Archive of SID

(مقاله پژوهشی)

اثر مکمل کورکومین بر چگالی مواد معدنی نواحی مختلف استخوان های ران و درشت نی در موش های جوان در معرض استات سرب

ولی اله دبیدی روشن[1*]، حاجی قربان نورالدینی[2]، یوسف همتی[3]

۱- دانشیار فیزیولوژی ورزش.
۲- استادیار رادیولوژی.
۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، فیزیولوژی ورزش.

۱- گروه فیزیولوژی ورزش.
۲- گروه رادیولوژی.
۳- دانشجوی کارشناسی ارشد گرایش فیزیولوژی ورزش.

دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

*نویسنده مسوول:
دانشکده تربیت بدنی ، دانشگاه مازندران، پردیس ، بابلسر، ایران.
تلفن: ۶۳۸۱۸- ۰۱۱۲۵۲- ۰۰۹۸
Email: vdabidiroshan@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات اخیر نشان داده اند که سرب از طریق تحریک گونه های اکسیژنی فعال باعث تحریک استرس اکسایشی در استخوان می شود. در تحقیق حاضر، اثر ۸ هفته مکمل کورکومین بر چگالی ناحیه ای مواد معدنی استخوان های ران و درشت نی موش های در معرض سرب بررسی شد.

روش بررسی: موش های ویستار ۵۰ روزه به طور تصادفی به گروه های پایه، شم، سرب و گروه کورکومین+ سرب(کورکومین) دسته بندی شدند. گروه های کورکومین و یا سرب ۲۰ mg/kg استات سرب را به مدت ۸ هفته (هفته ای سه جلسه) به صورت زیرصفاقی دریافت کردند. گروه کورکومین همچنین ۳۰ mg/kg محلول کورکومین (۳ روز در هفته و به مدت ۸ هفته) را دریافت نمودند. چگالی مواد معدنی(BMD) استخوان‌های ران و درشت نی با دستگاه DEXA اندازه گیری شد. داده ها با روش آنالیز واریانس یکطرفه و نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ تحلیل شدند.

یافته ها: سطوح مالوندی آلدهید(MDA) و سرب در گروه کورکومین به طور معنی داری کمتر از گروه های سرب و پایه بود. به علاوه، سطوح BMD و ظرفیت ضداکسایشی تام(TAC) در گروه کورکومین به طور معنی داری بیشتر از گروه های سرب و پایه بود.

نتیجه گیری: این نتایج نشان می دهد قرارگیری در معرض سرب ممکن است یک عامل خطر برای بیماری های اسکلتی باشد. به علاوه، مکمل گیری ضداکسایشی کورکومین احتمالاً اثرات مهاری در کاهش ناشی از القای سرب در BMD استخوان های ران و درشت نی دارد که می توان به استرس اکسایشی نسبت داد.

م ع پ ۱۳۹۰؛۱۰(۳): ۳۰۷- ۲۹۵

کلید واژگان: استرس اکسایشی، کورکومین، چگالی استخوان، استات سرب، رات.

دریافت مقاله:۱۳۸۹/۳/۱۷ **دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۰/۱/۲۲** **اعلام قبولی: ۱۳۹۰/۲/۶**

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

با پیشرفت تکنولوژی و صنعتی شدن جوامع در دهه‌های اخیر، تولید و استفاده از فلزات سنگینی از قبیل سرب افزایش یافته است. منابع طبیعی سرب یعنی سرب موجود در هوا، غذا، آب و گرد و غبار تنها مقدار اندکی از سرب را به خود اختصاص می‌دهند و سرب عمدتاً از سوختن سوخت‌های فسیلی در اتومبیل‌ها و صنایع ایجاد می‌شود(۱) که در پی آن آلودگی محیط زیست به ویژه هوا را علی الخصوص در شهرهای پرجمعیت و پرترافیک به دنبال دارد. سرب یک سم محیطی همه جا حاضر است که دامنه گسترده‌ای از اختلالات رفتاری، فیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و ساختاری را تحریک می کند(۲). شواهد رو به رشد در دهه های اخیر نشان می دهند آلودگی هوا اثرات ماندگار و جبران ناپذیری بر دستگاه های مختلف بدن از جمله استخوان بر جای می گذارد(۳،۱). مطالعات نشان می-دهد ماندگاری سرب در بافت‌های سختی از قبیل استخوان بیشتر از بافت‌های نرم است و حذف آن در بافت‌های سخت دیرتر رخ می دهد و می‌تواند به مدت ۶۰ سال در بدن انسان باقی بماند. به همین دلیل است بخش اعظم سرب جذب شده در بدن، در استخوان‌ها ذخیره می‌شود (۳،۱). مسمومیت با سرب در استخوان‌ها باعث ایجاد رقابت و جایگزینی با کلسیم و اختلال در هموستاز کلسیم می‌شود(۴). به علاوه، سرب دارای خواص کلاستوژنیک است (۱) و موجب کاهش چگالی مواد معدنی استخوان(Bone mineral-density)(BMD) و در نتیجه پوکی استخوان می‌گردد (۳).

اثر سمیت سرب بر برخی دستگاه های بدن از دیر باز مشخص شده و برخی مطالعات سازوکارها و نشانه های ناشی از سمیت سرب را بررسی کرده اند. از آنجا که فرآیند شناخته شده در توجیه برخی از نشانه های سرب موفقیت آمیز نبوده اند، اکنون سازوکارهای دیگری از قبیل نقش سرب در برهم زدن تعادل اکسایشی/ضداکسایشی مورد توجه محققان قرار گرفته است. در همین راستا، مطالعات اخیر ظرفیت سرب در تحریک استرس اکسایشی را گزارش دادند و شواهد رو به رشدی نیز در حمایت از نقش استرس اکسایشی در پاتوفیزیولوژی سمیت سرب وجود دارد (۵،۴،۲). با در نظر گرفتن آثار زیانبار سرب و افزایش روزافزون امکان قرارگیری در معرض آلودگی سرب و همچنین توانایی سرب در بر هم زدن تعادل اکسایشی/ ضداکسایشی بدن راه‌های مختلفی برای کاهش و یا مقابله با این آثار زیان‌آور بررسی شده است. یکی از این راهکارها توجه به تغذیه و مواد غذایی به ویژه مواد ضداکسایشی می باشد. از جمله این مواد غذایی می‌توان به زردچوبه و به طور دقیق‌تر، کورکومین که یکی از مواد تشکیل دهنده آن است اشاره کرد. کورکومین دارای خواص ضد اکسایشی بوده (٦) و اثر کاهشی بر التهاب، ایجاد تومور، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، تنفسی، دستگاه عصبی، پوست، کبد و استخوان دارد(۹-۷). به علاوه، نتایج مطالعات در خصوص ارتباط تعادل اکسایشی/ضداکسایشی بدن با سلامت استخوان نشان می دهد افزایش استرس اکسایشی به میزان یک واحد انحراف استاندارد با کاهش ۲ تا ۴ درصدی BMD کل بدن، ستون مهره و بخش پروگزیمال استخوان ران همراه بود. به علاوه، سطوح اندک وضعیت ضداکسایشی بدن با کاهش۷ و ۵ درصدی BMD به ترتیب در نواحی ستون مهره و بخش پروگزیمال ران همراه بوده است(۱۰). آناند و همکاران(۷) و همچنین آگاروال و همکاران(۸) نیز در یک مقاله مروری بیان داشته‌اند کورکومین تأثیر مثبتی بر روند پوکی استخوان داشته و میزان کاهش BMD را کم می‌کند. اوزاکی و همکاران نیز اثر تحریکی کورکومین در آپوپتوزیس استئوکلاستی را در جوندگان مطالعه کرده‌اند و نشان دادند کورکومین شدیداً از بازجذب استئوکلاستی استخوان

www.SID.ir

Archive of SID

جلوگیری کرده و در عین حال یک محرک برای آپوپتوزیس استئوکلاستی به شمار می رود(۹).اگرچه بسیاری از مطالعات اثر کورکومین را بر سلول های مختلف استخوانی بررسی کرده اند، اما با توجه به اینکه بخش اعظم سرب جذب شده در بدن در استخوان‌ها ذخیره می‌شود و ماندگاری آن به ویژه در استخوان های در حال رشد بیشتر از بافت های نرم است(۳،۱)، و این موضوع کمتر توسط محققان قرار گرفته است. به علاوه، مطالعه اثربخشی همزمان سرب و مکمل گیاهی کورکومین برای یک دوره طولانی در موش های صحرایی در حال رشد(۵۰ روزه) بر چگالی ناحیه ای مواد معدنی استخوان ران و درشت نی مورد توجه محققان قرار نگرفته است، از اینرو، با توجه به ارتباط استرس اکسایشی و BMD (۱۲،۱۱،۶)، و از سوی دیگر نقش سرب در ایجاد استرس اکسایشی(۵،۴،۲) این موضوع مشخص نیست آیا مکمل کورکومین در حضور سرب می‌تواند بر BMD نواحی مختلف استخوان های ران(گردن، تنه و اپی فیز تحتانی) و درشت نی(اپی فیز فوقانی، تنه و اپی فیز تحتانی) اثر بگذارد؟ لذا هدف از تحقیق حاضر مطالعه اثر مکمل گیاهی کورکومین بر BMD نواحی مختلف استخوان های ران و درشت نی در آزمودنی هایی بود که به طور همزمان در معرض استات سرب قرار داشتند.

روش بررسی

در این طرح تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی جوان ۵۰ روزه از سویه ویستار شرکت داشتند که از مرکز انستیتو پاستور ایران خریداری شده و پس از انتقال به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید، به صورت تصادفی به چهار گروه پایه، شم(حلال کورکومین)،کورکومین+ سرب و گروه سرب دسته بندی شدند(هر گروه شامل ۱۰ سر موش). 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 سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش غذای ساخت شرکت بهپرور به صورت پلت و با توجه به وزن‌کشی هفتگی به میزان ۱۰ گرم به ازای هر۱۰۰ گرم وزن بدن در اختیار حیوان قرار داده می‌شد. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد در دسترس قرار داده شد. پروتکل تزریق سرب و همچنین حلال کورکومین(اتیل اولئات) به مدت ۸ هفته و هفته ای سه جلسه اجرا شد. برای تهیه محلول سرب ابتدا دوگرم از استات سرب را با ترازوی با دقت ۰/۰۰۱ وزن کرده و در یک ظرف مدرج قرار داده و سپس حجم محلول با آب مقطر به تدریج تا ۱۰۰ سی‌سی رقیق شد. با توجه به نتایج پژوهش دانیل و همکاران که تاثیر دوزهای مختلف استات سرب را بر ایجاد استرس در موش های صحرایی بررسی کردند و تاثیر دوز ۲۰ میلی گرم را در ایجاد استرس اکسایشی نشان دادند(۱۳)، لذا در این پژوهش نیز۲۰ میلی گرم محلول استات سرب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر صفاقی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته به گروه کورکومین+ سرب و گروه سرب تزریق شد. به علاوه، با توجه به اثر احتمالی تزریق بر استرس اکسایشی و در نتیجه بر نتایج پژوهش، از گروه دیگری موسوم به شم نیز به عنوان گروه کنترل استفاده شد. از اینرو، همزمان با تزریق استات سرب به گروه کورکومین+ سرب و گروه سرب، به گروه شم نیز ۳۰ میلی گرم حلال کورکومین (اتیل اولئات) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر صفاقی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته تزریق شد(۱۳). به علاوه، برای تهیه‌ی محلول کورکومین نیز ابتدا یک گرم از پودر کورکومین ساخت شرکت سیگمای آلمان را با ترازو وزن کرده و در یک ظرف مدرج قرار داده شد. سپس یک سی‌سی الکل مطلق به آن اضافه کرده و در ادامه با حلال کورکومین (اتیل اولیت) حجم آن به ۱۰۰ سی‌سی رقیق شد.

www.SID.ir

Archive of SID

در این پژوهش، برای جلوگیری از اثر سن بر تغییرات چگالی مواد معدنی استخوان های ران و درشت نی، تمام حیوانات در انتهای پژوهش با شرایط کاملا مشابه کشته شدند. تمام گروه‌ها در شرایط استراحتی (۳۶ ساعت پس از آخرین تزریق استات سرب و یا حلال کورکومین) با تزریق ۳ واحد محلول کتامین و زایلازین با نسبت ۵ به ۲ بی‌هوش و کشته شدند. پس از جداسازی بافت های نرم، استخوان های ران و درشت نی راست، بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شدند و سپس در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد فریز شدند. برای تعیین مقادیر BMD نیز از دستگاه DEXA استفاده شد(۱۴). همچنین برای سنجش مقادیر سرب خون از روش اسپکتوفتومتری(۱۵) استفاده شد.به علاوه، برای تعیین سطوح مالوندی آلدهید (Malondialdehyde) (MDA)و ظرفیت ضداکسایشی تام(Total antioxidant capacity) (TAC) نیز به ترتیب از روش تیوباربیوتوریک اسید(Thiobarbituric acid reactive substances) (TBARS) و الایزا استفاده شد(۱۶). با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده ها که با آزمون کالموگروف اسمیرنوف مشخص شد، از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه برای بررسی تغییرات BMD نواحی مختلف هریک از استخوان های ران و درشت نی استفاده شد. به علاوه، در صورت مشاهده تفاوت معنی داری، از آزمون تعقیبی توکی برای بررسی تفاوت BMD گروه های مختلف پژوهش در سطح $P\leq ۰/۰۵$ استفاده شد.

یافته ها

جدول ۱ میانگین و انحراف معیارBMD نواحی مختلف استخوان های ران و درشت نی را درگروه های مختلف در پژوهش حاضر نشان می دهد. همان گونه که در جدول نیز مشخص است در مقایسه با تنه ران و درشت نی، تزریق زیرصفاقی ۲۰ میلی گرم محلول استات سرب به ازای هرکیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته بیشتر باعث کاهش BMD نواحی گردن ران و اپی فیز های ران و درشت نی شده است. آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد تفاوت آماری معنی داری در مقادیر BMD گردن ران و اپی فیز تحتانی استخوان های ران و اپی فیز تحتانی درشت نی وجود دارد(نمودار۱). با این وجود، بررسی تفاوت بین گروه ها با استفاده از آزمون تعقیبی توکی نشان داد تزریق سرب اگرچه باعث کاهش BMD نواحی مختلف استخوان های ران و درشت نی شده است، اما این کاهش در گروه سرب در مقایسه با گروه های پایه و حلال کورکومین (شم) فقط در نواحی گردن ران، اپیفیز تحتانی ران و درشت نی به لحاظ آماری معنی دار بوده است(نمودار ۲ الف). از سوی دیگر، مکمل گیری ۸ هفته ای کورکومین باعث جلوگیری از اثرات مضر سرب بر BMD در نواحی مختلف شده است، به گونه ای که تغییرات BMD گردن ران و اپی فیز تحتانی درشت نی در مقایسه با گروه سرب معنی دار بوده است (نمودار۲ ب).

به علاوه، داده های جدول ۲ نشان می دهد تزریق ۸ هفته سرب باعث کاهش وزن بدن شده، اما این کاهش به لحاظ آماری معنی دار نیست. با این وجود، تزریق ۸ هفته سرب باعث افزایش معنی دار سطوح سرب خون شد و این افزایش به نوبه خود باعث افزایش معنی دار سطوح استرس اکسایشی سرم(که از طریق تعیین مالوندی آلدهید یا MDA مشخص شد) و کاهش معنی دار مقادیر ظرفیت ضد اکسایشی تام (TAC) در گروه سرب در مقایسه سایر گروه ها شد، در حالی که تفاوت آماری قابل توجهی در مقادیر هریک از این شاخص ها در گروه پایه در مقایسه با گروه حلال کورکومین مشاهده نشد. در مقابل، مکمل گیری ۸ هفته ای کورکومین باعث افزایش ظرفیت ضداکسایشی تام و کاهش سطوح استرس اکسایشی در گروه درمان در مقایسه با گروه های دیگر شده است(نمودار ۳).

www.SID.ir

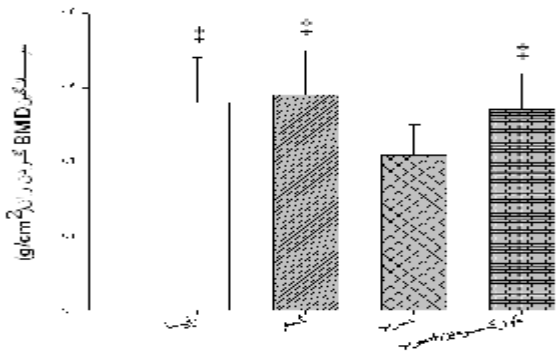
Archive of SID

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار BMD (برحسب گرم بر سانتی متر مربع) استخوان های ران و درشت نی موش های صحرایی در پژوهش حاضر

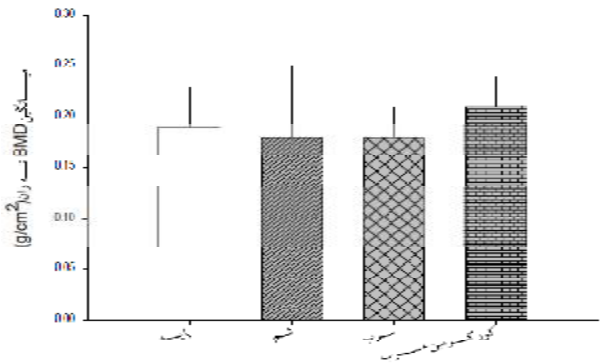
گروه و نواحی مختلف استخوان	استخوان ران			استخوان درشت نی		
	گردن	تنه	اپی فیز تحتانی	اپی فیز فوقانی	تنه	اپی فیز تحتانی
پایه	۰/۲۸±۰/۰۶	۰/۱۹±۰/۰۴	۰/۱۷±۰/۰۴	۰/۱۹±۰/۰۵	۰/۱۹±۰/۰۳	۰/۲۶±۰/۰۴
شم(حلال کورکومین)	/۲۹±۰/۰۶	۰/۱۸±۰/۰۷	۰/۱۷±۰/۰۳	۰/۱۸±۰/۰۴	۰/۱۷±۰/۰۲	۰/۲۶±۰/۰۵
سرب	۰/۲۱±۰/۰۴	۰/۱۸±۰/۰۳	۰/۱۳±۰/۰۷	۰/۱۶±۰/۰۴	۰/۱۵±۰/۰۳	۰/۱۴±۰/۰۵
کورکومین+سرب	۰/۲۷±۰/۰۵	۰/۲۱±۰/۰۳	۰/۱۷±۰/۰۳	۰/۱۹±۰/۰۴	۰/۱۷±۰/۰۲	۰/۲۷±۰/۰۳

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار شاخص های مرتبط با پژوهش حاضر

شاخص و گروه	پایه	شم(حلال کورکومین)	سرب	کورکومین+سرب
وزن بدن(گرم)	۳۲۴±۲۹	۳۱۹±۴۲	۳۰۹±۱۷	۳۳۳±۵۴
ظرفیت ضداکسایشی تام(میکرومول در میلی لیتر)	۳۹۲±۱۱	۳۸۵±۹	۲۷۹±۱۸	۴۱۱±۱۴
مالوندی آلدهید(نانومول در میلی لیتر)	۲۴±۴	۲۶±۳	۴۶±۹	۳۵±۶



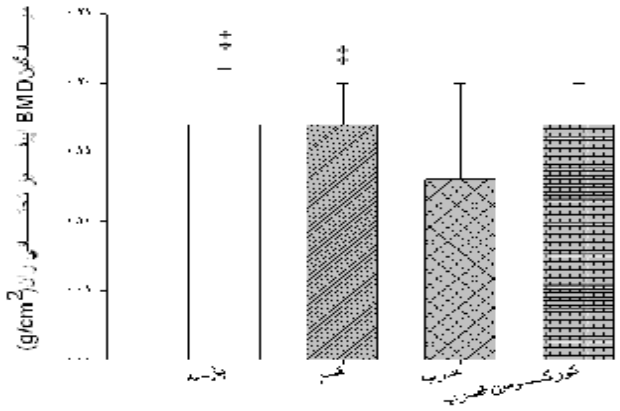
۱- الف



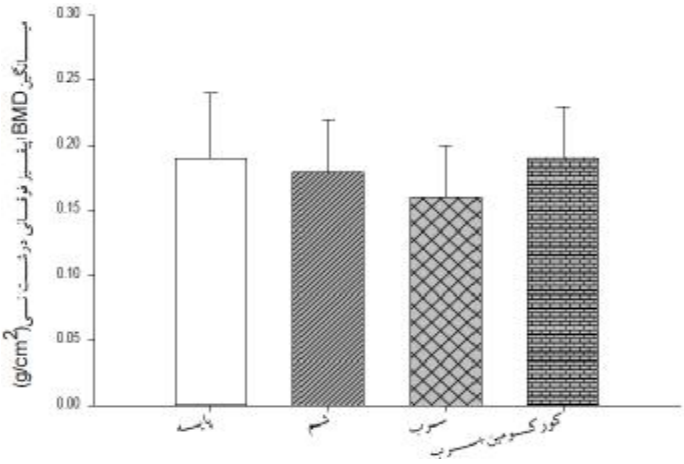
۱- ب

www.SID.ir

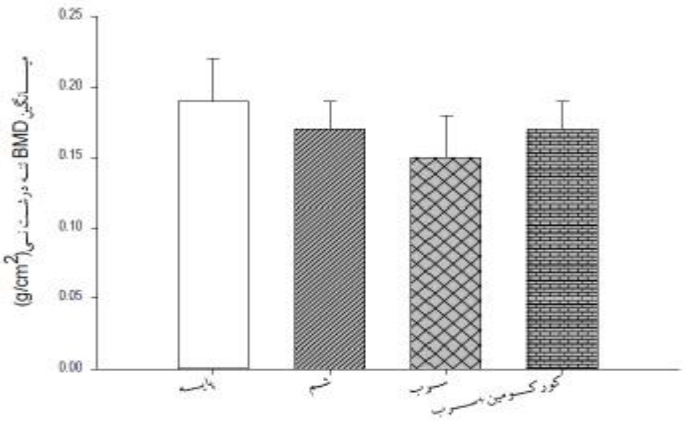
Archive of SID



۱- ج



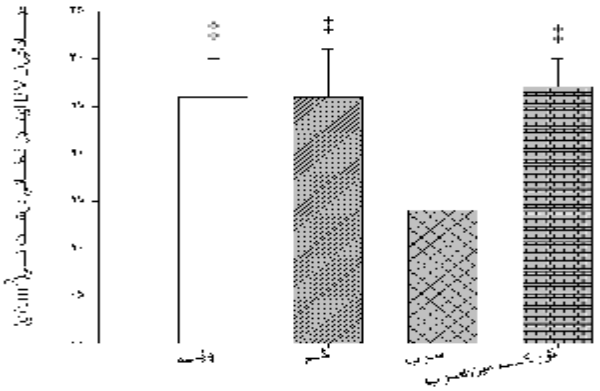
۱- د



۱- ه

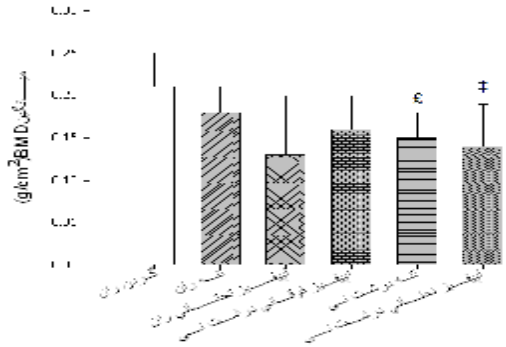
www.SID.ir

Archive of SID

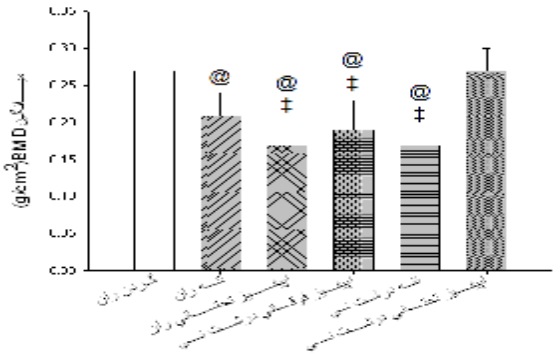


۱- و

نمودار ۱: میانگین و انحراف معیار BMD (برحسب گرم بر سانتی متر مربع) نواحی مختلف استخوان های ران و درشت نی موش های صحرایی نر : ‡ نشانه معنی داری نسبت به گروه سرب(الف: گردن ران، ب: تنه ران، ج: اپی فیز تحتانی ران، د: اپی فیز تحتانی فوقانی درشت نی، ه: تنه درشت نی، و: اپی فیز تحتانی درشت نی)



۲- الف

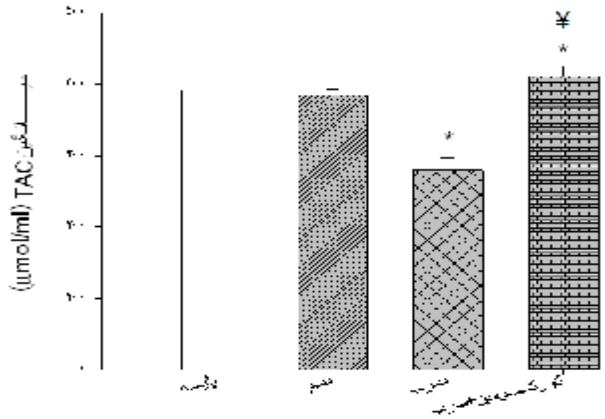


۲- ب

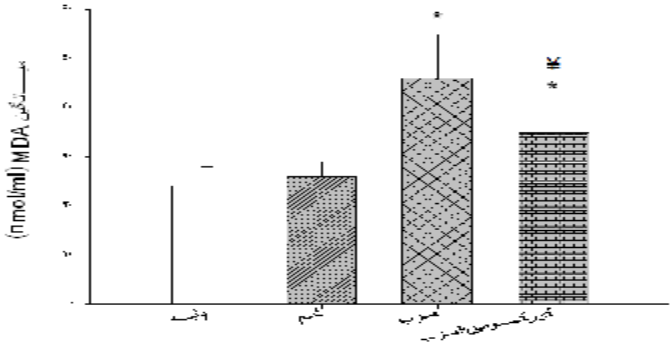
نمودار ۲: میانگین و انحراف معیار BMD نواحی مختلف استخوان‌های ران و درشت‌نی در گروه سرب(الف) و در گروه کورکومین و سرب(ب): ‡ نشانه اختلاف معنی‌دار با گردن ران، £ نشانه اختلاف معنی‌دار با تنه ران، @ نشانه اختلاف معنی دار با اپی فیز تحتانی درشت نی.

www.SID.ir

Archive of SID



۳- الف



۳- ب

نمودار ۳: میانگین و انحراف معیار شاخص های مرتبط با تحقیق در گروه‌های مختلف : الف) ظرفیت ضداکسایشی تام(TAC) و ب) مالوندی آلدهید(MDA)، × نشانه معنی داری با گروه پایه و شم، ¥ نشانه معنی داری با گروه سرب

بحث

پژوهش حاضر در زمره نخستین مطالعه ای است که در آن اثر ۸ هفته مکمل کورکومین بر سطوح BMD نواحی مختلف استخوان های ران و درشت نی موش های صحرایی در معرض استات سرب بررسی شده است. در مطالعه حاضر مشخص شد تزریق زیرصفاقی ۲۰ میلی گرم محلول استات سرب به ازای هرکیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته باعث افزایش معنی دار مقادیر سرب خون در گروه سرب در مقایسه با گروه های دیگر شد و این افزایش به نوبه خود باعث کاهش BMD نواحی گردن ران و اپی فیز های ران و درشت نی شده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد تفاوت آماری معنی داری در مقادیر BMD گردن ران و اپی فیز استخوان های ران و درشت نی وجود دارد. با این وجود، با بررسی تفاوت بین گروه ها مشخص تزریق سرب اگرچه باعث کاهش BMD نواحی مختلف استخوان های

www.SID.ir

Archive of SID

ران و درشت نی شده است، اما این کاهش در گروه سرب در مقایسه با گروه های پایه و حلال کورکومین (شم) فقط در نواحی گردن ران، اپی فیز تحتانی ران و درشت نی به لحاظ آماری معنی دار بوده است. به علاوه، در پژوهش حاضر مشخص شد تزریق زیرصفاقی استات سرب باعث افزایش معنی دار استرس اکسایشی شده است که با افزایش مقادیر مالوندی آلدهید (MDA) مشخص شد. مطالعات اخیر نشان می دهد سرب یک سم محیطی است که در غلظت های مختلفی در هوا، مخازن آب، خاک و غذاها وجود دارد و قرارگیری در معرض سرب در شهرهای صنعتی باعث سمیت بدن شده و معمولاً اختلالات هماتولوژیک، غده ای، معده ای – روده ای، تولید مثل، قلبی عروقی، پوکی استخوان، آب مروارید، اختلالات عصبی و شناختی و مشکلات متعدد دیگر در افراد بالغ و به ویژه کودکان و نوجوانان را در پی دارد(۱۷،۱۵،۴). شواهد رو به رشدی نشان می دهند فلزاتی از قبیل سرب از طریق تولید گونه های اکسیژنی فعال(ROS) می توانند باعث پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب به DNA و تخلیه دفاع ضداکسایشی بدن شوند(۵،۲) و موجبات مرگ سلول را فراهم آورد(۲). این نقش مهم فلزاتی از قبیل سرب در آسیب اکسایشی سازوکار جدیدی برای یک مشکل قدیمی را خاطر نشان می سازد که باعث شده تا دانشمندان به بررسی این موضوع بپردازند که آیا سرب در خرابی اکسایشی ماکروملکول های بیولوژیکی درگیر می شود؟. گزارش های پژوهشی حاکی از آن است سرب با کلسیم رقابت می کند و میل ترکیبی زیادی برای اتصال به گروه های آزاد SH دارد و این موضوع ممکن است برای تغییرات آن در دستگاه اسکلتی در نظر گرفته شود(۱۸). از اینرو اختلال ناشی از سرب در تعادل اکسایشی/ضداکسایشی در بدن می تواند باعث تحریک آسیب از طریق آسیب اکسایشی به ملکول های حساس زیستی شود. رادیکال های اکسیژنی تولید شده توسط سرب از طریق تحریک پراکسیداسیون لیپیدی باعث آسیب جدی به برخی بافت ها به ویژه بافت های استخوانی می شود که محل اصلی ذخیره سرب بدن نیز می باشد(۱). همچنین باید توجه داشت که گونه های اکسیژنی فعال نقش بسیار مهمی در تنظیم چندین عملکرد سلولی ایفا کرده که به عنوان پیام‌برهای ثانویه عمل می‌کنند و موجب فعال‌سازی عوامل نسخه‌برداری از جمله پروتئین فعال‌کننده-۱ ((activator protein-1(AP-1) و عامل هسته‌ای-کاپا B(NF-) B nuclear factor-kappa (kB) می‌شود. پروتئین فعال‌کننده-۱ یک عامل نسخه‌برداری دو جزئی شامل زیر بخش‌های فعال‌کننده c-fos و c-jun و بازدارنده Fra-1 و Fra-2 است که می‌تواند بیان ژن‌های هدف را تعدیل کند. عامل نسخه‌برداری‌هسته‌ای-کاپا B نقش مهمی در بیان بسیاری از ژن‌های موثر در تکثیر، تفکیک و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول‌ها، پاسخ استرسی، مسیر نسخه‌برداری سلولی، التهاب و سایر فرآیندهای فیزیولوژیکی دارد و در سیتوزول با اتصال به جزء بازدارنده-کاپا B ((inhibitor- kappa B(IkB) در یک وضعیت غیرفعال نگه داشته می‌شود. سرب با ایجاد استرس اکسایشی و تولید گونه های اکسیژنی فعال موجب تجزیه بازدارنده-کاپاB در سیتوزول شده و باعث قرارگیری عامل هسته‌ای-کاپاB در هسته و فعال شدن نسخه‌برداری ژن‌های ویژه می-شود(۱۹)، که تفکیک استئوکلاست و به دنبال آن جذب و تجدید استخوان را تنظیم کرده و جذب استخوان را افزایش می‌دهد(۱۰). پروتئین فعال‌کننده-۱ نیز توسط گونه های اکسیژنی فعال تحریک و استرس اکسایشی موجب اتصال پروتئین فعال‌کننده-۱ به DNA می‌شود(۱۹). به علاوه، پژوهش های انجام شده نشان می دهد تحریک ROS توسط سرب و تخلیه بعدی دفاع ضداکسایشی سلول می تواند منجر به اختلال در تعادل اکسایشی/ضداکسایشی در بافت های در معرض سرب شود(۱۲،۲). در رویدادهایی که استرس اکسایشی را می توان به سمیت سرب نسبت داد، یک استراتژی درمانی در افزایش ظرفیت ضداکسایشی بدن

www.SID.ir

Archive of SID

ممکن است درمان موثر سمی سازی سرب در بلند مدت را تقویت کند. این امر ممکن است با کاهش سطوح سرب خون و بافت و در نتیجه کاهش احتمال تعامل سرب با ملکول های زیستی حساس و کاهش تحریک آسیب اکسایشی و یا با تقویت مدافعان ضداکسایشی از طریق مکمل‌گیری برون‌زایی(اگزوژنی) ملکول های ضداکسایشی همراه باشد(۲۰،۲). مطالعات نشان می دهند تولید رادیکال های آزاد به عنوان یک سازوکار عمومی سمی سازی فلزاتی از قبیل سرب به شمار می رود که یا حاصل تخلیه مواد ضداکسایشی بدن و یا تولید ROS ناشی از فرایندهای اکسایشی است(۵). در پژوهش حاضر مشخص شد اجرای ۸ هفته مکمل کورکومین همزمان با تزریق سرب باعث افزایش ظرفیت ضداکسایشی تام (TAC) بدن و در مقابل، کاهش سطوح شاخص استرس اکسایشی(مالوندی آلدهید) در گروه مکمل کورکومین+ سرب در مقایسه با گروه سرب شده است. همانگونه که پیشتر گفته شد سرب محرک فعالیت استئوکلاست ها است و از طرف دیگر کورکومین یک ضداکسایشی غذایی است. اثرات حفاظتی کورکومین در مقابل کلاستوژنزیس در ارزیابی‌های آزمایشگاهی و غیر آزمایشگاهی گزارش شده است(۲۱). مشاهده شده که کورکومین یک محرک فرآیند مرگ استئوکلاست‌ها در خرگوش است که این امر از طریق تغییرات مورفولوژیکی در هسته و شکسته شدن DNA که معیار مرگ سلول می-باشد مستند شده است(۹). همچنین کورکومین فعالیت کلاستوژنزیس در مغز استخوان موش‌هایی که در معرض رادیواکتیو قرار گرفته‌اند را کاسته(۲۱)، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول را افزایش داده و جذب استخوانی توسط استئوکلاست‌ها را متوقف می‌کند. علاوه بر آن مشخص شده که کورکومین از فعالیت استئوکلاستوژنزیس جلوگیری می-کند. بنابراین کورکومین می‌تواند جذب استخوان را از طریق جلوگیری از تکثیر، تفکیک و فعالیت استئوکلاست‌ها و افزایش مرگ استئوکلاست‌ها، کم کند(۲۲،۹). این تغییرات احتمالاً باعث مهار کاهش ناشی از قرارگیری بلند مدت در معرض استات سرب در مقادیر BMD در استخوان های ران و درشت نی شده که این تغییرات در نواحی گردن ران و اپی فیز تحتانی درشت نی در مقایسه با گروه سرب به لحاظ آماری معنی دار بوده است. یافته اخیر نشان دهنده تأثیر تغذیه بر سرکوب اثرات منفی ناشی از قرارگیری در معرض آلاینده هایی از قبیل سرب و در نتیجه حفظ و حتی بهبود BMD در برابر استرس اکسایشی ناشی از سرب و اثرات زیانبار آن است.

موضوع دیگری که در پژوهش حاضر مشخص شد آن است که سرب، آن دسته از نواحی استخوان های ران و درشت نی را بیشتر تحت تأثیر قرار داده که حاوی بافت استخوانی از نوع اسفنجی بوده اند، به گونه ای کهBMD نواحی تنه استخوان های ران و درشت نی پس از ۸ هفته قرارگیری در معرض استات سرب به میزان قابل توجهی تحت تأثیر قرار نگرفته است. به همین طریق، مقادیر BMD آن نواحی استخوان های ران و درشت نی با بافت استخوانی اسفنجی در گروه کورکومین+ سرب حفظ شده و تحت تأثیر سرب قرار نگرفته است. با این وجود ، با مراجعه به داده های جدول ۱ می توان ملاحظه نمود سطوح BMD نواحی تنه استخوان های ران و درشت نی در گروه سرب در مقایسه با گروه های پایه و شم کاهش غیرمعنی داری داشته است، در حالی BMD نواحی تنه استخوان های ران و درشت نی درگروه کورکومین+ سرب حفظ شده است. تغییرات ناشی از سرب و یا کورکومین بر BMD نواحی گردن ران و اپی فیز تحتانی استخوان درشت نی که حاوی بافت استخوانی اسفنجی بیشتری هستند، مشهود تر است. اینکه چرا سرب بیشتر BMD نواحی حاوی بافت استخوانی اسفنجی را متأثر کرده، مشخص نیست. از سوی دیگر، برخی گزارش ها حاکی از آن است سازگاری ناشی از

www.SID.ir

Archive of SID

بارگیری مکانیکی در حجم بافت استخوانی متراکم بسیار کمتر از بافت اسفنجی است. به خاطر تفاوت های ساختاری، نسبت سطح به حجم در بافت استخوانی اسفنجی بسیار بیشتر از بافت استخوانی متراکم است(۲۳). به علاوه، سرعت برگشت آن در مقایسه با بافت استخوانی متراکم بالا است(۲۳). همچنین مشخص شده جریان خون بیشتر بافت اسفنجی سبب فعالیت بالاتر متابولیکی آن شده و در پاسخ به بارگیری، هورمون و یا داروها نیز پاسخ بهتری دارد(۲۳). برای مثال، گزارش شد جریان خون در ناحیه متافیز استخوان ران و درشت نی موش سوری، موش صحرایی و سگ‌ها ۵۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از مقدار آن در تنه (دیافیز) این استخوان‌ها است. فشار مایع بینابینی از بخش فوقانی به تحتانی اندام ویژه افزایش می‌یابد و این موضوع می‌تواند پاسخ بافت استخوان را به محرک‌های آنابولیکی و کاتابولیکی تحت تأثیر قرار دهد(۲۳). لذا پاسخ پذیری بهتر چگالی ناحیه‌ای بافت اسفنجی نواحی گردن ران و اپیفیز تحتانی استخوان درشت نی در پژوهش حاضر را احتمالاً می توان به این موارد نسبت داد. در پژوهش حاضر اثر ۸ هفته قرارگیری مداوم در معرض آلاینده ای موسوم به استات سرب بر BMD نواحی مختلف استخوان های ران و درشت نی بررسی شده است و تاثیر قابل توجه آن بر بافت استخوانی اسفنجی و عدم تاثیر آن بر بافت استخوانی متراکم نشان داده شد. یکی از محدودیت های تحقیق حاضر، عدم اندازه‌گیری میزان جذب سرب در استخوان و تاثیر مکمل کورکومین بر تغییرات مقادیر آن بود، که می تواند مورد توجه محققان قرار گیرد.

نتیجه گیری

به طور خلاصه، در پژوهش حاضر مشخص شد القای زیر صفاقی استات سرب باعث افزایش معنی‌دار مالوندی آلدهید و کاهش معنی دار ظرفیت ضداکسایشی تام و از اینروکاهش معنی‌دار BMD در نواحی گردن ران و اپیفیزهای تحتانی ران و درشت‌نی شد. به علاوه، مصرف ۸ هفته ای مکمل ضداکسایشی کورکومین باعث افزایش معنی دار BMD گردن ران و اپی‌فیز تحتانی درشت‌نی و عدم تأثیر قابل توجه آن بر بافت استخوانی متراکم شده است. به این طریق، مشخص شد که قرارگیری در معرض عواملی از قبیل سرب و یا مکمل کورکومین بیشتر آن بخش‌هایی از استخوان‌های ران و درشت‌نی را تحت تأثیر قرار می‌دهند که دارای درصد بیشتری از بافت اسفنجی می باشند. اگرچه مورد مذکور در پژوهش حاضر بررسی شد، اما سئوالات زیادی نیز مطرح هستند که پاسخگویی به آن مستلزم انجام تحقیق می باشد. اینکه آیا قرارگیری در معرض سایر آلاینده ها و یا ترکیبی از چندین آلاینده و با مدت طولانی تر نیز چنین نتایجی را در پی داشته باشد، دوزهای گوناگون کورکومین چه اثراتی را خواهند داشت و آیا آزمودنی‌های با شرایط خاص مانند افراد یائسه و سالمند نیز پاسخ مشابهی به مداخله‌های درمانی از قبیل کورکومین و یا مکمل‌های ضداکسایشی دیگر از جمله ویتامین‌های C و E می‌دهند، مشخص نیست و می توانند کانون توجه محققان آتی قرار گیرند.

منابع

1-Jagetia GC, Aruna R. Effect of various concentrations of lead nitrate on the induction of micronuclei in mouse bone marrow. Mutat Res. 1998 Jul; 415(1-2):131-7. [PMID=9711269]
2-Gurer H, Ercal N. Can antioxidant be beneficial in the treatment of lead poisoning? Free Radic Biol Med. 2000 Nov;29(10):927-45. [PMID=11084283]
3-Bagchi D, Preuss HG. Effects of acute and chronic oval exposure of lead on blood pressure and bone mineral density in rats. J Inorg Biochem. 2005 May;99(5):1155-64. [PMID=15833339]

www.SID.ir

Archive of SID

4-Ahamed M, Siddiqui MK. Environmental lead toxicity and nutritional factors. Clin Nutr. 2007 Aug;26(4):400-8. [PMID=17499891]
5-Silbergeld EK. Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. Mutat Res. 2003 Dec;533(1-2):121-33. [PMID=14643416]
6-Deng SL, Chen WF, Zhou B, Yang L, Liu ZL. Protective effects of curcumin and its analogues against free radical-induced oxidative haemolysis of human red blood cells. Food Chemistry 2006; 98(1):112-9. [Cross Ref]
7-Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Sung B, et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and mother nature. Biochem Pharmacol. 2008 Dec ;76 (11) :1590-611. Biochem Pharmacol. 2008 Dec;76(11):1590-611.[PMID=18775680]
8-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. [PMID=18662800]
9-Ozaki K, Kawata Y, Amano S, Hanazawa S. Stimulatory effect of curcumin on osteoclast apoptosis. Biochem Pharmacol. 2000 Jun;59(12):1577-81. [PMID=10799655]
10-Ostman B, Michaëlsson K, Helmersson J, Byberg L, Gedeborg R, Melhus H, et al. Oxidative stress and bone mineral density in elderly men: antioxidant activity of alpha-tocopherol. Free Radic Biol Med. 2009 Sep;47(5):668-73. [PMID=19500667]
11-Basu S, Michaëlsson K, Olofsson H, Johansson S, Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. Biochem Biophys Res Commun. 2001 Oct; 288(1):275-9. [PMID=11594785]
12-Ruiz-Ramos M, Vargas LA, Fortoul Van der Goes TI, Cervantes-Sandoval A, Mendoza-Nunez VM. Supplementation of ascorbic acid and alpha-tocopherol is useful to preventing bone loss linked to oxidative stress in elderly. J Nutr Health Aging. 2010 Jun;14(6):467-72. [PMID=20617290]
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. [PMID=14729307]
14-Sehmisch S, Galal R, Kolios L, Tezval M, Dullin C, Zimmer S, et al. Effects of low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation in the rat osteopenia model. Osteoporos Int. 2009 Dec;20(12):1999-2008. [PMID=19283328]
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. [PMID=11526972]
16-Cechetti F, Fochesatto C, Scopel D, Nardin P, Gonçalves CA, Netto CA, et al. Effect of a neuroprotective exercise protocol on oxidative state and BDNF levels in the rat hippocampus. Brain Res.2008 Jan 10;1188:182-8. [PMID=18021756]
17-White LD, Cory-Slechta DA, Gilbert ME, Tiffany-Castiglioni E, Zawia NH, Virgolini M, et al. New and evolving concepts in the neurotoxicology of lead. Toxicol Appl Pharmacol. 2007 Nov 15;225(1):1-27. [PMID=17904601]
18-Candan N, Tuzmen N. Very rapid quantification of malondialdehyde (MDA) in rat brain exposed to lead, aluminium and phenolic antioxidants by high-performance liquid chromatography-fluorescence detection. Neurotoxicology. 2008 Jul;29(4):708-13. [PMID=18550174]
19-Lambertucci RH, Levada-Pires AC, Rossoni LV, Curi R, Pithon-Curi TC. Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats. Mech Ageing Dev. 2007 Mar;128(3):267-75. [PMID=17224177]
20-Scartezzini P, Speroni E. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. J Ethnopharmacol. 2000 Jul;71(1-2):23-43. [PMID=10904144]
21-Antunes LM, Araújo MC, Darin JD, Bianchi ML. Effects of the antioxidants curcumin and vitamin C on cisplatin-induced clastogenesis in Wistar rat bone marrow cells. Mutat Res. 2000 Feb;465(1-2):131-7. [PMID=10708978]
22-French DL, Muir JM, Webber CE. The ovariectomized, mature rat model of postmenopausal osteoporosis: an assessment of the bone sparing effects of curcumin. Phytomedicine. 2008 Dec;15(12):1069-78. [PMID=18693096]
23-Dabidi Roshan V, Tanideh N, Hekmat F, Jolazadeh T. Effect of weight-bearing exercise and calcium supplement on cortical and trabecular bone in the proximal tibia metaphyseal- an experimental protocol in ovariectomized rats. Journal of Mazandaran university of medical sciences. 2009;19(70):18-25 (In Persian) [Cross Ref]

www.SID.ir

Archive of SID

Effect of the Curcumin Supplementation on the Regional Bone Mineral Density of Femur and Tibial Bones in Young Rats Exposed to Lead Acetate

Dabidi Roshan V[1*], Noredini Gh[2], Hemmati Y[3]

1-Associated professor of physical education and sport.
2 -Assistant Professor of Radiology.
3-M.S Student of physical education and sport.

1-Department of Physical Education and Sport, University of Mazandaranm, Iran.
2-Department of Radiology, University of Mazandaran ,Iran.

[*]Corresponding author: Mazandaran, Babolsar, Pardis, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran , Iran.
Tel: 0098-11252-63818
Email:vdabidiroshan@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Recent studies have shown that lead causes oxidative stress in bones by inducing the generation of reactive oxygen species. In this study, the effects of 8-week curcumin supplementation on the regional bone mineral density of femur and tibial bones in rats exposed to lead acetate was investigated.

Materials and Method: Fifty days aged Wistar rats were randomly assigned to baseline, sham-operate, lead acetate and curcumin + lead (curcumin) groups. Lead and/or curcumin groups received 20 mg/kg lead acetate peritoneally for 8 weeks (3 days/week). In addition, the curcumin group received 30 mg/kg curcumin solution for 3 days-a-week for 8 weeks. The femur and tibial BMD were measured by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) methods. Data was analyzed by one-way ANOVA test and SPSS 17.

Results: MDA and lead levels were significantly lower in the curcumin group compared with lead-exposed and baseline groups. In addition, BMD and TAC levels was significantly higher in the curcumin group compared with lead-treated and baseline groups.

Conclusion: These results show that environmental exposure to lead may be a risk factor for skeletal diseases. Furthermore, the curcumin supplementation possibly has inhibitory effects on lead-induced loss of femur and tibial BMD.

Sci Med J 2011; 10(3):295-307

Keywords: Oxidative stress, Curcumin, BMD, Lead acetate, Rat.

Received: Jun 7, 2010 **Revised: Apr 11, 2011** **Accepted: Apr 26, 2011**

www.SID.ir