

Combined Effects of *Curcuma longa* and Exercise Training on Kidney and Spleen Tissue Levels of Glutathione Peroxidase and Protein Carbonyl in Rats Exposed to Lead

Parvin Farzanegi^{1*}, Sadegh Saberi², Ali Fakharian², Mohammad Javad Rasaei³,
Valiollah Dabidi Roshan⁴

- 1- Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Humanities, Sari Branch of Islamic Azad University, Sari, Iran
- 2- M.Sc., Department of Sport Physiology, Faculty of Humanities, Sari Branch of Islamic Azad University, Sari, Iran
- 3- Professor, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
- 4- Associated Professor, Department of Sport Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Mazandaran University, Babolsar, Iran

*Corresponding Address: P.O.Code: 4816119318, Department of Sport Physiology, Faculty of Humanities, Sari Branch of Islamic Azad University, Sari, Iran
Email: parvin.farzanegi@gmail.com

Received: 11/Jun/2012, Accepted: 09/Sep/2012

Abstract

Objective: Environmental pollution is of major concern today and lead is considered to be one of the most important environmental pollutants. Long-term contact with lead causes harmful effects to humans. This study seeks to determine the effects of *Curcuma longa* (turmeric extract) consumption and exercise training on glutathione peroxidase and protein carbonyl in kidney and spleen tissues from rats exposed to lead.

Methods: We randomly classified 60 male rats into the following six groups of 10 rats per group: 1) control; 2) sham (turmeric extract solvent); 3) lead; 4) training + lead; 5) turmeric extract + lead; and 6) training + lead + turmeric extract. The training program for groups 3 and 6 consisted of running on a level treadmill for 40 sessions (eight weeks at five sessions per week) at a speed of 22 to 15 m/min for 26 to 64 minutes. Turmeric extract (30 mg/kg) was injected three times per week for eight weeks. Amounts of glutathione peroxidase and protein carbonyl were measured by ELISA.

Results: The amount of protein carbonyl in the kidney and spleen tissues of the lead group increased compared to the sham, training, combined and extract groups. Rats in the combined, extract and practice groups ($F=4.787$; $P=0.002$) had lower levels of protein carbonyl in their kidney and spleen tissues compared to the sham group ($F=6.970$, $P=0.000$). Glutathione peroxidase levels in the kidney and spleen tissues were less in the lead group compared to the sham group. However these levels in the training, extract, and combined groups increased compared with the sham group (respectively, in kidney and spleen $P=0.051$, $F=2.466$ and $P=0.086$, $F=2.11$).

Conclusion: Intake of turmeric extract and exercise alone did not cause complete inhibition of the oxidative effects in kidney and spleen tissues. However, exercise and consumption of turmeric extract can be effective in reducing the harmful effects of lead.

Keywords: Lead, Exercise training, Turmeric extract, Glutathione peroxidase, Protein carbonyl

Modares Journal of Medical Sciences: *Pathobiology*, Vol 15, No 3, Autumn 2012, Pages: 49-62

تأثیر مصرف توأمان ماده مؤثره زردچوبه (*Curcuma longa*) و فعالیت ورزشی بر سطوح گلوکاتیون پراکسیداز و پروتئین کربونیل بافت‌های کلیه و طحال در موش‌های در معرض سرب

پروین فرزانتگی^{۱*}، صادق صابری^۲، علی فخاریان^۲، محمدجواد رسایی^۳، ولی‌الله دیدی‌روشن^۴

۱- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد واحد ساری، ساری، ایران

۲- کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد واحد ساری، ساری، ایران

۳- استاد، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۴- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران، بابل، ایران

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، ساری، کدپستی: ۴۸۱۶۱۱۹۳۱۸، کیلومتر ۷ جاده دریا، دانشگاه آزاد واحد ساری، دانشکده علوم انسانی، گروه فیزیولوژی ورزشی
Email: parvin.farzanegi@gmail.com

پذیرش مقاله: ۹۱/۰۶/۱۹

دریافت مقاله: ۹۰/۰۳/۲۲

چکیده

هدف: یکی از بحران‌های امروزی آلودگی محیط زیست است. سرب یکی از مهم‌ترین آلوده‌کننده‌های محیط زیست است که تماس طولانی مدت با آن آثار زیان‌باری برای انسان در پی دارد. استفاده از مواد ضد اکسایشی مانند عصاره زردچوبه ممکن است از ایجاد صدمات جلوگیری کند. بنابراین در مطالعه حاضر سطوح گلوکاتیون پراکسیداز و پروتئین کربونیل بافت‌های کلیه و طحال پس از مصرف مصرف عصاره زردچوبه و ورزش در موش‌های در معرض سرب بررسی شد. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی ۶۰ سر موش نر صحرایی به صورت تصادفی به ۶ گروه (۱ کنترل، ۲ شم (حلال عصاره زردچوبه)، ۳ سرب، ۴ تمرین+سرب، ۵ عصاره زردچوبه +سرب، ۶ تمرین+عصاره زردچوبه +سرب) شش (حلال عصاره زردچوبه) شدند (هر گروه شامل ۱۰ سر موش). برنامه تمرینی دوییدن پیش‌رونده روی نوارگردان بدون شیب به مدت ۸ هفته، هر هفته ۵ جلسه با سرعت ۲۲-۱۵ متر در دقیقه و به مدت ۲۵-۶۴ در دقیقه اجرا شد. عصاره زردچوبه ۳ روز در هفته و مجموعاً ۸ هفته به مقدار ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد. مقادیر گلوکاتیون پراکسیداز و پروتئین کربونیل در بافت‌های کلیه و طحال با روش الایزا سنجش شد.

نتایج: میزان پروتئین کربونیل بافت‌های کلیه و طحال در گروه سرب نسبت به گروه‌های شم، تمرین، عصاره و ترکیبی افزایش و در گروه‌های تمرین، عصاره و ترکیبی نسبت به گروه شم کاهش نشان داد (به ترتیب $F=4/787$ ، $P=0/002$ و $F=6/970$ ، $P=0/000$). گلوکاتیون پراکسیداز در بافت‌های کلیه و طحال گروه سرب نسبت به گروه شم کاهش ولی در گروه‌های تمرین، عصاره و ترکیبی نسبت به گروه شم افزایش نشان داد (به ترتیب $F=2/466$ ، $P=0/051$ و $F=2/11$ ، $P=0/086$).

نتیجه‌گیری: مصرف عصاره زردچوبه و ورزش منظم به تنهایی باعث مهار کامل آثار اکسایشی در بافت‌های کلیه و طحال نشد ولی استفاده از ورزش و عصاره زردچوبه به طور همزمان می‌تواند در کاهش آثار زیان‌بار سرب مؤثر باشد.

کلیدواژگان: سرب، فعالیت ورزشی، عصاره زردچوبه، گلوکاتیون پراکسیداز، پروتئین کربونیل

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب‌شناسی زیستی، دوره ۱۵، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۱، صفحات: ۴۹-۶۲

مقدمه

امروزه به دلیل گسترش صنعت و استفاده روزافزون بشر از مواد اولیه شیمیایی مختلف، هوای اطراف و محیط زیست ما به انواع مواد سمی و خطرناک آلوده شده است [۱]. سرب یکی از مهم‌ترین آلوده‌کننده‌های محیط زیست است که استفاده وسیع از آن در موادی نظیر رنگ‌ها، مداد، لوازم نقاشی و ظروف سفالی، صنایع باتری‌سازی و صنایع نظامی [۲] باعث شده تا با وجود حذف سرب از بنزین در بسیاری از کشورها هنوز تماس با آن زیاد و حتی بیش از حد مجاز سازمان بهداشت جهانی باشد [۳]. این فلز در بافت‌های بدن انباشته [۴] و باعث استرس اکسیداتیو (Oxidative Stress) می‌شود و از این راه اختلالات عمده‌ای در اندام‌های مختلف از جمله کلیه، طحال، مغز، کبد، شش و قلب ایجاد می‌کند [۵، ۶] و همچنین به صورت مستقیم با ایجاد رادیکال‌های آزاد موجب آسیب به DNA، اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها می‌شود یا از ترمیم آن‌ها جلوگیری کند [۷].

از پیامدهای فیزیولوژیکی اجتناب‌ناپذیر موجودات زنده کربونیل‌اسیون پروتئین است که اغلب کربونیل شاخص معتبری برای تغییر اکسایشی پروتئین‌ها است. در شرایط بیماری شناختی (Pathologic) متعدد همانند پیری، التهاب مفاصل و آلزایمر (Alzheimer's Disease) مشتقات کربونیل افزایش می‌یابد. مطالعات نشان دادند فشار اکسایشی، حساسیت باقی مانده‌های اسیدهای آمینه را تا حد زیادی تغییر می‌دهد؛ به ویژه پروتئین‌هایی که جایگاه‌های اتصال فلز آن‌ها به سادگی در دسترس باشد، راحت‌تر اکسید می‌شود [۸، ۹].

در شرایط طبیعی بین تولید و حذف رادیکال‌های آزاد تعادل وجود دارد. عدم تعادل در این فرآیندها موجب استرس اکسیداتیو شده که اگر این استرس شدید یا طولانی باشد، می‌تواند باعث آسیب‌های جدی سلولی شود. در شرایط فیزیولوژیکی طبیعی بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها تعادل برقرار است. در صورت به هم خوردن این تعادل در اثر عوامل مختلف، فشار اکسایشی در بدن ایجاد می‌شود و

اثر تعاملی ماده مؤثره زردچوبه و ورزش بر پراکسیداسیون لیپیدی

رادیکال‌های آزاد در واکنش با قسمت‌های مختلف سلولی باعث آسیب به DNA و پروتئین‌ها و پراکسیداسیون لیپید و حتی مرگ سلولی می‌شود که این فرایند باعث تسریع در پیدایش بیماری‌های مختلف از جمله سرطان و پیری و ... می‌شود [۱۰].

از آنجایی که آسیب‌های اکسایشی می‌تواند تهدید کننده زندگی باشد، بدن مکانیسم‌های دفاعی برای مقابله با این اکسیداسیون به کار گرفته است که کارآمدترین مسیر برای حذف رادیکال‌های سمی نامطلوب، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی است [۱۱]. سوپراکسید دیسموتاز (Super Oxide Dismutase: SOD)، کاتالاز (Catalase: CAT) و گلوکوتایون پراکسیداز (Glutathione Peroxidase: GPX) از آنزیم‌های کلیدی این سیستم به شمار می‌رود [۱۲].

GPX آنزیمی وابسته به سلنیوم است که در غشای چربی و هموگلوبین و اریتروسیت‌ها موجود است و هدف زیستی آن H_2O_2 و پراکسیداسیون چربی است. مقدار آن در سیتوپلاسم سلول دو برابر میتوکندری است. GPX قابلیت بالایی برای دادن هیدروژن به گلوکوتایون احیا کننده (GSH) و تبدیل آن به گلوکوتایون اکسید شده (GSSG) دارد؛ بنابراین این آنزیم نقش مهمی در مهار پراکسیداسیون لیپید و جلوگیری از آسیب به DNA و RNA ایفا می‌کند [۱۳، ۱۴].

در دهه‌های اخیر محققین به دنبال راه کارهای مناسب برای مهار آثار زیان‌بار سرب بر دستگاه‌های بدن به ویژه دستگاه‌های با دفاع ضد اکسایشی ضعیف بودند. پژوهش در زمینه مصرف مکمل‌های ضد اکسایشی به ویژه مکمل‌های گیاهی یا انجام فعالیت‌های منظم بدنی به دلیل آثار تأیید شده‌ای که بر تقویت دستگاه ضد اکسایشی بدن دارد، مورد توجه محققان در سراسر دنیا بوده است. مطالعات نشان داد تمرین استقامتی با افزایش فعالیت آنزیم‌های CAT و GPX فشار اکسایشی را در عضلات اسکلتی و سایر بافت‌های بدن کاهش می‌دهد [۱۵-۱۷].

مطالعات نشان داده است که فعالیت بدنی شدید تبدیل گزانتین دی هیدروژناز (Xanthine Dehydrogenase) به

گزانتین اکسید (تولید کننده قوی گونه اکسیژن فعال در حضور اکسیژن) را تشدید می کند. به نظر می رسد پروتئین های خاصی به استرس اکسایشی ناشی از ورزش حساس تر باشد. کاهش مشتقات کربونیل فعال نشانگر نوسازی سریع تر آن است؛ زیرا پروتئین هایی که بر اثر اکسیداسیون دچار تغییر می شود به تجزیه پروتئولیک حساس تر است. بنابراین ممکن است آسیب ناشی از فعالیت در پروتئین با نوسازی سریع تری که میزان مشتقات کربونیل فعال را کاهش می دهد، همراه باشد. با این وجود ورزش منظم، با کاهش نیمه عمر پروتئین ها، سرعت نوسازی پروتئین را افزایش می دهد. بنابراین به نظر می رسد ورزش منظم با کاهش مقدار پایه پراکسیداسیون چربی و کاهش انباشت زیاد پروتئین های تغییر یافته، موجب افزایش طول عمر شود [۱۸، ۱۹]. به طوری که داکونا (da Cunha) و همکاران گزارش کرده اند که تمرین بدنی می تواند با افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی آنزیم های SOD، CAT و GPX در قشر مغز موش صحرایی، نقش محافظتی در برابر عدم تعادل اکسیداتیو و آسیب های مغزی ناشی از القای هموسیستئین داشته باشد [۲۰]. تقریباً در همه کشورهای دنیا استفاده از گیاهان دارویی از قدیم نقش مهمی در درمان بسیاری از بیماری ها داشته است. تحقیقات مختلف نشان داده اند که استفاده از مواد ضد اکسایشی می تواند از ایجاد صدمات ناشی از مسمومیت استات سرب جلوگیری کند و آن ها را متوقف سازد [۱۸]. عصاره زردچوبه با نام علمی کورکوما لونگا (*Curcuma Longa*) یک ترکیب پلی فنولی استخراج شده از رنگدانه زردچوبه است که دارای قابلیت ضد التهابی، ضد اکسایشی و همچنین پیش گیری از مرگ سلولی (Apoptosis) است [۲۱، ۲۲]. مطالعات زیادی آثار عصاره زردچوبه را در شرایط بیماری شناختی (Pathologic) خاص و همچنین در افراد ورزشکار بررسی نموده و نشان دادند فعالیت بدنی منظم به همراه مصرف این مکمل آنتی اکسیدانی می تواند برای بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی بافت های مختلف بدن از جمله مغز و قلب مفید باشد [۲۳، ۲۴]. با توجه به آثار متفاوت سرب و عصاره زردچوبه بر

سیستم اکسیدانی و آنتی اکسیدانی بافت های مختلف بدن، مطالعات تکمیلی برای درک مکانیسم عمل این ترکیبات ضروری به نظر می رسد؛ بنابراین این پژوهش در نظر دارد به بررسی سطوح GPX و پروتئین کربونیل بافت کلیه و طحال متعاقب فعالیت ورزشی و مصرف عصاره زردچوبه در موش های در معرض سرب بپردازد.

مواد و روش ها

با توجه به این که آزمودنی های گروه های مختلف این تحقیق را موش های صحرایی تشکیل دادند که در یک محیط کنترل شده تحت تأثیر متغیرهای مستقل (تمرینات استقامتی ۸ هفته ای، عصاره زردچوبه) قرار گرفتند، بنابراین روش انجام تحقیق از نوع تجربی است.

محیط پژوهش و غذا

در پژوهش حاضر پس از هماهنگی های اولیه ۶۰ سر موش صحرایی نر بالغ ۳ ماهه نژاد ویستار (Wistar) از مرکز انستیتو پاستور تهیه شد. پس از انتقال آزمودنی ها به محیط آزمایشگاه، به صورت گروه های ۴ سر موش در قفس های پلی کربنات شفاف 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. طی دوره پژوهش حیوانات از غذای ساخت شرکت به پرور به صورت پلیت و به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن و با توجه به وزن کشتی هفتگی مصرف کردند. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری های ویژه در دسترس قرار داده شد.

نحوه جمع آوری اطلاعات

پس از انتقال حیوانات به محیط جدید، به مدت دو هفته در این محیط نگهداری شدند تا از این طریق استرس احتمالی ناشی از تغییر محل نگهداری و همین طور تغییر احتمالی شرایط

به صورت زیر صفافی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته تزریق شد [۲۴].

پروتکل تمرینی

ابتدا 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. برنامه تمرینی اصلی برای گروه‌های تمرینی و ترکیبی عبارت بود از: دویدن روی نوار گردان بدون شیب ویژه و دویدن روی نوار گردان با شیب ۵ تا ۸ درصد و به مدت ۱۰ تا ۲۰ دقیقه و با سرعت بین ۱۵-۲۲ متر در دقیقه اجرا شد. شدت برنامه تمرینی در پژوهش حاضر که به مدت ۸ هفته و هر هفته نیز در ۵ جلسه اجرا شد، معادل ۵۷ تا ۷۵ درصد اکسیژن مصرفی برآورد شد [۲۵].

بافت‌برداری و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی

پس از اعمال متغیرهای مستقل (تمرین استقامتی ۸ هفته‌ای، عصاره زردچوبه) تمام گروه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی برای گروه تمرینی و ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق عصاره، استات سرب و حلال) با داروی بیهوشی کتامین (Ketamine) و زایلازین (Xylazine) با نسبت ۵ به ۲ بیهوش و کشته شدند. سپس بافت کلیه و طحال حیوان جدا و بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد و در دمای -۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پس از آن بافت‌ها با استفاده از مایع نیتروژن پودر شده و بعد ۲ میلی‌لیتر بافر فسفات سالین ۱ درصد (Phosphate Buffered Saline: PBS) به آن اضافه شد. سپس محلول به دست آمده، به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و عصاره به دست آمده برای سنجش شاخص‌های مورد نظر مورد استفاده قرار گرفت. مقادیر GPX و پروتئین کربونیل بافت کلیه و طحال با روش الایزا

فیزیولوژیکی حیوان مجدداً به وضعیت اولیه برگردانده شود. تمام حیوانات در هفته دوم، ۵ جلسه و هر جلسه به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه با نحوه فعالیت با نوارگردان مخصوص جوندگان آشنا شدند. سپس به صورت تصادفی به گروه‌های کنترل [گروه کنترل و گروه شام (Sham) (کنترل اولتات)]، گروه‌های درمان (تمرین استقامتی ۸ هفته‌ای، عصاره زردچوبه، ترکیبی از تمرین و عصاره زردچوبه) و گروه سرب تقسیم شدند و هر گروه شامل ۱۰ سر موش بود.

نحوه تهیه و تزریق سرب، عصاره زردچوبه و حلال

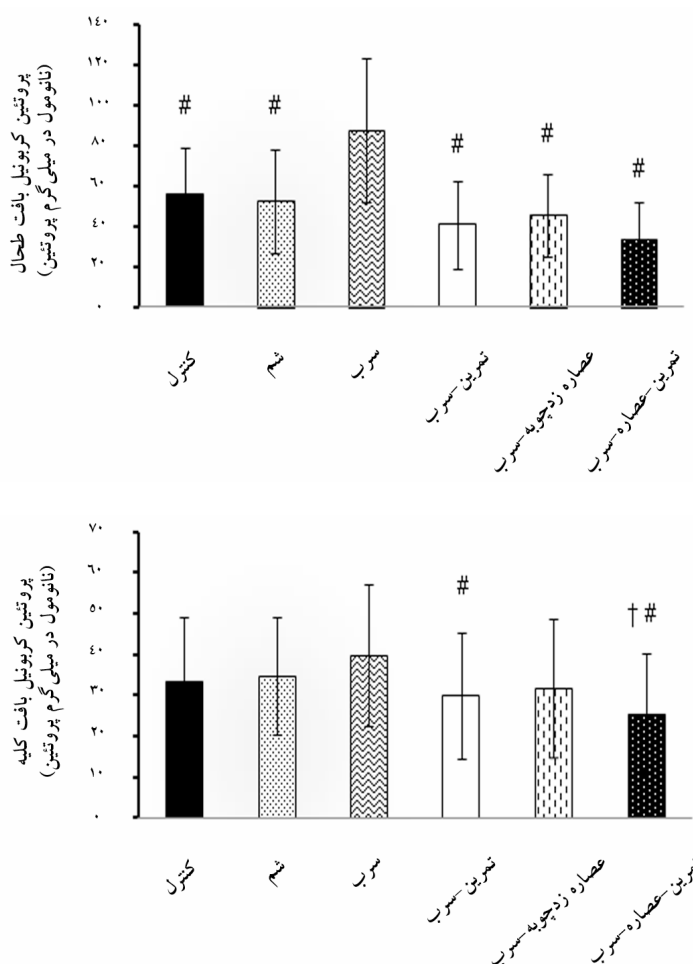
برای تهیه محلول سرب ابتدا دو گرم از استات سرب با ترازوی با دقت ۰/۰۰۱ اندازه‌گیری و در یک ظرف مدرج قرار داده شد و سپس حجم محلول با آب مقطر به تدریج تا ۱۰۰ سی‌سی رقیق شد. با توجه به نتایج برخی از پژوهش‌ها در مورد تأثیر دوز ۲۰ میلی‌گرم در ایجاد فشار اکسایشی، ۲۰ میلی‌گرم محلول استات سرب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر صفافی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته به گروه‌های تمرین و سرب‌ها به جز گروه پایه و شام تزریق شد. برای تهیه عصاره زردچوبه ابتدا یک گرم پودر زردچوبه (شرکت Sigma، کشور آمریکا) توزین، بعد یک سی‌سی الکل خالص به آن افزوده و سپس با حلال زردچوبه (اتیل اولتات) تا حجم ۱۰۰ سی‌سی رقیق شد [۲۲]. عصاره زردچوبه نیز به صورت زیر صفافی و به صورت محلول با اتیل اولتات به میزان ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ۳ روز در هفته و به مدت ۸ هفته به گروه‌های مکمل (گروه عصاره زردچوبه) و ترکیبی تزریق شد.

همچنین با توجه به آثار احتمالی تزریق زیر صفافی سرب بر شاخص‌های اکسایشی و در نتیجه تأثیر احتمالی بر نتایج پژوهش، از گروه دیگری موسوم به شام (کنترل اولتات) نیز به عنوان گروه کنترل استفاده شد. از این رو همزمان با تزریق سرب به گروه‌های تمرینی و سرب، به گروه شام نیز ۳۰ میلی‌گرم حلال عصاره زردچوبه (اتیل اولتات) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن

روش تجزیه و تحلیل یافته‌ها

برای نشان دادن توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov Test) استفاده شد. سپس از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) به منظور بررسی تفاوت هریک از شاخص‌ها بین گروه‌های مختلف و از آزمون تعقیبی توکی (Tukey's Test) برای تعیین محل تفاوت استفاده شد. سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

(Enzyme Linked Immunosorbent Assay: ELISA) و توسط کیت‌های تخصصی شرکت کایمن (Cayman) ساخت کشور آمریکا [به ترتیب ضریب تغییرات درونی (Intraassay CV%: ۴/۵، حساسیت (Sensitivity): ۰/۰۹ میلی‌گرم در میلی‌لیتر؛ ضریب تغییرات درونی: ۴/۶، حساسیت: ۰/۰۵ نانومول در میلی‌لیتر] اندازه‌گیری شد. همچنین برای سنجش مقادیر سرب از روش اسپکتوفتومتری جذب اتمی با کوره گرافیت (توسط دستگاه Perkin Elemer مدل ۳۰۳۰) استفاده شد [۲۴].



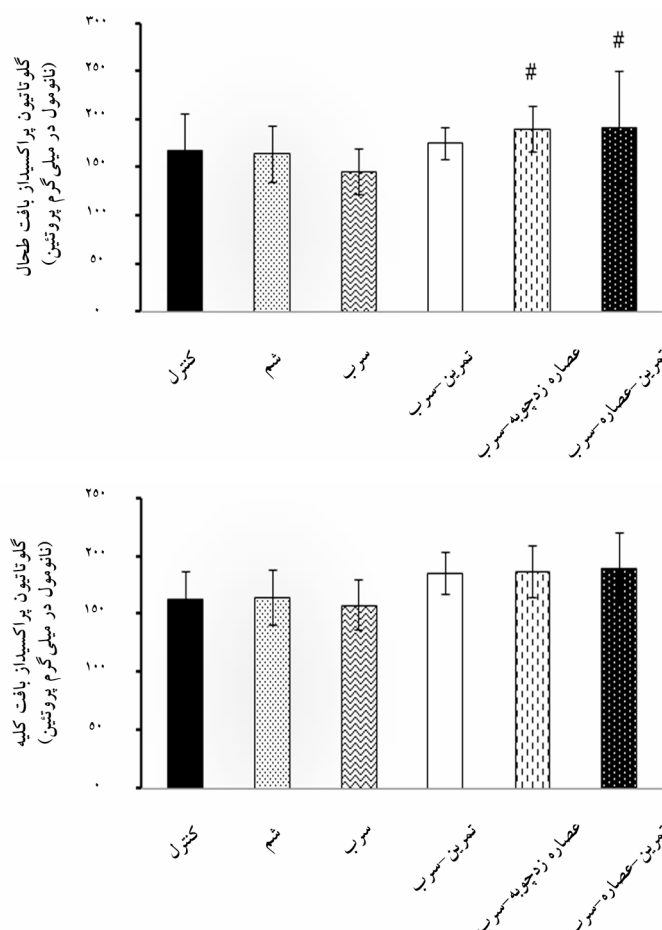
شکل ۱ اثر تمرین و عصاره زردچوبه بر پروتئین کربونیل بافت کلیه و طحال در موش‌های صحرایی در معرض سرب؛ †: معنی‌داری نسبت به گروه شم، # معنی‌داری نسبت به گروه سرب

اثر تعاملی ماده مؤثره زردچوبه و ورزش بر پراکسیداسیون لیپیدی

که سرب دریافت کردند نسبت به گروه‌های شم، تمرین-سرب، کورکومین-سرب و ترکیبی افزایش معنی‌دار به میزان $56/43$ ، $113/67$ ، $91/78$ و $162/16$ درصد و آزمودنی‌های گروه‌های تمرین-سرب، کورکومین-سرب و ترکیبی نسبت به گروه شم کاهشی به میزان $22/58$ ، $13/74$ و $36/90$ درصد را نشان داد ($P=0/000$ ، $F=7/970$). با توجه به نتایج آزمون توکی تفاوت معنی‌داری بین سطوح پروتئین کربونیل گروه سرب در مقایسه با گروه‌های کنترل ($P=0/041$) و شم ($P=0/019$) و همچنین بین گروه‌های درمان [شامل گروه‌های تمرین ($P=0/001$)، عصاره زردچوبه ($P=0/002$) و ترکیبی ($P=0/000$)] مشاهده شد. در سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌دار نبود (شکل ۱).

نتایج

مقادیر پروتئین کربونیل به عنوان شاخص استرس اکسایشی بافت کلیه گروهی که سرب دریافت کردند نسبت به گروه‌های شم، تمرین-سرب، عصاره-سرب و ترکیبی افزایش به میزان $12/10$ ، $30/44$ ، $22/96$ و $52/21$ درصد و آزمودنی‌های گروه‌های تمرین-سرب، عصاره-سرب و ترکیبی نسبت به گروه شم کاهشی به میزان $14/06$ ، $8/83$ و $26/35$ درصد را نشان داد ($P=0/002$ ، $F=4/787$). آزمون تعقیبی توکی تفاوت معنی‌دار موجود را بین گروه سرب با گروه‌های تمرین-سرب و ترکیبی ($P=0/048$ ، $P=0/001$) و گروه ترکیبی نسبت به گروه شم نشان داد ($P=0/036$) همچنین پروتئین کربونیل بافت طحال گروهی



شکل ۲ اثر تمرین و عصاره زردچوبه بر GPX بافت کلیه و طحال در موش‌های صحرایی در معرض سرب؛ # معنی‌داری نسبت به گروه سرب

بر اساس نتایج حاصل از پژوهش حاضر سطح GPX گروه سرب نسبت به گروه‌های شم، تمرین-سرب، عصاره-سرب و ترکیبی کاهشی به میزان ۳/۸۸، ۱۴/۶۶، ۱۵/۴۴ و ۱۶/۴۰ درصد و GPX آزمودنی‌های گروه‌های تمرین-سرب، عصاره-سرب و ترکیبی نسبت به گروه شم افزایشی به میزان ۱۲/۶۲، ۱۳/۶۸ و ۱۴/۹۸ درصد را نشان داد ($P=0/051$, $F=2/466$). همچنین سطح GPX بافت طحال گروه سرب نسبت به گروه‌های شم، تمرین-سرب، کورکومین-سرب و ترکیبی کاهشی به میزان ۱۱/۲۸، ۱۶/۸۱ و ۲۳/۳۶ درصد و GPX آزمودنی‌های گروه‌های تمرین-سرب، کورکومین-سرب و ترکیبی نسبت به گروه شم افزایشی به میزان ۶/۶۴، ۱۵/۷۶ و ۱۶/۶۷ درصد را نشان داد ($F=2/11$, $P=0/086$). در آزمون تعقیبی تفاوت معنی‌دار بین گروه سرب با گروه تمرین-سرب ($P=0/019$)، عصاره زردچوبه ($P=0/065$) و ترکیبی ($P=0/064$) نسبت به گروه سرب مشاهده شد (شکل ۲).

بحث

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر تزریق زیر صفاقی سرب باعث افزایش شاخص اکسایشی پروتئین کربونیل و کاهش شاخص ضد اکسایشی GPX بافت‌های کلیه و طحال می‌شود. با این وجود اجرای تمرین منظم ورزشی و مکمل عصاره زردچوبه باعث مهار فرایند پراکسیدانته ناشی از قرارگیری در معرض سرب و بهبود مدافع ضد اکسایشی شد. البته این آثار در گروه ترکیبی مشهودتر بود.

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که سرب یک ماده آلوده کننده محیطی است و در بافت‌هایی که دفاع ضد اکسایشی آن‌ها ضعیف است آثار زیان‌باری دارد [۲۶]. اغلب پژوهش‌ها آثارحاد و کوتاه مدت قرارگیری در معرض برخی آلاینده‌ها و مواد سمی را بر سطح خونی شاخص‌های متعدد به ویژه استرس اکسایشی در برخی بافت‌های بدن از جمله کلیه، طحال، کبد، مغز و بیضه را بررسی کرده‌اند [۲۷]، در حالی که آثار این فلز سمی و خطرناک به تدریج و در طولانی مدت

ظاهر می‌شود. شواهد رو به رشدی نشان می‌دهد که فلزات سنگینی مانند سرب از راه تولید گونه‌های اکسیژنی فعال می‌تواند موجب پراکسیداسیون چربی، آسیب به DNA و تخلیه دفاع ضد اکسایشی و اختلال در تعادل اکسایشی/ضد اکسایشی بافت‌های در معرض سرب شود [۲۸، ۲۹].

طحال یکی از اعضای سیستم لنفاوی است و نقش مهمی در سیستم ایمنی و دفاعی بدن با تولید لنفوسیت‌ها ایفا می‌کند. همچنین محل ذخیره گلبول‌های قرمز است و در موارد کمبود، آن‌ها را در خون آزاد می‌کند و به دلیل داشتن ماکروفاژ فراوان در تصفیه خون و پاک‌سازی سلول‌های غیرطبیعی و عوامل بیماری‌زا شرکت می‌کند. عوامل شیمیایی مختلف می‌تواند باعث تغییر عملکرد طحال شود [۳۰]. همچنین کلیه، جایگاه حذف و حفظ متابولیت‌های فعال و همچنین مسئول برداشتن گلوکاتایون از جریان خون است [۱۳]. همانند گزارش برخی محققان، در پژوهش حاضر نیز تزریق درون صفاقی ۲۰ میلی‌گرم استات سرب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته باعث افزایش معنی‌داری در مقادیر پروتئین کربونیل و کاهش GPX بافت‌های کلیه و طحال در گروه سرب نسبت به گروه‌های کنترل و شم شد [۲۷، ۳۱، ۳۲]. همچنین در گروه‌های درمان به دلیل اعمال متغیرهای تحقیق مانند (تمرین، عصاره زردچوبه و ترکیبی از این دو) در این ۸ هفته سطح پروتئین کربونیل نسبت به گروه سرب کاهش معنی‌دار و سطح گلوکاتایون پراکسیداز افزایش یافت. البته پروتئین کربونیل تنها در گروه ترکیبی نسبت به سایر گروه‌های درمان کاهش بیشتری داشت که در مقایسه با گروه مکمل (گروه عصاره زردچوبه) ($P=0/281$) و تمرین ($P=0/118$) معنی‌دار نبود، ولی نسبت به گروه‌های شم ($P=0/036$) و سرب ($P=0/001$) معنی‌دار بود.

بر پایه بررسی‌های تجربی در حیوانات، قرار گرفتن در معرض سرب به مدت طولانی موجب آثار ژنوتوکسیک (Genotoxic Effects) به‌خصوص در مغز استخوان، ریه و سلول‌های کبدی می‌شود [۳۳]. همچنین سرب همانند دیگر فلزات سمی ماندگار مثل جیوه، آرسنیک، کادمیوم به بافت

کاتالیزور در واکنش هابر- ویس (Haber-Weiss) رادیکال آزاد هیدروکسیل تولید می‌کند. رادیکال هیدروکسیل به محض تشکیل در بدن، به سرعت تقریباً با هر مولکول زیستی نزدیک خودش وارد واکنش می‌شود پس تولید رادیکال هیدروکسیل در مجاورت DNA می‌تواند سبب تغییر بازها یا پارگی رشته‌های آن شود و بدین ترتیب اکسیداسیون پروتئین‌ها افزایش می‌یابد [۳۸].

محققان زیادی آثار سودمند تمرینات ورزشی و یا مکمل‌های ضد اکسایشی را بر بافت‌های مختلف بدن گزارش دادند [۲۲، ۲۴، ۳۹]. هم راستا با نتایج سایر تحقیقات، پژوهش حاضر نشان داد که هر یک از دو روش تمرین ورزشی منظم و مکمل عصاره زردچوبه باعث ایجاد تغییرات مطلوب در برخی شاخص‌های پر اکسیدانته و آنتی اکسیدانته بافت‌های کلیه و طحال می‌شود؛ به طوری که ورزش و مکمل احتمالاً از طریق بهبود سیستم دفاع ضد اکسایشی و بی اثر کردن رادیکال‌های آزاد می‌توانند با سمیت ناشی از آلودگی مقابله کنند. همانند راداک (Radak) و همکاران، دانیل (Daniel) و همکاران و شوکلا (Shukla) و همکاران مبنی بر کاهش پروتئین کربونیل در گروه‌های تمرین و دریافت کننده عصاره زردچوبه نسبت به گروه سرب، دیدی روشن (Dabidi Roshan) و همکاران گزارش کردند که سطوح GPX و SOD بعد از ۸ هفته کاهش چشم‌گیر نشان می‌دهد ولی پروتئین کربونیل بافت‌های کبد و قلب در گروه سرب نسبت سایر گروه‌ها افزایش معنی‌داری دارد و مصرف عصاره زردچوبه و تمرینات ورزشی توانست مانع از کاهش آنزیم‌های ضد اکسایشی و افزایش آنزیم اکسایشی در دو بافت شود [۲۲، ۲۴، ۳۹، ۴۰]. عصاره زردچوبه یک آنتی اکسیدان قوی است که از طریق مهار تشکیل رادیکال‌های آزاد، در از بین بردن آن‌ها به طور مستقیم یا غیر مستقیم مانند یک پاک کننده (Scavenger) عمل می‌کند [۴۱، ۴۲]. همچنین اثر حفاظتی خود را توسط تعدیل آنزیم‌های بیوشیمیایی و حفظ تعادل آنتی اکسیدانته - اکسیدانته به اجرا می‌گذارد. احتمالاً عصاره زردچوبه از طریق افزایش دفع

سلولی آسیب می‌رساند و ژنتیک سلولی را هم تغییر می‌دهد [۳۴]. در مکانیسم عمل تمام فلزات سمی، آسیب‌های اکسایشی سهم عمده‌ای دارد به گونه‌ای که این فلزات سمی تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش داده و قابلیت استفاده از ذخایر ضد اکسایشی را در پاسخ به صدمات ایجاد شده کاهش می‌دهد. گونه‌های اکسیژن فعال با جلوگیری از تولید آنتی اکسیدان‌های سولفیدریل سبب التهاب در سلول‌های اندوتلیال (Endothelial Cells) عروق، شروع پراکسیداسیون لیپیدی غشای سلولی، آسیب اسیدهای نوکلئیک و مانع اصلاح DNA می‌شود [۳۵].

کولیکووسکا- کارپینسکا (Kulikowska-Karpinska) و همکاران گزارش کردند که سمیت سرب باعث کاهش فعالیت SOD و GPX و گلوکوتایون ردوکتاز (Glutathione Reductase) می‌شود [۳۵]. سوبه‌کوا (Sobekova) و همکاران نشان دادند که القای سرب میزان فعالیت GPX را در بافت کلیه موش‌های نر و ماده کاهش داد، در مقابل فعالیت GPX در قلب موش‌های ماده افزایش یافت [۲۶]. زاهدی و همکاران پس از بررسی اثر استات سرب بر تغییرات سلولی بافت کبد موش، گزارش کردند که سرب می‌تواند موجب به هم زدن نظم سلولی شود به طوری که اندازه هپاتوسیت‌ها و سینوزوئیدها نامشخص و نامنظم می‌شود و همچنین هسته سلول‌های کبدی کوچک و شبکه اندوپلاسمی خشن دژنره و هسته آن‌ها هتروکروماتینی‌تر می‌شود [۳۶].

آلاینده‌هایی مانند سرب و آرسنیت القا کننده قوی آنزیم هموکسیژناز (Hemoxygenase) در بافت‌های مختلف هستند که القای این آنزیم آهن ۳ ظرفیتی را نیز در اثر متلاشی کردن هم افزایش می‌دهد. رادیکال سوپراکسید آهن ۳ ظرفیتی را به آهن ۲ ظرفیتی تبدیل می‌کند که آن هم در واکنش فنتون (Fenton) تولید رادیکال هیدروکسیل می‌کند و منجر به افزایش اکسیداسیون پروتئین‌ها می‌شود. بنابراین گونه‌های اکسیژن فعال وابسته به آهن را می‌توان از مکانیسم‌های سمیت سرب و آرسنیک به حساب آورد [۳۷]. یون‌های آهن به عنوان

متابولیت‌های سمی و قابلیت سریع و مؤثر در پاک‌کنندگی رادیکال‌های لیپید پراکسید (Lipid Peroxyl) قبل از این که این رادیکال‌ها به غشای لیپیدی حمله کنند، صدمات اکسایشی را کاهش می‌دهد [۴۳].

همچنین شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد بیشتر گونه‌های فعال اکسیژن و مشتقات فعال ردوکس (Redox) آن‌ها به عنوان مولکول‌های آسیب‌رسان که می‌توانند مسیرهای پیام‌رسانی (Signaling Pathways) سلول را شروع یا میانجی‌گری کنند، اغلب از بافت‌ها و انواع دیگر سلول‌ها نشأت می‌گیرند. آنزیم سیکلواکسیژناز (Cyclooxygenase: COX) به دو شکل COX1، COX2 یکی از آنزیم‌های مسئول تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها (Prostaglandins) و ترومبوکسان‌ها (Thromboxane) است. آنزیم COX1 در بسیاری از بافت‌ها وجود دارد ولی آنزیم COX2 در بافت‌های مغز و نخاع وجود دارد. عوامل مختلفی می‌توانند موجب بیان این آنزیم در دیگر بافت‌ها شود. این آنزیم (COX1) نقش مهمی در فعال شدن فاکتور هسته‌ای کاپا B (Nuclear Factor kappa B: NF-κB)، پروتئین ۱- فعال کننده (Activator Protein-1: AP-1) و فاکتورهای رونویسی حساس به اکسیداسیون بازی می‌کند [۴۴، ۴۵]. عصاره زردچوبه می‌تواند با مهار مسیرهای NF-κB و AP-1 از رونویسی و بیان COX2 جلوگیری کند [۴۶].

تمرینات ورزشی موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در بسیاری از بافت‌ها نظیر عضلات، کبد، قلب، دیافراگم و گلبول‌های سفید خون می‌شود [۱۲، ۲۲، ۲۳، ۴۱]. همچنین گزارش شده است GPX نسبت به CAT و SOD بیشترین سازگاری را با تمرینات ورزشی دارد که این سازگاری بیشتر را به الگوی بیان ژن این آنزیم نسبت داده‌اند [۴۷]. مطالعه آکتورک (Akturk) و همکاران نشان دادند که مصرف

ویتامین C و E، فعالیت SOD و CAT بافت قلب موش‌های در معرض مسمومیت با سم دیازینون (Diazinon) را به‌طور معنی‌داری افزایش می‌دهد [۴۸]. الدمرداش (El-Demerdash) و همکاران در بررسی اثر آنتی اکسیدانتی عصاره زردچوبه بر آسیب اکسایشی ناشی از سمیت آرسنیت سدیم در موش‌های صحرایی نشان دادند که آرسنیت سدیم، مواد واکنشی تیوباریتوریک اسید (Thiobarbituric acid) را در پلاسما، کبد، کلیه، ریه، بیضه و مغز افزایش می‌دهد. در حالی که فعالیت SOD و CAT به طور معنی‌داری در پلاسما و بافت‌ها کاهش یافت. این محققان اظهار داشتند افزایش در فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان بیانگر تطابق سلول یا بافت با استرس ایجاد شده است [۴۳].

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد تزریق سرب باعث افزایش فعالیت برخی از شاخص‌های سیستم دفاع اکسایشی و کاهش فعالیت برخی از شاخص‌های سیستم دفاع ضد اکسایشی بافت‌های کلیه و طحال شد، ولی مصرف عصاره زردچوبه و فعالیت ورزشی منظم توانست آثار مفید خود را در کاهش مسمومیت ناشی از سرب اعمال کند. در ضمن اثر بر همکنش ورزش و عصاره، بیشتر از دو روش دیگر توانست این مسمومیت را کاهش دهد؛ اما با توجه به عدم تأیید دقیق یافته‌های قبلی، آثار آنتی اکسیدانی مطلوب فعالیت ورزشی و عصاره زردچوبه با ارزیابی سایر شاخص‌های اکسایشی و ضد اکسایشی بر بافت‌های بدن، باید با آینده‌نگری بیشتری بررسی شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد است. از کلیه عزیزانی که در تمام مراحل اجرای تحقیق همکاری داشتند تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

[1] Jaworowski Z. Stable and radioactive lead in environment and human body. Nuclear Energy

- Information Center Review Report, no. 29. Warsaw 1967; p: 17-30.
- [2] Patel AB, Williams SV, Frumkin H, Kondawar VK, Glick H, Ganju AK. Blood lead in children and its determinants in Nagpur, India. *Int J Occup Environ Health* 2001; 7(2): 119-26.
- [3] Patterson CC. Contaminated and natural lead environments of man. *Arch Environ Health* 1995; 11: 344-60.
- [4] Vaglenov A, Creus A, Laltchev S, Petkova V, Pavlova S, Marcos R. Occupational exposure to lead and induction of genetic damage. *Environ Health Perspect* 2001; 109(3): 295-8.
- [5] Martinez-Garcia F, Martínez-Ruiz F, Vicente I, Peñafiel R, Cremades A. Effect of environmental temperature on tissue lead accumulation in mice repeatedly treated with lead acetate. *Eur J Pharmacol* 1995; 293(3): 271-5.
- [6] Rostami S, Momeni Z, Behnam-Rassouli M, Ghayour N. Comparison of antioxidant effect of *Melissa officinalis* leaf and vitamin C in lead acetate induced learning deficits in rat. *Daneshvar* 2010; 17(86): 1-9. (Persian)
- [7] Roshan VD, Assali M, Moghaddam AH, Hosseinzadeh M, Myers J. Exercise training and antioxidants: effects on rat heart tissue exposed to lead acetate. *Int J Toxicol* 2011; 30(2): 190-6.
- [8] Dayhoff-Brannigan M, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, Guralnik JM, Semba RD. Oxidative protein damage is associated with elevated serum interleukin-6 levels among older moderately to severely disabled women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(2): 179-83.
- [9] Aldini G, Dalle-Donne I, Facino RM, Milzani A, Carini M. Intervention strategies to inhibit protein carbonylation by lipoxidation-derived reactive carbonyls. *Med Res Rev* 2007; 27(6): 817-68.
- [10] Taysi S, Oztasan N, Efe H, Polat MF, Gumustekin K, Siktari E, Canakci E, Akcay F, Dane S, Gul M. Endurance training attenuates the oxidative stress due to acute exhaustive exercise in rat liver. *Acta Physiol Hung* 2008; 95(4): 337-47.
- [11] Filaire E, Rouveix M, Massart A, Gladine C, Davicco MJ, Durand D. Lipid peroxidation and antioxidant status in rat: effect of food restriction and wheel running. *Eur J Appl Physiol* 2009; 107(2): 243-50.
- [12] Sun L, Shen W, Liu Z, Guan S, Liu J, Ding S. Endurance exercise causes mitochondrial and oxidative stress in rat liver: effects of a combination of mitochondrial targeting nutrients. *Life Sci* 2010; 86(1-2): 39-44.
- [13] Abasnejad M, Jafari M, Asgari A, Haji Hossaini R, Hajigholamali M, Salehi M, Salimian M. Acute toxicity effect of diazinon on antioxidant system and lipid peroxidation in kidney tissues of rats. *Daneshvar* 2009; 16(83): 1-9. (Persian)
- [14] Ng CF, Schafer FQ, Buettner GR, Rodgers VG. The rate of cellular hydrogen peroxide removal shows dependency on GSH: mathematical insight into in vivo H₂O₂ and GPx concentrations. *Free Radic Res* 2007; 41(11): 1201-11.
- [15] 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; 128(3): 267-75.
- [16] Ahmadiasl N, Najafipour H, Soufi FG, Jafari A. Effect of short- and long-term strength exercise on cardiac oxidative stress and performance in rat. *J Physiol Biochem* 2012; 68(1): 121-8.
- [17] Pepe H. The effects of gender and exercise on malondialdehyde, nitric oxide and total glutathione levels in rat liver. *Afr J Pharm Pharmacol* 2011; 5(4): 515-21.
- [18] Kolodziejczyk J, Olas B, Saluk-Juszczak J, Wachowicz B. Antioxidative properties of curcumin in the protection of blood platelets against oxidative stress in vitro. *Platelets* 2011; 22(4): 270-6.
- [19] Lo Presti R, Canino B, Montana M, Calandrino V, Caimi G. Protein carbonyl groups in trained subjects. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012; 51(2): 111-6.
- [20] da Cunha MJ, da Cunha AA, Ferreira AG, Machado FR, Schmitz F, Lima DD, Delwing D, Mussulini BH, Wofchuk S, Netto CA, Wyse AT. Physical exercise reverses glutamate uptake and oxidative stress effects of chronic homocysteine administration in the rat. *Int J Dev Neurosci* 2012; 30(2): 69-74.
- [21] Mahfouz MM, Zhou Q, Kummerow FA. Effect of curcumin on LDL oxidation in vitro, and lipid peroxidation and antioxidant enzymes in cholesterol-fed rabbits. *Int J Vitam Nutr Res* 2011; 81(6): 378-91.
- [22] Dabidi Roshan V, Ranjbar S, Hosseinzadeh M, Myers J. Left ventricular oxidant and anti-oxidant markers induced by lifestyle modification in rats exposed to lead acetate. *Eur J Sport Sci* 2011; ahead-of-p: 1-6.
- [23] Sugawara J, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Tanabe Y, Imai T, Maeda S. Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *Am J Hypertens* 2012; 25(6): 651-6.
- [24] 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; 98(2): 266-75.
- [25] Koch LG, Meredith TA, Fraker TD, Metting PJ, Britton SL. Heritability of treadmill running endurance in rats. *Am J Physiol* 1998; 275(5 Pt 2): R1455-60.
- [26] Sobeková A, Holovská K, Lenártová V, Legáth J, Javorský P. The alteration of glutathione peroxidase activity in rat organs after lead exposure. *Acta Physiol Hung* 2009; 96(1): 37-44.
- [27] Memar Moghaddam M, Dabidi Roshan V, Hedayati M. Effects of lead acetate, endurance training and curcumin supplementation on heat shock protein levels in liver tissue. *IJEM* 2011; 13(1): 74-81. (Persian)
- [28] Gurer H, Ercal N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radic Biol Med* 2000; 29(10): 927-45.
- [29] Aykin-Burns N, Laegeler A, Kellogg G, Ercal N. Oxidative effects of lead in young and adult Fisher 344 rats. *Arch Environ Contam Toxicol*

- 2003; 44(3): 417- 20.
- [30] Ahmadi S, Jafari M, Asgari A, Salehi M. Acute effect of diazinon on lipid peroxidation level and activities of antioxidant enzymes in rat spleen. *J Kermanshah Univ Med Sci* 2012; 16(1): 1-9. (Persian)
- [31] Siqueira IR, Fochesatto C, de Andrade A, Santos M, Hagen M, Bello-Klein A, Netto CA. Total antioxidant capacity is impaired in different structures from aged rat brain. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23(8): 663-71.
- [32] Migliore L, Coppedè F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat Res* 2009; 674(1-2): 73-84.
- [33] Sanders T, Liu Y, Buchner V, Tchounwou PB. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Rev Environ Health* 2010; 24(1): 15-45.
- [34] Patrick L. Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Altern Med Rev* 2006; 11(2): 114-27.
- [35] Kulikowska-Karpinska E, Moniuszko-Jakoniuk J. Lead and zinc influence on antioxidant enzyme activity and malondi-aldehyde concentrations. *Pol J Environ Stud* 2001; 10(3): 161-5.
- [36] Zahedi A, Khaki A, Bazi P, Khaki AA. The hepato toxic effects of lead acetate on hepatic tissues in new zealand ian rabbit. *Journal of Guilan University of Medical Science* 2007; 69:17-24. (Persian)
- [37] Stadtman ER. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med* 1990; 9(4): 315-25.
- [38] Samuel S, Kathirvel R, Jayavelu T, Chinnakkannu P. Protein oxidative damage in arsenic induced rat brain: influence of DL-alpha-lipoic acid. *Toxicol Lett* 2005; 155(1): 27-34.
- [39] Radak Z, Taylor AW, Ohno H, Goto S. Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc Immunol Rev* 2001; 7: 90-107.
- [40] Shukla PK, Khanna VK, Khan MY, Srimal RC. Protective effect of curcumin against lead neurotoxicity in rat. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22(12): 653-8.
- [41] Aydin AF, Küçükgergin C, Ozdemirler-Erata G, Koçak-Toker N, Uysal M. The effect of carnosine treatment on prooxidant-antioxidant balance in liver, heart and brain tissues of male aged rats. *Biogerontology* 2010; 11(1): 103-9.
- [42] Oguzturk H, Ciftci O, Aydin M, Timurkaan N, Beytur A, Yilmaz F. Ameliorative effects of curcumin against acute cadmium toxicity on male reproductive system in rats. *Andrologia* 2012; 44(4): 243-9.
- [43] El-Demerdash FM, Yousef MI, Radwan FM. Ameliorating effect of curcumin on sodium arsenite-induced oxidative damage and lipid peroxidation in different rat organs. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(1): 249-54.
- [44] Janssen-Heininger YM, Poynter ME, Baeuerle PA. Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor kappaB. *Free Radic Biol Med* 2000; 28(9): 1317-27.
- [45] Kabe Y, Ando K, Hirao S, Yoshida M, Handa H. Redox regulation of NF-kappaB activation: distinct redox regulation between the

- cytoplasm and the nucleus. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7(3-4): 395-403.
- [46] Karin M, Takahashi T, Kapahi P, Delhase M, Chen Y, Makris C, Rothwarf D, Baud V, Natoli G, Guido F, Li N. Oxidative stress and gene expression: the AP-1 and NF-kappaB connections. *Biofactors* 2001; 15(2-4): 87-9.
- [47] Nazam Ansari M, Bhandari U, Pillai KK. Protective role of curcumin in myocardial-oxidative damage induced by isoproterenol in rats. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26(12): 933-8.
- [48] Akturk O, Demirin H, Sutcu R, Yilmaz N, Koylu H, Altuntas I. The effects of diazinon on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat heart and ameliorating role of vitamin E and vitamin C. *Cell Biol Toxicol* 2006; 22(6): 455-61.