

اثر ترکیبی تمرینات منظم دویدن و صمغ گیاهی بر متغیرهای عملکردی و اسکروز گلومرولی کلیه در پرفشار خونی مزمن

❖ دکتر ولی الله دبیدی روشن: دانشیار دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران*
❖ مهدیه ساورعلیا: کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش دانشگاه مازندران

چکیده:

برای بررسی اثر ترکیبی تمرینات منظم دویدن روی نوارگردان و صمغ گیاهی بر شاخص‌های عملکردی شامل کراتینین و نیتروژن اوره‌ای خون (BUN) و ساختاری (اسکلروز گلومرولی) کلیه در پرفشار خونی مزمن، سی سرموش صحرائی نر به‌طور تصادفی به چهار گروه پایه، شم (سالمین)، نیتروال-آرژنین متیل استر (L-NAME) و گروه تمرین هوازی + صمغ گیاهی باریجه تقسیم شدند. برای ایجاد پرفشار خونی، محلول L-NAME با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت هشت هفته و شش جلسه در هفته به‌صورت زیرصفافی به گروه‌های L-NAME و تمرین + صمغ گیاهی تزریق شد. برنامه تمرین به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته با سرعت و مدت پیش‌رونده اجرا شد. صمغ گیاهی باریجه نیز روزانه با دوز ۹۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از طریق گاواژ خوراندن شد. محلول سالمین نیز به گروه شم تزریق شد. شاخص‌های عملکردی کلیه با روش الایزا و اسکروز گلومرولی بافت کلیه با روش هیستولوژیایی بررسی شد. نتایج نشان داد تزریق درون صفافی L-NAME باعث افزایش پرفشار خونی شد (که با افزایش فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا ACE مشخص شد). همین‌طور افزایش معنادار کراتینین و BUN، همچنین وقوع اسکروز گلومرولی در مقایسه با گروه پایه و شم را به دنبال داشت. اجرای تمرین هوازی و صمغ گیاهی به صورت ترکیبی باعث کاهش معنادار ACE، کاهش معنادار مقادیر شاخص‌های مرتبط با عملکرد کلیه در مقایسه با گروه L-NAME شد. همچنین، اسکروز گلومرولی در گروه تمرین + صمغ گیاهی دیده نشد. نتایج تحقیق حاکی از آن است که به‌کارگیری رویکردهایی مانند تمرینات منظم دویدن به همراه صمغ آنتی‌اکسیدانی گیاهی با مهار پرفشار خونی بر عملکرد و ساختار بافت کلیه مبتلایان به پرفشار خونی مزمن آثار حفاظتی مثبتی دارد.

واژگان کلیدی: اسکروز گلومرولی، آنتی‌اکسیدان، پرفشار خونی، تمرینات هوازی، عملکرد کلیه

*Email: vdabidiroshan@yahoo.com

مقدمه

بیماری مزمن کلیوی (CKD)^۱ وضعیت پیشرونده‌ای است که با تخریب تدریجی عملکرد و ساختار بافت کلیوی مشخص می‌شود (۳۵،۳۱). مراحل اولیه بیماری مزمن کلیوی با آسیب کلیوی مشخص می‌شود که عموماً بی‌نشان است. با وجود این، با گسترش بیماری کلیوی، عملکرد و ساختار بافت کلیوی به طور فزاینده‌ای تخریب می‌شود (۳۵). اخیراً گزارش شده بسیاری از افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن کلیوی قبل از رسیدن به مرحله نارسایی کلیوی به طور زودرس دچار بیماری قلبی-عروقی و مرگ ناشی از آن می‌شوند (۳۵)، به گونه‌ای که گزارش‌های اخیر حاکی از آن است که خرابی عملکرد کلیوی فاکتور پیشگویی کننده مرگ بر اثر بیماری قلبی-عروقی است و به نوبه خود با مشکلاتی از قبیل پرفشارخونی، افزایش کلسترول خون، اضافه وزن، مصرف سیگار و دیابت مرتبط است (۳۸،۱۱،۲۹). بررسی راهکارهایی که باعث تعویق فرایند فرسایشی در بافت‌هایی از قبیل کلیه می‌شوند، نقش قابل توجهی در پیشگیری و یا در برخی موارد درمان بیماری‌های غیرواگیر خواهد داشت. گزارش‌های متعددی وجود دارند که نشان می‌دهند پرفشارخونی نقش قابل توجهی در بروز حوادث قلبی و کلیوی دارد. لذا، علل وراثتی و یا اکسپازی از قبیل شیوه زندگی نامطلوب از جمله عدم فعالیت بدنی و تغذیه نامناسب نقش انکارناپذیری در این گونه رویدادها دارد (۱۰).

هر چند برخی محققان عدم تأثیر ورزش هوازی بلندمدت را بر فشارخون سیستولی گزارش دادند

(۱۰)، گزارش‌های متعددی فعالیت بدنی به ویژه هوازی را بر کاهش فشارخون در افراد مبتلا به پرفشارخونی نشان می‌دهند، به گونه‌ای که گزارش شد انجام فعالیت منظم بدنی به مدت شش ماه باعث کاهش فشار سیستولی به میزان ۱۰ میلی‌متر جیوه در افراد مبتلا به پرفشارخونی خواهد داشت.

مونیودین و لهی (۲۹) در پژوهشی به مقایسه دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی در بیماران مبتلا و غیرمبتلا به بیماری مزمن کلیوی پرداختند و تأثیر مثبت ورزش هوازی در کاهش التهاب، افزایش حساسیت به انسولین، کاهش میکروآلبومینوری، کاهش لپتین و حفاظت در برابر آسیب اکسایشی را در افراد بیمار فاقد بیماری مزمن کلیوی و حفاظت در برابر استرس اکسایشی در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیوی غیردیابلی را نشان دادند. حسینی و همکارانش (۲) با بررسی اثر تمرین مقاومتی بر مقادیر سیستاتین C که شاخص عملکردی کلیوی در دختران چاق است، گزارش دادند تمرین اثر معناداری بر سیستاتین C و وزن بدن نداشت.

از سوی دیگر، مطالعات اخیر نشان دادند گونه‌های اکسیژنی فعال (ROS)^۲ نقش مهمی در پرفشارخونی و مشکلات کلیوی بازی می‌کنند (۴۲). بر این اساس، به غیر از ورزش که راهبرد مؤثر در کاهش تخریب سازوکارهای دفاع ضد اکسایشی بدن و یا بهبود دفاع ضد اکسایشی بدن معرفی شده است (۴۲)، آنتی‌اکسیدان درمانی به طور گسترده‌ای برای پیشگیری از وقوع بسیاری از بیماری‌ها بررسی شده است.

رسپتین و همکارانش (۳۴) در پژوهشی

- 1. chronic kidney disease
- 2. reactive oxygen species

زخم کاربرد دارد. علی‌رغم این گزارش‌ها، مطالعات اندکی به بررسی تأثیر ورزش و یا مکمل‌های ضد اکسایشی گیاهی بر تغییرات عملکرد کلیوی و آسیب‌های ساختاری به ویژه اسکروز گلوامروولی (شاخص مهم فیروز و جراحی بافت کلیه که باعث پیری گلوامرول کلیوی می‌شود) در آزمودنی‌های در معرض پرفشار خونی پرداخته‌اند. با توجه به علاقه روزافزون افراد جامعه به رویکرد طب گیاهی و از سوی دیگر نامشخص بودن تأثیر احتمالی ورزش بر شاخص‌های عملکردی و آسیب‌های ساختاری ناشی از پرفشار خونی در بافت کلیه، تحقیق حاضر قصد دارد تأثیر هشت هفته تمرین منظم دویدن همراه با مصرف صمغ گیاهی باریجه بر پارامترهای عملکردی (کراتینین و BUN) و ساختاری (اسکروز گلوامروولی) بافت کلیوی را در موش‌های مبتلا به پرفشار خونی بررسی نماید.

روش‌شناسی

در پژوهش حاضر، پس از هماهنگی‌های اولیه، سی سر موش صحرایی نر بالغ از سویه ویستار از مرکز انستیتو پاستور تهیه شد. این حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوار گردان به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: پایه، شم (سالین)، نیترو ال- آرژنین متیل استر (L-NAME) و گروه تمرین + صمغ گیاهی باریجه + L-NAME. برای متمایزسازی اثر استرسی محلول L-NAME از استرس ناشی از القای درون صفاقی سرنگ، از

گزارش دادند سیس پلاتین باعث تخریب دستگاه ضد اکسایشی همچنین ایجاد اکسایش در بافت‌های کلیوی موش می‌شود و مکمل‌های ضد اکسایشی بهبود شاخص‌های دفاع ضد اکسایشی را به دنبال دارند، از قبیل سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتیون پراکسیداز و کاهش مالوندی آلدهید بافت کلیه.

یثربی و همکارانش (۴) در تحقیقی نشان دادند اجرای هشت هفته تمرین سرعتی از طریق سازگاری‌های ضد اکسایشی باعث کاهش MDA و افزایش فعالیت آنزیم SOD می‌شود، ولی مصرف مکمل به تنهایی سیستم ضد اکسایشی را تقویت نمی‌کند. همین‌طور مصرف ویتامین اثر تجمعی با تمرین نیز نخواهد داشت.

به علاوه، نقی‌زاده و همکارانش (۳) اثر محافظتی کروسین (زعفران) بر سمیت حاد کلیوی را با داروی سیس پلاتین در موش‌های صحرایی بررسی کردند. این دارو ضمن درمان تومورهای سخت، از طریق ایجاد استرس اکسایشی باعث عوارض جدی در بافت کلیه می‌شود، از جمله تخریب توپول‌های پروگزیمال کلیوی و کاهش میزان فیلتر شدن گلوامروولی. نتایج نشان داد سیس پلاتین باعث افزایش معنادار اوره، کراتینین، میزان قند و پروتئین ادراری شد و در مقابل مصرف کروسین باعث کاهش معنادار این شاخص‌ها شد.

صمغ گیاه باریجه با نام علمی فرولا گوموزا^۱ ماده ضد اکسایشی و ضد التهابی است (۳۰، ۲۳). در طب سنتی ایران صمغ حاصل از اندام‌های هوایی گیاه برای درمان ناراحتی‌های معده، تشنج و درمان

1. *ferula gummosa boiss* (apiaceae)
2. blood urea nitrogen
3. nitro-L-arginine-methyl ester

(L-NAME) باعث ایجاد پرفشار خونی در موش‌ها شدند (۳۳، ۲۰، ۳۶)، در این تحقیق نیز از این محلول استفاده شد که با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت هشت هفته و شش جلسه در هفته به صورت زیرصفاقی تزریق شد. علی‌رغم موارد مذکور، در تحقیق حاضر از میزان فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین برای ردیابی تغییرات پرفشار خونی استفاده شد که شاخص کنترلی است (۷). همچنین، صمغ گیاهی باریجه نیز به صورت محلول، با دوز ۹۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوآژ خورانه شد (۳۰).

تمام آزمودنی‌ها در قالب گروه‌های جفت شده و با شرایط کاملاً مشابه و به دنبال ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و مصرف صمغ گیاهی باریجه) با کتامین و زایلوزین بی‌هوش شدند. پس از تشریح حیوانات، به میزان ۱۰ سی سی خون مستقیماً از قلب بیرون کشیده شد. خون پس از لخته شدن، به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سرم حاصل از آن در تیوپ‌های ۲ سی سی قرار گرفت و برای ارزیابی شاخص‌های عملکردی (کراتینین، BUN) به آزمایشگاه منتقل شد (۷). به علاوه، مقدار گلوکز شاخص کنترلی نیز در نمونه‌های سرمی اندازه‌گیری شد. همچنین، برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) که شاخص کنترلی ردیابی فشار خون است از روش ساندریج الایزا استفاده شد.

برای بررسی تغییرات ساختاری بافت کلیه، ابتدا کلیه‌ها از ناحیه ناف جداسازی شد. پس از تعیین وزن کلیه‌ها، نمونه‌هایی به ضخامت حداکثر ۰/۵ سانتی متر

گروهی موسوم به سالین استفاده شد و در آن ۱ میلی لیتر محلول کلرورسدیم ۰/۹٪ شش جلسه در هفته و مجموعاً به مدت هشت هفته به صورت درون صفاقی تزریق شد.

در طی دوره پژوهش، آزمودنی‌ها به صورت گروه‌های چهار سرموش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. قبل از اجرای پروتکل تمرین، آزمودنی‌ها به مدت چند روز با نحوه انجام فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل پنج جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بود. برنامه تمرینی برای گروه ترکیبی عبارت بود از دویدن روی نوارگردان بدون شیب ویژه جوندگان که در آن تمرین با رعایت اصل اضافه‌بار به صورت پیشرونده بین ۲۵-۵۴ دقیقه و با سرعت بین ۱۵-۲۰ متر در دقیقه اجرا شد. این برنامه به مدت هشت هفته و هر هفته نیز پنج جلسه اجرا شد (۱۵).

برای گرم کردن نیز آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت سه دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه دویدند. سپس، برای رسیدن به سرعت مورد نظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه به سرعت نوارگردان افزوده شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوارگردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد. کل برنامه تمرینی روی نوارگردان بدون شیب انجام شد.

با توجه به نتایج تحقیق برخی محققان که از طریق القای نیتروال-آرژنین متیل استر

بدن، شش روز در هفته و به مدت هشت هفته باعث کاهش ۱ درصدی وزن بدن در مقایسه با گروه پایه شد. با وجود این، اجرای ترکیبی پروتکل تمرین هوازی به همراه صمغ گیاهی باریجه در شرایطی که آزمودنی‌ها به طور هم‌زمان در معرض نیترو-ال-آرژنین متیل استر نیز قرار داشتند باعث کاهش ۶ درصدی وزن بدن در مقایسه با گروه L-NAME شد. به علاوه، وزن کلیه در گروه L-NAME و گروه تمرین هوازی+ صمغ گیاهی نسبت به گروه پایه نیز به ترتیب ۱۱ و ۱۶ درصد افزایش نشان داد (جدول ۱).

آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد تزریق درون صفاقی L-NAME باعث افزایش ۴۰ درصدی مقادیر آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) در گروه نیترو-ال-آرژنین متیل استر در مقایسه با گروه پایه شد. با وجود این، اجرای هشت هفته تمرین+ صمغ گیاهی در شرایطی که موش‌ها به‌طور هم‌زمان در معرض نیترو-ال-آرژنین متیل استر بودند، منجر به کاهش معنادار ۴۶ درصدی مقادیر آنزیم مبدل آنژیوتانسین در گروه تمرین+ صمغ گیاهی در مقایسه با گروه نیترو-ال-آرژنین متیل استر شد. در مقابل، در تحقیق حاضر مشخص شد تزریق درون صفاقی L-NAME باعث افزایش مقادیر کراتینین و BUN در موش‌های در معرض پرفشارخونی شد که این افزایش در مقایسه با گروه پایه (کنترل) معنادار بود؛ هر چند اجرای تمرین هوازی دویدن روی نوارگردان بدون شیب به همراه دریافت صمغ گیاه باریجه باعث کاهش معنادار ACE و کاهش مقادیر شاخص‌های مرتبط با عملکرد کلیه در مقایسه

تهیه و جهت تثبیت در محلول فیکساتیو فرمالین بافر ۱۰ درصد قرار گرفت. به منظور مطالعه و بررسی تغییرات هیستولوژیایی بافت کلیه به روش استاندارد و معمول، مقاطع بافتی (طی مراحل پاساژ بافتی شامل آبگیری، شفاف‌سازی، آغشتگی و قالب‌گیری) با استفاده از میکروتوم دورانی برش‌هایی به ضخامت ۵ الی ۷ میکرومتر تهیه شد و رنگ‌آمیزی ماتو کسلین-اُوزین و تری کروم ماسون یا تری کروم مالوری، رنگ‌آمیزی نقره و PAS انجام شد. در نهایت، اسلایدهای میکروسکوپی تهیه شده بررسی و تجزیه تحلیل ساختاری شدند. نتایج تغییرات ایجاد شده در ساختار پارانشیمی بافت کلیه در گروه‌های مختلف مورد آزمون با میکروگراف‌های تهیه شده ارائه و مشخص گردید (۷). برای بررسی تغییرات هر یک از شاخص‌ها بین گروه‌های مختلف نیز از روش آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد. در صورت مشاهده تفاوت آماری معنادار و برای ردیابی تغییرات هر یک از شاخص‌ها بین گروه‌های مختلف نیز از آزمون تعقیبی توکی در سطح $P \leq 0/05$ استفاده شد.

یافته‌ها

جدول ۱ میانگین و انحراف معیار وزن بدن، وزن کلیه و نسبت آن‌ها را در گروه‌های مختلف موش صحرائی در معرض پرفشارخونی ناشی از نیترو-ال-آرژنین متیل استر نشان می‌دهد. اگرچه، میانگین وزن بدن در تمام گروه‌ها در انتهای دوره تحقیق (چهار ماهگی) در مقایسه با ابتدای تحقیق (دو ماهگی) افزایش داشت، همان‌گونه که در جدول نیز مشخص است تزریق درون صفاقی ۱۰ میلی‌گرم محلول نیترو-ال-آرژنین متیل استر به ازای هر کیلوگرم وزن

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار وزن بدن و وزن کلیه و نسبت آن‌ها در گروه‌های مختلف تحقیق

نسبت وزن کلیه به وزن بدن در انتهای تحقیق	وزن کلیه (گرم)	وزن بدن (گرم)		شاخص و گروه‌ها
		در ابتدای تحقیق	در انتهای تحقیق	
۰/۰۰۳۵±۰/۰۰۰۳	۱/۲۷±۰/۲۲	۳۸۰±۴۲	۲۹۰±۵۸	پایه (کنترل)
۰/۰۰۳۴±۰/۰۰۰۲	۱/۳۱±۰/۱۵	۴۰۰±۳۸	۲۹۸±۲۳	شم (سالین)
۰/۰۰۳۶±۰/۰۰۰۲	۱/۴۱±۰/۲۱	۳۷۸±۴۸	۲۸۶±۳۴	L-NAME
۰/۰۰۴۰±۰/۰۰۰۴	۱/۴۵±۰/۲۲	۳۵۶±۳۴	۳۰۷±۱۶	تمرین هوازی + صمغ باریجه + L-NAME

L-NAME: نیتروال-آرژنین متیل استر

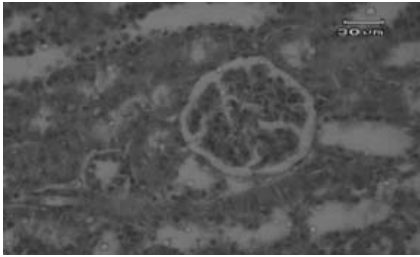
جدول ۲. میانگین و انحراف معیار تغییرات مقادیر شاخص‌های عملکردی کلیه (کراتینین و BUN)، همچنین شاخص‌های کنترلی (آنزیم مبدل آنژیوتانسین و گلوکز) در گروه‌های مختلف تحقیق

شاخص‌ها و گروه‌ها	کراتینین	BUN	گلوکز	ACE (بیکوگرم در میلی‌لیتر)
پایه	۰/۴۷۱±۰/۰۴۹	۳۰/۵۷±۸/۴۶	۱۷۶/۱±۱۴/۹	۱۷۶/۱±۱۴/۹
شم (سالین)	۰/۴۸۸±۰/۰۶۴۰	۳۱/۳۸±۱۱/۲۹	۱۴۴/۰±۱۴/۸	۱۷۸/۰±۱۹/۲
L-NAME	# ۰/۶۲۹±۰/۱۳۸	۵۹/۸۶±۲۱/۲۸ #	# ۱۰۷±۱۸/۴۷	# ۲۴۷/۳±۳۶/۱
تمرین هوازی + صمغ باریجه + L-NAME	¥ ۰/۵۰±۰/۰۸۴	¥ ۳۸/۲۵±۹/۶۸	¥ # ۲۷۳/۳±۲۲/۲	¥ ۱۳۴/۴۲۹±۲۲/۷

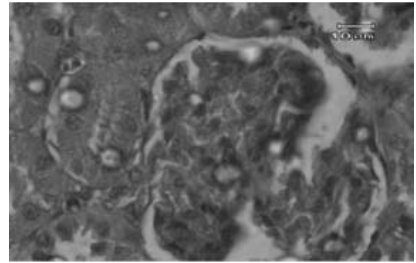
ACE (آنزیم مبدل آنژیوتانسین)، # اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل، ¥ اختلاف معنادار نسبت به گروه نیتروال-آرژنین متیل استر در سطح P<۰/۰۵

و شـم) شد و این تغییر به منزله زخم و آسیب گلومرول‌های بافت کلیوی است (شکل الف را با ب و ج مقایسه کنید). با وجود این، اجرای تمرین هوازی دویدن روی نوارگردان بدون شیب به همراه دریافت صمغ گیاه باریجه باعث مهار

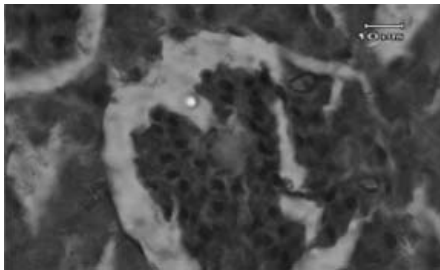
با گروه L-NAME شد (جدول ۲). بررسی‌های ساختاری بافت کلیه در این مطالعه نشان داد تزریق درون صفاقی L-NAME باعث اسکروز شدید گلومرولی در موش‌های در معرض پرفشار خونی در مقایسه با گروه‌های کنترل (پایه



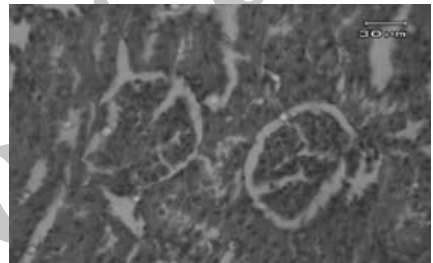
(ب) ساختار جسمک کلیوی کاملاً طبیعی



(الف) به هم ریختگی در جسمک کلیوی و اسکروز شدید و کانونی در گلوبول



(د) ساختار گلوبول و جسمک کلیوی نسبتاً طبیعی



(ج) ساختار گلوبول و جسمک کلیوی طبیعی

شکل ۱. تغییرات اسکروز گلوبولی بافت کلیوی در گروه‌های مختلف موش‌های صحرایی در تحقیق حاضر. (الف) گروه L-NAME، (ب) گروه پایه، (ج) گروه شم (سالین)، (د) گروه ترکیبی تمرین هوازی و صمغ گیاهی

وجود این، اجرای هشت هفته تمرین منظم هوازی و صمغ گیاهی باریجه آثار زیانبار ناشی از پرفشار خونی بر عملکرد کلیه را مهار کرد و به کاهش قابل توجه مقادیر کراتینین و BUN در مقایسه با گروه L-NAME شد. در گروه تمرین+ صمغ گیاهی، اگرچه همچنان اسکروز گلوبولی قابل مشاهده بود (شکل ۱د)، اما این تغییرات در مقایسه با گروه L-NAME کمتر بود، به گونه‌ای که آسیب ساختاری در این گروه کمتر شد و ساختار بافتی در برخی نواحی به صورت نسبتاً طبیعی مشاهده شد (شکل ۱د را با الف مقایسه کنید). این

گسترش فیروز و آسیب گلوبول، و بهبود میزان اسکروز گلوبولی در مقایسه با گروه L-NAME شد (شکل ۱د را با الف مقایسه کنید).

بحث و نتیجه‌گیری

مهم‌ترین یافته تحقیق حاضر آن است که تزریق درون صفاقی L-NAME باعث افزایش پرفشار خونی و در نتیجه تغییر ساختار گلوبول از جمله به هم ریختگی و اسکروز شدید و کانونی گلوبول‌های کلیوی در مقایسه با گروه پایه و شم شد. به علاوه، باعث افزایش معنادار کراتینین و BUN نیز شد. با

کنترل شود، بیماری مزمن کلیوی و سایر عوارض ناشی از آن نیز به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد.

یکی از روش‌هایی که برای کنترل فشارخون و کاهش عوارض ناشی از آن نیز به کار می‌رود، استفاده از راهبرد سالم در زندگی از جمله اجرای تمرینات و فعالیت‌های مناسب بدنی است. کالج آمریکایی طب ورزش (ACSM) افزایش فعالیت بدنی را خط مقدم پیشگیری و درمان بیماری پر فشار خونی و سایر مشکلات مرتبط با آن از جمله مشکلات کلیوی و قلبی - عروقی توصیه کرده است (۵). انتقال فشار خون بالا به گلوامرول‌ها و بالا رفتن فشار عروق بین گلوامرولی مسیر احتمالی فرسایش در کلیه و آسیب کلیوی است. این دگرگونی همودینامیکی با افزایش ناگهانی در پروتئینوری و شتاب بالا در ایجاد اسکروز گلوامرولی همراه است (۱۲).

مطالعات متعددی آثار مفید ورزش‌های منظم در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌های مزمن، همچنین پر فشار خونی را گزارش دادند (۱۳، ۲۱، ۱). از آنجا که ورزش مداوم سبب کاهش فشارخون بالا و GFR^۱ می‌شود، فشار عروق گلوامرولی را کاهش می‌دهد و آثار محافظتی بر کلیه دارد (۱۲). همچنین، در تحقیقات مختلف مشخص شد گلوامرول‌های کلیوی حساسیت ویژه‌ای به استرس اکسایشی دارند (۱۴). ورزش منظم، ظرفیت ضد اکسایشی بدن را تقویت می‌کند و از این طریق از آسیب‌های بافتی می‌کاهد (۴۰). به علاوه، فعالیت بدنی احتمالاً از طریق چند سازوکار دیگر بر عملکرد بافت کلیه در افراد مبتلا به پر فشار خونی مزمن آثار محافظتی

تغییرات در گروه درمان (تمرین + صمغ آنتی‌اکسیدان گیاهی) در شرایطی است که این گروه هم‌زمان در معرض L-NAME قرار داشت و این آسیب کمتر ساختاری به گلوامرول‌های کلیوی به منزله اثر اتخاذ رویکردهای سالم در مقابله با آثار زیانبار پر فشار خونی بر بافت کلیه است. همچنین، داده‌های جدول ۲ به وضوح نشان می‌دهد تغییرات ساختاری مذکور با نتایج عملکرد کلیوی مطابقت دارد، به گونه‌ای که آسیب به بافت کلیه باعث کاهش عملکرد کلیوی می‌شود (که با افزایش قابل توجه مقادیر کراتینین و BUN مشخص شد).

مطالعات انجام شده حاکی از آن است که هر چند برخی بیماری‌های کلیه ممکن است باعث افزایش فشارخون شوند، اما عمدتاً فشارخون بالاست که باعث بیماری‌های کلیه می‌شود. آسیب کلیه ممکن است بر اثر عواملی از قبیل بیماری ایمنی، اختلالات ژنتیکی، عفونت و همین‌طور مصرف داروها رخ دهد، اما پر فشار خونی علت اصلی و متداول در بدتر شدن عملکرد کلیه است (۲۷). فشارخون بالا سرعت از کار افتادن کلیه را در افراد مبتلا به بیماری‌های کلیه افزایش می‌دهد. واحدهای کاری کلیه (نفرون‌ها) زمان زیادی طول می‌کشد تا تحت تأثیر استرس ناشی از فشار خون بالا قرار گیرند. این تغییرات به منزله تخریب عملکرد و ساختار کلیه است و اعتقاد بر این است که بدتر شدن عملکرد و ساختار بافتی کلیه عموماً نتیجه آسیب به نفرون‌ها و واحدهای عملکردی کلیه است (۲۸). از آنجا که بیماری مزمن کلیه ناشی از فشار خون بالا عامل اصلی نارسایی کلیه است، اگر فشار خون

1. glomerul filtration rate

در مقایسه با گروه L-NAME شد. گزارش‌های متعددی نشان می‌دهند گونه‌های اکسیژنی فعال (ROS) نقش مهمی در پرفشار خونی و مشکلات کلیوی دارند (۸). لذا، علل وراثتی و یا اکتسابی از قبیل شیوه نامطلوب زندگی از جمله عدم فعالیت بدنی و تغذیه نامناسب نقش انکارناپذیری در این گونه رویدادها دارند (۱۰).

اگرچه داده‌ها گزارش نشده، اما در مطالعه حاضر مشخص شد، غلظت NO^۱ سرم که عامل مؤثر بر گشاد شدن عروق و کاهش فشار خون است، در گروه تمرین + باریجه در مقایسه با گروه L-NAME به طور معناداری افزایش یافت. افزایش غلظت NO سرم در این مطالعه ممکن است به دلیل کاهش استرس اکسایشی باشد، چرا که مصرف مکمل باریجه باعث کاهش مقادیر MDA^۲ شد که شاخص معتبر استرس اکسایشی است و متعاقب القای L-NAME افزایش می‌یابد (۱۹/۶۲). در گروه باریجه در مقایسه با ۴۰/۱۴ میلی‌مول در لیتر در گروه L-NAME و این تغییرات را احتمالاً می‌توان به افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی ناشی از نقش باریجه در پاک‌کنندگی قوی آنیون‌های سوپراکسید، رادیکال‌های هیدروکسیل و دی‌اکسید نیتروژن نسبت داد. لذا، اثر آنتی‌اکسیدانی این گیاه را محققان دیگر نیز گزارش کرده‌اند (۳۰). ضدالتهابی صمغ این گیاه به ویژه اندام‌های هوایی گیاه نیز اشاره داشته‌اند. گزارش شده که پاک‌کننده بالقوه گونه‌های اکسیژنی فعال (ROS) است و این خاصیت ضد اکسایشی آن بیشتر به واسطه ظرفیت این

مثبتی دارد. فعالیت بدنی از طریق سازگاری‌های عصبی و هورمونی (سیستم عصبی سمپاتیکی، سیستم رنین-آنژیوتانسین، واکنش‌پذیری عروق و آثار هورمونی) و سازگاری‌های ساختاری عروق و عضلات سبب کاهش فشار خون می‌شود (۴۱، ۱۹). بنابراین، به طور غیرمستقیم بر دستگاه کلیوی اثر می‌گذارد و باعث بهتر شدن شاخص‌های عملکردی می‌شود. همچنین، گزارش شده فعالیت بدنی از طریق کاهش فعالیت سمپاتیکی (۲۴)، بهبود جریان خون اندام، تنظیم سوخت‌وساز انرژی، افزایش فعالیت عوامل فعال‌کننده عروق قلبی و تعدیل خلق و خوی با تغییرات مطلوب پرفشارخونی را به همراه دارد (۱۷).

هر چند مطالعات زیادی نقش ورزش در گسترش مدافعان ضد اکسایشی بدن را گزارش دادند، اما محققان گزارش کردند در شرایط بحرانی، از جمله شرایط پرفشار خونی، احتمالاً فعالیت بدنی به تنهایی قادر به مقابله با عوامل استرس‌زای نیست. از این رو، لازم است عوامل کمکی برای مهار شرایط استرسی به کار گرفته شوند. لذا، در پژوهش حاضر سعی شد اثر ترکیبی تمرینات منظم هوازی و صمغ آنتی‌اکسیدانی گیاهی برای مقابله با آثار زیانبار پرفشار خونی بر پارامترهای عملکردی (کراتینین، BUN) و ساختاری (اسکلروز گلوبولوی) بافت کلیوی در موش‌های مبتلا به پرفشار خونی بررسی شود.

نتیجه نشان داد اجرای هشت هفته تمرین هوازی و صمغ گیاهی باریجه باعث کاهش معنادار ACE و کاهش مقادیر شاخص‌های مرتبط با عملکرد کلیه

1. nitric oxide
2. malondialdehyde

در ایجاد آسیب کلیوی نقش دارد. استرس اکسایشی اولاً از طریق افزایش بیان ژن فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، پودوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های مزانژیال کلیه سبب افزایش نفوذپذیری گلوامرولی و دفع پروتئین از طریق ادرار می‌شود (۴۳).

ثانیاً، باعث افزایش بیان ژن فاکتورهای رشد مختلف از جمله مبدل فاکتور رشدی بتا ($TGF-\beta$)، فاکتور رشدی مبدل فاکتور رشدی هم‌بند (CTGF) و فاکتور رشدی مشتق از پلاکت‌ها (PDGF) در سلول‌های اندوتلیال گلوامرولی، سلول‌های مزانژیال، سلول‌های توبولار، پروگزیمال، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها می‌شود (۲۵، ۳۹). این فاکتورهای رشد سبب افزایش بیان ژن پروتئین‌های کلاژن نوع I، III، IV، V، VI، لامینین و فیبرونکتین می‌شوند و به این ترتیب، باعث افزایش ماتریکس خارج سلولی و ضخیم شدن غشای پایه گلوامرولی می‌شوند (۱۲، ۲۵، ۴۳). این مسئله باعث از دست رفتن خاصیت ارتجاعی مویرگ‌های گلوامرولی، ایجاد اسکروز گلوامرولی، بالا رفتن فشار خون گلوامرولی، افزایش فیلترشدن گلوامرولی و در نهایت تخریب مویرگ‌های گلوامرولی می‌شود (۲۵).

همچنین، مطالعات نشان می‌دهند در شرایط استرس اکسایشی، NO نمی‌تواند عمل گشادکنندگی عروق را انجام دهد و این موضوع سبب افزایش فشار خون از جمله فشار خون گلوامرولی و در نتیجه آسیب کلیوی می‌شود (۴۴). به علاوه، فشار خون بالا، به ویژه افزایش فشارخون گلوامرولی، باعث تشدید آسیب مرتبط با ساختار و

ماده در مهار پراکسایشی لیپیدی است.

پارک و همکارانش (۳۲) در تحقیقی به بررسی اثر مصرف بیست هفته نوشیدنی آنتی‌اکسیدانی بر التهاب کلیوی موش‌های دیابتی پرداختند. آن‌ها گزارش کردند مصرف طولانی مدت نوشیدنی آنتی‌اکسیدانی، سطح پراکسایش لیپیدی، کراتینین پلاسما و BUN را در بافت کلیه موش‌های دیابتی کاهش می‌دهد. همچنین، سطح گلوکز خون، تنظیم انتخابی بیان سوپراکسید دیسموتاز، سنتز اجباری نیتریک اکساید و پروتئین واکنش‌پذیر C را به طور مؤثری بهبود می‌بخشد (۳۲).

در پژوهش حاضر، غلظت آنزیم مبدل آنژیوتانسین که عامل مؤثر بر تنگ شدن عروق و افزایش فشار خون است، در گروه تمرین + باریجه در مقایسه با گروه L-NAME کاهش معناداری نشان داد. از سوی دیگر، ترکیبات ROS سبب بیان ژن آنژیوتانسینوزن و افزایش غلظت آنژیوتانسین II در سلول‌های توبولی می‌شود که این افزایش غلظت آنژیوتانسین II داخل کلیه را افزایش می‌دهد (۱۸). بنابراین، ترکیبات ROS از طریق اثر بر سیستم رنین - آنژیوتانسین سبب افزایش فشار خون و تشدید آسیب‌های کلیوی می‌شوند. یافته‌های مطالعه حاضر همسو با تحقیقات انسانی و حیوانی است که اثر حفاظتی مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی را در برابر استرس اکسایشی در بافت‌های کلیوی نشان دادند. گزارش‌های متعددی وجود دارند که نشان می‌دهند بالا بودن غلظت سرمی محصولات نهایی گلیکولیز پیشرفته (AGE)، استرس اکسایشی و فشار خون سه عامل خطر مهم در ایجاد آسیب کلیوی‌اند (۱۵، ۴۳). استرس اکسایشی از طریق چند سازوکار

عملکرد کلیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تزریق درون صفاقی L-NAME با افزایش پرفشار خونی به ایجاد فیروز و آسیب گلوومرول می‌انجامد. در نتیجه، با تخریب عملکرد و ساختار کلیوی همراه است. به کارگیری رویکردهای غیر دارویی از قبیل تمرینات منظم هوازی با شدت متوسط همراه با مکمل گیاهی آنتی‌اکسیدانی باریجه در طی دوره قرارگیری هم‌زمان در معرض L-NAME باعث مهار آثار زیانبار پرفشار خونی بر عملکرد و ساختار بافت کلیه شده است. با وجود این، تحقیقات بیشتری برای تأیید آثار مهاری این راهبردها بر بافت کلیه نیاز است.

منابع

۱. حسینی کاخک، علیرضا؛ امیری پارسا، طیبه؛ حقیقی، امیر حسین؛ عسکری، رؤیا؛ چمری، مریم؛ هدایتی، مهدی، ۱۳۸۸، اثر تمرینات مقاومتی بر مقادیر پروتئین در دختران چاق C و سیستاتین C و واکنشی، المپیک، (۸۵): ۹-۱۸.
۲. دهقان، غلامرضا؛ ابراهیمی وسطی کلایی، سهیلا؛ مشقانی، مهرنوش؛ جعفری، افشار؛ محمدی، مصطفی؛ بدل زاده، رضا؛ فلاح، سعید، ۱۳۹۰، اثر ضد اکسایشی عصاره پوسته دارچین به دنبال یک جلسه ورزش در مانده ساز در موش های صحرائی نر، مجله دانشگاه دانشگاه علوم پزشکی بابل، (۵): ۲۱-۲۸.
۳. نقی زاده، بهاره؛ بروشکی، محمدطاهر؛ مفیدپور، حسن، ۱۳۸۵، بررسی اثرات محافظتی کروسین بر سمیت حاد کلوی سیس پلاتین در موش صحرائی، مجله علوم پایه پزشکی ایران، (۴): ۲۸۱-۲۸۶.
۴. یثربی، محمدعلی؛ فاطمه، سلامی؛ رجبی، حمید؛ سردار، محمدعلی، ۱۳۸۹، اثر ۸ هفته تمرین سرعتی با و بدون مکمل ویتامین های C و E بر مالون دی آلدئید و سوپراکسید دسموتاز پلاسمایی، المپیک، (۵۱): ۱۳۷-۱۴۷.
5. American college of sports medicine, (1993). "Position stand: physical activity, physical fitness, and hypertension", *Med. Sci. Sports Exerc.* 25:i-x.
6. Anderson, S.; Brenner, B.M. (1995). "The role of nephron mass and of intraglomerular pressure in initiation and progression of experimental hypertensive-renal disorders", in Laragh JH, Brenner BM (eds): *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Raven Press, New York, pp 1553-1568.
7. Christy, S.; Carter, Graziano; Onder, Stephen; Kritchevsky, B. and Pahor, Marco (2005). "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Intervention in Elderly Persons: Effects on Body Composition and Physical Performance", 60(11); 1437-1446.
8. Coelho, B.L.; Rocha, L.G.; Scarabelot, K.S.; Scheffer, D.L.; Ronsani, M.M.; Silveira, P.C.; Silva, L.A.; Souza, C.T.; Pinho, R.A. (2010). "Physical Exercise Prevents the Exacerbation of Oxidative Stress Parameters in Chronic Kidney Disease". *J Ren Nutr.* [Epub ahead of print].
9. Cristiano, Colalto (2010). "Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment", 62(3), 207-227.
10. Leehey, David J.; IMoinuddin, Rfan; Bast, Joseph P.; Qureshi, Shahzad; Jelinek, Christine S.; Cooper, Cheryl; Edwards, Lonnie C.; Smith, Bridget M. and Collins, Eileen G. (2009). "Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study". *Cardiovascular Diabetology*, 8:62.
11. Nitsch, Dorothea; Dietrich, Denise Felber; von Eckardstein, Arnold; Gaspoz, Jean-Michel; Downs, Sara H.; Leuenberger, Philippe; Philippe Tschopp, Philippe; Brandli, Otto; Keller, Roland; Gerbase, Margaret W.; Probst-Hensch, Nicole M.; Zemp Stutz, Elisabeth (2006). "Ursula Ackermann-Liebrich2 and the SAPALDIA team, Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study". *Nephrol Dial Transplant*, (21): 935-944.
12. Forbes, J.M.; Cooper, M.E.; Oldfield, M.D.; Thomas, M.C. (2003). "Role of advanced glycation end products in

- diabetic nephropathy". *J Am Soc Nephrol*, (14): S254- S258.
13. Gomez-Cabrera, M.C.; Domenech, E.; Vina, J. (2008). "Moderate exercise is an antioxidant upregulation of antioxidant genes by training", *Free Radic.Biol.Med*, 44(2): 126-31.
 14. Ha, H.; Kim, K.H. (1995). "Role of oxidative stress in the development of diabetic nephropathy kidney", *Int. Suppl*, (51): 518-21.
 15. Heidland, A.; Sebekova, K.; Schinzel, R. (2001). "Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease". *Am J Kidney Dis*, (38):S100-S106.
 16. Higashi, Y.; Chayama, K. (2002). "Renal endothelial dysfunction and hypertension". *Diabetes Complications*, 16(1): 103-7.
 17. Jing Zhang, Cai Xia Ren , Yong Fen Qi , Li Xia Lou , Li Chen , Li Ke Zhang , Xian Wang , Chaoshu Tang (2006). "Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats". *Life Sciences*. (79): 1153–1159.
 18. Kanwar, Y.S.; Wada, J.; Sun, L.; Xie, P.; Wallner, E.I.; Chen, S.; Chugh, S.; Danesh, F.R. (2008). "Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression". *Exp Bio Med*, (233): 4-11.
 19. Kelley, G.; McClellan, P. (1994). "Antihypertensive effects of aerobic exercise: a brief meta-analytic review of randomized controlled trials", *Am. J. Hypertens*, (7):115–119.
 20. Khayyal, Mohamed T.; EL-ghazaly, Mona A.; Abdallah, Dalal M.; Nassar, Noha N.; Okpanyi, Samuel N.; Kreuter Matthias-Heinrich (2002). "Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats", *Arzneimittel-Forschung*, 52(11):797-802.
 21. Kim, H.T. (2005). "Effect of the joint administration of selenium and vitamin E in combination with regular aerobic exercise on markers of lipid peroxidation and glutathione peroxidase in diabetic rat", *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*, 15(3): 266-88.
 22. Loru, D.; Incani, A.; Deiana, M.; Corona, G.; Atzeri, A.; Melis, M.P.; Rosa, A.; Dessi, M.A. (2009). "Protective effect of hydroxytyrosol and tyrosol against oxidative stress in kidney cells". *Toxicol Ind Health*; 25(4-5):301-10.
 23. Mandegary, A.; Sayyah, M.; Heidari, M.R. (2004). "Antinociceptive and anti-inflammatory activity of the seed and root extracts of *ferula gummosa* boiss in mice and rats", *daru*, volume 12(2): 58-62
 24. Podhorska-Okolów, Marzena; Dziegie, Piotr; Dolinska-Krajewska, Barbara; Dumanska, Malgorzata; Cegielski, Marek; Jethon, Zbigniew; Rossini, Katia; Carraro, Ugo and Zabe, Maciej (2006). "Expression of metallothionein in renal tubules of rats exposed to acute and endurance exercise". *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 44(3): 195-200.
 25. Mason, R.M.; Wahab, N.A. (2003). "Extracellular matrix metabolism in diabetic Nephropathy". *J Am Soc Nephrol*, (14): 1358-1373.
 26. Mingels, A.; Jacobs, L.; Kleijnen, V.; Wodzig, W.; Dieijen-Visser, M. (2009). "Cystatin C a marker for renal function after exercise". *Int J Sports Med*, 30(9):668-71.
 27. MMWR (2007). Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors: United States 1999-2004 Morbidity and Mortality Weekly Reports Volume, 161-165.
 28. Mogensen, C.E. (1976). "Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment". *Scand J Clin Lab Invest*, 36(4): 383-8.
 29. Moinuddin, I.; Leehey, D.J. (2008). "A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with

and without chronic kidney disease". *Adv Chronic Kidney Dis*, 15(1):83-96.

30. Nabavi, Seyed Fazel; Ebrahimzadeh, Mohammad Ali; Nabavi, Seyed Mohammad; Eslami, Bahman (2010). "Antioxidant activity of flowers, stems and leaves extract of *Ferula gummosa* Boiss". *Pharmaceutical Sciences Research Center*. 61 (3):244-250.

31. Nehiri Touria, Jean-Paul Duong Van Huyen, Me'lanie Viltard, Ce'line Fassot, Didier Heudes, Nicole Freund, Georges Desche'nes, Pascal Houillier, Patrick Bruneval, and Martine Lelievre-Pe'gorier (2008). "Exposure to Maternal Diabetes Induces Salt-Sensitive Hypertension and Impairs Renal Function in Adult Rat Offspring". *Diabetes*, (57):2167-2175.

32. Park, N.Y.; Park, S.K.; Lim, Y. (2011). "Long-term dietary antioxidant cocktail supplementation effectively reduces renal inflammation in diabetic mice", *Br J Nutr*, (3):1-8.

33. Sventek, Pavol; Li, Jin-S.; Grove, Kevin; Deschepper, Christian F.; Schiffrin, Ernesto L. (1996). "Vascular Structure and Expression of Endothelin-1 Gene in L-NAME-Treated Spontaneously Hypertensive Rats", *Hypertension*. (27): 49-55.

34. Recep, Çetin; Erdinç, Devrim; Bülent, Kılıçoğlu; Aslıhan, Avcı; Özden, Çandır4 and Ilker, Durak (2006). "Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods". *J. Appl. Toxicol*, (26):42-46.

35. Ribeiro, D.A.; Campos, R.R. and Bergamaschi, C.T. (2009). "Chronic renal failure induces genetic instability in multiple organs of Wistar rats". *Eur J Clin Invest*, 39 (4): 289-295.

36. Richar, P.; Vandokkum, Ed.; Howard, J.; Jacob, T.; Provoost, Abraham P. (1998). "Genetic Differences Define Severity of Renal Damage after L-NAME-Induced Hypertension in Rats". *J Am Soc Nephrol*, (9): 363-371.

37. Roshan, V.D.; Assali, M.; Moghaddam, A.H.; Hosseinzadeh, M.; Myers, J. (2011). "Exercise training and antioxidants: Effects on rat heart tissue exposed to lead acetate". *Int J Toxicol*, 30(2):190-196.

38. Sarnak, M.J.; Levey, A.S.; Schoolwerth, A.C., et al (2003). "Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention". *Circulation*, (108): 2154-2169.

39. Shah, S.V.; Baliga, R.; Rajapurkar, M.; Fonseca, V.A. (2007). "Oxidants in chronic kidney disease". *J Am Soc Nephrol*, (18): 16-28.

40. Vina, J.; Gomez-Cabrera, M.C.; Lioret, A.; Marquese, R.; Minana, J.B.; Pallardo, F.V.; Sastve, J. (2000). "Free radicals in exhaustive physical exercise: Mechanism of production by antioxidants". *IUBMB Life*, (50): 271-277.

41. Wallace, J.P. (2003). "Exercise in hypertension: a clinical review". *Sports Med*, (33):585-598.

42. Wang, X.H.; Du, J.; Klein, J.D.; Bailey, J.L.; Mitch, W.E. (2009). "Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function", *Kidney Int*, 76(7):751-9.

43. Yamagishi, S.I.; Imaizumi, T. (2005). "Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy". *Curr Pharm Des*, (11): 2279-2299.

44. Zhou, X.J.; Vaziri, N.D.; Zhang, J.; Wang, H.W.; Wang, X.Q. (2002). "Association of renal injury with nitric oxide deficiency in aged SHR: Prevention by hypertension control with AT1 blockade". *Kidney Int*, (62): 914-921.