

برهم کنش سرب و کورکومین طی یک دوره برنامه تمرین استقامتی بر سطوح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) ریه

شادمهر میردار^۱، رحمان سید عزیزی^۱، اکرم ارزانی^{۱*}، مهدی هدایتی^۲

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۲- پژوهشکده غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول: بابلسر، بلوار شهید ذوالفقاری، میدان ابوعلی سینا، بلوار دانشگاه مازندران، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش

Email: Akram_arzani@yahoo.com

وصول: ۹۷/۰۴/۲۱ اصلاح: ۹۷/۰۷/۰۴ پذیرش: ۹۷/۰۹/۱۷

چکیده

مقدمه و هدف: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی نقش مهمی در آنژیوژنز بر عهده دارد. فعالیت‌های ورزشی، کورکومین و سرب ممکن است موجب فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی بر روی VEGF بافت ریه داشته باشند. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی و مکمل کورکومین بر VEGF ریه‌ی موش‌های در معرض استات سرب بود.

روش‌شناسی: ۶۰ موش صحرایی به ۶ گروه سرب، کورکومین+سرب، ورزش+سرب، ورزش+کورکومین+سرب، حلال و کنترل تقسیم شدند. گروه‌های سرب، کورکومین+سرب، ورزش+سرب، ورزش+کورکومین+سرب و ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب استات سرب و کورکومین به صورت درون صفاقی دریافت کردند. گروه‌های تمرینی به مدت ۸ هفته بر روی نوار گردان به تمرین پرداختند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد القای سرب موجب افزایش سطوح VEGF و کاهش فعالیت سطوح VEGF ریه‌ی همه گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد استفاده از کورکومین همراه با تمرینات استقامتی، می‌تواند نقش حفاظتی در برابر اثرات ناشی از آلودگی ناشی از سرب ایفا نماید.

واژه‌های کلیدی: VEGF، سرب، کورکومین، تمرین استقامتی.

مقدمه

سرب یکی از فراوان‌ترین آلاینده‌های هوا و عنصری ناهمگون برای بافت‌های بدن شناخته می‌شود. این عنصر برخلاف سایر عناصر حیاتی مانند روی و سلنیوم برای بافت‌های بدن سم محسوب می‌شود (۱، ۲، ۳، ۴)، که در صورت افزایش میزان آن در خون، بیماری‌های مختلف کبدی، کلیوی، قلبی عروقی، تنفسی، عصبی و تولید مثل را در پی دارد (۵، ۶). قرارگیری در معرض مقادیری از سرب که در محیط وجود دارد اثرات زیان‌باری برای انسان به همراه دارد (۷) و باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد و استرس اکسایشی می‌شود (۲، ۳، ۸). آرسنی. پاترا^۱ و

همکاران (۲۰۱۱) در بررسی اثر اکسایشی ناشی از سرب بر روی سلامت، تأثیر منفی این مواد را بر روی بافت‌های ریه، مغز، کبد، کلیه و بیضه‌ها را مورد تایید قرار دادند (۵). استرس اکسایشی از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن ROS^۱ نقش کلیدی در شروع یا بدتر شدن استرس‌های ریوی ایفا می‌کند (۹، ۷). تحریک ROS ممکن است باعث افزایش در تراوایی عروق از طریق تنظیم افزایشی VEGF^۲ شود که این افزایش VEGF نیز خود متأثر از تنظیم افزایشی فاکتور القایی هیپوکسی (HIF1- α)^۴ ناشی از گونه‌های آزاد اکسیژن

2. Reactive oxygen species

3. Vascular endothelial growth factor

4. Hypoxia inducible factor 1 α

I.R.C. patra

است (۱۱,۱۰). مکیوسود^۱ و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند که استرس اکسایشی باعث رونویسی HIF1- α و تحریک بیان VEGF در سلول‌های مختلف می‌شود (۸). به علاوه، لارنت^۲ و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که ROS باعث تحریک VEGF در درون و خارج بدن می‌شود و هم‌چنین VEGF را یکی از عوامل عمده در التهاب ریه بیان کرده‌اند که ممانعت از عمل گیرنده‌های VEGF راهبرد درمانی مناسبی محسوب می‌شود (۱۰).

VEGF که یک میتوژن بالقوه برای رگ‌های ریز و درشت عروقی محسوب می‌شود؛ از سرخرگ‌ها سیاهرگ‌ها و لنف مشتق می‌شود اما فعالیت میتوژنی قابل ملاحظه‌ای برای دیگر سلول‌ها ندارد (۱۲). اف‌موسلین^۳ و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند که VEGF یکی از فاکتورهایی است که بیشترین حساسیت را نسبت به سرب از خود نشان می‌دهد (۱۳) و اثر اکسایشی ناشی از سرب تاثیر منفی بر روی بافت‌های ریه، کبد، کلیه و بیضه‌ها دارد (۵).

با در نظر گرفتن آثار زیان‌آور سرب و افزایش روزافزون امکان قرارگیری در معرض آلودگی آن، راه‌های مختلفی برای مقابله با آن از جمله مواد غذایی به‌ویژه مواد ضد اکسایشی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است (۸,۷). از جمله این مواد غذایی می‌توان به زردچوبه و به طور دقیق‌تر، کورکومین که یکی از مواد تشکیل‌دهنده آن است اشاره کرد. کورکومین دارای خواص ضد اکسایشی بوده و اثر کاهشی بر التهاب، ایجاد تومور، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، تنفسی، دستگاه عصبی، پوست، کبد دارد (۱۴) و می‌تواند به عنوان یک سد در برابر صدمات ناشی از سرب قرار گیرد (۱۵). این ماده با مهار فاکتور رشد سلول‌های اندوتلیال عروقی، گیرنده اختصاصی آن و یا آنژیوپوئین از آنژیوژنز و تشکیل عروق خونی جدید در سلول‌های توموری جلوگیری نموده و رشد آن‌ها را متوقف می‌کند (۱۶,۱۷,۱۸). از سوی دیگر، فعالیت‌بدنی نیز در زمره عوامل اثرگذار بر روی میزان VEGF محسوب شده (۱۹) و منجر به بهبود توسعه عروق و در نتیجه افزایش ظرفیت ورزشی می‌شود (۲۰,۲۱). بنابراین به نظر می‌رسد توسعه عروق عضلانی و آنژیوژنز ناشی از تمرین به هم مرتبط هستند که این ارتباط به وسیله VEGF ایجاد می‌شود (۱۹).

با توجه به نکات فوق از آن‌جا که اثرات اکسایشی سرب بر بافت ریه و کاهش بیان VEGF و گیرنده‌های آن (۲۲,۵)، و تاثیر تمرینات استقامتی بر تحریک بیان VEGF (۲۳)، و اثرات مهاری کورکومین بر مسومیت‌های سرب در پژوهش‌های پیشین گزارش شده است (۲,۷). هدف این پژوهش بررسی تاثیر تمرینات استقامتی و مکمل کورکومین بر تغییرات VEGF ریه موش‌های در معرض استات سرب است. بر این اساس، این پژوهش در پی یافتن پاسخ این پرسش است تا چگونگی تاثیر یک دوره تمرینات استقامتی و مکمل کورکومین را بر VEGF ریه موش‌های در معرض استات سرب مورد بررسی قرار دهد.

روش‌شناسی

در این طرح تجربی، از ۶۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار^۵ ۵۰ روزه (با میانگین وزن 250 ± 3.79 گرم) استفاده گردید. آزمودنی‌ها در دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و چرخه محیطی روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته و رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد نگاه‌داری شدند. در تمام طول پژوهش آب و غذای مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در اختیار آن‌ها قرار داده شد. نگاه‌داری حیوانات مطابق با راهنمای انستیتوی بین‌المللی سلامت و پروتکل‌های این مطالعه با رعایت اصول اعلامیه هلسینکی و ضوابط اخلاق پزشکی انجام شد.

پس از آشنایی آزمودنی‌ها با فضای آزمایشگاه، موش‌ها به طور تصادفی به گروه‌های تمرینی (تمرین + سرب، تمرین + کورکومین و سرب) و بدون تمرین تقسیم شدند. گروه‌های بدون تمرین به نوبه خود به گروه‌های مکمل (مکمل کورکومین + سرب و گروه سرب) و گروه کنترل (گروه کنترل و گروه حلال یا گروه حلال کورکومین) دسته‌بندی شدند به نحوی که هر گروه شامل ۱۰ سر موش صحرایی بود. آزمودنی‌ها به مدت چند روز با نحوه انجام فعالیت روی نوار گردان آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۵ 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.

برنامه‌ی تمرینی برای گروه‌های تمرین استقامتی و ترکیبی (تمرین استقامتی + کورکومین) شامل دویدن روی نوار گردان بدون شیب ویژه‌ی جوندگان که در آن تمرین با رعایت اصل اضافه‌بار به صورت پیش‌رونده بین ۶۴-۲۵ دقیقه و با سرعت بین ۲۲-۱۵ متر در دقیقه اجرا شد. این برنامه به مدت ۸ هفته و

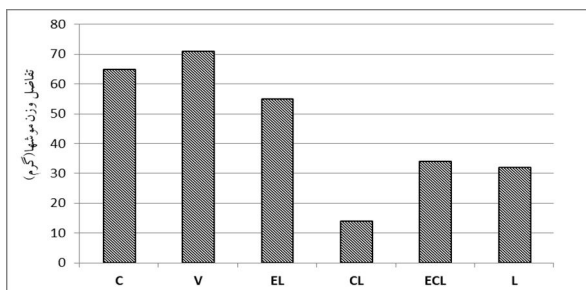
1. Maqsood
2. Laurent
3. F. muselin
4. VEGF receptor

بافت ریه خارج شد و با استفاده از ترازوی Sartorius:BI 1500 با دقت ۰/۰۰۱ وزن شدند. آن‌گاه بافت‌ها توسط تیغ جراحی جدا شده و در تیوب‌های مخصوص، بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شدند و برای نگهداری در فریزر دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اندازه‌گیری VEGF از روش الایزا استفاده شد. برای این منظور، ابتدا بافت‌ها با استفاده از مایع نیتروژن پودر شده، سپس در محلول بافر هموزنیزه به مدت ۱۰ دقیقه و سرعت ۸۰۰۰g سانتریفیوژ شد. محلول به دست آمده برای سنجش شاخص مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. از آزمون کالموگراف-اسمیرنوف برای بررسی توزیع طبیعی استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی LSD به منظور بررسی تفاوت‌های بین‌گروهی استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار $P \leq 0/05$ به منظور رد فرض صفر در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مصرف کورکومین و استات سرب در تمام گروه‌ها کاهش وزن معنی‌داری ($P \leq 0/05$) را نشان می‌دهد. روند کاهش وزن در گروه‌های سرب (L)، کورکومین-سرب (CL)، کورکومین-تمرین-سرب (ECL)، و تمرین-سرب (EL) ادامه می‌یابد به طوری که کاهش وزن در گروه کورکومین-سرب در مقایسه با سایر گروه‌ها به طور پیش‌رونده‌ای مشاهده می‌شود. در حالی که کاهش معنی‌داری در وزن موش‌های گروه‌های حلال (V) و کنترل (C) مشاهده نشد (نمودار ۱).



نمودار ۱. اختلاف وزن رت‌های نژاد و بیستار قبل و بعد از پروتکل پژوهش در گروه‌های مختلف

تعامل سرب، کورکومین و فعالیت بدنی موجب افزایش میانگین ظرفیت ضداکسایشی تام و کاهش مالون‌دی‌آلدهید سرم و کمترین نسبت مالون‌دی‌آلدهید به ظرفیت ضداکسایشی تام (MDA/TAC) گروه تمرین-کورکومین-سرب نسبت به

هر هفته نیز در ۵ جلسه اجرا شد. برای گرم کردن نیز آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه دویده و سپس برای رسیدن به سرعت مورد نظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه بر سرعت نوار گردان افزوده می‌شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوار گردان به طور معکوس کاهش می‌یافت تا این‌که به سرعت اولیه برسد. کل برنامه تمرینی روی نوار گردان بدون شیب انجام شد.

پروتکل تزریق سرب و هم‌چنین محلول کورکومین، به مدت ۸ هفته و هفته‌ای سه جلسه اجرا شد. برای تهیه محلول سرب ابتدا دو گرم از استات سرب وزن و سپس به تدریج با ۱۰۰ سی‌سی آب مقطر به حجم رسید. در این پژوهش ۲۰ میلی‌گرم استات سرب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته به همه گروه‌ها به جز گروه حلال تزریق شد (۱۵). با توجه به اثرات احتمالی ورزش و یا مکمل بر کاهش اثرات مضر سرب، از گروه مجزایی موسوم به گروه سرب نیز برای نشان دادن آثار سرب بر شاخص‌های مورد نظر در پژوهش استفاده شد. هم‌زمان با تزریق استات سرب به گروه‌های تمرینی، مکمل کورکومین، ترکیبی (تمرین+کورکومین) و سرب به گروه حلال نیز ۳۰ میلی‌گرم حلال کورکومین (اتیل اولئات) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون‌صفاقی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته تزریق شد. کورکومین نیز به صورت درون‌صفاقی و به صورت محلول با اتیل اولیت در دوز ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته به گروه‌های مکمل و ترکیبی تزریق شد (۲۸). برای تهیه این محلول نیز ابتدا یک گرم از پودر کورکومین ساخت شرکت سیگمای آلمان در یک ظرف مدرج قرار داده شد. سپس یک سی‌سی الکل مطلق (میلی لیتر) به آن اضافه شد و در ادامه با حلال کورکومین (اتیل اولئات) به حجم ۱۰۰ سی‌سی رقیق شد. پس از اتمام دوره تمرین، گروه مورد و گروه کنترل پس از ۲۴ ساعت از آخرین جلسه تمرینی برای گروه تمرینی و ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق مکمل کورکومین، استات سرب و یا حلال کورکومین با ترکیبی از کتامین^۱ (۳۰-۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین^۲ (۳-۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بی‌هوش شدند (۲۴). سپس با استفاده از تیغ جراحی

1. Ketamine
2. Xylazine

ترتیب ۸۴/۴۴، ۱۵۹/۲۹، ۲۸/۶۳ و ۲۴۴/۸۹ درصد) و هم‌چنین بالاترین میزان MDA/TAC را نسبت به سایر گروه‌ها داشته باشد.

گروه‌های کنترل، حلال، سرب، تمرین-سرب، و کورکومین-سرب شده است. این در حالی است که القای سرب موجب کاهش TAC گروه سرب نسبت به گروه‌های کنترل، تمرین-سرب، کورکومین-سرب، تمرین-کورکومین-سرب (به ترتیب ۲۸/۷۶، ۲۳/۰۳، ۳۲/۰۲ و ۳۷/۸۶ درصد)، افزایش MDA (به

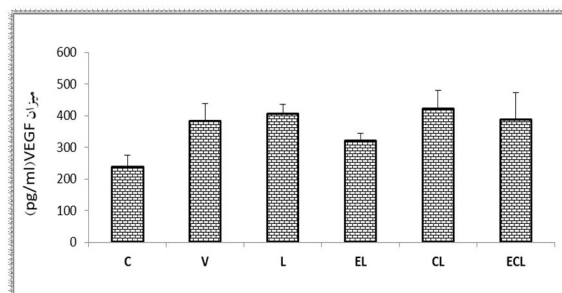
جدول ۱. میانگین و انحراف معیار ظرفیت ضد اکسایشی تام TAC (میکرومول در میلی لیتر) و مالون‌دی‌آلدهید MDA (نانو مول در میلی لیتر) در گروه‌های مختلف

شاخص	کنترل	حلال	سرب	تمرین و سرب	مکمل و سرب	تمرین، مکمل و سرب
TAC	۳۹۲/۸±۱۱/۴	۳۸۵/۷±۸/۸	۲۷۹/۸±۱۸/۳	۴۱۱/۷±۱۳/۸	۴۱۴/۳±۱۴/۸	۴۵۰/۳±۱۹/۷
MDA	۴/۱±۲۴/۹	۲/۸±۲۶/۸	۹/۲±۴۶/۷	۳/۲±۱۸/۴	۶/۴±۳۵/۸	۵/۲±۱۳/۴

موجب افزایش استرس اکسایشی و در نتیجه افزایش بیان VEGF و کاهش ظرفیت ضد اکسایشی تام می‌گردد.

از سوی دیگر میانگین مالون‌دی‌آلدهید سرم در گروه تمرین-مکمل-سرب نسبت به سایر گروه‌ها کمتر می‌باشد که نشان‌دهنده کاهش شاخص اکسیدانی MDA به وسیله تمرین و مکمل است. با توجه به رابطه موجود بین تمرین استقامتی و استرس اکسایشی به نظر می‌رسد تمرین استقامتی اثرات ناشی از استرس اکسایشی را مهار نموده است و نتیجه گرفت که ترکیب تمرین و سرب، موجب کاهش VEGF بافت ریه می‌شود. این یافته‌ها با نتایج به دست آمده توسط گری‌زانکر^۱ و گریه‌ند^۲ مطابقت دارد (۲۵،۸). خالدآشری^۳ و همکاران (۲۰۱۰) نیز در تحقیقی نشان دادند که قرارگیری در معرض استات سرب به طور واضح و روشن موجب ایجاد استرس اکسایشی می‌شود و دستگاه دفاعی ضد اکسایشی و فعالیت میتوکندری را دچار اختلال می‌کند و از این مسیر می‌تواند آسیب‌های جدی و زیادی را به وجود آورد (۲۶). هم‌چنان که در تحقیق حاضر مشاهده شد، استفاده از تمرین باعث افزایش در مقادیر TAC می‌شود، که این افزایش بیان‌کننده کاهش اثر اکسایشی سرب به وسیله تمرین استقامتی می‌باشد. در واقع تمرینات منظم بدنی، توانایی دستگاه‌های ضد اکسایشی بدن را افزایش داده و بدن را در مقابل خاصیت تخریب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد که در اثر ورزش افزایش می‌یابند، محافظت می‌کند (۲۷). از این رو می‌توان گفت که ۸ هفته تمرین استقامتی، با مهار اثر سمیت سرب و استرس اکسایشی حاصل از آن، احتمالاً توانسته است از افزایش VEGF جلوگیری کند.

نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که القای سرب به مدت ۸ هفته موجب افزایش مقادیر خونی سرب شده است. هم‌چنین با توجه به نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه، و ارزش F به دست آمده (۸/۷۳۴)، تفاوت معنی‌داری ($P \leq 0/05$) بین VEGF ریه گروه‌های مختلف وجود دارد. به نحوی که سطوح VEGF ریه همه گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل، گروه سرب نسبت به گروه تمرین-سرب و هم‌چنین گروه تمرین-سرب در مقایسه با گروه مکمل-سرب تفاوت معنی‌داری ($P \leq 0/05$) وجود دارد. نمودار ۲ مویید این مطلب می‌باشد.



نمودار ۲. اثرات تمرین و مکمل کورکومین روی VEGF ریه

موش‌های صحرائی نو در معرض سرب

* نشانه معنی‌داری بین گروه کنترل و سایر گروه‌ها - \$ نشانه معنی‌داری گروه تمرین-سرب نسبت به گروه سرب - # نشانه معنی‌داری گروه مکمل-سرب نسبت به گروه تمرین سرب است ($P \leq 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری

هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی، مصرف کورکومین و ترکیبی از این دو بر تغییرات VEGF ریه موش‌های صحرائی نو نژاد ویستار در معرض سرب بود. نتایج نشان داد که قرارگیری مداوم در معرض استات سرب موجب افزایش قابل توجه مقادیر سرب خون و افزایش در شاخص اکسیدانی مالون‌دی‌آلدهید می‌شود که این افزایش به نوبه خود

تمامی گروه‌های تجربی بالاخص سرب-کورکومین و سرب نسبت به گروه کنترل شده است. همسو با این نتایج فاطمی و همکاران (۱۳۸۸) گزارش کردند که قرارگیری در معرض سرب موجب مسمومیت ناشی از سرب و هم‌چنین کاهش وزن می‌شود (۳۴). این در حالی است که محمدنیا (۱۳۸۸) پس از ۶ هفته تمرین استقامتی گزارش کردند که تمرینات استقامتی تأثیری بر روی وزن ندارد (۳۵).

هم‌چنین این تحقیق نشان می‌دهد که بین سطوح VEGF ریه گروه کنترل در مقایسه با گروه‌های حلال، سرب، تمرین-سرب، مکمل-سرب، و تمرین-مکمل-سرب و بین سطوح VEGF ریه گروه سرب در مقایسه با گروه تمرین-سرب و گروه تمرین-سرب در مقایسه با گروه مکمل-سرب افزایش معنی‌داری وجود دارد. این نتایج بیان می‌کنند که مکمل کورکومین نتوانسته است با مهار سرب و استرس اکسایشی حاصل از آن، فعالیت VEGF را کاهش دهد، و هشت هفته تمرین استقامتی می‌تواند اثرات ناشی از استات سرب را مهار کند و به عنوان یک راهکار تعدیل‌کننده اثرات تخریبی ناشی از آلاینده سرب مورد توجه قرار گیرد. این در حالی است که مون‌کیونگ‌بای و همکاران (۲۰۰۶) گزارش کردند که کورکومین سطوح پروتئین HIF-1 α را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. ضمناً کورکومین تحت شرایط هیپوکسی، فعالیت HIF-1 α را متوقف می‌کند و از این طریق کورکومین می‌تواند بر بیان VEGF نیز تأثیر بگذارد (۳۱). از سوی دیگر کراس ریموند و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند که افزایش VEGF تنها در تمرینات استقامتی دیده می‌شود و در تمرینات کوتاه‌مدت که همراه با آن انجام شده بود تغییری در VEGF مشاهده نمی‌شود (۱۹). پس می‌توان گفت که ترکیب تمرین و سرب موجب کاهش VEGF بافت ریه می‌شود. هم‌چنین ۸ هفته تمرین استقامتی، با مهار اثر سمیت استات سرب و استرس اکسایشی حاصل از آن توانسته است از افزایش VEGF جلوگیری کند.

به طور کلی با توجه به نتایج حاصله از این تحقیق، این نکته قابل ملاحظه است که ترکیب تمرین، کورکومین، اثرات تضعیف‌کننده سرب بر میزان VEGF را نه تنها مهار نموده، بلکه به نظر می‌رسد اثرات هم‌افزایی مؤثری را در برابر آن ایفا نموده است. بنابراین کورکومین و سازگاری‌های ناشی از تمرین استقامتی توانسته‌اند اثر حفاظتی خود را بر روی کاهش میزان

از سوی دیگر انتظار بر این بود که کورکومین بتواند از اثرات ناشی از سمیت سرب جلوگیری کرده و با مهار تولید ROS و ایجاد استرس اکسایشی بتواند VEGF را نیز مهار کند. اما نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که در واقع در بافت ریه، فقط در مقایسه گروه سرب با گروه مکمل، کاهش غیر معنی‌داری در سرب رخ داده است و این ممکن است به مقدار دوز تزریقی سرب بستگی داشته باشد چون در گروه‌هایی که مکمل دریافت کرده بودند، افزایش در مقادیر TAC و کاهش در مقادیر MDA مشاهده شد و این بیان‌کننده تأثیر مثبت کورکومین بر روی عوامل اکسایشی نظیر سرب می‌باشد. این در حالی است که بارتو^۱ و احمد^۱ بیان کردند، تغییر میزان دوز ماده ضد اکسایشی به کار رفته در تحقیق می‌تواند بر روی عملکرد آن مؤثر باشد (۲۹،۲۸). در واقع کورکومین به عنوان یک ماده ضد اکسایشی، استرس اکسایشی ناشی از استات سرب را مهار کرده و از این طریق می‌تواند از اثرات آن جلوگیری کند. یاجینگ شان و همکاران (۲۰۱۰) در تحقیقی نشان دادند که از کورکومین می‌توان به عنوان یک ماده ضد اکسایشی قوی در برابر استرس‌های اکسایشی و اثرات ناشی از آن استفاده کرد (۳۰). از طرف دیگر تحقیقات مختلفی نشان می‌دهند که کورکومین از فعالیت VEGF جلوگیری می‌کند. چاکرابورتی و همکاران (۲۰۰۸) در تحقیقی نقش کورکومین در مهار بیان VEGF ریه در تومورها را مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که با استفاده از کورکومین می‌توان از فعالیت VEGF، که خود یکی از فاکتورهای است که توسط HIF-1 α کنترل می‌شود و افزایش بیان و فعالیت آن از طریق پروتئین HIF-1 α تنظیم می‌شود که برای رشد و پیشرفت تومورها لازم و ضروری است، جلوگیری به عمل آورد. در واقع کورکومین از طریق ایجاد اختلال در تثبیت و فعالیت HIF-1 α موجب مهار VEGF می‌شود. این نتایج با پژوهش‌های گوتام چاکرابورتی^۳، دی وی جونگ وان^۴ و مون کیونگ بای (۳۳،۳۲،۳۱) همخوانی دارد. با توجه به این نتایج به نظر می‌رسد می‌توان از کورکومین برای مهار رشد تومورها و توقف رشد سلول‌های سرطانی به عنوان دارو استفاده کرد (۳۲).

یافته‌های این پژوهش حاکی است که مصرف مکمل کورکومین و استات سرب موجب کاهش وزن آزمودنی‌ها در

1. Barbeito
2. Ahamed
3. Goutamchakraborty
4. D.V jong- wan

VEGF نشان داده و اثرات اکسایشی سرب را مهار کنند.

منابع

- Asali M, Dabidi RV, Hajizadeh A. Myocardial inflammation and damage induced by lead pollution – the role of restrain regular aerobic training. *Olympic*. 2012; 56(4): 113-124.
- 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; 29(4): 708-713
- 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. *Journal of inorganic biochemistry*. 2004; 98(2): 266-275
- Dietert RR, Lee J, Hussain I, & Piepenbrink M. Developmental immunotoxicology of lead. *Toxicology and applied pharmacology*. 2004; 198(2): 86-94 .
- Patra RC, Rautray AK, & Swarup D. Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration. *Veterinary medicine international*. 2011; 21(1): 11-20
- Roscoe RJ, Ball W, Curran JJ, DeLaurier C, Falken MC, Fitchett R, Gergely RM. Adult blood lead epidemiology and surveillance--United States, 1998-2001. *MMWR Surveill Summ*. 2002; 51(11): 1-10 .
- Ahamed M, & Siddiqui MJ. Environmental lead toxicity and nutritional factors. *Clinical Nutrition*. 2007; 26(4): 400-408 .
- Gurer H, & Ercal N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radical Biology and Medicine*. 2000; 29(10): 927-945 .
- Aykin-Burns N, Laegeler A, Kellogg G, & Ercal N. Oxidative effects of lead in young and adult Fisher 344 rats. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2003; 44(3): 0417-0420 .
- Lee KS, Kim SR, Park SJ, Park HS, Min KH, Lee MH, Lee YC. Hydrogen peroxide induces vascular permeability via regulation of vascular endothelial growth factor. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2006; 35(2): 190-197 .
- Mirdar Sh, Arab A, Hedayati M, & Hajizade A. The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1 α levels of neonatal lung. *Tehran University Medical Journal*. 2012; 69(12): 152-164.
- Ferrara N, & Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine reviews*. 1997; 18(1): 4-25 .
- Muselin F, Trif A, Brezovan D, & Dumitrescu E. Lead in liver, kidney, spleen and lungs consecutive chronic exposure in rat. *Lucrari Stiintifice Medicina Veterinara*. 2011, 42: 119-22.
- Izuta H, Matsunaga N, Shimazawa M, Sugiyama T, Ikeda T, & Hara H. Proliferative diabetic retinopathy and relations among antioxidant activity, oxidative stress, and VEGF in the vitreous body. *Molecular vision*. 2010; 16(1): 130-142 .
- 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; 29(4): 708-713 .
- Aggarwa BB, & Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2009; 41(1): 40-59 .
- Chintana P. Role of curcumin on tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Naresuan University Journal*. 2008; 16(3): 239-254 .
- Gururaj AE, Belakavadi M, Venkatesh DA, Marmé D, & Salimath BP. Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002; 297(4): 934-942 .
- Kraus RM, Stallings HW, Yeager RC, & Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *Journal of Applied Physiology*. 2004; 6(4): 1445-1450.
- Hosseini M, Piri M, Agha-Alinejad H. The effect of endurance, resistance and concurrent training on the heart structure of female students. *Olympic*. 2010; 49(1): 117-126.
- Mohammadzadeh SK, Rajabi H, Nourozian M, Bahranmizhad M. The effect of 4 weeks aerobic training with chest wall movement restricting on aerobic power and cardio-respiratory function in healthy subjects. *Olympic*. 2010; 50(2): 7-18.
- Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, & Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2008; 31(1): 204-215.
- Gustafsson T, Rundqvist H, Norrbom J, Rullman E, Jansson Eva, & Sundberg CJ. The influence of physical training on the angiotensin and VEGF-A systems in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2007; 103(3): 1012-1020 .
- Gustavsson C, Yassin K, Wahlström E, Cheung L, Lindberg J, Brismar K, Tollet-Egnell P. Sex-different hepatic glycogen content and glucose output in rats. *BMC biochemistry*. 2010; 11(1) 38-52 .
- Gaurisankar S, & Das T. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Division*. 2008; 3(1): 14-28.
- Ashry KM, El-Sayed YS, Khamiss RM, & El-Ashmawy IM. Oxidative stress and immunotoxic effects of lead and their amelioration with myrrh (*Commiphora molmol*) emulsion. *Food and Chemical Toxicology*. 2010; 48(1): 236-241 .
- Tang K, Xia FC, Wagner PD, & Breen EC. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2010; 170(1): 16-22

28. Ahamed M, & Siddiqui MKJ. Low level lead exposure and oxidative stress: current opinions. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 383(1): 57-64 .
29. Barbeito AG, Martinez-Palma L, Vargas MR, Pehar M, Mañay N, Beckman JS, Cassina P. Lead exposure stimulates VEGF expression in the spinal cord and extends survival in a mouse model of ALS. *Neurobiology of disease*. 2010; 37(3): 574-80.
30. Shang YJ, Jin XL, Shang XL, Tang JJ, Liu GY, Dai F, Zhou B. Antioxidant capacity of curcumin-directed analogues: structure-activity relationship and influence of microenvironment. *Food Chemistry*. 2010; 119(4): 1435-1442 .
31. BAE MK, KIM SH, Jeong JW, LEE YM, KIM HS, KIM SR, KIM KW. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1. *Oncology reports*. 2006; 15(6): 1557-1
32. Chakraborty G, Jain S, Kale S, Raja R, Kumar S, Mishra R, & Kundu GC. Curcumin suppresses breast tumor angiogenesis by abrogating osteopontin-induced VEGF expression. *Molecular medicine reports*. 2008; 1(5): 641-646 .
33. Choi H, Chun YS, Kim SW, Kim MS, & Park JW. Curcumin inhibits hypoxia-inducible factor-1 by degrading aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator: a mechanism of tumor growth inhibition. *Molecular pharmacology*. 2006; 70(5): 1664-1671 .
34. Fatemi SR, Zadeh FJ, Maserat E, & Zali MR. Serious lead poisoning in oral and inhaled opium abuser. *Journal of Medical Council of Islamic Republic of Iran*. 2009; 27(1): 11-7.
35. Mohammadnia AM, Khaksari HM, Saberi Kakhaki AR, Mehrbani M, & Shahrokhi N. The effect of endurance training on lipid profile and cardiovascular endurance in normal male rats after *Bunium Persicum* Extract Administration. *Sport Biosciences (Harakat)*. 2009; 2(55): 7-19.

Effects of lead and curcumin interactions during a period of endurance training on the lung levels of vascular endothelial growth factor

Mirdar SH¹, Sayyedazizi R¹, Arzani A^{*1}, Hedayati M²

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

2. Research Institute for Endocrine Sciences, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 2018/07/12 Revised: 2018/09/26 Accepted: 2018/12/08

Abstract

*Correspondence:

Email:

Akram_arzani@yahoo.com

Introduction: VEGF plays an important role in angiogenesis. It has been proposed that exercise, curcumin and lead may induce physiological and pathophysiological processes in the lung tissues and may alter VEGF signaling response. The present study was undertaken to investigate the effects of eight weeks of endurance exercise training and curcumin supplementation on VEGF levels in the lung of rats exposed to lead acetate.

Method: Sixty male Wistar rats were randomly divided into six groups: lead (L), Curcumin + lead(CL), exercise+ lead(EL), exercise+ curcumin + lead(ECL), vehicle(V) and control(C) groups. Animals in the L, CL, EL and ECL groups received (20 mg/kg) of lead acetate, and EL, ECL groups received curcumin solution (20 mg/kg) through intraperitoneal injection while, those in the V group received ethyl oleat as vehicle. Animals in the E and EC groups were submitted to a progressive running program on a treadmill, 5 times a week for 8 weeks (15-22 m/min, 25-64 min).

Results: Results indicated that the lung VEGF levels induced by lead acetate were significantly increased and VEGF lung activity decreased in all groups with the exception of the control group.

Conclusion: It seems that the use of curcumin with endurance training can counteract the effects of lead pollution and have a protective role.

Key Words: VEGF, lead, curcumin, endurance training.