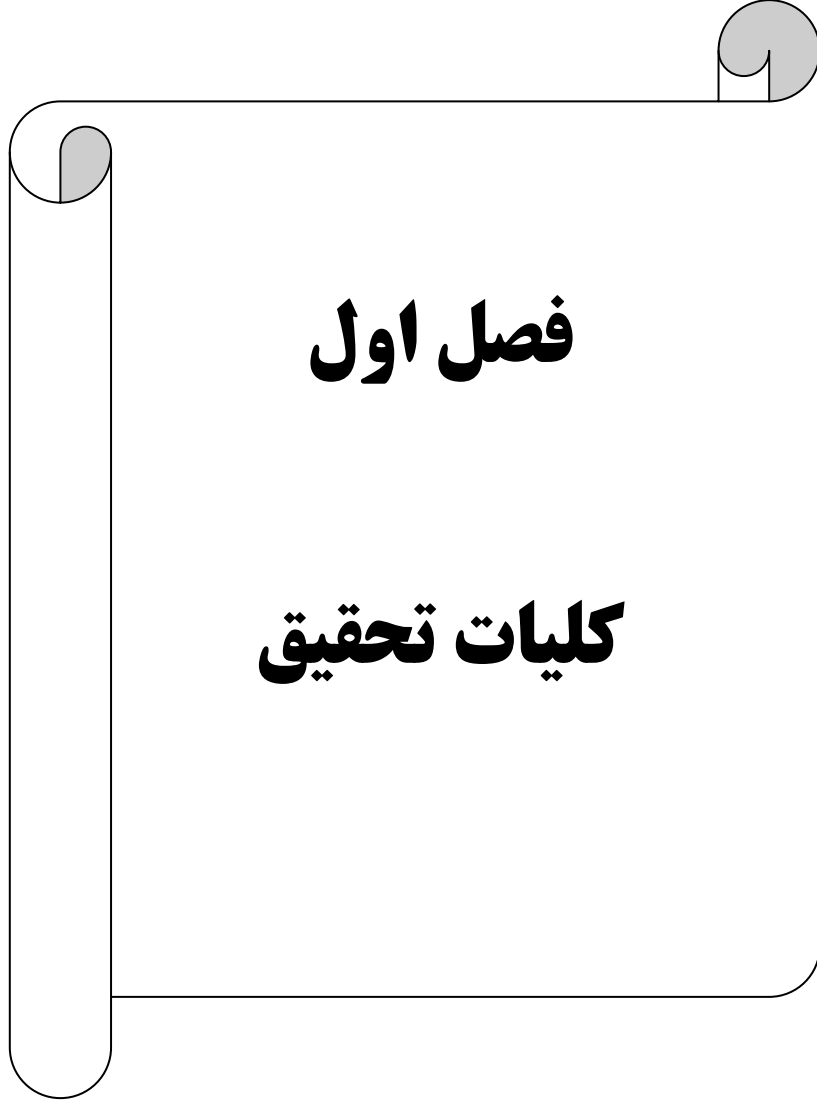
صفحه

عنوان

۱۲۰	نمودار ۴-۱: میانگین وزن بدن گروه های مختلف پژوهش
۱۲۱	نمودار ۴-۲: میانگین وزن بدن گروه های مختلف پژوهش
۱۲۳	نمودار ۴-۳: میانگین سطوح MDA کلیوی در گروه های مختلف پژوهش
۱۲۶	نمودار ۴-۴: میانگین فعالیت SOD کلیوی در گروه های مختلف پژوهش
۱۲۸	نمودار ۴-۵: میانگین سطوح IL-6 کلیوی در گروه های مختلف پژوهش
۱۳۱	نمودار ۴-۶: میانگین سطوح TNF- α کلیوی در گروه های مختلف پژوهش
۱۳۴	نمودار ۴-۷: میانگین سطوح HSP70 کلیوی در گروه های مختلف پژوهش
۱۳۷	نمودار ۴-۸: میانگین فعالیت ACE پلاسمایی در گروه های مختلف پژوهش
۱۳۹	نمودار ۴-۹: میانگین سطوح TAC پلاسمایی در گروه های مختلف پژوهش
۱۴۲	نمودار ۴-۱۰: میانگین سطوح NO پلاسمایی در گروه های مختلف پژوهش

فهرست اشکال

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۳۵	شکل ۱-۲: اثر متقابل پرفشارخونی، استرس اکسیداتیو، التهاب و آترواسکلروز
۴۵	شکل ۲-۲: مسیر القا و تشکیل HSP با فعالیت های ورزشی
۱۰۶	شکل ۱-۳: الگوی طرح پژوهشی تحقیق حاضر (مدل پس آزمون با گروه کنترل) ...



فصل اول

کلیات تحقیق

پرفشارخونی به دلیل توسعه خطرات قلبی عروقی و بیماری های کلیوی، یکی از مهم ترین معضلات سلامت عمومی جهان امروز است. این بیماری به عنوان یک عامل خطرزا تهدید کننده زندگی انسان (Kearney & et al, 2005) با سن توسعه می یابد، به نحوی که فشارخون سیستولی در تمامی طول زندگی، بدنبال سخت شدن تدریجی شریان ها افزایش می یابد. در حالی که فشارخون دیاستولی در دهه ۶۰ زندگی انسان به اوج خود می رسد و پس از آن کاهش می یابد. فشارخون سیستولی و دیاستولی در زنان حدود ۵۰ سال، پایین تر از مردان است اما با بروز یائسگی در زنان، فشارخون آن ها نسبت به مردان با سرعت بیشتری افزایش می یابد (Fagard & et al, 2005). با توجه به درمان ناکافی و کنترل ناقص فشارخون، پرفشارخونی مسئول ۶۰ درصد سکتة مغزی، حدود ۵۰ درصد وقایع ایسکمی کرونری، ۷/۱ میلیون مرگ (تقریبا ۱۲/۸ درصد از کل جهان) و ۶۴/۳ میلیون سال زندگی با معلولیت های جدی شناخته شد (Lawes & et al, 2006). به طور کلی عوامل پاتوژنیک بسیاری در بروز فشارخون اولیه دخالت دارند، که می توان به: فعالیت سیستم عصبی سمپاتیکی، استرس روانی، تولید اضافی هورمون های افزایش احتباس سدیم و منقبض کننده های عروقی، مصرف طولانی مدت نمک زیاد، ترشح نامناسب و یا زیاد آنژیوتنسن II (¹ANG II) و آلدوسترون، کمبود متسع کننده های عروقی مانند نیتریک اکسید (²NO) و پپتیدهای ناتزیورزی، مقاومت عروقی غیر طبیعی، شامل آسیب های شبکه عروقی بسیار کوچک کلیوی، دیابت و مقاومت به انسولین اشاره نمود (Beg, Gupta, Khanna 2010).

کلیه یک عضو مهم بدن، در تنظیم دراز مدت فشارخون است. گزارشات رسیده از پژوهشگران آمریکا و اروپا، حاکی از شیوع و سرعت پیشرفت بیماری ثانویه مرحله انتهایی کلیه با پرفشارخونی بود. هم چنین حدود نیمی از افراد مبتلا به فشارخون اساسی، دارای حساسیت به نمک بودند و آسیب کلیوی در این افراد بیشتر از افراد پرفشارخون غیر حساس به نمک بود (Manning & et al, 2006). براساس فرضیه گایتون افزایش فشارخون یک پاسخ انطباقی برای جبران اختلال در

¹ Angiotensin II

² Nitric Oxide

ناتریورز فشاری است. پرفشارخونی اولیه(اساسی)¹ به واسطه یک اختلال نسبی در دفع سدیم از طریق کلیه ها میانجی گری می شود. توسعه آترواسکروز آرتریول های اوران و کاهش ظرفیت های دور توبولی، به ترتیب ممکن است مانع خود تنظیمی گلومرولی و ایسکمی موضعی گردد. این تغییرات منجر به ورود سلول های T و ماکروفاژها به درون مایع میان بافتی می شوند که همراه با استرس اکسیداتیو موضعی و تولید ANG II، ممکن است در اختلال ناتریورز فشاری در پرفشارخونی حساس به نمک مداخله نمایند(Beg, Gupta, Khanna, 2010).

از طرف دیگر متابولیسم اکسیژن توسط سلول ها، سبب تولید گونه های اکسیژن واکنشی (ROS²) می شود. عدم تعادل بین پرو اکسیدانت ها و آنتی اکسیدانت ها منجر به استرس اکسیداتیو می گردد. کلیه و عروق منبع غنی ROS مشتق شده از NADPH³ اکسیداز هستند که در شرایط پاتولوژیکی نقش مهمی را در عملکرد بد کلیه و آسیب عروقی ایفا می کنند. شواهد تجربی قوی نشان می دهند که استرس اکسیداتیو و آسیب ناشی از آن، میانجی گر صدمات عروقی کلیوی در وضعیت پاتولوژی قلبی عروقی هستند. هم چنین افزایش تولید آنیون سوپر اکسید و هیدروژن پراکسید، کاهش نیتریک اکسید سنتاز، کاهش فراهمی زیستی آنتی اکسیدانت ها در انواع پرفشارخونی مدل های انسانی و تجربی مشاهده شده است(Beg, Gupta, Khanna, 2010). استرس اکسیداتیو، التهاب و پرفشارخونی همواره در یک چرخه ی معیوب مداوم شرکت دارند که گسسته نشدن این چرخه می تواند منجر به توسعه بیماری های قلبی عروقی و عوارض کلیوی گردد(Vaziri, 2008). بنابراین درمان هدفمند در مقابل رادیکال های آزاد با کاهش تولید ROS، افزایش فراهمی NO و آنتی اکسیدانت ها ممکن است در به حداقل رساندن صدمات عروقی و تخریب کلیوی مفید واقع گردد (Beg, Gupta, Khanna, 2010, Touyz, 2008).

یکی از مهم ترین پاسخ های سلولی برای حمایت بافتی در برابر صدمات اکسیداتیو، افزایش پروتئین های شوک گرمایی(HSPs⁴) است. از آن جایی که طیف وسیعی از استرسورهای فیزیولوژیکی قادر

¹ Essential Hypertension

² Reactive oxygen species

³ Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

⁴ Heat Shock Protein

به القاء بیان HSPs هستند، این پروتئین ها " پروتئین های استرس" نیز نامیده می شوند (Mc Naughton, Lovell , Madden, 2006). پاسخ پروتئین شوک گرمایی، یک پاسخ سلولی محافظت شده، فوری و موقتی به استرس محیطی از قبیل درجه حرارت زیاد، اکسیدانت ها و تخلیه ATP است (Ishizaka & et al, 2002). نتایج تحقیقات جدید نشان داد که رابطه معکوسی بین مقادیر Hsp70 با آسیب توبولی، آپوپتوز و اختلال در عملکرد کلیه پس از آسیب، وجود دارد و افزایش Hsp70 قبل و بعد از آسیب ایسکمی، منجر به حمایت از عملکرد کلیوی در مقابل صدمات کلیه شد (Wang & et al, 2011). بیان Hsp72 در بافت های مختلف با فعالیت های ورزشی، می تواند منجر به کاهش آسیب بافتی در برابر صدمات مختلف شود و آمادگی قلبی ناشی از انجام فعالیت های ورزشی ممکن است اثرات حمایتی خود را با بیان اضافی HSP72 در بافت های متعدد اعمال نمایند (Chang,2006).

فعالیت های ورزشی حاد و مزمن، به تنهایی و یا همراه با اصلاح شیوه زندگی ، می توانند منجر به کاهش فشارخون در بیماران مبتلا به فشارخون شوند (Manfredini & et al, 2009). علاوه بر این، اثرات مفید تمرین ورزشی بر کاهش فشارخون در مدل های مختلف پرفشارخونی حیوانی و انسانی مشاهده شد (Husain, 2003, Fagard , Cornelissen ,2007, Agarwal ,2009, Manfredini & et al, 2009). از سوی دیگر، فقر حرکتی به عنوان عامل خطرزای اصلی برای بیماری های قلبی عروقی شناخته شده است و در افرادی با آمادگی فعالیت بدنی کمتر، خطر ابتلا به فشارخون بالا ۳۰ تا ۵۰ درصد بیشتر است. بر اساس یافته های موجود، انجام فعالیت های منظم ورزشی منجر به کنترل دارویی و کاهش دوز درمانی در شرایط پرفشارخونی می گردد و به عنوان بخشی از روش های درمانی برای کنترل بهتر فشارخون و خطرات قلبی و عروقی همراه با آن، مورد تاکید است (Iellamo, Volterrani, 2009). امروزه توجه بسیاری از محققین رشته های پزشکی، داروشناسی و فیزیولوژی ورزشی بر استفاده از محصولات گیاهی، به ویژه گیاهان دارویی به عنوان روش های درمانی و پیشگیرانه مقرون به صرفه، در دسترس و بی خطر در مقابل آسیب های کلیوی ناشی از فشارخون متمرکز شده است. گیاه علفی باریجه با نام علمی

فرولاگومازا^۱، گیاه دائمی و بومی است که در مناطق غرب و شمال ایران رشد می کند (Nabavi & et al, 2010) و در گذشته از صمغ حاصل از بخش های هوایی این گیاه برای درمان درد معده، صرع، اسهال و بهبود زخم ها استفاده می شد (Sayyah, Mandgary, Kamalinejad, 2002). در تحقیقات دارویی جدید خواص ضد التهابی و ضد اکسیدانسی عصاره های هیپروالکلی اندام های هوایی (Nabavi & et al, 2010) و ریشه ی (Ebrahimzadeh & et al, 2011) این گیاه به دلیل وجود ترکیبات فلاونوئید و فنلی زیاد گزارش شده است. لذا پژوهش حاضر در نظر دارد تا تاثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل گیاهی باریجه بر سطوح پروتئین شوک گرمایی، برخی از شاخص های التهابی و آسیب اکسایشی در بافت کلیه موش های صحرایی نر مبتلا به پرفشارخونی ناشی از آل آرژنین متیل استر را مورد مطالعه قرار دهد.

۱-۱- بیان مسئله تحقیق:

فشارخون بالا یا پرفشار خونی به عنوان افزایش مقاومت در مقابل جریان خون توصیف می شود (Tian & Et al, 2007) و با افزایش مرگ و میر ناشی از سکته قلبی و مرگ های ناگهانی، بیماری کرونر قلبی و ناتوانی قلبی، بیماری های عروق محیطی و نارسایی کلیه همراه است. بر اساس اطلاعات موجود ۲۵-۳۵ درصد از جمعیت بالای ۱۸ سال و ۶۰ درصد افراد بیشتر از ۶۰ سال جهان، دچار پرفشارخونی ($\geq 140/90$) هستند (Rodriguez-Iturbe, 2010) و خطر بروز بیماری های قلبی عروقی، سکته مغزی، آتروپاتی محیطی و ناتوانی قلبی در بیماران مبتلا به فشارخون در مقایسه با افراد عادی ۲ تا ۴ برابر بیشتر است. به ویژه، بازای هر افزایش ۱۰ و ۲۰ میلی متر جیوه به ترتیب در فشار خون دیاستولی و سیستولی، خطر مرگ و میر دو برابر می گردد. اما با وجود این، هنوز هم تعداد بیماران مبتلا به پرفشارخونی تحت درمان های ضد پرفشارخونی بسیار کم است (Novo & et al, 2011). از این جهت پرفشارخونی همراه با بیماری مرحله انتهایی کلیه و یا بدن آن، یک بیماری فراگیر در جوامع مختلف است (Rodriguez-Iturbe, 2010). از سوی دیگر فشارخون بالا با خطر پیشرفت بیماری های کلیوی، آترواسکلروز کلیوی،

¹ Ferula gummosa boiss

کاهش خود تنظیمی کلیوی به علت تقلیل تعداد نفرون ها همراه است (Johnson & et al, 2005) و التهاب عروقی نقش مهمی را در افزایش پاتوژنز آن ایفا می کند (Tian & et al, 2007). تلاش های گسترده محققین در دهه های اخیر نشان داد که پرفشار خونی می تواند ناشی از شرایط ساختاری و بیماری های مزمن کلیوی باشد (Johnson & et al, 2005). با این وجود، نوع اکتسابی آن تا حد زیادی با اصلاح شیوه زندگی و بهره گیری از روش های سالم زندگی از جمله فعالیت های منظم بدنی و احتراز از استرس ها قابل کنترل است (Watson, Jamerson, Spruill, 2010). در همین راستا، محققان زیادی اثر انواع پروتکل های ورزشی (Agarwal & Et, 2009, Nava, 2003, Husain, Hazelrigg, 2002, Kuru & et al, 2009) و یا مصرف مواد ضد اکسایشی (Rodriguez-Iturbe & et al, 2009, Tian & et al, 2005, & et al, 2003) را بر آزمودنی های مبتلا به پرفشار خونی مورد بررسی قرار دادند، که با کاهش فشار خون همراه بود. بنا به گزارش دن پیونا و همکاران (۲۰۱۱)، مصرف آنتی اکسیدانت ها، ضمن کاهش فشار خون در موش های مبتلا به پرفشارخونی تجربی ناشی از کلرید کادمیم، سطوح استرس اکسایشی در پلاسما و بافت های کبد، کلیه و قلب را به طور چشمگیری کاهش داد و تخلیه گلویتایون پلاسمایی را مهار نمود (Donpunha & et al, 2011). هم چنین بروز آسیب های کلیوی همراه با افزایش سطوح کلیوی فاکتورهای التهابی مانند اینتر لوکین-۶ (IL-6^۱) فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α)^۲ و کاهش دفاع آنتی اکسیدانتی در انواع مدل های پرفشارخونی گزارش شد (Tian & et al, 2007, Matavelli & et al, 2011, Ruiz-ortega & et al, 2002). تی ان و همکاران (۲۰۰۷) نیز گزارش دادند که بیان سایتوکاین های پیش التهابی TNF- α ، IL-6^۳ و فعالیت فاکتور NF- κ B (فاکتور نسخه برداری کلی برای تولید سایتوکاین های پیش التهابی) بافت کلیوی موش های حساس به نمک با مصرف نمک زیاد، به طور معنی داری بالا بود (Tian & et al, 2007). به عقیده محققین عدم تعادل بین فرایندهای اکسایشی و ضد اکسایشی بدن را با عارضه پرفشارخونی مواجه می سازد و استرس اکسایشی ارتباط زیادی با بروز التهاب دارد (Rodriguez-Iturbe & et al,)

¹ Interleukin- 6

² Tumor necrosis factor- α

³ Transcription factor nuclear factor (NF)- κ B

2004, Vaziri, 2008). علاوه بر مسیرهای التهابی و اکسایشی، سیستم های رنین-آنژیوتانسین (RAS¹) گردش و RAS درون کلیه نیز در توسعه فشارخون، پاتوژنز و آسیب کلیوی مداخله دارند (Vaziri, 2008). هم چنین نفوذ ماکروفاژها و سلول های T در بخش توبولی بینابینی² کلیوی در اکثر مدل های پرفشارخونی تجربی گزارش شد (De Miguel & et al, 2010, De Miguel & et al, 2011, Tian & et al, 2007b, 37-39). هاگ و همکاران نشان دادند که سلول های T نیز دارای یک سیستم رنین-آنژیوتانسین درونزا هستند که ضمن تنظیم عملکرد سلول های T، منجر به فعال سازی NADPH اکسیداز، تولید رادیکال سوپراکسید و TNF- α می شوند (Hoch & et al, 2009).

یکی از راه ها دفاع سلول در برابر آسیب و مرگ ناشی از استرس، سنتز مجموعه ای از پروتئین های درون سلولی بسیار محافظت شده است که HSPs نام دارند (Campisi & et al, 2003). خانواده 70 کیلو دالتون از HSPs، محافظت شده ترین و قابل القاء ترین HSPs با استرس هستند (Mc Naughton, Lovell, Madden, 2006). بر اساس تحقیقات موجود اختلالات کلیوی مختلف منجر به بیان HSPs در کلیه می شوند. برخی از این پروتئین ها دارای اثرات محافظتی از کلیه ها از طریق فعالیت حمایتی و یا خواص آنتی اکسیدانتی خود می باشند (Rodriguez-Iturb, 2010). افزایش معنی داری بیان HSP70 بافت کلیه، در انواع مدل های حیوانی با پرفشارخونی تجربی، مشاهده شد. بیان اضافی HSP70 کلیوی در شرایط پرفشارخونی، ممکن است با واکنش خود ایمنی درجه کم مرتبط به پاتولوژی همراه باشد و فعال سازی واکنش های ایمنی و التهابی را تحریک نماید. از این رو نقش HSP70 بافت کلیه در موقعیت هایی بین القاء خود ایمنی و یا اثرات حمایتی در شرایط پرفشارخونی هنوز هم مورد بحث بوده و نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه است (Parra & et al, 2008, Rodriguez-Iturbe, 2010).

بیان HSP72 در بافت های مختلف با فعالیت های ورزشی، می تواند آسیب بافتی در برابر صدمات مختلف کاهش بخشد و آمادگی قبلی حاصل از انجام فعالیت های ورزشی ممکن است اثرات حمایتی

¹ Renin Angiotention System

² Renal tubulointerstitial

خود را با بیان اضافی HSP72 در بافت های متعدد اعمال نمایند (Chang, 2006). هم چنین پاسخ HSP 72 در بافت های قلب، کبد، هیپوفیز، هیپوکمپ و آدرنال به انواع استرس در موش های فعال، سریع تر و بیشتر از گروه غیرفعال بود (Campisi & et al, 2003). صوفی و همکاران بیان نمودند که تمرینات منظم طولانی مدت با افزایش القاء HSP72 در بافت قلبی، سبب حمایت و افزایش دفاع آنتی اکسیدانتهی در قلب می شود (Soufi & et al, 2008). لذا با توجه به تاثیر ورزش بر افزایش سطوح HSP70 به عنوان یک عامل استرسی، مکانیسم های اثر بخشی تمرینات ورزشی بر تغییرات سطوح پروتئین استرسی HSP70 بافت کلیه در شرایط پاتولوژیکی مانند پرفشار خونی به طور واضح مشخص نشده است و تنها مطالعات اولیه ای در خصوص HSP70 بافت کلیه در مدل های مختلف پرفشارخونی حیوانی انجام شده است (Parra & et al, 2008) علی رغم تایید ارتباط پرفشار خونی با التهاب و استرس اکسایشی (Rodriguez-Iturbe & et al, 2004، 2008، Vaziri) و اثرات آنتی اکسیدانتهی گیاهی بر کاهش آسیب های التهابی و اکسایشی کلیوی (Al-Qattan & et al, Ghosh & et al, 2009, Hosseinzadeh & et al, 2005) مطالعه همزمان اثر حمایتی دو روش درمان گیاهی و ورزشی در مقابل آسیب های کلیوی ناشی از پرفشارخونی ضروری به نظر می رسد. لذا با توجه به اثرات آنتی اکسیدانتهی تایید شده گیاه دارویی باریجه (Ebrahimzadeh & et al, 2011، Nabavi & et al, 2010) از یک سو و طیف محدود مطالعات انجام شده در خصوص نقش حمایتی فعالیت های ورزشی در برابر تهاجمات کلیوی در شرایط فشارخون بالا از سوی دیگر، در پژوهش فوق به منظور پاسخگویی به سوالات مطروحه ذیل، اثر بلند مدت تمرینات استقامتی و مکمل گیاهی باریجه بر پروتئین شوک گرمایی و برخی از شاخص های التهابی و اکسایشی بافت کلیوی با استفاده از یک مدل تجربی القاء پرفشارخونی (Zatz, Baylis, Torko, 2008, Vargas, Fernandez-Rivas, Osuna, 1996) در موش های صحرایی نر مورد مطالعه قرار گرفت:

اجرای ۸ هفته تمرینات منظم استقامتی با و یا بدون مصرف مکمل گیاهی باریجه چه اثراتی بر سطوح پروتئین شوک گرمایی، شاخص های التهابی و اکسایشی بافت کلیه موش هایی تحت تیمار با نیتر و ال-آرژنین متیل استر دارد؟ اثر بخشی روش های درمانی گیاهی و ورزشی در هریک از

مسیرهای پیشنهادی شامل استرس اکسایشی، التهابی و بهبود مدافعان ضداکسایشی چگونه است؟ تغییرات پروتئین شوک گرمایی (HSP70) بافت کلیوی موش های مبتلا به نقص تولید نیتریک اکسید با تغییرات کدامیک از مسیرهای التهابی، اکسایشی همسو است؟ آیا می توان الگو و راهکاری مناسب و ایمن جهت حمایت بافت کلیه، به بیماران مبتلا به نقص سنتز نیتریک اکسید از جمله پرفشارخونی ارائه نمود؟

۱-۲- ضرورت و اهمیت پژوهش:

پرفشارخونی یکی از مهم ترین عوامل خطرزا در بروز بیماری ها و مرگ و میرهای قلبی عروقی در جوامع سنتی است. پیشرفت این بیماری به عوامل خطرزای مختلفی بستگی دارد که بعضی از آن ها مانند جنس، سن و زمینه ژنتیکی قابل تعدیل نمی باشند و در حالی که سایر عوامل با تعدیل سبک زندگی از قبیل استفاده از روش های درمانی مناسب مانند رژیم غذایی و انجام فعالیت های بدنی قابل اصلاح و تغییر می باشند (Novo & et al, 2009). بر اساس شواهد موجود، استرس های مزمن روانی- اجتماعی شامل استرس های شغلی، شرایط پراسترس محیط اجتماعی و وضعیت اقتصادی- اجتماعی پایین از جمله عوامل خطرزای دیگر برای فشارخون محسوب می شوند (Higashi, Yoshizumi, 2004, Spruill, 2010). از اینرو، اتخاذ راهکارهای پیشگیری و درمان این بیماری نقش قابل توجهی در توسعه بهداشت و سلامت جامعه و کاهش هزینه های اقتصادی دارد. اگر چه در عصر حاضر، از داروهای ضد فشارخونی مختلف برای درمان پرفشارخونی و بیماری های مزمن کلیوی استفاده می شود اما با توجه به اهمیت بیماری های قلبی عروقی و نارسایی های مزمن کلیوی در جامعه و نقش پرفشارخونی در بروز این رویدادها (Fagard & et al, 2005)، نگرانی از اثرات جانبی مصرف داروهای ضد فشارخون، ضرورت استفاده ی همزمان از دو تا چند داروی ضد فشارخون با خواص متفاوت و بازدهی نامطلوب (حدود ۴۰ درصد تا ۶۰ درصد) داروها (Chen & et al, 2007) موجب گرایش محققین به استراتژی های مختلفی برای مهار و یا کنترل پرفشارخونی از جمله فعالیت های ورزشی و استفاده از گیاهان دارویی شد.