Original Article

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 Saberi[2], Ali Fakharian[2], Mohammad Javad Rasaee[3], Valiollah Dabidi Roshan[4]

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 Biothecnology, 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

مقاله اصیل

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

پروین فرزانگی[1*]، صادق صابری[2]، علی فخاریان[2]، محمدجواد رسایی[3]، ولی‌الله دبیدی‌روشن[4]

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، بابلسر، 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

دریافت مقاله: ۹۰/۰۳/۲۲ پذیرش مقاله: ۹۱/۰۶/۱۹

چکیده

هدف: یکی از بحران‌های امروزی آلودگی محیط زیست است. سرب یکی از مهم‌ترین آلوده کننده‌های 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 گلوتاتیون 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 ٦٠ سر موش نر صحرایی به صورت تصادفی به ٦ گروه ١) کنترل، ٢) شم (حلال عصاره زردچوبه)، ٣) سرب، ٤) تمرین+سرب، ٥) عصاره زردچوبه +سرب، ٦) تمرین+ عصاره زردچوبه +سرب دسته‌بندی شدند (هر گروه شامل ١٠ سر موش). برنامه تمرینی دویدن پیش‌رونده روی نوارگردان بدون شیب به مدت ٨ هفته، هر هفته ٥ جلسه با سرعت ١٥-٢٢ متر در دقیقه و به مدت ٢٥-٦٤ در دقیقه اجرا شد. عصاره زردچوبه ٣ روز در هفته و مجموعاً ٨ هفته به مقدار ٣٠ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد. مقادیر گلوتاتیون 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=٤/٧٨٧، P =٠/٠٠٢ و F=6/970، P=0/٠٠٠). گلوتاتیون 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=٢/٤٦٦، P=0/٠٥١ و F=٢/١١، P=٠/٠٨٦).

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، گلوتاتیون پراکسیداز، پروتئین کربونیل

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب شناسی 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 آلوده کننده‌های محیط زیست است که استفاده وسیع از آن در موادی نظیر رنگ‌ها، مداد، لوازم نقاشی و ظروف سفالی، صنایع باطری‌سازی 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 [٤] 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، ٦] 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 به‌هم خوردن این تعادل در اثر عوامل مختلف، فشار اکسایشی در بدن ایجاد می‌شود و 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 به‌کار گرفته است که کارآمدترین مسیر برای حذف رادیکال‌های سمی نامطلوب، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی است [۱۱]. سوپراکسید دیسموتاز (Super Oxide Dismotase: SOD)، کاتالاز (Catalase: CAT) و گلوتایتون 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 گلوتاتیون احیا کننده (GSH) و تبدیل آن به گلوتاتیون اکسید شده (GSSG) دارد؛ بنابراین این آنزیم نقش مهمی در مهار پراکسیداسیون لیپید و جلوگیری از آسیب به DNA و RNA ایفا می‌کند [۱۳، ١٤].

در دهه‌های اخیر محققین به دنبال راه‌کارهای 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 به‌ویژه 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 بافت های 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 می‌کند. به نظر می‌رسد پروتئین‌های خاصی به استرس اکسایشی ناشی از ورزش حساس‌تر باشد. کاهش مشتقات کربونیل فعال نشانگر نوسازی سریع‌تر آن است؛ زیرا پروتئین‌هایی که بر اثر اکسیداسیون دچار تغییر می‌شود به تجزیه پروتئولیک حساس‌تر است. بنابراین ممکن است آسیب ناشی از فعالیت در پروتئین با نوسازی سریع‌تری که میزان مشتقات کربونیل فعال را کاهش می‌دهد، همراه باشد. با این وجود ورزش منظم، با کاهش نیمه عمر پروتئین‌ها، سرعت نوسازی پروتئین را افزایش می‌دهد. بنابراین به نظر می‌رسد ورزش منظم با کاهش مقدار پایه پراکسیداسیون چربی و کاهش انباشت زیاد پروتئین‌های تغییریافته، موجب افزایش طول عمر شود [۱۸، ۱۹]. به‌طوری که داکونا (da Cunha) و همکاران گزارش کرده‌اند که تمرین بدنی می‌تواند با افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی آنزیم‌های SOD، CAT و GPX در قشر مغز موش صحرایی، نقش محافظتی در برابر عدم تعادل اکسیداتیو و آسیب‌های 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 بیماری‌ها داشته است. تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که استفاده از مواد ضد اکسایشی می‌تواند از ایجاد صدمات ناشی از مسمومیت استات سرب جلوگیری کند و آن‌ها 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، ضداکسایشی و همچنین پیش‌گیری 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 آنتی‌اکسیدانی می‌تواند برای بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی بافت‌های مختلف بدن از جمله مغز و قلب مفید باشد [۲۳، ۲٤]. با توجه به آثار متفاوت سرب و عصاره زردچوبه بر سیستم اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی بافت‌های مختلف بدن، مطالعات تکمیلی برای درک مکانیسم عمل این ترکیبات ضروری به نظر می‌رسد؛ 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 موش‌های در معرض سرب بپردازد.

مواد و روش‌ها

با توجه به این که آزمودنی‌های گروه‌های مختلف این تحقیق را موش‌های صحرایی تشکیل دادند که در یک محیط کنترل شده تحت تأثیر متغیرهای مستقل (تمرینات استقامتی ۸ هفته‌ای، عصاره زردچوبه) قرار گرفتند، بنابراین روش انجام تحقیق از نوع تجربی است.

محیط پژوهش و غذا

در پژوهش حاضر پس از هماهنگی‌های اولیه ٦۰ سر موش صحرایی نر بالغ ۳ ماهه نژاد ویستار (Wistar) از مرکز انستیتو پاستور تهیه شد. پس از انتقال آزمودنی‌ها به محیط آزمایشگاه، به صورت گروه‌های ٤ سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲٤ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ٤٥ تا ٥٥ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. طی دوره پژوهش حیوانات از غذای ساخت شرکت به‌پرور به صورت پلیت و به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن و با توجه به وزن کشی هفتگی مصرف کردند. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس قرارداده شد.

نحوه جمع‌آوری 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 همین‌طور تغییر احتمالی شرایط

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 شم (Sham) (کنترل اولئات)]، 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 صفاقی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته به گروه‌های تمرین و سرب‌ها به جز گروه پایه و شم 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 اولئات) تا حجم ۱۰۰ سی‌سی رقیق شد [۲۲]. عصاره زردچوبه نیز به صورت زیر صفاقی و به صورت محلول با اتیل اولئات 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 صفاقی سرب بر شاخص‌های اکسایشی و در نتیجه تأثیر احتمالی بر نتایج پژوهش، از گروه دیگری موسوم به شم (کنترل اولئات) نیز به عنوان گروه کنترل استفاده شد. از این رو همزمان با تزریق سرب به گروه‌های تمرینی و سرب، به گروه شم نیز ۳۰ میلی‌گرم حلال عصاره زردچوبه (اتیل اولئات) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر صفاقی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته تزریق شد [۲٤].

پروتکل تمرینی

ابتدا آزمودنی‌ها به مدت چند روز با نحوهٔ 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. برنامهٔ تمرینی اصلی برای گروه‌های تمرینی و ترکیبی عبارت بود از: دویدن روی نوار گردان بدون شیب ویژهٔ جوندگان که در آن تمرین با رعایت اصل اضافه بار به صورت پیش‌رونده بین ۲۵-٦٤ 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].

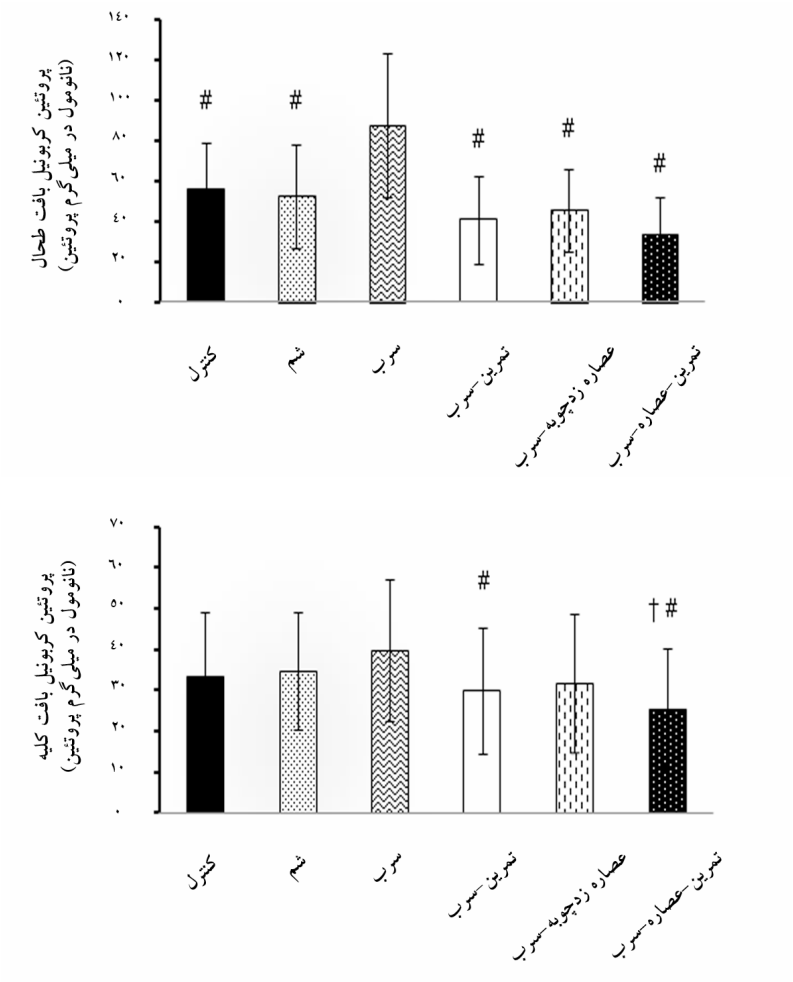
بافت‌برداری و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی

پس از اعمال متغیرهای مستقل (تمرین استقامتی ۸ هفته‌ای، عصاره زردچوبه) تمام گروه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۲٤ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی برای گروه تمرینی و ۲٤ 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 به‌دست آمده، به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و عصاره به‌دست آمده برای سنجش شاخص‌های مورد نظر مورد استفاده قرار گرفت. مقادیر GPX و پروتئین کربونیل بافت کلیه و طحال با روش الایزا

(Enzyme Linked Immunosorbent Assay: ELISA) و توسط کیت‌های تخصصی شرکت کایمن (Cayman) ساخت کشور آمریکا [به ترتیب ضریب تغییرات درونی (Intraassay CV%): ٤/٥، حساسیت (Sensivity): ٠/٠٩ میلی‌گرم در میلی‌لیتر؛ ضریب تغییرات درونی: ٤/٦، حساسیت: ٠/٠٥ نانومول در میلی‌لیتر] اندازه‌گیری شد. همچنین برای سنجش مقادیر سرب از روش اسپکتوفتومتری جذب اتمی با کوره گرافیت (توسط دستگاه Perkin Elemer مدل ٣٠٣٠) استفاده شد [٢٤].

روش تجزیه و تحلیل یافته‌ها

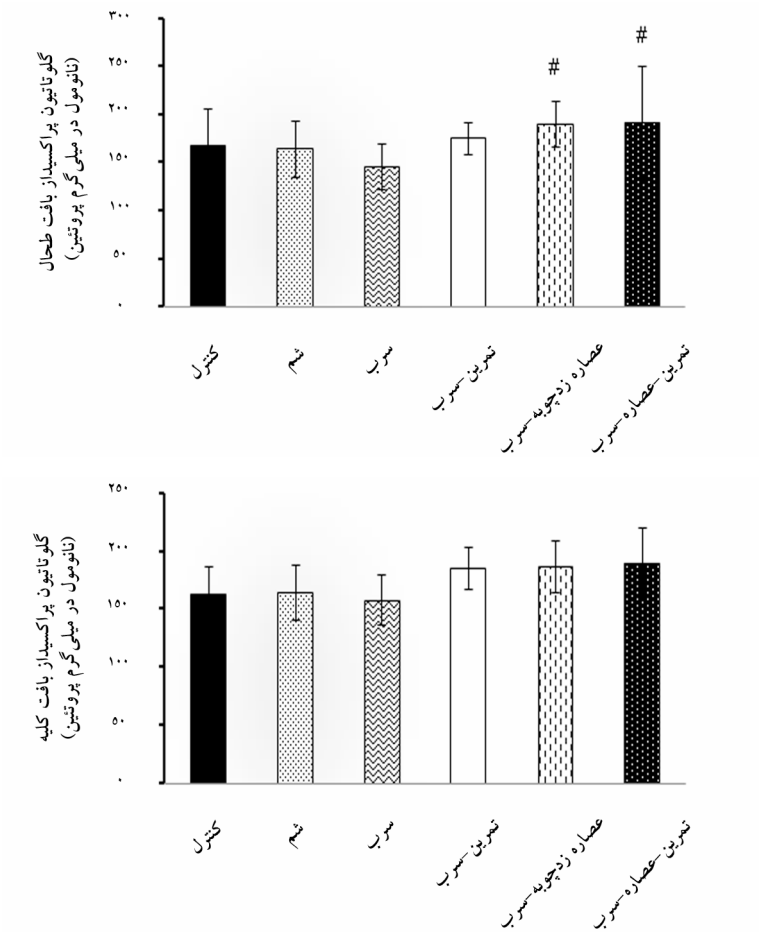
برای نشان دادن توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون کولموگروف- اسمیرنف (Kolmogorov–Smirnov Test) استفاده شد. سپس از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) به منظور بررسی تفاوت هریک از شاخص‌ها بین گروه‌های مختلف و از آزمون تعقیبی توکی (Tukey's Test) برای تعیین محل تفاوت استفاده شد. سطح معنی‌داری P≤٠/٠٥ در نظر گرفته شد.



شکل ١ 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

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 ۱۲/۱۰، ۳۰/٤٤، ۲۲/۹٦ و ۵۲/۲۱ درصد و آزمودنی‌های گروه‌های تمرین- سرب، عصاره- سرب و ترکیبی نسبت به گروه شم کاهشی به میزان ۱٤/۰٦، ۸/۸۳ و ۲٦/۳۵ درصد را نشان داد (F=٤/۷۸۷، P=۰/۰۰۲). آزمون تعقیبی توکی تفاوت معنی‌دار موجود را بین گروه سرب با گروه‌های تمرین- سرب و ترکیبی (P=۰/۰۰۱، P=۰/۰٤۸) و گروه ترکیبی نسبت به گروه شم نشان داد (P=۰/۰۳٦) همچنین پروتئین کربونیل بافت طحال گروهی که سرب دریافت کردند نسبت به گروه‌های شم، تمرین- سرب، کورکومین- سرب و ترکیبی افزایش معنی‌دار به میزان ۵٦/٤۳، ۱۱۳/٦۷، ۹۱/۷۸ و ۱٦۲/۱٦ درصد و آزمودنی‌های گروه‌های تمرین- سرب، کورکومین- سرب و ترکیبی نسبت به گروه شم کاهشی به میزان ۲۲/۵۸، ۱۳/۷٤ و ۳٦/۹۰ درصد را نشان داد (F=٦/۹۷۰، P=0/۰۰۰). با توجه به نتایج آزمون توکی تفاوت معنی‌داری بین سطوح پروتئین کربونیل گروه سرب در مقایسه با گروه‌های کنترل (P=۰/۰٤۱) و شم (P=۰/۰۱۹) و همچنین بین گروه‌های درمان [شامل گروه‌های تمرین (P=۰/۰۰۱)، عصاره زردچوبه (P=۰/۰۰۲) و ترکیبی (P=۰/۰۰۰)] مشاهده شد. در سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌دار نبود (شکل ۱).



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، ۱۴/٦٦، ۱۵/٤٤ و ۱٦/٤۰ درصد و GPX آزمودنی‌های گروه‌های تمرین- سرب، عصاره- سرب و ترکیبی نسبت به گروه شم افزایشی بـه میـزان ۱۲/٦۲، ۱۳/٦۸ و ۱٤/۹۸ درصد را نشان داد (F=۲/٤٦٦، P=۰/۰۵۱). همچنـین سطح GPX بافت طحال گروه سرب نسبت به گروه‌های شـم، تمرین- سرب، کورکومین- سرب و ترکیبی کاهـشی بـه میـزان ۱۱/۲۸، ۱٦/۸۱، ۲۳/۳٦ و ۲۳/۹٦ درصد و GPX آزمودنی‌هـای گروه‌های تمرین- سرب، کورکومین- سرب و ترکیبی نسبت به گروه شم افزایشی بـه میـزان ٦/٦٤، ۱۵/۷٦ و ۱٦/٦۷ درصـد را نـشان داد (P=۰/۰۸٦، F=۲/۱۱). در آزمـون تعقیبـی تفـاوت معنی‌دار بین گروه سرب با گروه تمـرین- سـرب (P=۰/۰۱۹)، عصاره زردچوبه (P=۰/۰٦۵) و ترکیبی (P=۰/۰٦٤) نـسبت بـه گروه سرب مشاهده شد (شکل ۲).

بحث

براساس یافته‌های پژوهش حاضر تزریق زیر صفاقی سرب باعث افزایش شاخص اکسایـشی پـروتئین کربونیـل و کـاهش شاخص ضد اکسایشی GPX بافت‌های کلیه و طحال می‌شـود. با این وجود اجـرای تمـرین مـنظم ورزشـی و مکمـل عـصاره زردچوبه باعث مهار فرایند پراکسیدانتی ناشی از قرارگیـری در معرض سرب و بهبود مدافع ضد اکسایشی شد. البته ایـن آثـار در گروه ترکیبی مشهودتر بود.

مطالعات اپیدمولوژیک نشان می‌دهد کـه سـرب یـک مـاده آلـوده کننـده محیطـی اسـت و در بافـت‌هـایی کـه دفـاع ضـد اکسایشی آن‌ها ضعیف است آثار زیـان‌بـاری دارد [۲٦]. اغلـب پژوهش‌ها آثارحاد و کوتاه مدت قرارگیـری در معـرض برخـی آلاینده‌ها و مواد سمی را بر سطح خونی شاخص‌های متعدد بـه ویژه استرس اکسایشی در برخی بافت‌های بدن از جملـه کلیـه، طحال، کبد، مغز و بیضه را بررسی کرده‌اند [۲۷]، در حـالی کـه آثار این فلز سمی و خطرناک بـه تـدریج و در طـولانی مـدت ظاهر می‌شود. شواهد رو به رشدی نشان مـی‌دهـد کـه فلـزات سنگینی ماننـد سـرب از راه تولیـد گونـه‌هـای اکـسیژنی فعـال می‌تواند موجب پراکسیداسیون چربی، آسیب به DNA و تخلیهٔ 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 نقـش مهمـی در سیستم ایمنی و دفاعی بدن با تولید لنفوسیت‌ها ایفا می‌کنـد. همچنین محل ذخیره گلبول‌های قرمز است و در موارد کمبـود، آن‌ها را در خون آزاد می‌کند و به دلیل داشتن ماکروفـاژ فـراوان در تصفیه خون و پاک‌سازی سـلول‌هـای غیرطبیعـی و عوامـل بیماری‌زا شرکت می‌کند. عوامـل شـیمیایی مختلـف مـی‌توانـد باعث تغییر عملکرد طحال شود [۳۰]. همچنـین کلیـه، جایگـاه حذف و حفظ متابولیت‌های فعـال و همچنـین مـسئول برداشـتن گلوتاتیون از جریان خـون اسـت [۱۳]. هماننـد گـزارش برخـی محققان، در پژوهش حاضر نیز تزریق درون صفاقی ۲۰ میلی‌گـرم استات سرب به ازای هر کیلوگرم وزن بـدن بـه مـدت ۸ هفتـه باعث افزایش معنی‌داری در مقادیر پروتئین کربونیـل و کـاهش GPX بافـت‌هـای کلیـه و طحـال در گـروه سـرب نـسبت بـه گروه‌های کنترل و شم شد [۲۷، ۳۱، ۳۲]. همچنین در گروه‌های درمان به دلیل اعمال متغیرهـای تحقیـق ماننـد (تمـرین، عـصاره زردچوبه و ترکیبـی از ایـن دو) در ایـن ۸ هفتـه سـطح پـروتئین کربونیل نسبت به گروه سرب کاهش معنی‌دار و سطح گلوتـاتیون پراکسیداز افزایش یافت. البتـه پـروتئین کربونیـل تنهـا در گـروه ترکیبی نسبت به سایر گروه‌های درمان کاهش بیشتری داشت کـه در مقایسه با گروه مکمل (گروه عصاره زردچوبه) (P=۰/۲۸۱) و تمرین (P=۰/۱۱۸) معنی‌دار نبود، ولی نسبت به گـروه‌هـای شـم (P=۰/۰۳٦) و سرب (P=۰/۰۰۱) معنی‌دار بود.

بر پایه بررسی‌های تجربـی در حیوانـات، قـرار گـرفتن در معرض سـرب بـه مـدت طـولانی موجـب آثـار ژنوتوکـسیک (Genotoxic Effects) به‌خصوص در مغـز اسـتخوان، ریـه و سلول‌های کبدی می‌شود [۳۳]. همچنین سـرب هماننـد دیگـر فلزات سمی ماندگار مثل جیـوه، آرسـنیک، کـادمیوم بـه بافـت

سلولی آسیب می‌رساند و ژنتیک سلولی را هم تغییر می‌دهد [۳٤]. 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 گلوتاتیون 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 [۲٦]. زاهدی و همکاران پس از بررسی اثر استات سرب بر تغییرات سلولی بافت کبد موش، گزارش کردند که سرب می‌تواند موجب به‌هم 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 [۳٦].

آلاینده‌هایی مانند سرب و آرسنیت القا کننده قوی آنزیم هموکسیژناز (Hemoxygenase) در بافت‌های مختلف هستند که القای این آنزیم آهن 3 ظرفیتی را نیز در اثر متلاشی کردن هِم افزایش می‌دهد. رادیکال سوپراکسید آهن 3 ظرفیتی را به آهن 2 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 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، ۲٤، 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 اکسیدانتی و آنتی اکسیدانتی 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، دبیدی 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، ۲٤، ۳۹، ٤۰]. 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 [٤۱، ٤۲]. همچنین اثر حفاظتی خود را توسط تعدیل آنزیم‌های بیوشیمیایی و حفظ تعادل آنتی اکسیدانتی- اکسیدانتی به اجرا می‌گذارد. احتمالاً عصاره زردچوبه از طریق افزایش دفع

متابولیت‌های سمی و قابلیت سریع و مؤثر در پاک کنندگی رادیکال‌های لیپید پراکسیل (Lipid Peroxyl) قبل از این که این رادیکال‌ها به غشای لیپیدی حمله کند، صدمات اکسایشی را کاهش می‌دهد [٤٣].

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 -١ فعال کننده (Activator Protein-1: AP-1) و فاکتورهای رونویسی حساس به اکسیداسیون بازی می‌کند [٤٤، ٤٥]. عصاره زردچوبه می‌تواند با مهار مسیرهای NF-κB و AP-1 از رونویسی و بیان COX2 جلوگیری کند [٤٦].

تمرینات ورزشی موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در بسیاری از بافت‌ها نظیر عضلات، کبد، قلب، دیافراگم و گلبول‌های سفید خون می‌شود [١٢، ٢٢، ٢٣، ٤١]. 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 [٤٧]. 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 [٤٨]. 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 تیوباربیتوریک 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 [٤٣].

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 proteindamage is associated with elevated seruminterleukin-6 levels among older moderately to severely disabledwomen 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, Siktar E, Canakci E, Akcay F, Dane S, Gul M. Endurance trainingattenuates 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 exercisecauses 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 aerobicexercise training on antioxidant

enzymeactivities and mRNAlevels 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 cardiacoxidative 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 carbonylgroups in trainedsubjects. 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 exercisereverses glutamateuptake and oxidativestress effects of chronic homocysteineadministration 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 antioxidantenzymes in cholesterolfed 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-inducedlipid peroxidation in rat brain homogenates and againstlead-induced tissuedamage 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, Javorskỳ 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, Dabidy 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 antioxidantcapacity 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 toxicitypart 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: biochemicalmechanism and biological consequences. Free Radic Biol Med 1990; 9(4): 315-25.

[38] Samuel S, Kathirvel R, Jayavelu T, Chinnakkannu P. Protein oxidativedamage in arsenicinduced 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 oxidativestress: from muscle to brain. Exerc Immunol Rev 2001; 7: 90-107.

[40] Shukla PK, Khanna VK, Khan MY, Srimal RC. Protective effect of curcumin againstlead 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-inducedoxidative 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 advancestowards 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.