JME
https://jme.guilan.ac.ir/
https://doi.org/10.22124/jme.2020.17339.200

دوفصلنامه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی
سال یازدهم، جلد یازدهم، شماره ۱

تاثیر تمرین HIIT و مصرف مکمل کورکومین بر مقدار پروتئین CK18 پلاسما و GSH بافت کبد موشهای صحرائی نر تحت مواجهه با آرسنیک

نوشین صالحی اقدم[۱]، رقیه پوزش جدیدی[۲*]، کریم آزالی علمداری[۳]، جبار بشیری[۴]، میرعلی‌رضا نورآذر[۵]

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۴/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۶/۳۰ تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۹/۱

چکیده

هدف: شامل بررسی تاثیر توام هشت هفته تمرین HIIT و مکمل کورکومین بر مقدار مرگ سلولی و GSH سلولهای کبدی در موشهای نر تحت مواجهه با آرسنیک آب آشامیدنی بود.

روش کار: ۴۸ موش صحرائی نر ۱۶ هفته ای با وزن ۲۴/۷۷ ± ۳۴۰/۳۱ گرم به شش گروه شامل شامل آرسنیک-تمرین، آرسنیک-کورکومین، آرسنیک-توام(شامل آرسنیک-تمرین-کورکومین)، آرسنیک، کنترل اتانول و کنترل معمولی تقسیم شدند. آرسنیک به مدت شش هفته روزانه از طریق آب آشامیدنی با دوز ۵ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم و کورکومین روزانه ۱۵ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاواژ مصرف شدند. پروتکل HIIT به مدت شش هفته (، ۵ روز در هفته) شامل ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی(۴ دقیقه دویدن با شدت ۹۰-۸۵ درصد از v VO2max و ۲ دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۶۰ – ۵۰ درصد) انجام شد.

یافته‌ها: مواجهه با آرسنیک سبب کاهش معنی‌دار مقدار CK18 M65 (P=۰/۰۰۸) و کاهش غیرمعنی‌دار مقدار GSH کبد(P=۰/۰۸۲) شد. هم کورکومین(P=۰/۰۰۵) و هم اثر توام (P=۰/۰۰۱) تغییرات CK18 M65 کبد را معکوس کردند، اما فقط در گروه توام افزایش معنی‌دار GSH کبد (P=۰/۰۲۳) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: مواجهه با آرسنیک ،کبد را در معرض استرس اکسایشی و آپوپتوز قرار می دهد و هم تمرین و هم کورکومین اثار قابل ملاحظه ای در تعدیل این اثرات دارند. اما فقط اثر توام قادر به جبران ذخایر ضداکسایشی کبد در مواجهه با آرسنیک می باشد.

واژگان کلیدی: آرسنیک، HIIT، کورکومین، کبد، آپوپتوز

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، ۲. استادیار گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۳. دانشیار دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، ۴. دانشیار گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۵. استادیار، گروه دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

*نشانی الکترونیک نویسندهٔ مسئول: Poozesh@iaut.ac.ir

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

مقدمه

آلودگی آب آشامیدنی به آرسنیک یک مشکل عمده سلامتی است که در طولانی‌مدت، به بیماری مزمن کبدی می انجامد(۱). همچنین آرسنیک به عنوان بالقوه‌ترین عامل سمیت کبدی شناخته می‌شود(۲) و به افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، اکسایش پروتئین ها و DNA در کبد منجر می‌شود(۳). به علاوه، به دلیل اینکه کبد جایگاه اصلی متیلاسیون آرسنیک می‌باشد، بروز آپوپتوز کبدی نیز در اثر مواجهه مزمن با آرسنیک بسیار محتمل است(۴-۷) که از طریق استرس اکسایشی و در یک مکانیسم وابسته به گلوتاتیون(GSH) اتفاق می افتد(۱). لازم به ذکر است که GSH به عنوان متداول‌ترین ماده آنتی‌اکسیدانی بدن در برابر هجوم عوامل پراکسیداتیو می‌باشد(۸) که در کبد بیش از بقیه بافتها موجود است(۹) و سطوح درون سلولی آن با اثرات سیتوتوکسیک آرسنیک همبستگی منفی دارد. ممکن است که GSH از طریق چندین سازوکار در سمیت‌زدایی آرسنیک نقش داشته باشد که شامل تسهیل برداشت آن به سلولها(۱۰)، تعدیل اولین واکنش متیلاسیون (۱۱) و تحریک دفع دی متیل آرسنیک(۱۰) هستند. به علاوه GSH در دفع صفراوی آرسنیک(۱۲) نیز مشارکت می‌کند و بنابراین واکنش بین آرسنیک و GSH در کبد اهمیت ویژه‌ای دارد. بنابراین به نظر می‌رسد که هر گونه دستکاری که بتواند از طریق تغییر مقدار GSH سبب بهبود وضعیت ضداکسایشی کبدی شود، در برابر آپوپتوز کبدی ناشی از مواجهه با آرسنیک نیز اثرات قابل ملاحظه‌ای خواهد داشت.

از سوئی، امروزه قابلیت ترکیبات گیاهی دارای فعالیت آنتی اکسیدانی در خنثی سازی تولید ROS ناشی از آرسنیک به خوبی اثبات شده است(۱۳). کورکومین یک پلی فنول طبیعی مشتق از گیاه زردچوبه است (۱۴) که تحقیقات گذشته از نقش محافظتی آن بر جلوگیری از آسیب‌های ناشی از آرسنیک حمایت کرده‌اند(۱۵). در این راستا از نقش کورکومین و مشتقات آن در جلوگیری از آپوپتوز کبدی ناشی از آرسنیکوز کاملا کارآمد هستند (۱۶) و بنابراین می‌توانند به عنوان یک استراتژی موثر در زمینه کاهش عوارض مواجهه مزمن با ارسنیک در برابر مرگ سلولی آپوپتوتیک کبدی و عوارض مربوط به این نوع مرگ سلولی به ویژه در کبد به کار گرفته شوند.

از سوئی قابلیت تمرین بدنی در بهبود آسیب‌های کبد مساله‌ای کاملا بدیهی است(۱۷-۱۹) و به نظر می‌رسد که بین اثرات تمرین بدنی و اثرات احتمالی حاصل از کورکومین در این زمینه هم‌افزایی وجود داشته باشد. اما در کل در مورد مکانیسم‌های مولکولی منجر شونده به بهبودی‌های ناشی از تمرینات بدنی در بافت کبد آسیب دیده، هنوز باید شفاف سازی بیشتری انجام شود.

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

به علاوه، امروزه تمرینات تناوبی شدید (HIIT) به دلیل دارا بودن فواصل استراحت مناسب، توجه زیادی به خود جلب کرده‌اند و حجم کمتر و بهره‌وری زمانی بهتر تمرینات تناوبی سبب شده است که برای بیماران انتخاب بهتری نسبت به تمرینات تداومی سنتی باشند. ولی در کل اطلاعات بسیار اندکی در مورد اثرات تمرین HIIT بر تغییر شرایط استرس اکسایشی و آپوپتوز بافتی ناشی از آرسنیک موجود است (۲۰) که هنوز نیازمند بررسی‌های بیشتر می‌باشد.

همچنین با توجه به اینکه در شرایط مواجهه مزمن با آرسنیک آسیب‌های گسترده‌ای در سیستم‌های بدن رخ می‌دهد(۲۱)، بنابراین تصور می‌شود که شاید ظرفیت عملکردی و سیستم دفاع اکسایشی و ایمنی بدن نیز تحت تاثیر قرار گیرد(۲۲). بنابراین احتمالا فشار و استرس ناشی از انباشت اثرات مزمن جلسات تمرین در افراد در حال ورزش منظم ساکن در مناطق تحت مواجهه با آرسنیک (با هدف درمانی یا غیردرمانی) ظرفیت بدن برای کسب سازگاری از لحاظ ظرفیت ضداکسایشی را پایین آورد و حتی تمرین بدنی برای این افراد به عنوان یک عامل فشارآفرین اضافی تبدیل شود. اما آنچه که مهم است، تاکنون قابلیت تمرین ورزشی در مورد دستکاری آثار آرسنیک بر مرگ سلولی کبدی به طور مستقیم بررسی نشده است. در مورد بررسی تاثیر توام تمرین بدنی و مواجهه با آرسنیک در بافت کبد هم فقط یک تحقیق تاثیر تمرینات شنا در جلوگیری از آسیب اکسایشی کبد موشها را بررسی و تایید کرده است(۲۳). ولی به نظر می‌رسد که شاید بین اثرات احتمالی تمرینات بدنی و اثرات حاصل از مصرف کورکومین در جلوگیری از آثار سوء آرسنیک بر آپوپتوز کبدی تعامل وجود داشته باشد که نیازمند بررسی بیشتر در این زمینه است.

به هر حال باید توجه شود که مرگ سلولی فقط از طریق آپوپتوز رخ نمی‌دهد و اگر شدت استرس وارده به سلول خیلی زیاد شود، نکروز، پیروپتوز و خودخواری نیز محتمل هستند(۲۴). البته ارزیابی نوع غالب مرگ سلولی هپاتوسیت ها به دلیل وجود تعامل و همپوشانی در بین مسیرهای مختلف مرگ سلولی، پیچیدگی خاص خود را دارد. ولی در حین مرگ سلولی انواع معینی از مولکولهای درون سلولی مانند پروتئین ها، قطعات پروتئینی تازه ساخته شده از هپاتوسیت ها به فضای برون سلولی رهاسازی می شوند و در گردش خون تظاهر می یابند که می توانند به عنوان شاخصهای غیرتهاجمی در ارزیابی مرگ سلولهای کبدی استفاده شوند(۲۵).

در این راستا نشان داده شده است که پروتئین محلول سیتوکراتین ۱۸ (CK18) به عنوان اصلی‌ترین پروتئین فیلامنتی متوسط در کبد، در حین مرگ سلولی در هر دو شرایط in vivo و in vitro به فضای برون سلولی آزاد می شود. بنابراین تصور شده است که اندازه گیری مقدار CK18 محلول ابزار معتبری

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

برای اندازه گیری مرگ آپوپتوزی انواع مختلف سلولها می باشد. لازم به ذکر است که CK18 کامل می تواند توسط کاسپاز ۶ و کاسپاز ۳ و ۷ و به دو شکل تقریبا ۳۰ و ۴۵ کیلودالتونی شکسته شود(۲۶). شکل ۳۰ کیلودالتونی از طریق یک آنتی بادی ویژه به نام M30 قابل ردیابی است، اما یک آنتی بادی دیگر به نام M65 قادر به شناسایی هر دو شکل CK18 کامل و اشکال شکسته شده می باشد(۲۷). ولی تصور شده است که نسبت بین این دو می تواند به طور کاملا کارآمد بین مرگ سلولی نکروزی و آپوپتوزی تفکیک ایجاد کند(۲۵).

بدین ترتیب با مرور پیشینه تحقیقی موجود مشخص می شود که بررسی تاثیر تمرین بدنی و مکمل کورکومین بر چگونگی تغییرات مقدار GSH و نسخه های CK18 در اثر مواجهه مزمن با آرسنیک موضوعی کاملا جدید است و می تواند زمینه‌ساز انجام تحقیقات خیلی بیشتری در این آینده باشد. بنابراین هدف این تحقیق بررسی تاثیر یک تمرین HIIT و مکمل کورکومین بر محتوای نسخه‌های ۳۰ و ۴۵ کیلودالتونی پروتئین CK18 پلاسمایی و GSH بافت کبد موشهای صحرائی نر تحت مواجهه با آرسنیک بود. تصور می‌شود که چنین اطلاعاتی بتواند زمینه‌ساز تجویز تمرینات ورزشی در کنار مکمل‌های گیاهی و از جمله کورکومین برای افراد تحت مواجهه با آرسنیک با هدف کاهش عوارض کبدی ناشی از مواجهه با آرسنیک از لحاظ آپوپتوز سلولهای کبدی باشد.

روش پژوهش

طرح پژوهش: نوع پژوهش در مطالعه حاضر، از لحاظ هدف توسعه‌ای و روش پژوهش از نوع تجربی بوده و براساس میزان نظارت و درجه کنترل، از نوع پژوهش‌های آزمایشگاهی بود.

آزمودنی‌ها: پس از تصویب طرح همین پروتکل پژوهشی در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز با شناسه IR.IAU.TABRIZ.REC. 1398. 098 در تاریخ ۱۳۹۸/۱۰/۱۰، تعداد ۴۸ سر رت نر نژاد ویستار ۱۶ هفته‌ای با وزن ۳۰۰ تا ۳۷۰ گرم(۲۴/۷۷ ± ۳۴۰/۳۱ گرم) از مرکز انستیتو پاستور ایران خریداری شد. در مدت اجرای مداخله‌های تمرینی و جراحی، تعداد سه سر رت در هر قفس با دسترسی آزاد به آب و بسته‌های غذایی و طبق چرخه‌ی ۱۲ ساعت خواب و بیداری نگه‌داری شدند. درجه حرارت اتاق، در محدوده ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد حفظ شد و شرایط نگهداری و کار با حیوانات براساس توصیه‌های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH) انجام گرفت. موش‌های صحرائی ابتدا به شش گروه شامل آرسنیک-تمرین، آرسنیک-کورکومین، آرسنیک-توام (شامل آرسنیک-تمرین-کورکومین)، آرسنیک، کنترل اتانول و کنترل

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

معمولی (کنترل آب مقطر) تقسیم شدند. چهار گروه از کل رت‌ها شامل گروه‌های تمرین ورزشی تناوبی با شدت زیاد (HIIT)، مکمل کورکومین، توام (شامل تمرین و مکمل) و آرسنیک به مدت شش هفته از طریق آب آشامیدنی تحت مواجهه با آرسنیک تری اکسید با دوز (۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حل شده در ۴ میلی لیتر آب مقطر در روز) قرار گرفتند که هر روز دو بار (که در هر وهله نصف دوز مصرف شد) به صورت گاواژ خوراکی استفاده شد(۲۸). دو گروه از رتها هم شامل گروه‌های کنترل معمولی و کنترل اتانول بدون مواجهه با آرسنیک و کورکومین و تمرین قرار گرفتند. به دلیل اینکه کورکومین در اتانول حل گردید، بنابراین برای تعیین اثر اتانول، گروه اتانول کنترل نیز در نظر گرفته شد. کورکومین روزانه ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن(۲۹) به صورت حل شده در ۴ میلی لیتر آب مقطر) در طی دو وهله(که در هر وهله نصف دوز مصرف شد) به صورت گاواژ خوراکی مصرف شد. در همه جلسات آرسنیک یک ساعت پس از کورکومین مصرف شد.

ابتدا موشهای صحرائی به مدت یک هفته در طی پنج جلسه به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه با سرعت ۸-۱۰ متر در دقیقه بر روی نوارگردان به فعالیت پرداختند. لازم به ذکر است به منظور آشناسازی رت‌ها با پروتکل‌های اصلی، شیب نوارگردان به تدریج در هر جلسه افزایش پیدا کرد تا در جلسه چهارم و پنجم به شیب (۲۵ درجه) رسید. در ادامه با توجه به عدم دسترسی به دستگاه تجزیه و تحلیل‌گر گازهای تنفسی، از پروتکل غیر مستقیم فعالیت بر روی نوارگردان با شیب ۲۵ درجه جهت برآورد توان هوازی استفاده شد. بر این اساس، بعد از ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت پایین، آزمون دویدن شروع شد و سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه یک بار به میزان ۰/۰۳ m/s (۱/۸ m/min تا ۲) افزایش یافت تا جایی که موشهای صحرائی قادر به دویدن نباشند. سرعت رسیدن به VO2max (v VO2max) به عنوان سرعت حداکثر تعریف شد (۳۰).

پروتکل تمرین ورزشی با شدت بالا: موش‌ها قبل شروع فاز اصلی تمرین، به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه، گرم کردند و شیب نوارگردان در تمام طول دوره‌ی تمرینی ۲۵ درجه بود (۳۱). تمرینات به مدت شش هفته انجام شدند و تعداد جلسات تمرین پنج روز در هفته بود (۳۲) که هر جلسه شامل ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی نوارگردان با شیب ۲۵ درجه بود. در هفته اول، هر تناوب(۱۰ وهله) شامل ۴ دقیقه دویدن با سرعت نوارگردان حدود ۱۷ متر بر دقیقه (معادل شدت ۹۰-۸۵ درصد از v VO2max) و

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

۲ دقیقه ریکاوری فعال با سرعت نوارگردان در حدود ۸ متر بر دقیقه(معادل شدت ۶۰ – ۵۰ درصد v VO2max) بود (۳۳) که در هفته های بعدی، سرعت دویدن هر هفته به میزان ۰/۰۲ متر در ثانیه افزایش یافت.

پس از پایان مداخله، ابتدا از دم موشها به مقدار ۲ سی سی خون گیری شد و سپس رت‌ها تشریح شدند. برای تشریح ابتدا رت‌ها با کتامین(۱۵۰mg/kg) و زایلازین (۱۵mg/kg) بی‌هوش شدند و سپس به پشت روی تخته تشریح خوابانده و دست و پاها کشیده و به حالت صلیبی بسته شد و در نهایت پس‌از شکافتن و کنارزدن بافت‌های سطحی، کبد خارج شد.

تعیین مقدار مرگ سلولی همانند روش کرامر و همکاران(۳۴) به روش اندازه‌گیری مقادیر هر یک از شکل های M65 (۴۵ کیلودالتونی) و M30 (۳۰ کیلودالتونی) پروتئین CK18 (دو نوع شکسته شده از پروتئین سیتوکراتین ۱۸ محلول (CK18[1]) خون سیاهرگی به روش الایزا انجام شد.

هموژن کردن نمونه‌های بافت کبد در بافر لیز۲ در غلظت ۱۰۰ میلی گرم بافت در یک میلی‌لیتر بافر انجام شد. نمونه‌های هموژن بر روی یخ قرار داده شده و سپس به مدت ۴۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفوژ شد. بخش سطحی نمونه سانتریفیوژ شده جمع آوری شده و تا زمان تحلیل در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد. اندازه گیری مقدار GSH نمونه‌های هموژن کبد به روش طیف سنجی (۳۵) انجام شد.

روش آماری:

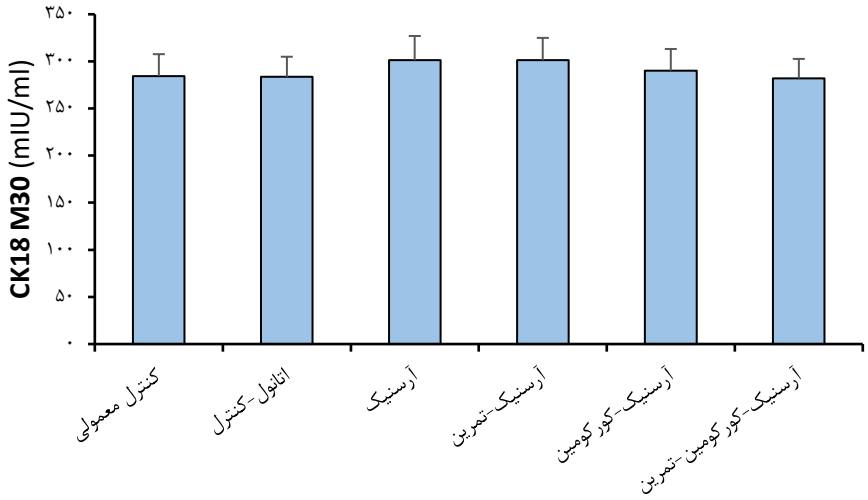
شکل توزیع داده‌ها به کمک آزمون شاپیرو ویلک ارزیابی شد و سپس در ادامه، برای مقایسه بین گروهی داده ها پس از پایان مداخله، از تحلیل واریانس تک راهه ا ستفاده شد که در صورت معنی‌دار شدن آن، در ادامه داده ها با استفاده از آزمون تعقیبی توکی و یا جیمز هاول (بسته به نتایج آزمون لون) مقایسه شدند.

یافته‌ها: کاهش معنی‌دار مقدار CK18 M65 (P=۰/۰۰۸) و کاهش غیرمعنی‌دار GSH کبد(P=۰/۰۸۲) شد(شکل‌های ۱ و ۲). هم کورکومین(P=۰/۰۰۵) و هم اثر توام (P=۰/۰۰۱) تغییرات CK18 M65 سرم را معکوس کردند، (اگرچه که تفاوت بین گروه آرسنیک تمرین با گروه آرسنیک معنی دار نبود، ولی عدم تفاوت این شاخص در گروه آرسنیک تمرین نسبت به گروه های کنترل، بیانگر بازگشت آن به مقادیر طبیعی بود). اما فقط در گروه توام افزایش معنی‌دار مقدار GSH کبد (P=۰/۰۲۳) مشاهده شد(شکل ۳).

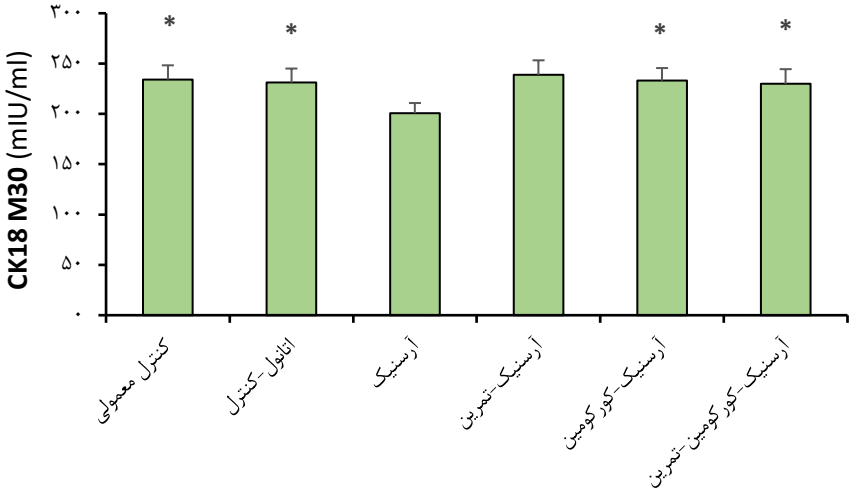
1. Soluble cytokeratin-18 (CK18)

2. lysis buffer

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan



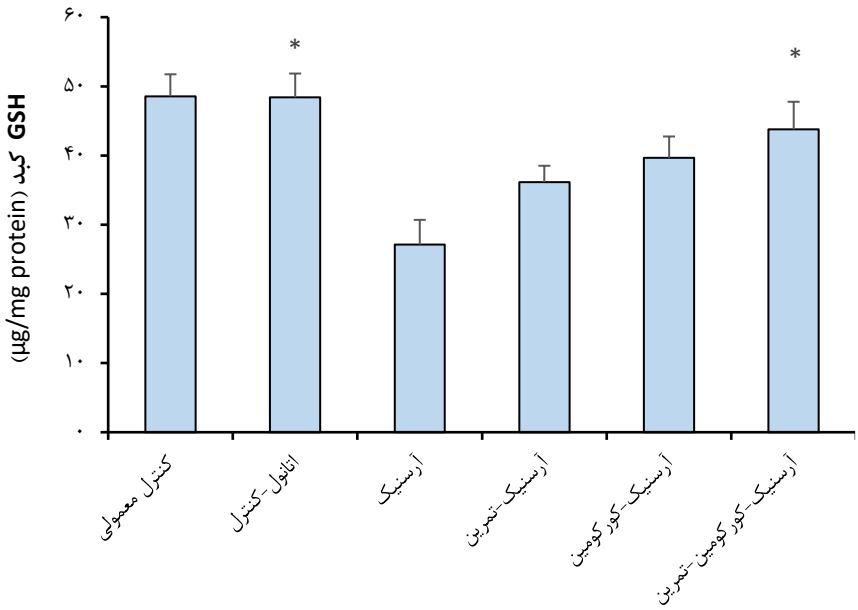
شکل ۱. مقدار CK18 M30 گروه‌ها



شکل ۱. مقدار CK18 M65 گروه‌ها

*: تفاوت معنی دار نسبت به گروه آرسنیک (P<۰/۰۵).

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan



شکل ۱. مقدار GSH گروه‌ها

*: تفاوت معنی دار نسبت به گروه آرسنیک (P<۰/۰۵).

بحث

در بخش اول یافته ها، مواجهه با آرسنیک سبب کاهش نسبتا مختصر مقدار GSH کبد شد و فقط انجام توام تمرین و مصرف مکمل کورکومین توانست سبب ایجاد افزایش محسوس مقدار GSH کبد شود. البته قبلا هم تاثیر مواجهه با آرسنیک بر تضعیف دفاع ضداکسایشی کبد (۳۶) و به ویژه سطوح گلوتاتیون(GSH) بافت کبدی موش‌های تحت مواجهه با آرسنیک تایید شده است(۳۷) که با یافته‌های ما همخوانی دارد. همچنین تاثیر کورکومین هم بر ظرفیت تام ضداکسایشی کبد(۳۸) تایید شده است و در مورد مکانیسم‌های آن اشاره شده که کورکومین با فعال‌سازی مسیر NRF2 سبب محافظت از سلول در برابر آسیب اکسایشی می‌شود(۳۹).

به علاوه، تاثیر تمرین بدنی هم بر افزایش GSH کل بدن (۴۰) و کبد(۹) بارها تایید شده است که به معنی افزایش قابلیت ضداکسایشی می‌باشد. البته GSH مهم‌ترین آنتی اکسیدان موجود در تمام سلولهای بدن است و بیشتر از هر جای بدن در کبد یافت

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

می‌شود(۴۱). ولی در این تحقیق همچنین مشاهده شد که در اثر انجام توام تمرین و مصرف کورکومین حین مواجهه با آرسنیک، سطوح GSH (۴۳/۷۷ میکروگرم بر میلی‌گرم) به طور کامل به مقادیر مشابه با گروه کنترل(۴۸/۵۷میکروگرم بر میلی‌گرم) بازگشت نمی‌کند.

اگرچه که مکانیسم این اثر جبرانی با آثار چندجانبه تمرین در بهبود وضعیت ضداکسایشی(۴۲) و همچنین محتوای ترکیبات ضداکسایشی قابل ملاحظه کورکومین(۴۳) تا حدی قابل توجیه است، ولی به هرحال، نشانگر آن است که آثار حاصل از مواجهه با آرسنیک بر کاهش آنتی اکسیدانهای سطحی سلولهای کبدی فقط از طریق تمرین و یا مصرف کورکومین قابل جبران نیست که نیاز به اتخاذ تمهیدات دیگری را مطرح می‌کند.

البته ذخایر GSH در حین متابولیسم آرسنیک و همچنین در پاسخ به گونه‌های فعال اکسیژن ناشی از آرسنیک مصرف می‌شوند. در واقع GST، باعث مصرف GSH به عنوان سوبسترا شده و در متابولیسم آرسنیک شرکت می‌کند و GPx با سوبسترا قرار دادن GSH، سبب کاتالیز کردن H2O2 به آب می‌شود(۴۴). به علاوه، کاهش دسترسی به GSH ناشی از سمیت آرسنیک سبب تجمع بیشتر گونه‌های فعال اکسیژن در یک دور باطل می‌شود(۴۵).

از سوئی سمیت آرسنیک به دنبال درمان با داروهای تخلیه کننده GSH، احتمال بیشتری به خود می‌گیرد(۴۶) بنابراین به دلیل درگیری GSH در دفاع ضداکسایشی(۸)، پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از آرسنیک می‌تواند توسط تخلیه GSH توجیه شود که احتمال دادیم در موشهای تحت مواجهه با ارسنیک ما نیز مقدار قابل ملاحظه‌ای از پراکسیداسیون لیپیدی در کبد روی داده است. بااینحال، در این زمینه اندازه‌گیری مستقیم انجام نشده است که از محدودیت‌های تحقیق می‌باشد.

به علاوه در این تحقیق سطوح GSH به عنوان تیول‌های غیرقابل حل در پروتئین تعیین شد و بنابراین ما نتوانستیم بین مهار سنتز گلوتاتیون ناشی از آرسنیک، مهار فعالیت گلوتاتیون رداکتاز ناشی از آرسنیک و یا کونژوگه‌شدن گلوتاتیون با آرسنیک تمایز قائل شویم(۴۷) که همه این مکانیسم‌ها می‌تواند در توجیه علت کاهش مقدار GSH در گروه‌های تحت مواجهه با آرسنیک دخیل باشند.

اما با اینکه آرسنیک از طریق مکانیسم مستقل از سطوح گلوتاتیون (GSH) سبب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی(استرس اکسایشی) کلیه و قلب می‌شود(۴۷)، ولی در کبد بین مقدار GSH و پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از افزایش غلظت بافتی آرسنیک یک رابطه منفی محسوس وجود دارد (۴۷) که به معنی وابسته بودن مقدار

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

پراکسیداسیون لیپیدی کبد به غلظت بافتی آرسنیک می‌باشد.

در بخشی دیگر از نتایج این تحقیق تمرین و مصرف کورکومین بر مقدار CK18 M30 سرمی رت‌های نر تحت مواجهه با آرسنیک تاثیر معنی‌داری نداشتند. اما مواجهه با آرسنیک سبب کاهش CK18 M65 سرمی شد و هم کورکومین و هم اثر توام، سبب معکوس‌شدن این تغییرات شدند (اگرچه که تفاوت بین گروه آرسنیک تمرین با گروه آرسنیک معنی‌دار نبود، ولی عدم تفاوت این شاخص در گروه آرسنیک تمرین نسبت به گروه‌های کنترل، بیانگر بازگشت آن به مقادیر طبیعی می‌باشد).

از سوئی باید توجه داشت که کاسپاز ۳ باعث شکسته‌شدن چندین سوبسترا از جمله سیتوکراتین ۱۸ می‌شود که مهم‌ترین پروتئین واسطه‌ای در کبد است (۴۸). پروتئین محلول سیتوکراتین ۱۸ (CK18) به عنوان اصلی‌ترین پروتئین فیلامنتی متوسط در کبد در حین مرگ سلولی در هر دو شرایط in vivo و in vitro به فضای برون سلولی آزاد می‌شود. لازم به ذکر است که CK18 کامل می‌تواند توسط کاسپاز ۶ و کاسپاز ۳ و ۷ و به دو شکل تقریبا ۳۰ و ۴۵ کیلودالتونی شکسته شود(۲۶). تصور شده است که نسبت بین این دو می‌تواند به طور کاملا کارآمد بین مرگ سلولی نکروزی و آپوپتوزی تفکیک ایجاد کند(۲۵). چندین دلیل در این میان مطرح شده‌اند. مثلا اینکه آپوپتوز می‌تواند به طور کاملا مستقل از فعال‌سازی کاسپازها روی دهد(۴۹) و یا انواع دیگری از مرگ سلولی به جز نکروز(مانند پیروپتوز) هم می‌توانند سبب گسیختگی غشای پلاسمایی شوند که به آزادشدن CK18 منجر می‌شود(۲۵).

لازم به ذکر است که CK18 M30 (نسخه شکسته شده CK18 توسط کاسپاز ۳) و همچنین CK18 M65 (نسخه غیرشکسته شده[1] CK18 توسط کاسپاز ۳) به عنوان شاخص‌های کبد چرب نیز قلمداد می‌شوند(۵۰). بنابراین ما تصور کردیم که شاید موشهای تحت مواجهه با آرسنیک مورد بررسی در این تحقیق به درجاتی دچار کبد چرب نیز شده بودند. در این راستا شواهدی وجود دارد که در بیماری کبد چرب، مقدار آپوپتوز کبدی نیز افزایش می‌یابد که به فعال‌سازی کاسپازها و تغییر در پیام‌رسانی بیان ژنهای خانواده BCL-2 و JNK ربط داده شده است(۵۱). اما شواهدی نیز وجود دارد که القای آپوپتوز کبد توسط آرسنیک وابسته به میتوکندری می‌باشد(۱). همچنین مسیر التهاب نیز در مرگ آپوپتوزی سلولهای کبدی در مواجهه با آرسنیک درگیر است(۵۲). بنابراین ما تصور کردیم که احتمالا در کبد موشهای ما آرسنیک مرگ سلولی آپوپتوزی را از طریق پیام‌رسانی هر مسیر داخلی آپوپتوز و خارجی دستکاری می‌کند.

1. Uncleaved with Caspase-3

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

اما رخداد مرگ سلولی آپوپتوزی را به طور مستقیم بررسی نکردیم و همچنین در مورد مکانیسم بروز آن از مسیر داخلی و یا خارجی اطلاعاتی ارائه نکردیم که از محدودیتهای آن محسوب می‌شود.

از سوئی بایستی اشاره شود که هپاتوسیتهای آپوپتوزی، سلولهای ایمنی و سلولهای ساتلیت کبدی را به سوی ایجاد فیبروز کبدی نیز سوق می‌دهند. نارسایی متابولیسم گلوکز و چربی و همچنین میکروبیوتا سبب تشدید این فرآیند می‌شوند. همچنین استرس اکسایشی و استرس شبکه اندوپلاسمی هم در گسترش فیبروز کبدی مشارکت می‌کنند(۵۱). همچنین آرسنیک با تخلیه GSH سبب افزایش اکسایش لیپیدها در کبد، کلیه و قلب می‌شود(۴۷) و احتمال داده شده لست که یک فرآیند التهابی مزمن ناشی از مواجهه با آرسنیک مسئول تغییر متابولیسم چربی‌ها باشد. همچنین، گلیکولیپیدها، فسفولیپیدها و کلسترول از اهداف بالقوه دستکاری اکسایشی هستند. به هرحال، در حین مواجهه با آرسنیک، مقدار آسیب اکسایشی از ظرفیت ترمیم فراتر می‌رود و در سلولها سبب القای آپوپتوز و یا نکروز می‌شود(۵۳). بنابراین با توجه به اینکه تمام فرآیندهای فوق در حین مواجهه با آرسنیک هم محتمل هستند، بنابراین ما احتمال دادیم که افزایش احتمال بروز استرس اکسایشی(استنباط از روی کاهش GSH) و افزایش احتمالی بیان کاسپاز ۳ کبدی در اثر مواجهه با آرسنیک(استنباط از روی تغییرات CK18 که سوبسترای کاسپاز ۳ است)، ضمن افزایش احتمال بروز مرگ آپوپتوزی سلول‌های کبدی و افزایش احتمال بروز کبد چرب، همچنین احتمال افزایش فیبروز کبدی را نیز مطرح می‌کند. بنابراین فواید حاصل از مصرف کورکومین و تمرین بر همه این فرآینده ها، از بهبود کلی ساختار و عملکرد کبدی حکایت می‌کند و نیاز به تجویز مکمل کورکومین و استفاده از تمرینات بدنی برای افراد در معرض آرسنیک از آب آشامیدنی را بیش از پیش پررنگ‌تر می‌کند.

به علاوه یک تحقیق هم تغییری در مقدار CK18 M30 در بین مراحل مختلف استئتاتوز مشاهده نکرده است(۵۴) که با یافته‌های ما در این زمینه تقریبا همخوانی دارد. همچنین در یک تحقیق دیگر، در حالی که اندازه‌گیری مقدار CK18-M30 به روش الایزا هم نتوانست بین افراد مبتلا به NAFLD و گروه سالم تفاوت قائل شود، اما مقدار CK18-M65 تفاوت داشت. از سوئی آن محققان در بین بیماران دچار فیبروز شدید در مقایسه با بیماران دچار فیبروز خفیف تا متوسط، تغییر معنی‌دار هر دو نوع از این نسخه‌های CK18 را مشاهده کردند(۵۴). بنابراین بر این مبنا، ما تصور کردیم که احتمالا بروز فیبروز کبدی در اثر مواجهه با آرسنیک در حد شدید نبوده است(اگر چه که بروز فیبروز را با تستهای ریخت شناختی تایید نکردیم) و بنابراین احتمال کمی برای مشاهده تغییرات آن در

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

پاسخ به هر مداخله‌ای از جمله آرسنیک، تمرین و یا کورکومین وجود دارد. بااینحال، جوکا و همکاران(۲۰۱۲) پیشنهاد کردند که اندازه‌گیری مقدار کلی CK-18 شکسته شده توسط کاسپاز ۳ به جای تفکیک نسخه‌های ۳۰ و ۶۰ کیلودالتونی آن، قابلیت بهتری برای تفکیک بین افراد سالم و دچار بیماری کبدی خفیف و همچنین بین وضعیت خفیف و شدید دارد. بااینحال، نقش این نسخه‌های ۳۰ و ۶۰ کیلودالتونی CK-18 در شناسایی انواع مرگ سلولی کبدی از جمله نکروز و یا نکروپتوز در پاسخ به آرسنیک و یا تمرین و کورکومین مساله‌ای است که باید در تحقیقات آینده مورد بررسی قرار گیرد. اما به هرحال، افزایش قطعات سیتوکراتین ۱۸ کبدی در هرحال، حاکی از مرگ و تجریه هپاتوسیتها هستند که همراه با کاهش مقدار GSH کبدی، بر تضعیف احتمالی ساختار و عملکرد کبدی در مواجهه با آرسنیک و همچنین در پاسخ به تمرین و مکمل کورکومین دلالت می‌کنند. سایر محققان هم گزارش کرده‌اند که در کل مواجهه حاد و مزمن با آرسنیک بر کبد آثار سمی دارد و حتی با بروز تغییرات ریختی و بیوشیمیایی بافتی همراه است(۵۵).

البته این تحقیق با محدودیتهایی نیز مواجه بود. مثلا ما مقدار دقیق جذب کورکومین را اندازه‌گیری نکردیم که از مهم‌ترین محدودیتهای تحقیق حاضر است. جذب کورکومین خوراکی بسیار ضعیف است (۱۶) و تحقیقات گذشته مقدار پایینی از کورکومین پلاسمایی را نسبت به مقدار مصرف شده آن گزارش کرده‌اند (۵۶). به علاوه، ماهیت آبگریز کورکومین سبب کاهش توانایی حل‌پذیری آن در محلولهای آبی می‌شود که فراهمی زیستی آن را به چالش می‌کشد. (۵۷). همچنین با بررسی روند جذب، پخش، متابولیسم و دفع کورکومین در جوندگان پیشنهاد شده است که در جوندگان کورکومین متابولیسم سریع و مؤثری را متحمل می‌شود که دسترسی به ترکیب اصلی را مختصر می‌کند(۵۸) که همه این موارد می توانند مقدار اثرگذاری نهایی کورکومین را تحت تاثیر قرار دهند.

البته معمولا مقدار آرسنیک موجود در بافتهای بدن(غیر از ناخن و مو) از قبیل خون و ادرار مقدار مواجهه اخیر را منعکس می‌کنند و پیشنهاد شده است که آرسنیک ناخن به عنوان شاخص بازتاب دهنده سابقه مواجهه مزمن می‌باشد(۵۹). بنابراین تصور می‌شود که ارزیابی اثرات مزمن مواجهه با آرسنیک از طریق سنجش مقدار آرسنیک در مو و ناخن می‌توانست به این تحقیق دقت بیشتری از لحاظ کسب اطمینان از سرنوشت جذب واقعی آرسنیک از طریق آب اشامیدنی به دست دهد(۶۰) که آن را نیز اندازه‌گیری نکردیم. همچنین وزن بدن، آمادگی هوازی و سایر متغیرهای موثر در تعیین اثرگذاری تمرین و حتی متغیرهای ریختی کبد نیز

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

مطالعه نشدند که از محدودیتهای دیگر تحقیق حاضر می‌باشد.

نتیجه‌گیری

اما در کل نتیجه‌گیری کردیم که مواجهه با آرسنیک احتمالا آثار زیان باری بر کبد دارد و تمرین و کورکومین می‌توانند تا حدی این آثار را تسکین دهند. بنابراین برای افراد در حال ورزش ساکن در مناطق دارای دوز بالای آرسنیک در آب آشامیدنی، استفاده از مکمل کورکومین در کنار تمرین بدنی می‌تواند فواید بهتری به دست دهد. با این حال، به دلیل محدودیتهای تحقیق و کمبود شواهد مشابه، همچنان نیاز به بررسی‌های بیشتر باقی است.

منابع

1. Santra A, Chowdhury A, Ghatak S, Biswas A, Dhali GK. Arsenic induces apoptosis in mouse liver is mitochondria dependent and is abrogated by N-acetylcysteine. Toxicology and Applied Pharmacology. 2007;220(2):146-55.
2. Muthumani M, Prabu SM. Silibinin potentially protects arsenic-induced oxidative hepatic dysfunction in rats. Toxicology mechanisms and methods. 2012;22(4):277-88.
3. Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S, Liska J, Hudecova D, et al. Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. Journal of Applied Toxicology. 2011;31(2):95-107.
4. Liu L, Trimarchi JR, Navarro P, Blasco MA, Keefe DL. Oxidative stress contributes to arsenic-induced telomere attrition, chromosome instability, and apoptosis. Journal of Biological Chemistry. 2003;278(34):31998-2004.
5. Bashir S, Sharma Y, Irshad M, Nag T, Tiwari M, Kabra M, et al. Arsenic induced apoptosis in rat liver following repeated 60 days exposure. Toxicology. 2006;217(1):63-70.
6. Majumdar S, Karmakar S, Maiti A, Choudhury M, Ghosh A, Das AS, et al. Arsenic-induced hepatic mitochondrial toxicity in rats and its amelioration by dietary phosphate. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2011;31(1):107-18.
7. Rana T, Bera AK, Das S, Bhattacharya D, Pan D, Bandyopadhyay S, et al. Mushroom lectin protects arsenic induced apoptosis in hepatocytes of rodents. Human and Experimental Toxicology. 2011;30(4):307.
8. Horton A, Fairhurst S, Bus JSJCCRiT. Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. 1987;18(1):27-79.
9. Chiş I, Mureşan A, Oros A, Nagy A, Clichici SJAPH. Protective effects of Quercetin and chronic moderate exercise (training) against oxidative stress in the liver tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. 2016;103(1):49-64.
10. Georis B, Cardenas A, Buchet JP, Lauwerys R. Inorganic arsenic methylation by rat tissue slices. Toxicology. 1990;63(1):73-84.
11. Buchet JP, Lauwerys R. Role of thiols in the in-vitro methylation of inorganic arsenic by rat liver cytosol. Biochemical Pharmacology. 1988;37(16):3149-53.
12. Gyurasics Á, Varga F, Gregus Z. Glutathione-dependent biliary excretion of arsenic. Biochemical Pharmacology. 1991;42(3):465-8.

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

13. Muthumani M, Prabu SM. Arsenic Induced Oxidative Stress and Its Possible Reversal by Chelation Therapy. Research & Reviews: A Journal of Toxicology. 2019;2(2):16-37.
14. Itokawa H, Shi Q, Akiyama T, Morris-Natschke SL, Lee K-H. Recent advances in the investigation of curcuminoids. Chinese Medicine. 2008;3:11.
15. Yadav A, Lomash V, Samim M, Flora SJS. Curcumin encapsulated in chitosan nanoparticles: A novel strategy for the treatment of arsenic toxicity. Chemico-Biological Interactions. 2012;199(1):49-61.
16. Mathews VV, Binu P, Sauganth Paul MV, Abhilash M, Manju A, Nair RH. Hepatoprotective efficacy of curcumin against arsenic trioxide toxicity. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2012;2(2, Supplement):S706-S11.
17. Dadban Shahamat M, Dabidi Roshan V, Farazmandfar T. Effect of Continuous Aerobic Exercise on Bax/Bcl-2 Ratio and Doxorubicin-induced Liver Toxicity in Aging model Rats. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2018;28(165):36-46.
18. Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V. Is sub-chronic exercise in Combination with medicinal nanoparticles a protective strategy against Doxorubicin-induced Hepatic oxidative stress and apoptosis in aging model rats? Nanomedicine Journal. 2017;4(4):224-31.
19. Hinkley JM, Morton AB, Ichinoseki-Sekine N, Huertas AM, Smuder AJ. Exercise Training Prevents Doxorubicin-induced Mitochondrial Dysfunction of the Liver. Medicine and science in sports and exercise. 2019;51(6):1106-15.
20. Jiang H-K, Wang Y-H, Sun L, He X, Zhao M, Feng Z-H, et al. Aerobic interval training attenuates mitochondrial dysfunction in rats post-myocardial infarction: roles of mitochondrial network dynamics. International journal of molecular sciences. 2014;15(4):5304-22.
21. Abdul KSM, Jayasinghe SS, Chandana EP, Jayasumana C, De Silva PMC. Arsenic and human health effects: A review. Environmental toxicology and pharmacology. 2015;40(3):828-46.
22. Ferrario D, Gribaldo L, Hartung T. Arsenic exposure and immunotoxicity: a review including the possible influence of age and sex. Current environmental health reports. 2016;3(1):1-12.
23. Habib M, Bhatti S, ur Rehman S, Javed N, Shahbaz Aslam M, Shahzad N, et al. Hepatoprotective role of swimming against arsenic induced oxidative stress in mice. Journal of King Saud University - Science. 2019.
24. Bai J, Yao X, Jiang L, Zhang Q, Guan H, Liu S, et al. Taurine protects against As2O3-induced autophagy in livers of rat offsprings through PPARgamma pathway. Scientific reports. 2016;6:27733.
25. Eguchi A, Wree A, Feldstein AE. Biomarkers of liver cell death. Journal of Hepatology. 2014;60(5):1063-74.
26. Schutte B, Henfling M, Kölgen W, Bouman M, Meex S, Leers MP, et al. Keratin 8/18 breakdown and reorganization during apoptosis. Experimental cell research. 2004;297(1):11-26.
27. Ku N-O, Liao J, Omary MB. Apoptosis generates stable fragments of human type I keratins. Journal of Biological Chemistry. 1997;272(52):33197-203.
28. Hemmati AA, Olapour S, Varzi HN, Khodayar MJ, Dianat M, Mohammadian B, et al. Ellagic acid protects against arsenic trioxide–induced cardiotoxicity in rat. Human & Experimental Toxicology. 2017;37(4):412-9.

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

29. Biswas J, Roy S, Mukherjee S, Sinha D, Roy MJAPjocpA. Indian spice curcumin may be an effective strategy to combat the genotoxicity of arsenic in Swiss albino mice. 2010;11(1):239.
30. Hoydal M, Wisloff U, Kemi O, Ellindsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical omplications for exercise training. European Journal of Crdiovascular Prevention and Rehabilitation 2077;14(6):753-60.
31. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A, Smith AJ, Purushothaman S, Goldspink DF, et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. European heart journal. 2012;35(39):2722-31.
32. Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, et al. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. Cardiovascular research. 2013;99(1):55-64.
33. Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E, Höper AC, Larsen TS, Aasum E. High-and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. Diabetes. 2013;62(7):2287-94.
34. Kramer G, Erdal H, Mertens HJMM, Nap M, Mauermann J, Steiner G, et al. Differentiation between Cell Death Modes Using Measurements of Different Soluble Forms of Extracellular Cytokeratin 18. Cancer Research. 2004;64(5):1751.
35. Al-Rubaei Z, Mohammad TU, Ali LK. Effects of local curcumin on oxidative stress and total antioxidant capacity in vivo study. Pak J Biol Sci. 2014;17(12):1237-41.
36. Kotyzová D, Bludovská M, Eybl VJEt, pharmacology. Differential influences of various arsenic compounds on antioxidant defense system in liver and kidney of rats. 2013;36(3):1015-21.
37. Saha BJ, Pharmacology BJo. Effect of ascorbic acid on reduced glutathione level in arsenic-loaded isolated liver tissues of rat. 2006;1(2):68-71.
38. Ranjbar A, Gholami L, Ghasemi H, Kheiripour NJNJ. EEffects of nano-curcumin and curcumin on the oxidant and antioxidant system of the liver mitochondria in aluminum phosphide-induced experimental toxicity. 2020;7(1):58-64.
39. Ashrafizadeh M, Ahmadi Z, Mohammadinejad R, Farkhondeh T, Samarghandian SJCMM. Curcumin activates the Nrf2 pathway and induces cellular protection against oxidative injury. 2020;20(2):116-33.
40. Delwing-de Lima D, Ulbricht ASSF, Werlang-Coelho C, Delwing-Dal Magro D, Joaquim VHA, Salamaia EM, et al. Effects of two aerobic exercise training protocols on parameters of oxidative stress in the blood and liver of obese rats. The Journal of Physiological Sciences. 2018;68(5):699-706.
41. Gaucher C, Boudier A, Bonetti J, Clarot I, Leroy P, Parent M. Glutathione: Antioxidant Properties Dedicated to Nanotechnologies. Antioxidants (Basel). 2018;7(5):62.
42. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. 2018;9(24):17181.
43. Akter J, Hossain MA, Takara K, Islam MZ, Hou D-XJCB, Toxicology PPC, et al. Antioxidant activity of different species and varieties of turmeric (Curcuma spp): Isolation of active compounds. 2019;215:9-17.
44. Binu P, Priya N, Abhilash S, Vineetha RC, Nair RH. Studies on curative efficacy of monoterpene eugenol on anti- leukemic drug arsenic trioxide induced cardiotoxicity.

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 2017;91:559-66.
45. Sun TL, Liu Z, Qi ZJ, Huang YP, Gao XQ, Zhang YY. (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) attenuates arsenic-induced cardiotoxicity in rats. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. 2016;93:102-10.
46. Hirata M, Tanaka A, Hisanaga A, Ishinishi N. Effects of glutathione depletion on the acute nephrotoxic potential of arsenite and on arsenic metabolism in hamsters. Toxicology and Applied Pharmacology. 1990;106(3):469-81.
47. Ramos O, Carrizales L, Yáñez L, Mejía J, Batres L, Ortíz D, et al. Arsenic increased lipid peroxidation in rat tissues by a mechanism independent of glutathione levels. 1995;103(suppl 1):85-8.
48. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology (Baltimore, Md). 2006;44(1):27-33.
49. Abraham MC, Shaham S. Death without caspases, caspases without death. Trends in cell biology. 2004;14(4):184-93.
50. Bernstein DE. NASH and NAFLD. Clinics in Liver Disease. 2018;22(1):i.
51. Kanda T, Matsuoka S, Yamazaki M, Shibata T, Nirei K, Takahashi H, et al. Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases. World J Gastroenterol. 2018;24(25):2661-72.
52. Choudhury S, Ghosh S, Mukherjee S, Gupta P, Bhattacharya S, Adhikary A, et al. Pomegranate protects against arsenic-induced p53-dependent ROS-mediated inflammation and apoptosis in liver cells. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2016;38:25-40.
53. Rivas-Santiago C, González-Curiel I, Zarazua S, Murgu M, Ruiz Cardona A, Lazalde B, et al. Lipid Metabolism Alterations in a Rat Model of Chronic and Intergenerational Exposure to Arsenic. BioMed Research International. 2019;2019:4978018.
54. Joka D, Wahl K, Moeller S, Schlue J, Vaske B, Bahr MJ, et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. 2012;55(2):455-64.
55. Mehta M, Hundal S. Biochemical and histological alterations in liver following sub chronic exposure of arsenic. 2015.
56. Ullah F, Liang A, Rangel A, Gyengesi E, Niedermayer G, Münch G. High bioavailability curcumin: an anti-inflammatory and neurosupportive bioactive nutrient for neurodegenerative diseases characterized by chronic neuroinflammation. Archives of Toxicology. 2017;91(4):1623-34.
57. Agrawal SS, Gullaiya S, Dubey V, Singh V, Kumar A, Nagar A, et al. Neurodegenerative Shielding by Curcumin and Its Derivatives on Brain Lesions Induced by 6-OHDA Model of Parkinson's Disease in Albino Wistar Rats. Cardiovascular Psychiatry and Neurology. 2012;2012:1-8.
58. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas P. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta medica. 1998;64(04):353-6.
59. Garland M, Morris JS, Colditz GA, Stampfer MJ, Spate VL, Baskett CK, et al. Toenail Trace Element Levels and Breast Cancer: A Prospective Study. American Journal of Epidemiology. 1996;144(7):653-60.

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

60. Islam MS, Mohanto NC, Karim MR, Aktar S, Hoque MM, Rahman A, et al. Elevated concentrations of serum matrix metalloproteinase-2 and-9 and their associations with circulating markers of cardiovascular diseases in chronic arsenic-exposed individuals. Environmental Health. 2015;14(1):92.

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan

https://jme.guilan.ac.ir/
https://doi.org/10.22124/jme.2020.17339.200

Metabolism and Exercise
A bioannual journal

Vol 11, Number 1, 2021

University Of Guilan

Effects of HIIT and curcumin supplementation on plasma CK18 and hepatic GSH level in rats exposed to arsenic

Salehi Aghdam N[1], Pouzesh Jadidi R[2*], Azali Alamdari K[3], Bashiri J[4], Nourazar MAR[5]

Received: 9/7/2020 Accepted: 20/9/2020 Published: 22/11/2022

Abstract

Aim: Was to investigate the effects of six weeks of HIIT and curcumin supplementation on hepatic cellular death level and also GSH values in male rats exposed to drinking water arsenic..

Method: Forty eight (age: 16 weeks, weight: 340.31 ± 24.77 gr) male rats were randomized into six groups including on Arsenic-Training(HIIT), Arsenic-Curcumin(curcumin), Arsenic-Training+Curcumin(Concomitant), Arsenic(Arsenic), Ethanol Control and Normal Control (pure water). Arsenic (5 mg/bw.day) and curcumin (15 mg/bw.day) were consumed through oral gavage for six weeks. HIIT were conducted for six weeks (5 d/w) including on 60 min of interval running (consisted of 4 min running intervals at 85-90% of v Vo2max with 2 min recovery period at 50-60% of v Vo2max).

Results: Arsenic exposure significantly down regulated hepatic CK18 M65 level (p=0.008) in accompany with a non-significant reduction (p=0.082) in hepatic GSH content. Curcumin supplementation (p=0.005) either alone or concomitantly with HIIT (p=0.001), reversed the changes in hepatic CK18 M65 level. However; only in the HIIT+curcumin group, a significant elevation of hepatic GSH level (p=0.00823) was observed.

Conclusion: Arsenic exposure renders the liver to an increased oxidative stress and apoptosis level and the both HIIT and curcumin supplementation have appreciable effects to neutralize these hazardous effects. Moreover, only the synergistic effect of HIIT and curcumin supplementation could attenuate the liver antioxidant capacity following to arsenic exposure.

Keywords: Arsenic, HIIT, Curcumin, Liver, Apoptosis

1. PhD student in Exercise Physiology, 2. Assistant Professor, Department of Physical Education, Tabriz branch, Islamic Azad University, 3. Associate Professor, Azarbaijan Shahid Madani University, 4. Associate Professor, Department of Physical Education, Tabriz branch, Islamic Azad University, 5. Assistant Professor, Department of Vet, Tabriz branch, Islamic Azad University
*Email: poozesh@iaut.ac.ir

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan