

Original Paper

Effects of Curcumin supplementation on BDNF and Oxidative/antioxidative process in rat's hippocampus which exposed to lead

Hosseinzadeh S (MSc)¹, Dabidi Roshan V (PhD)*²

¹MSc in Exercise Physiology, Medical Sciences University of Babol, Babol, Iran.

²Associate Professor of Exercise Physiology, Physical Education Faculty, Mazandaran University, Babolsar, Iran.

Abstract

Background and Objective: Lead threaten living creature's life as air pollutant and causes several diseases such as degenerative disease of nervous system. This research was conducted to determine the effect of Curcumin on BDNF changes and oxidative/antioxidative process in rat's hippocampus which exposed to Lead acetate.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats were randomly assigned to four groups of ten: Base, Sham(control), lead and Curcumin+Lead. lead and Curcumin+Lead groups received 20 mg/kg lead acetate and Curcumin+Lead group also received 30 mg/kg Curcumin, peritoneally for 8 weeks (3 days in weeks). MDA (oxidative stress biomarker) and TAC (total antioxidative capacity) levels were measured by TBARS and FRAP methods, respectively, and hippocampus BDNF level was measured by ELISA method in rat hippocampus region. Data was analyzed by one-way ANOVA test and Tukey at P<0.05 level.

Results: Injection of lead acetate significantly increased MDA, non-significantly decreased hippocampus BDNF and significantly decreased TAC levels in the Lead group compared with control groups. On the other hand, curcumin administration led to non significantly decreased MDA, nonsignificantly increased BDNF and significantly increased TAC levels compared with other groups (P<0.05).

Conclusion: This study showed that Curcumin administration in long term lead acetate-treated male Wistar Rats did not increased BDNF of hippocampus, but it prevent the reduction of BDNF due to lead-intoxification.

Keywords: Air pollution, Oxidative stress, Nervous system disease, Curcumin, BDNF

* **Corresponding Author:** Dabidi Roshan V (PhD), E-mail: vdabidiroshan@yahoo.com

Received 7 June 2010

Revised 22 December 2010

Accepted 31 January 2011

تحقیقی

اثر کورکومین بر میزان BDNF و روند اکسیدآنتی/ضد اکسید آنتی هیپوکامپ

موش‌های صحرایی در معرض استات سرب

سمیه حسین زاده^۱، دکتر ولی اله دبیدی روشن^{۲*}

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۲- دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر.

چکیده

زمینه و هدف: سرب به عنوان نوعی آلاینده هوا، حیات موجودات زنده را تهدید نموده و باعث بروز طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های تخریبی سیستم عصبی می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر کورکومین بر تغییرات BDNF و روند اکسیدآنتی/ضد اکسیدآنتی هیپوکامپ موش‌های در معرض استات سرب انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به چهار گروه ده تایی پایه، شام (کنترل)، سرب و گروه کورکومین + سرب دسته‌بندی شدند. گروه‌های دریافت کننده سرب ۲۰ mg/kg استات سرب و گروه کورکومین + سرب ۳۰ mg/kg کورکومین به مدت ۸ هفته (هفته‌ای سه جلسه) به صورت زیرصفاقی دریافت کردند. سطوح MDA (شاخص استرس اکسایشی) و TAC (ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام) به ترتیب به روش‌های تیوباریوتوریک اسید و FRAP و سطح BDNF هیپوکامپ به روش الایزا اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با روش آنالیز واریانس یک‌طرفه و توکی در سطح کمتر از ۰/۰۵ تحلیل شدند.

یافته‌ها: تزریق سرب باعث افزایش معنی‌دار MDA، کاهش غیرمعنی‌دار BDNF و کاهش معنی‌دار TAC در گروه سرب در مقایسه با گروه‌های کنترل شد. از سوی دیگر، القای کورکومین منجر به کاهش غیرمعنی‌دار MDA، افزایش غیرمعنی‌دار BDNF و افزایش معنی‌دار TAC در مقایسه با گروه‌های دیگر شد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که مصرف مکمل کورکومین در طی قرارگیری بلندمدت در معرض استات سرب باعث افزایش BDNF هیپوکامپ موش‌های صحرایی نمی‌شود؛ اما از کاهش آن در اثر مسمومیت با سرب جلوگیری می‌کند.

کلیدواژه‌ها: استرس اکسایشی، بیماری عصبی، سرب، کورکومین، BDNF، MDA، هیپوکامپ

* نویسنده مسؤول: دکتر ولی اله دبیدی روشن، پست الکترونیکی vdabidiroshan@yahoo.com

نشانی: بابلسر، دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن ۵۳۴۲۲۳۱-۰۱۱۲، شماره ۵۳۴۲۲۰۲

وصول مقاله: ۱۳۸۹/۳/۱۷، اصلاح نهایی: ۱۳۸۹/۱۰/۱، پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۱۱/۱۰

مقدمه

آلودگی هوا و آثار آن بر شرایط زیست محیطی و در نتیجه بر سلامت انسان یکی از چالش‌های مهم در دنیای کنونی به‌شمار می‌رود. آلودگی هوا، ترکیبی از مواد سمی محیطی مختلف است که موجب طیف وسیعی از اختلالات فیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و رفتاری می‌شود. به‌گونه‌ای که دستگاه عصبی مرکزی و محیطی، گلبول قرمز، دستگاه قلبی-عروقی، کلیوی و اندام‌های تولید مثلی تحت تاثیر این فلز قرار می‌گیرند (۱). سرب یکی از فلزات سنگین است که از سدخونی مغزی عبور کرده و در دستگاه عصبی مرکزی تجمع می‌یابد (۲). سرب از طریق مسیرهای مختلف سلولی و مولکولی روی سیستم عصبی مرکزی اثر گذاشته و باعث آسیب‌های مختلف سیستم عصبی مانند التهاب سیستم عصبی، استرس اکسایشی، آسیب عروق عصبی و بیماری‌های فرسایشی عصبی می‌شود (۳). استرس اکسایشی، عدم تعادل بین رادیکال آزاد و سیستم آنتی‌اکسیدانی است که باعث بروز بیماری‌های فرسایشی سیستم عصبی مثل آلزایمر و پارکینسون می‌گردد (۴). به طوری که در مطالعه Villeda-Hernández و همکاران در سال ۲۰۰۱ سرب روی پراکسیداسیون لیپیدی در هیپوکامپ افزایش آشکاری داشت. در مغز موش‌های در معرض استات سرب، سرب باعث ایجاد اثرات مسمومیت عصبی همراه با ارتباط پیچیده محتوای سرب و پراکسیداسیون لیپیدی شده است (۵).

تحقیقات نشان می‌دهند که بین استرس اکسایشی و شکل‌پذیری سیناپسی ارتباط وجود دارد. به طوری که عدم تعادل در تولید رادیکال آزاد روی شکل‌پذیری سیناپسی و عملکرد شناختی اثر می‌گذارد. فرایند شناختی و نورونی به ذخیره انرژی بستگی دارد که باعث حفظ قابلیت تحریک‌پذیری نورونی و عملکرد سیناپسی می‌شود. مولکول‌هایی مانند BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) که مشخصاً در شکل‌پذیری سیناپسی دخیل هستند؛ می‌توانند در متابولیسم انرژی سلولی اثرگذار باشند (۶). عامل نروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) به عنوان عضوی از خانواده نروتروفین است که در دستگاه عصبی مرکزی به‌ویژه در شکل‌دهی هیپوکامپ یک ناحیه مهم برای یادگیری،

حافظه و عملکردهای شناختی و یکی از مستعدترین نواحی مغز به استرس اکسایشی - نقش دارد (۷). به علاوه، گزارش‌هایی مبنی بر تغییر سطوح BDNF متعاقب بیماری‌های مرتبط با فرسایش عصبی وجود دارد (۸-۱۱). مطالعه Huang و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان داد که سطح BDNF خون یا مغز در بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد (۸). تعامل بین استرس اکسایشی و BDNF می‌تواند یک مکانیسم اساسی در شکل‌پذیری سیناپسی متاثر از افزایش سن باشد. این مطالعات نشان دادند که افزایش استرس اکسایشی باعث کاهش BDNF و در نتیجه شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود.

در دهه‌های اخیر، آنتی‌اکسیدانت درمانی به ویژه گیاه‌درمانی به‌طور گسترده‌ای برای پیشگیری از وقوع بسیاری از بیماری‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات زیادی نشان دادند که مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر کورکومین موجود در زردچوبه باعث حفاظت در برابر آسیب‌های عصبی ناشی از افزایش رادیکال آزاد می‌شود (۶). کورکومین دارای اثر ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی است که باعث کاهش آسیب اکسایشی و اختلالات شناختی ناشی از افزایش سن می‌شود. گزارش شده است که نقش حفاظت عصبی کورکومین در برابر رادیکال آزاد چندین بار قوی‌تر از ویتامین E است (۱۲). کورکومین اثر حفاظتی خود در برابر اختلال شناختی را از طریق خنثی کردن اثرات منفی استرس اکسایشی و تنظیم مثبت بیان مولکول مرتبط با BDNF ایفا می‌کند. اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی کورکومین شامل کاهش استرس اکسایشی از طریق اثرگذاری روی BDNF، شکل‌پذیری سیناپسی و عملکرد شناختی است (۸).

با توجه به این که BDNF به عنوان یک شاخص نوروژن در هیپوکامپ مطرح بوده و از آنجایی که تاکنون مطالعه‌ای در خصوص اثرات تاثیر کورکومین روی BDNF هیپوکامپ انجام نشده است؛ لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر ۸ هفته‌ای مصرف کورکومین بر سطوح BDNF و روندهای اکسیدانٹی/آنتی‌اکسیدانٹی شامل مقادیر مالوندی آلدئید (MDA) هیپوکامپ (به عنوان شاخص شناخته شده استرس اکسایشی) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلازما (TAC) در موش‌های صحرایی در معرض استات سرب انجام شد.

روش بررسی

سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته به گروه‌های کور کومین+سرب و سرب تزریق شد. همچنین به گروه کور کومین+سرب ۳۰ میلی گرم کور کومین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به شکل محلول با اتیل اولئات نیز تزریق شد. برای این منظور ۳ گرم کور کومین را در یک سی سی الکل حل کرده و حجم آن را با حلال اتیل اولئات به ۱۰۰ سی سی رساندیم و ۳ روز در هفته به مدت ۸ هفته به صورت زیر صفاقی تزریق کردیم (۱۳).

به علاوه، به گروه شم نیز ۳۰ میلی گرم حلال (اتیل اولئات) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر صفاقی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته تزریق شد. همچنین با توجه به اثرات احتمالی مکمل کور کومین بر کاهش اثرات مضر سرب، از گروه مجزایی موسوم به گروه سرب برای نشان دادن آثار سرب بر BDNF و MDA استفاده شد.

برای جلوگیری از اثر سن بر تغییرات شاخص‌های مورد نظر در پژوهش، تمام حیوانات در انتهای مطالعه به صورت گروه‌های جفت شده (matched-group) با شرایط کاملاً مشابه کشته شدند. تمام گروه‌ها در شرایط استراحتی (۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق) با تزریق ۳ واحد محلول کتامین و زایلازین با نسبت ۵ به ۲ بیهوش و کشته شدند. پس از خارج کردن مغز، هیپوکامپ با کمک اطلس پاک سینوس جدا و بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد و سپس در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد منجمد گشت. برای اندازه‌گیری BDNF و MDA هیپوکامپ به ترتیب از روش‌های ELISA (۱۴) و روش تیو باریتوریک اسید (TBARS) (۱۴) استفاده شد. برای این منظور، ابتدا بافت هیپوکامپ با استفاده از مایع نیتروژن پودر و سپس در بافری حاوی ۱۳۷ میلی مول NaCl، ۲۰ میلی مول Tris-HCl (pH 8.0)، یک درصد NP40، ۱۰ درصد گلیسرول، یک میلی مول PMSF، یک میکروگرم لپتین، ۰/۵ میلی مول سدیم وانادایت و ۱۰۰ میلی گرم AEBSF هموژنیزه شد و پس از سانتریفیوژ، محلول به دست آمده برای سنجش شاخص‌های مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد.

همچنین برای سنجش مقادیر سرب از روش اسپکتوفتومتری (۱۵) و برای اندازه‌گیری TAC از روش

این مطالعه تجربی روی ۴۰ سر موش صحرانی نر نژاد ویستار ۵۰ روزه تهیه شده از مرکز انستیتو پاستور با میانگین وزن ۲۵۰ گرم انجام شد. موش‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان به صورت تصادفی به چهار گروه ده‌تایی پایه، کنترل (شم)، کور کومین+سرب و گروه سرب دسته‌بندی شدند (جدول یک).

جدول ۱: میانگین وزن بدن موش‌های چهار گروه پایه، کنترل (شم)، کور کومین+سرب و گروه سرب در شروع و پایان مطالعه

گروه	وزن هنگام شروع تحقیق (گرم)	وزن هنگام بافت برداری (گرم)
پایه	۲۶۷/۱۵	۳۳۳/۴۰
شم	۲۵۲/۰۲۵	۳۲۳/۳۴
کور کومین+سرب	۲۶۹/۸	۲۸۴/۲۹
سرب	۲۸۴/۸	۳۱۶/۹۶

در مطالعه حاضر مجموعه‌ای از تجهیزات برای بررسی اثر متغیرهای مستقل شامل کور کومین و سرب بر متغیرهای وابسته استفاده شد. تمام حیوانات در طی دوره پژوهش به صورت گروه‌های ۴ سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف با ابعاد ۱۵×۱۵×۳۰ سانتی متر ساخت شرکت رازی راد و در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی دوره مطالعه غذای ساخت شرکت بهرپور به صورت پلت و با توجه به وزن کشتی هفتگی به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در اختیار حیوان قرار داده شد. آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد در دسترس قرار داشت.

پروتکل تزریق سرب، مکمل کور کومین و حلال کور کومین (اتیل اولئات) هفته‌ای سه جلسه و به مدت ۸ هفته اجراء شد. برای تهیه محلول سرب ابتدا ۲ گرم از استات سرب را با ترازوی با دقت ۰/۰۰۱ وزن کرده و در یک ظرف مدرج قرار دادیم و سپس محلول را با آب مقطر به تدریج تا ۱۰۰ سی سی رقیق کردیم. با توجه به نتایج پژوهش دانیل و همکاران که تاثیر دوز ۲۰ میلی گرم را در ایجاد استرس نشان دادند (۱۳)؛ لذا در این پژوهش نیز ۲۰ میلی گرم محلول استات سرب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر صفاقی

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار وزن بدن، وزن تر مغز، BDNF، MDA و TAC

در گروه‌های پایه، شام، کورکومین+سرب و گروه سرب در موش‌های صحرایی

متغیر	گروه پایه	گروه شام	گروه کورکومین + سرب	گروه سرب	p-value
وزن بدن (گرم)	333±25/45	323±34/31	284±43/32	317±22/60	0/516
وزن تر مغز (گرم)	1/74±0/15	1/70±0/18	1/72±0/10	1/62±0/29	0/704
BDNF (نانوگرم در میلی لیتر پروتئین)	1/84±0/15	1/80±0/65	2/24±1/29	1/54±0/22	0/193
MDA (نانومول در میلی گرم پروتئین)	0/31±0/12	0/34±0/27	0/43±0/11	0/54±0/12 *	0/286
TAC (میکرومول در میلی لیتر)	392/86±11/41	385/75±8/90	411/71±14/81 *	279/86±18/33 *	0/000

داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک طرفه بررسی شدند.

BDNF: عامل نروتروفیک مشتق از مغز، MDA: مالوندی آلدئید، TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانتهی تام

* اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پایه و شام (کنترل)

(TAC) در گروه دریافت کننده مکمل ضداکسیدانتهی کورکومین به طور معنی‌داری افزایش یافت. در حالی که کاهش معنی‌داری در مقادیر این شاخص در گروه سرب مشاهده شد. به علاوه، سرب باعث کاهش اندک وزن تر مغز شد؛ اما تغییرات ناشی از کورکومین و سرب بر وزن مغز در هیچ‌یک از گروه‌ها معنی‌دار نبود.

بحث

پژوهش حاضر نشان داد که تزریق زیرصفاقی استات سرب باعث افزایش معنی‌دار MDA بافت هیپوکامپ (به عنوان شاخص استرس اکسایشی) و کاهش غیرمعنی‌دار مقادیر عامل نروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) و همچنین کاهش معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانتهی تام (TAC) شده است و تزریق زیرصفاقی مکمل ضداکسیدانتهی کورکومین هم‌زمان با تزریق سرب نتوانست استرس اکسایشی ایجاد شده در هیپوکامپ مغز را به طور کامل مهار نماید و از این رو باعث افزایش غیرمعنی‌دار مقادیر BDNF در گروه کورکومین+سرب در مقایسه با گروه‌های دیگر شد. نتیجه اخیر نشان‌دهنده تاثیر کاهنده مکمل‌های ضداکسایشی در استرس اکسایشی ناشی از قرارگیری در معرض سرب در هیپوکامپ است. از سوی دیگر عدم کاهش معنی‌دار BDNF در اثر القای استات سرب و یا عدم افزایش معنی‌دار آن به دنبال القای مکمل آنتی‌اکسیدانتهی کورکومین را احتمالاً می‌توان به طول دوره اعمال مداخله پژوهشی و یا دوز مصرفی اینگونه عوامل نسبت داد. اگرچه

(Ferric Reducing/Antioxidant Power Assay) FRAP استفاده شد (۱۶).

با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها که با آزمون کولموگروف اسمیرنوف مشخص شد؛ از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید. به علاوه، در صورت مشاهده تفاوت معنی‌داری در هر شاخص نیز از آزمون تعقیبی توکی برای بررسی تفاوت هر یک از شاخص‌های موردنظر بین گروه‌های مختلف پژوهش در سطح کمتر از ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار وزن بدن، وزن تر مغز، مقادیر عامل نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، مالوندی آلدئید (MDA) و ظرفیت ضداکسایشی تام (TAC) گروه‌های مختلف در جدول ۲ آمده است.

بررسی تفاوت شاخص‌های مختلف بین گروه‌های مورد نظر در پژوهش نشان داد که تزریق زیرصفاقی ۲۰ میلی‌گرم محلول استات سرب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته فقط باعث افزایش معنی‌دار مقادیر MDA بافت هیپوکامپ و کاهش غیرمعنی‌دار مقادیر BDNF و همچنین کاهش معنی‌دار TAC در گروه سرب در مقایسه با گروه‌های کنترل با سن مشابه شد (جدول ۲). به علاوه القای ۸ هفته‌ای کورکومین باعث کاهش غیرمعنی‌دار MDA و افزایش غیرمعنی‌دار مقادیر BDNF بافت هیپوکامپ در مقایسه با گروه‌های دیگر شد؛ اما میزان ظرفیت ضداکسایشی تام

متابولیسم انرژی و انعطاف پذیری سیناپسی اثر می گذارند؛ به عنوان چارچوب تاثیر استرس سلولی روی عملکرد شناختی مطرح می باشند. به خصوص، نوروتروفین ها به عنوان عوامل اصلی در این معادله محسوب می شوند که می توانند عوامل محیطی و سلامت روانی را بهم مرتبط سازند (۶).

عوامل تغذیه ای مختلف از جمله کلسیم، روی، سلنیوم و آهن و همچنین مواد ضد اکسایشی مانند ویتامین C، ویتامین E، و بتاکاروتن بر مسمومیت ناشی از سرب اثر می گذارند. به گونه ای که دستگاه ضد اکسایشی بدن را تقویت کرده و از تولید رادیکال های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری می کنند (۱ و ۲۰). کاهش احتمال تعامل سرب با بیومولکول های حیاتی و مدافعان آنتی اکسیدانی سلولی می تواند با نقش مؤثر و مفید مکمل های آنتی اکسیدانی از طریق مکمل های برون زایی آنتی اکسیدانی همراه باشد (۲۱). کورکومین یکی از مواد ضد اکسایشی غذایی است که دارای اثرات ضد التهابی، ضد اکسیداتی، ضد تکثیر و حفاظت عصبی است (۲۴-۲۲). کورکومین در درمان بیماری های التهابی مثل بیماری قلبی عروقی، ریوی، متابولیسمی و بیماری های دستگاه عصبی مؤثر است (۱۳ و ۲۵ و ۲۶).

کورکومین باعث مهار بیماری های نورولوژیکی مثل آلزایمر، MS، پارکینسون، صرع، اسکیزوفرنی، افسردگی و بیماری های دیگر می شود. کورکومین موجب کاهش آسیب اکسایشی، التهاب و اختلالات شناختی در بیماری آلزایمر می شود (۲۸-۲۶). اگرچه مکانیسم سلولی و مولکولی اثر حفاظت عصبی کورکومین هنوز شناخته نشده است؛ اما شواهد زیادی نشان دادند که نوروتروفین ها نقش مهمی در حفظ و بقای سلول های عصبی پستانداران ایفا می کنند. BDNF عضوی از خانواده نوروتروفین است که باعث رشد نورون های نابالغ و تنظیم بقاء و عملکرد نورون های بالغ می شود. کورکومین باعث تحریک سنتز BDNF (۱۲ و ۲۲ و ۲۴) و نوروتروفین (۱۷) می شود. Wang و همکاران در سال ۲۰۰۸ پیشنهاد کردند که اثر حفاظت عصبی کورکومین می تواند از طریق مسیر علامت دهی BDNF/TrkB صورت گیرد (۲۴).

یکی از مکانیسم های احتمالی برای مقابله با استرس اکسایشی و رادیکال های آزاد، افزایش دفاع ضد اکسایشی

برخی محققان اثر مثبت مکمل گیری آنتی اکسیدانی را در بهبود وضعیت نوروتروفین گزارش داده اند (۱۷ و ۱۶). اگرچه برخی محققان اثر حاد قرارگیری در معرض آلاینده ها را بر دستگاه عصبی بررسی کرده اند؛ اما بایستی توجه داشت که افراد به طور طبیعی به صورت مزمن در معرض آلاینده ها قرار دارند. از این رو بخشی از تناقض در یافته های پژوهشی با نوع پروتکل مورد استفاده در تحقیقات (قرارگیری حاد در مقابل مزمن) مرتبط می باشد.

علی رغم ویژگی های فیزیکی و شیمیایی آلودگی هوا و فعال سازی متعاقب مسیرهای مختلف، التهاب و استرس اکسایشی به عنوان مکانیسم های اصلی آلودگی هوا شناخته شده اند که باعث آسیب سیستم عصبی و اثرات مضر CNS می شود. مکانیسم سمیت عصبی سرب پیچیده بوده و هنوز به درستی شناخته نشده اند. جدیدترین نظریه در این زمینه به نحوه اثر سمیت سرب از طریق برهم زدن تعادل اکسیداتی/آنتی اکسیداتی اشاره دارد. مطالعات، استرس اکسایشی ناشی از افزایش تولید رادیکال آزاد را به دنبال مصرف سرب نشان دادند که روی یادگیری و شناخت اثر گذاشته (۲) و باعث بروز بیماری های عصبی مثل آلزایمر می شود.

Jaako-Movits و همکاران در سال ۲۰۰۵ دریافتند که تزریق استات سرب به مدت ۳۰-۲۱ روز باعث مهار نوروتروفین هیپوکامپ می شود (۱۸). سازوکاری که در آن قرارگیری در معرض سرب نوروتروفین را تحت تاثیر قرار می دهد؛ تا حد زیادی مشخص نیست. برخی شواهد وجود دارد که نشان می دهد سروتونین و نوروتروفین هایی از قبیل BDNF باعث تحریک نوروتروفین در هیپوکامپ می شوند. در حالی که گلوکوکورتیکوئیدها باعث مهار آن می شوند (۱۹). برخی مطالعات گزارش کردند که قرارگیری مزمن در معرض سرب می تواند به انتقال دهنده های سروتونینی آسیب برساند و باعث کاهش بلند مدت بیان عوامل نوروتروفیکی شود و این موضوع ممکن است؛ پیامدهای منفی بر نوروتروفین هیپوکامپ داشته باشد (۱۸). در بافت مغزی، مکمل های آنتی اکسیدانی می توانند روی شکل پذیری سیناپسی و شناخت از طریق مکانیسم های دخیل در تعادل انرژی اثر گذارند. مکانیسم هایی که روی

حاضر، عدم دوز مناسب برای ایجاد مسمومیت سرب بر دستگاه عصبی بود. از این رو با توجه به اهمیت موضوع پیشنهاد می‌شود تا اثر القاء سرب با دوزهای بیشتر و در تمام روزهای هفته بر نواحی مختلف دستگاه عصبی بررسی شود.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که مصرف مکمل کورکومین در طی قرارگیری بلندمدت در معرض استات سرب باعث افزایش BDNF هیوکامپ موش‌های صحرایی نمی‌شود؛ اما از کاهش آن در اثر مسمومیت با سرب جلوگیری می‌کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل کار تحقیقاتی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد خانم سمیه حسین‌زاده در رشته فیزیولوژی ورزشی بود. بدین وسیله از مساعدت همه افرادی که در اجرای مراحل مختلف اجرای این پژوهش ما را یاری نمودند؛ سپاسگزاری می‌گردد. همچنین از گروه فیزیولوژی ورزش دانشگاه مازندران به‌خاطر فراهم‌سازی امکانات و تجهیزات لازم آزمایشگاهی برای اجرای تحقیق صمیمانه قدردانی می‌شود.

References

1. Akbarzadeh S, Ani M, Movahed A [Changes in plasma biochemical parameters following the consumption of aluminum and lead salts in rabbit]. Iran South Med J. 2008; 11(1):8-14. [Article in Persian]
2. Kermanian F, Mehdizadeh M, Mahmoudian AR, Markazi Moghadam N, Kermanian M. [Evaluation of lead acetate side effects on Rat hippocampus and the effects of vitamin C on these]. J Iran Anat Sci. 2008;6(23): 345-51. [Article in Persian]
3. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. Trends Neurosci. 2009 Sep;32(9):506-16.
4. Ishrat T, Hoda MN, Khan MB, Yousuf S, Ahmad M, Khan MM, et al. Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer's type (SDAT). Eur Neuropsychopharmacol. 2009 Sep;19(9):636-47.
5. Villeda-Hernández J, Barroso-Moguel R, Méndez-Armenta M, Nava-Ruiz C, Huerta-Romero R, Ríos C. Enhanced brain regional lipid peroxidation in developing rats exposed to low level lead acetate. Brain Res Bull. 2001 May 15;55(2):247-51.
6. Gomez-Pinilla F. The influences of diet and exercise on mental health through hormesis. Ageing Res Rev. 2008 Jan;7(1):49-62.
7. Chae Ch, Park S. Effect of Regular Exercise and DL- α -Lipoic Acid Supplementation on BDNF, Caspase-3 Proteins and Apoptosis in Aging-Induced Rate Hippocampus. International

می‌باشد و با توجه به نقش آنتی‌اکسیدانٹی کورکومین، به نظر می‌رسد که استفاده منظم از آن در روند اکسایش ناشی از سرب بر دستگاه عصبی اثر می‌گذارد (۲۵ و ۲۹). به علاوه، کورکومین باعث تولید پاسخ شوک گرمایی می‌شود. دستکاری اندوژنز مکانیسم‌های دفاع سلولی مانند پاسخ شوک گرمایی توسط ترکیبات دارویی و مکمل‌های تغذیه‌ای آنتی‌اکسیدانٹی بیانگر دیدگاه جدیدی برای درمان بیماری‌های فرسایشی سیستم عصبی است. به طوری که کورکومین با نوکلئوفیل‌هایی مثل گلوتاتیون در تعامل است و باعث مهار پراکسیداسیون لیپیدی، جلوگیری و خنثی کردن رادیکال‌های آزاد می‌شود (۳۰)؛ اما مطالعات بیشتری در خصوص سازوکارهای بیوشیمیایی احتمالی درگیر در حفاظت عصبی ناشی از کورکومین مورد نیاز است.

در تحقیق حاضر اثر مسمومیت با سرب بر تغییرات سطوح BDNF هیوکامپ موش‌های صحرایی نر جوان بررسی شد و القاء سرب با دوز ۲۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن (سه جلسه در هفته و در مجموع ۸ هفته) باعث کاهش غیرمعنی دار BDNF گردید. با این وجود یکی از محدودیت‌های تحقیق

Journal of Applied Sports Sciences. 2008; 20(2):78-95.

8. Huang AM, Jen CJ, Chen HF, Yu L, Kuo YM, Chen HI. Compulsive exercise acutely upregulates rat hippocampal brain-derived neurotrophic factor. J Neural Transm. 2006 Jul;113(7):803-11.
9. Ciammola A, Sassone J, Cannella M, Calza S, Poletti B, Frati L, et al. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of Huntington's disease patients. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007 Jun 5;144B(4):574-7.
10. Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Maetzler W, Wittorf A, et al. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls. J Psychiatr Res. 2007 Aug;41(5):387-94.
11. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neurosci. 2004 Oct; 27(10): 589-94.
12. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition. Exp Neurol. 2006 Feb;197(2):309-17.
13. Daniel S, Limson JL, Dairam A, Watkins GM, Daya S. Through metal binding, curcumin protects against lead- and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. J Inorg Biochem.

2004 Feb;98(2):266-75.

14. Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int.* 2006 Sep;49(4):387-92.

15. Trombini TV, Pedroso CG, Ponce D, Almeida AA, Godinho AF. Developmental lead exposure in rats: is a behavioral sequel extended at F2 generation? *Pharmacol Biochem Behav.* 2001 Apr;68(4):743-51.

16. Shariat Zadeh SMA, Maleki Rad AA. [Free Radicals and Antioxidants "Oxidative Stress" in Cadmium Exposure Workers]. *Cell J Yakhteh.* 2008; 9(4): 276-9. [Article in Persian]

17. Kim SJ, Son TG, Park HR, Park M, Kim MS, Kim HS, et al. Curcumin stimulates proliferation of embryonic neural progenitor cells and neurogenesis in the adult hippocampus. *J Biol Chem.* 2008 May 23;283(21):14497-505.

18. Jaako-Movits K, Zharkovsky T, Romantchik O, Jurgenson M, Merisalu E, Heidmets LT, et al. Developmental lead exposure impairs contextual fear conditioning and reduces adult hippocampal neurogenesis in the rat brain. *Int J Dev Neurosci.* 2005 Nov;23(7):627-35.

19. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S. Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Nov;299(2):401-7.

20. Gurer H, Ercal N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radic Biol Med.* 2000 Nov 15;29(10):927-45.

21. Hsu PC, Guo YL. Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology.* 2002 Oct 30;180(1):33-44.

22. Wang R, Li YH, Xu Y, Li YB, Wu HL, Guo H, et al. Curcumin produces neuroprotective effects via activating brain-derived neurotrophic factor/TrkB-dependent MAPK and PI-3K cascades in rodent cortical neurons. *Prog Neuropsychopharmacol*

Biol Psychiatry. 2010 Feb 1;34(1):147-53.

23. Sumanont Y, Murakami Y, Tohda M, Vajragupta O, Watanabe H, Matsumoto K. Effects of manganese complexes of curcumin and diacetylcurcumin on kainic acid-induced neurotoxic responses in the rat hippocampus. *Biol Pharm Bull.* 2007 Sep;30(9):1732-9.

24. Wang R, Li YB, Li YH, Xu Y, Wu HL, Li XJ. Curcumin protects against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons by increasing brain-derived neurotrophic factor level and activating TrkB. *Brain Res.* 2008 May 19;1210:84-91.

25. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009 Jan;41(1):40-59.

26. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schneckeburger M, Morceau F, Henry E, et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett.* 2005 Jun 8;223(2):181-90.

27. Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD, et al. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Jul;326(1):196-208.

28. Reeta KH, Mehla J, Gupta YK. Curcumin is protective against phenytoin-induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Brain Res.* 2009 Dec 8;1301:52-60.

29. Guangwei X, Rongzhu L, Wenrong X, Suhua W, Xiaowu Z, Shizhong W, et al. Curcumin pretreatment protects against acute acrylonitrile-induced oxidative damage in rats. *Toxicology.* 2010 Jan 12;267(1-3):140-6.

30. Calabrese V, Scapagnini G, Colombrita C, Ravagna A, Pennisi G, Giuffrida Stella AM, et al. Redox regulation of heat shock protein expression in aging and neurodegenerative disorders associated with oxidative stress: a nutritional approach. *Amino Acids.* 2003 Dec;25(3-4):437-44.