فصل اول

طرح پژوهش

۱-۱. مقدمه

امروزه با توجه به گسترش صنعت و افزایش مصرف سوخت‌های فسیلی، آلوده شدن محیط زیست به آلاینده‌های شیمیائی و صنعتی به طور مستقیم وغیرمستقیم حیات بشری را به مخاطره انداخته است. در این میان کشورهای توسعه یافته با استفاده از تکنولوژی برتر و اوضاع اقتصادی بهتر و اعمال سیاست های بهداشتی و برنامه ریزی وسیع در جهت کنترل و بهسازی محیط توانسته‌اند تا حدودی بر این مشکلات فائق آیند و مبارزه با آلودگی‌های محیط زیست در سرلوحه سیاست‌های بهداشتی این کشورها قرار دارد. این مخاطرات درکشورهای در حال توسعه از جمله ایران بسیار شدیدتر بوده و امروزه تهران و تعدادی از شهرهای بزرگ دیگر از شهرهای آلوده جهان به شمار می‌روند.

عناصر موجود در محیط اطراف انسان بر سلامت او اثرات متفاوتی دارند. یکی از عناصری که حتی به مقدار کم نیز اثرات سوء زیادی برروی سلامتی انسانها دارد سرب می‌باشدکه هیچ نقش مفیدی در بدن انسان ندارد، و وجود هر مقدار از آن در بدن به عنوان یک عامل خطر ساز محسوب می‌شود. این فلز به طور وسیعی در طبیعت پخش و گسترده شده است و میزان دریافت آن در طول زمان افزایش یافته است. منابع طبیعی سرب تنها مقدار اندکی از سرب موجود در هوا، غذا، آب و گرد و غبار را به خود اختصاص می‌دهند و سرب عمدتا از سوختن سوخت‌های فسیلی در اتومبیل‌ها و صنایع ایجاد می‌شود.

بررسی‌ها نشان می‌دهد اثرات سمی سرب ممکن است از طریق تولید رادیکال‌های آزاد و در نتیجه افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و دیگر آسیب‌های ساختاری باعث اختلال در عملکرد دستگاه‌های مختلف بدن شود. مطالعات مختلفی آثار نامطلوب استرس اکسایشی سرب بر بخش‌های گوناگون بدن انسان را نشان داده‌اند (۲۸،۶).

فاکتور القایی ناشی از هیپوکسی[۱] (HIF-1α) به عنوان یک تنظیم کننده‌ی کلیدی پاسخ‌های مولکولی به هیپوکسی، میانجی دامنه‌ی وسیعی از مکانیسم‌های سلولی و فیزیولوژیکی لازم برای سازگاری با

[۱]- Hypoxia inducible factor 1 α

کاهش اکسیژن محسوب می‌شود (۹۵،۵). تغییر در میزان اکسیژن در دسترس بافت‌های بدن انسان‌ها و دیگر مهره داران نیازمند یک سری تغییرات فیزیولوژیک می‌باشد تا اکسیژن رسانی مناسب به بافت‌ها و سلول‌ها را فراهم کند و هموستاز اکسیژن را نیز حفظ کند. قلب، ریه‌ها و دستگاه عروق خونی سیستم‌های تنظیم کننده‌ای هستند که توزیع دقیق مقدار اکسیژن را در سراسر ارگانیسم پستانداران بر عهده دارند. تحریکات مکرر و متناوب ناشی از کاهش اکسیژن، موجب ایجاد تغییرات و سازگاری‌هایی در پاسخ‌های تهویه‌ای و قلبی- تنفسی در بدن می‌شود. برای ایجاد این سازگاری‌ها در ریه، حضور HIF-1α به عنوان یک تنظیم کننده‌ی پاسخ‌های هیپوکسی، لازم و ضروری است (۷۶،۷۵). پاسخ‌های وسیع در پی بروز هیپوکسی در بدن شامل افزایش چگالی مویرگی، افزایش تهویه ریوی، افزایش عملکرد قلبی-تنفسی و ... است که این تغییرات توسط HIF-1 αکنترل و تنظیم می‌شوند (۹۵،۷۶). هیپوکسی موجب افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن[۱] (ROS) و استرس اکسایشی می‌شود. ROS می‌تواند به صورت مستقیم یا غیرمستقیم HIF-1α را تثبیت کند. نقاطی که دچار التهاب شده‌اند، فعالیت سلول‌های التهابی موجب افزایش تولید ROS، نیتریک اکساید[۲](NO) و سایتوکین‌ها می‌شود. در طی‌عفونت‌ها والتهاب‌های طولانی، HIF-1α می‌تواند تاثیر خطرناکی در تشکیل تومورها و فیبروز بافت‌ها داشته باشد. در طی عفونت‌ها و التهاب‌های حاد، HIF-1α با تاثیر بر روی سیستم ایمنی، اعمال آنها را در تسریع برطرف کردن التهاب افزایش می‌دهد و تاثیرمثبتی را ایفامی‌کند (۹۴،۶۵،۲۱).

با توجه به اثرات اکسایشی سرب برروی دستگاه های مختلف بدن، به نظرمی‌رسد که توجه به تغذیه به ویژه مواد غذایی که شامل مواد ضداکسایشی (آنتی اکسیدانها) باشند، می‌توانند اثرات سودمندی در مقابله با مسمومیت ناشی از عناصر سمی داشته باشد. محققان نشان داده اند که مواد ضداکسایشی از قبیل ویتامین C، Eو تیامین باعث تقویت ظرفیت ضداکسایشی بدن شده و از تولید رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری می‌کند (۳۷،۶). یکی دیگر از مواد ضداکسایشی غذایی کورکومین است.

۱- Reactive oxygen species

۲- Nitrice oxide

کورکومین به عنوان یک ترکیب فنولی حدود ۳٪ از ترکیب زردچوبه را به خود اختصاص می‌دهد و اثرات ضداکسایشی در مقابل رادیکال‌های آزاد دارد (۸۴). به علاوه نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که کورکومین خاصیت ضد التهابی دارد و همچنین در درمان بیماری‌های التهابی، سرطان، دیابت و بیماری‌های دستگاه عصبی موثر است (۸۰،۱۴،۶). همچنین تحقیقات مختلف نشان می‌دهند که کورکومین از تثبیت بیان ژنی HIF-1α جلوگیری کرده و فعالیت آنرا مهار می‌کند (۷۰،۶۴).

از سوی دیگر، فعالیت بدنی نیز در زمره عوامل اثرگذار برروی میزان HIF-1α به شمار می‌رود. محققان نشان داده اند که با انجام ورزش‌های استقامتی میزان بیان و فعالیت HIF-1α در عضلات اسکلتی و بافت‌هایی نظیر ریه و کبد افزایش می‌یابد (۴۰،۷۶). پژوهش حاضر در همین راستا در پی این است تا با توجه به اثرات متقابل متغیر محیطی آلاینده‌ای چون سرب از یک سو و برخورداری از نقش ضد اکسایشی کورکومین از سوی دیگر در کنار تمرینات منظم ورزشی استقامتی، تغییرات مذکور را به صورت تعاملی بر میزان تغییرات شاخصی چون HIF-1α ریه و کبد مورد مطالعه قرار دهد.

۱-۲ . تعریف مسئله تحقیق

با پیشرفت تکنولوژی و صنعتی شدن جوامع در دهه‌های اخیر، تولید و استفاده از فلزات سنگینی از قبیل سرب افزایش یافته است. سرب به عنوان یکی از فراوانترین آلاینده هوا، عنصری ناهمگون در برابر بافت های بدن است که برخلاف سایر عناصر حیاتی مانند روی و سلنیوم برای بافت‌های بدن سم محسوب می شود که در صورت افزایش میزان آن در خون موجب بیماری های مختلف کبدی ، کلیوی، قلبی عروقی ، تنفسی ، عفونی، عصبی و سرطان می‌شود (۳۰،۲۸،۲۳). مطالعات نشان می‌دهند که سرب باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد شده و تعادل اکسایش و ضداکسایشی بدن را به هم زده و در نتیجه عملکرد دستگاه دفاعی ضداکسایشی بدن را تغییر می‌دهد (۲۸،۲۳).

اکثر نتایج به دست آمده از مطالعات اخیر نشان می‌دهند که قرارگیری در معرض مقادیری از سرب که در محیط وجود دارد اثرات زیانباری برای انسان در پی دارد (۷) و باعث استرس اکسایشی می‌شود (۳۸).

HIF-1 در سال ۱۹۹۲ توسط سمنزا[۱] و وانگ[۲] و به دنبال تحقیق در زمینه سازوکارهای مولکولی ایجاد شده در شرایط هیپوکسی و چگونگی پاسخ هورمون اریتروپویتین به هیپوکسی کشف شد. رونویسی کمپلکس HIF-1 به عنوان یک تنظیم کننده‌ی کلیدی پاسخ‌های مولکولی به هیپوکسی، میانجی دامنه ی وسیعی از مکانیسم‌های سلولی و فیزیولوژیکی ضروری برای سازگاری با کاهش اکسیژن می‌باشد (۹۵،۵). هیپوکسی استرس اکسایشی را تحریک می‌کند. همچنین ROS در بیان HIF-1α دخالت دارد (۳۱) و بطور مشخص موجب تسهیل تثبیت HIF-1α تحت شرایط هیپوکسی می‌شود (۱۰) .

با توجه به آثار اکسایشی زیان بار سرب از یک سو و نقش HIF-1 به عنوان تنظیم‌کننده‌ی کلیدی پاسخ‌های مولکولی به هیپوکسی از سوی دیگر، راه‌های مختلفی برای خنثی سازی یا کم کردن این آثار زیان‌آور بررسی شده است. یکی از این راهکارها توجه به تغذیه و مواد غذایی به ویژه مواد ضداکسایشی می‌باشد (۳۸،۷). از جمله این مواد غذایی می‌توان به زردچوبه و به طور دقیق‌تر، کورکومین که یکی از مواد تشکیل دهنده آن است اشاره کرد. کورکومین یک ترکیب فنولی از گیاه کورکومالونگا[۳] می‌باشد که دارای اثرات دارویی گسترده‌ای از قبیل ضد عفونت (۸۰)، ضداکسایشی و ضد رشد و پیشرفت تومورها و سلول‌های سرطانی، کاهش کلسترول خون (۸۴،۱۴)، جلوگیری از ترومبوز و انفارکتوس قلبی و غیره می‌باشد (۱۸) . مطالعات دیگر اثرات ضداکسایشی کورکومین موجود در زردچوبه را در غیر فعال کردن رادیکال آزاد به اثبات رساندند (۸۵،۲۸). به علاوه، برخی محققان اثرات درمانی کورکومین در برابر بیماری‌های التهابی مانند: سرطان (۲۵)، دیابت، بیماری قلبی عروقی، آرتریت (۸۰،۲۸) و بیماری‌های سیستم عصبی را گزارش کر ده‌اند (۱۸).

محققان زیادی به بررسی نقش ضداکسایشی کورکومین پرداختند. پورن فورن چینتانا۴ (۲۰۰۸) به این نتیجه رسید که کورکومین با مهار چندین شاخص زیستی آنژیوژنز مانند فاکتور رشد اندوتلیال

۱- SEMENZA

۲- WANG

۳-Curcuma lunga

۴-Pornphromchintana

عروقی[1](VEGF)و سیکلوکسی ژناز ۲[2](COX-2) از پیشرفت تومورها جلوگیری می‌کند. همچنین در پایان این تحقیق پیشنهاد شد که می‌توان از کورکومین به عنوان یک دارو برای توقف پیشرفت تومورها استفاده کرد (۷۰). مون کیونگ بای و همکاران[3] (۲۰۰۶) و هیونسانگ چوی و همکاران[4] (۲۰۰۶) در بررسی نقش کورکومین بر روی HIF-1αبه این نتیجه رسیدند که کورکومین مهار VEGF را از طریق توقف رونویسی فعالیت HIF-1α انجام می دهد (۶۴،۴۱). تحت شرایط هیپوکسی، کورکومین تنظیم بیان ژنی HIF-1α و VEGF را مختل می‌کند (۱۵).

ویدمن و جانسون[5] (۲۰۰۸) و مارسا سی[6] و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که بیان HIF-1 α با انجام یک وهله تمرین استقامتی افزایش می یابد و بنابراین ممکن است به عنوان یک فاکتور مهم درگیر درپاسخ های سازگاری به تمرینات استقامتی به شمار رود (۹۵،۶۱). رمی‌مونیر[7] و همکاران (۲۰۰۹) و استیون دی ماسون[8] و همکاران (۲۰۰۷) و لیلینگ چیو[9] و همکاران (۲۰۰۴) در تحقیقاتی مجزا به این نتیجه دست یافتند که در طی تمرینات استقامتی، عضلات اسکلتی فشار اکسیژنی شدید و مکرری را تجربه می‌کنند. اولین پاسخ به سازگاری با فشارهای هیپوکسی ایجاد شده در عضلات، رونویسی HIF-1αمی‌باشد که گلیکولیز و آنژیوژنز را در پاسخ به سطوح پایین اکسیژن بافت‌ها تنظیم می‌کند. از سوی دیگر تغییراتی مانند افزایش چگالی مویرگی، تهویه ریوی، عملکرد قلبی-تنفسی، حجم میتوکندری، مصرف اسیدهای چرب، به‌کارگیری تارهای اکسیداتیو، فعالیت آنزیم هگزوکیناز، بازسازی کبد، کاهش تولید لاکتات و ...، برخی سازگاری‌های ناشی از تمرینات استقامتی هستند که می‌توانند تحت تاثیر نقش تنظیمی HIF-1α قرار بگیرند. بنابراین می‌توان گفت که HIF-1α یک فاکتور کلیدی و ضروری در پاسخ عضلات اسکلتی و بافت‌هایی مثل ریه و کبد به تمرینات استقامتی می‌باشند

۱-vascular endothelial growth factor
۲-Cyclooxygenase-2
۳-moon kyoungbae and et al
۴-Hyungsungchoi and et al
۵-weidman and Rs Johnson
۶-martha c and et al
۷-Remimounier and et al
۸-stevenD.mason and et al
۹-Li-ling chiu and et al

(۸۷،۷۶،۵۴،۴۷).توشیهیده تاجیما[۱] و همکاران (۲۰۰۹) در تحقیقی به این نتیجه دست یافتند که میزان فعالیت HIF-1α در طول بازسازی کبد افزایش می‌یابد و نشان دادند که HIF-1α یک نقش مهم در تنظیم متابولیسم کربوهیدرات ها در طی بازسازی کبد دارد (۹۲).

با توجه به موارد فوق، و برقراری ارتباط بین متغیرهای مختلف تحقیق همانند، ایجاد استرس اکسایشی و تولید ROS توسط استات سرب و نقش مهم و ضروری ROS در تثبیت فعالیت HIF-1α و همچنین نقش ماده ضداکسایشی کورکومین در مقابل استات سرب و HIF-1α و تاثیر تمرینات منظم ورزشی بعنوان یک عاملی که در مقابل ایجاد استرس اکسایشی قرار می‌گیرد و بر روی تغییرات HIF-1α نیز تاثیر دارد، سوالات مختلفی ایجاد می‌شود. مانند، آیا کورکومین که تحت شرایط هیپوکسی از فعالیت HIF-1α جلوگیری می‌کند، می‌تواند در مواجهه با استات سرب نیز همین عملکرد را داشته باشد و آیا ترکیب مکمل کورکومین و فعالیت منظم استقامتی می‌تواند میزان HIF-1α را تغییر دهد و همینطور آیا قرارگیری در معرض استات سرب موجب افزایش HIF-1α می‌شود و از این طریق سبب ایجاد بیماری‌های مختلف می‌شود ؟

تا کنون تحقیقی که بخواهد تاثیر استات سرب را بر تغییرات HIF-1α مورد بررسی قرار دهد، توسط محقق مشاهده نشده است. همچنین با توجه به بررسی‌های انجام شده توسط محقق، تا کنون پژوهشی که بطور همزمان به مطالعه اثر یک دوره تمرین استقامتی، کورکومین و یا ترکیبی از این دو بر میزان تغییرات HIF-1α در موش‌های در معرض آلاینده ای موسوم به استات سرب پرداخته باشد، نیز مشاهده نشده است. لذا همه‌ی این موارد و سوال‌ها محقق را مجاب کرد تا به این بپردازد که ۸ هفته تمرین استقامتی و مکمل کورکومین بر میزان HIF-1α بافت ریه و کبد در موش‌های صحرایی در معرض استات سرب چه تاثیری دارد؟

۱-toshihidetajima and et al

۱-۳. ضرورت و اهمیت تحقیق

آلاینده‌های هوا یکی از بزرگ‌ترین عوامل تهدید کننده سلامتی انسان‌ها هستند که شامل گازها، دوده و دیگر ذره‌های جامد معلق مانند سرب، گرد و خاک و حتی گرده‌های گیاهان می‌باشند. خودروها، انواع موتورها، نیروگاه‌ها با سوخت‌های فسیلی، دستگاه‌های تولید گرما، کارخانه‌ها و صنایع دودزا، کارخانه‌های سیمان و استخراج فلزها نیز در زمره مهم‌ترین منابع آلوده کننده‌ی هوا به شمار می‌روند. بنابراین با توجه به پیشرفت-های صنعتی، آلودگی هوا امری اجتناب ناپذیر است و باعث بیماری‌های مخاطره آمیزی مانند بیماری‌های قلبی‌عروقی، سرطان و ... در انسان‌ها می‌شود. آلودگی هوا علاوه بر تهدید سلامت عمومی، از جنبه‌های دیگری همانند اقتصادی، روانی و اجتماعی نیز به انسان‌ها زیان می‌رساند (۲).آلودگی هوا و تاثیرات سوء سرب موجود در آن بر اندام‌ها و بافت‌های مختلف بدن در طی سال‌های اخیر مورد مطالعه و بحث محققان قرار گرفته و فرآیند اثر آن در کوتاه مدت و بلند مدت به دقت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته‌است (۲). سرب به-طور طبیعی در هیچ یک از دستگاه‌های بیولوژیکی بدن وجود ندارد ولی از طریق تنفس و تغذیه و به میزان کمی از طریق پوست جذب شده و از مسیر جریان خون به بافت‌های مختلف بدن منتقل می‌شود و از طریق سازوکارهای مختلفی سمیت خود را اعمال می‌کند (۲۸). قرارگیری در معرض استات سرب، موجب ایجاد استرس اکسایشی و آسیب‌ها و صدمات زیادی در بافت‌های مختلف بدن از طریق افزایش تولید ROS می-شود (۳۴،۱۷). سرب که یکی از مهم‌ترین عوامل آلودگی هوا می‌باشد از طریق ایجاد استرس اکسایشی و التهاب در نواحی مختلف بدن باعث بیماری‌های خطرناکی در بدن می‌شود.تاثیر ورزش بر استرس اکسایشی و تاثیر متقابل استرس اکسایشی بر بدن و بر عملکرد ورزشی ورزشکاران از جمله مباحثی است که در سال‌های اخیر مورد توجه پزشکان و فیزیولوژیست‌های ورزشی قرار گرفته است (۳۴،۱۷،۲). با وجود تحقیقات متعددی که در دهه‌های اخیر در این زمینه انجام شده است، هنوز سئوالات بی‌شماری مانند: چطور می‌شود آثار زیان-بار آلاینده‌ها را بر بدن موجودات زنده به حداقل رساند؟ آیا می‌شود با مکمل غذایی مناسب آثار مخاطره‌آمیز آن‌ها را کاهش داد؟ آیا با ورزش کردن می‌شود اثرات زیان‌بار آن‌ها را محدود کرد؟ و بالاخره این که آیا می-

شود با استفادهئ همزمان از ورزش و مکمل غذایی آثار مخاطره‌آمیز آلاینده‌های محیطی را به حداقل رساند؟ در این زمینه وجود دارد که نیاز به بحث و بررسی می‌باشد.

استفاده از برخی مکمل‌های غذایی نظیر ویتامین هایC، B6 و E، روی(Zn)، سلنیوم و زردچوبه به عنوان عامل موثر در مقابل استرس اکسایشی و التهاب ناشی از سرب بررسی شد. تحقیقات مختلف به این نتیجه دست یافتند که استفاده از مواد ضداکسایشی می‌تواند از ایجاد صدمات ناشی از مسمومیت استات سرب جلوگیری کرده و آنها را متوقف سازد (۵۸،۳۰،۲۸). کورکومین بعنوان یک ماده‌ی ضداکسایشی قوی می‌تواند از افزایش تولید ROS جلوگیری کند و از این مسیر بعنوان یک سد در برابر صدمات ناشی از مسمومیت سرب قرار گیرد (۱۸،۷). ولی اینکه آیا ورزش به تنهایی و یا در ترکیب با این مکمل‌های غذایی اثرات مفیدی در مقابل مسمومیت ناشی از سرب دارد یا نه مورد بحث و بررسی قرار نگرفته است. فعالیت ضد سرطانی کورکومین از طریق غیر فعال کردن HIF-1α صورت می‌گیرد (۴۱). کورکومین بعنوان یک ماده طبیعی ضد سرطانی می‌تواند با مهار بیان HIF-1α از رشد و تشکیل تومورهای سرطانی جلوگیری کند (۱۴،۸). تحقیقی که اثرات کورکومین را بر HIF-1α در طی یک برنامه تمرینی منظم استقامتی مورد بررسی قرار دهد، توسط محقق یافت نشد.

فعالیت سلول‌های التهابی موجب افزایش تولید ROS می‌شود. افزایش ROS در مواقع التهاب ممکن است موجب تسهیل در تثبیت و فعالیت HIF-1α شود. در تحقیقات مختلف کاملا مشخص شده است که بین عفونت و التهاب و استرس اکسایشی و ROS ارتباط قوی و نزدیکی وجود دارد (۳۳،۱۱). یعنی در مواقعی که بدن و بافت‌ها دچار عفونت و التهاب می‌شوند، افزایش تولید ROS موجب افزایش تثبیت و فعالیت HIF-1αمی‌شود (۴۶). ارگانیسم‌های تک‌سلولی و چندسلولی بدن برای تشخیص غلظت اکسیژن سازوکارهای مختلفی دارند (۹۵). کاهش سطوح اکسیژن موجب ایجاد اختلال در عملکرد دستگاه‌هایی می‌شود که به حضور اکسیژن وابسته‌اند و اگر هیپوکسی خیلی شدید باشد، می‌تواند موجب مرگ سلول شود. بنابراین جای تعجب نیست که اگر در بدن سازوکارهایی وجود داشته باشند تا بتوانند دستگاه‌های بدن را در

مقابل هیپوکسی ایجاد شده محافظت کنند و سبب ایجاد سازگاری‌هایی شوند(۴۶). برای ایجاد سازگاری‌ها در اثرتمرینات استقامتی، فاکتورهای مختلفی باید بصورت موضعی و سیستمی باهم فعالیت کنند. هیپوکسی موضعی ناشی از تمرینات استقامتی از ابتدایی‌ترین محرک‌ها برای ایجاد سازگاری‌هایی مثل افزایش چگالی مویرگی و ظرفیت اکسیداتیو می‌باشد. سازوکارهایی که نسبت به استرس‌های اکسیژنی حساس می‌باشند، در اثر تمرینات استقامتی می‌توانند نسبت به تغییرات ایجاد شده سازگار شوند. مثلا فعالیت‌های میوکندریایی نسبت به فراهمی و در دسترس بودن اکسیژن بسیار حساس می‌باشند. در پستانداران HIF-1α در بیشتر بافت‌ها مانند مغز، کبد، کلیه، ریه، قلب، پوست، رحم، طحال و عضله بیان می‌شود و وظیفه کنترل این سازگاری های ایجاد شده را بر عهده دارد. افزایش ROS تولیدی در اثر افزایش اکسیژن مصرفی در طول انجام فعالیت‌های ورزشی در تنظیم HIF-1α درگیر می‌باشد. در تحقیقات مختلف نشان داده شده است که فعالیت HIF-1α بعد از حتی یک جلسه تمرین استقامتی افزایش یافته و سازوکارهایی که توسط HIF-1α تنظیم می‌شوند نیز افزایش می‌یابند (۴۰) . تحقیقی که بخواهد میزان تغییرات HIF-1α را در حضور استات سرب و یا در طی یک برنامه تمرینی منظم استقامتی مورد بررسی قرار دهد، توسط محقق یافت نشد.

با توجه به درگیری HIF-1α در طی تمرینات استقامتی و همینطور ارتباط ROS با تمرینات استقامتی و HIF-1α و ضمنا ایجاد استرس اکسایشی توسط استات سرب و اثرات ماده‌ی ضداکسایشی کورکومین در مقابل اثرات سرب، انجام تحقیقی که بتواند پاسخگوی سوال‌های ایجاد شده باشد، ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین با توجه به موارد مذکور و اینکه محقق نتوانسته تحقیقی را بیابد که بتواند اثرات ترکیبی تمرین استقامتی و کورکومین بر تغییرات HIF-1α در موش‌های در معرض استات سرب را مورد بررسی قرار دهند، ضرورت انجام این تحقیق برای محقق ایجاد گردید.

۱-۴ . اهداف پژوهش

۱-۴-۱. هدف کلی

هدف کلی این پژوهش مطالعه تاثیر ۸ هفته تمرین استقامتی و مکمل کورکومین بر میزان HIF-1α ریه و کبد موش‌های صحرایی در معرض استات سرب بود.

۱-۴-۲ . اهداف ویژه

- تعیین تغییرات HIF-1α ریه در گروه‌های آزمودنی (تمرین استقامتی، مکمل کورکومین ، ترکیب تمرین و کورکومین، سرب، پایه)
- تعیین تغییرات HIF-1α کبد در گروه‌های آزمودنی (تمرین استقامتی، مکمل کورکومین ، ترکیب تمرین و کورکومین، سرب، پایه)
- مقایسه بین تغییرات HIF-1α ریه و کبد در گروه‌های آزمودنی (تمرین استقامتی، مکمل کورکومین ، ترکیب تمرین و کورکومین، سرب، پایه)

۱-۵ . فرضیات پژوهش:

- بین تغییرات HIF-1α ریه در گروه‌های آزمودنی (تمرین استقامتی، مکمل کورکومین، ترکیب تمرین و کورکومین ، سرب، شم و گروه پایه) تفاوت معناداری وجود ندارد.
- بین تغییرات HIF-1α کبد در گروه‌های آزمودنی (تمرین استقامتی، مکمل کورکومین، ترکیب تمرین و کورکومین ، سرب، شم و گروه پایه) تفاوت معناداری وجود ندارد.
- بین تغییرات HIF-1α ریه و کبد در گروه‌های آزمودنی (تمرین استقامتی، مکمل کورکومین ، ترکیب تمرین و کورکومین، سرب، پایه) تفاوت معناداری وجود ندارد.

۱-۶. محدودیت‌های پژوهش

اگرچه در تحقیق حاضر بسیاری از متغیرها از قبیل گونه، نژاد، جنس، وزن، عوامل محیطی (صدا، نور، رطوبت، دما)، عوامل تمرینی (نوع، مدت، شدت فعالیت ورزشی) و برنامه غذایی تحت کنترل بودند، با این وجود پژوهش حاضر با محدودیت‌هایی از قبیل عدم کنترل فعالیت سیکل شبانه، عدم کنترل تاثیر احتمالی ناشی از شوک دستگاه بر استرس اکسایشی نیز مواجه بوده است.

۱-۷. تعریف واژه‌ها واصطلاح‌های پژوهش

۱-۷-۱. واژه‌ها واصطلاح‌های نظری

الف) فاکتور القایی ناشی از هیپوکسی (Hypoxia inducible factor 1 α) : پروتئینی است که از دو زیر واحد آلفا و بتا تشکیل شده و زیر واحد آلفا نسبت به هیپوکسی، بسیار تحریک‌پذیر است.

ب) کورکومین: ترکیبی فنولی است که حدود ۳٪ از ترکیب زرد چوبه را به خود اختصاص می‌دهد و اثرات ضد اکسایشی، ضد التهابی و ضد جهشی دارد و در درمان بیماری‌های التهابی، سرطان، دیابت و بیماری‌های دستگاه عصبی موثر است.

پ) آلاینده‌های هوا : مواد آلوده‌کننده هوای آزاد، به مقدار و مدتی که کیفیت آن را طوری تغییر دهد که برای انسان، حیوان و گیاه آثار ناراحتی و بیماری کند. سرب یکی از آلاینده‌های هواست که باعث ایجاد دامنه وسیعی از اختلالات فیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و رفتاری در حیوانات آزمایشگاهی و انسان‌ها شامل بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی و محیطی، دستگاه قلبی عروقی، کلیوی، کبدی و دستگاه تناسلی می-شود.

۱-۷-۲. واژه‌ها و اصطلاح‌های عملیاتی

الف) تمرینات منظم ورزشی : در این پژوهش منظور از این نوع تمرین، پروتکل تمرینی استقامتی بر روی نوار گردان با شیب صفر درجه بود. برنامه تمرین به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته اجرا شد. این پروتکل از ۲۵ دقیقه دویدن با سرعت ۱۵ متر در دقیقه در روز اول شروع و تا پایان هفته هشتم هر روز ۱ دقیقه به زمان تمرین افزوده شد، به طوری‌که در جلسه آخر تمرینی در هفته هشتم به ۶۴ دقیقه رسید . سرعت تمرین از ۱۵ متر در دقیقه شروع و در نهایت در هفته هشتم به ۲۲ متر در دقیقه رسید.

ب) آزمودنی‌های تحقیق: منظور موش صحرایی نر تقریبا ۵۰ روزه نژاد ویستار می‌باشند که از مرکز انستیتو پاستور تهیه می‌شود و به صورت تصادفی به گروه‌های تمرینی(تمرین- سرب و تمرین-کورکومین- سرب) و بدون تمرین تقسیم می‌شوند. گروه بدون تمرین به نوبه خود به گروه‌های مکمل (مکمل کورکومین- سرب و گروه سرب) و گروه‌های کنترل(گروه پایه و گروه شم یا حلال کورکومین) دسته بندی می‌شوند.

فصل دوم

مبانی نظری
و
پیشینه پژوهش

۲-۱.مقدمه

در این فصل ابتدا مبانی نظری پژوهش مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت و سپس به پیشینه‌ی پژوهش و پژوهش‌های انجام گرفته در این رابطه پرداخته خواهد شد و در پایان نتیجه گیری کلی از این فصل ارائه می شود.

۲-۲. مبانی نظری موضوع پژوهش

از آنجایی که پژوهش حاضر به بررسی آلودگی هوا و مسمومیت ناشی از ماده‌ی آلاینده‌ی استات سرب و اثرات آن و چگونگی جلوگیری از صدمات ناشی از آن می‌پردازد، ابتدا تعریفی از آلودگی هوا، سرب و اثرات آن و سپس مواد ضداکسایشی و کورکومین و متغیر فاکتور القایی هیپوکسی ارائه می‌شود.

۲-۲-۱. آلودگی هوا

تعریف آلودگی هوا: آلودگی هوا یعنی افزایش میزان گازهای سمی و ذرات ریز جامد و مایع در هوا در غلظت هایی که تهدید کننده سلامتی هستند (۲).

منابع آلودگی هوا:

مهم‌ترین منابع آلودگی هوا عبارتند از :

۱-وسایل نقلیه ۲- کارخانجات صنعتی ۳- دود ناشی از آتش سوزی ۴- گرده‌های گیاهان ۵- طوفان‌های شن و ماسه روان۶- طوفان، گردوغبار و فعالیت آتشفشان‌ها و آتش سوزی جنگل

هوای پاک مایه شادمانی زندگی بشری است که نیاز به آن بیش از نیاز به غذا و آب می‌باشد. صنعت مدرن امروز، باعث تولید گازها و ذرات زیادی می‌شود که هوای آزاد را آلوده می‌کنند. در گذشته زغال در صنعت

باعث تولید دی اکسید گوگرد زیادی می‌شد، ولی امروز به دلیل محتویات کم گوگرد در زغال، سوخت آن مشکلات زیادی تولید نمی کند ولی وسایل نقلیه موتوری مشکل اساسی هستند (۲).

۲-۲-۲. سرب

۲-۲-۲-۱. سرب و کاربردهای آن

سرب[۱] عنصر شیمیایی است که در جدول تناوبی با نشان Pb و عدد اتمی ۸۲ وجود دارد. سرب عنصری سنگین ، سمی و چکش خوار است که دارای رنگ خاکستری کدری می‌باشد. هنگامیکه تازه تراشیده شده سفید مایل به آبی است اما در معرض هوا به رنگ خاکستری تیره تبدیل می‌شود (۳). از سرب در سازه‌های ساختمانی، خازنهای اسید سرب، ساچمه و گلوله استفاده شده و نیز بخشی از آلیاژهای لحیم، پیوتر و آلیاژهای گدازپذیر می‌باشد. سرب سنگین ترین عنصر پایدار است. کاربردهای اولیه سرب عبارت بودند از: سازه‌های ساختمانی، رنگدانه‌های مورد استفاده در لعاب سرامیک و لوله‌های انتقال آب. کاخها و کلیساهای بزرگ اروپا در وسایل تزئینی، سقفها، لوله‌ها و پنجره‌هایشان دارای مقادیر قابل توجهی سرب هستند. این فلز (در حالت عنصری) پس از آهن، آلومینیم، مس و روی بیشترین کاربرد را دارد. موارد استفاده معمولی سرب به شرح زیر است: در باطریهای اسید سرب، در اجزای الکترونیکی، روکش کابل، مهمات، در شیشه CTRها، سرامیک، شیشه‌های سربدار(glass making) ، لوله‌های سربی (اگرچه استفاده از اتصالات سربی در لوله‌های آب آشامیدنی در دهه ۹۰ در آمریکا قانونی شد، امروزه کاربرد آنچنانی ندارند) در رنگها (از سال ۱۹۷۸ در آمریکا وبه تدریج از دهه ۶۰ تا دهه ۸۰ در انگلستان ممنوع شد اگرچه رنگ سطوح قدیمی می‌توانست تا ۵۰٪ وزن از سرب باشد) آلیاژها، پیوتر، اتصالات و مواد پر کننده دندان. همچنین دربامها به‌عنوان درزگیر برای محافظت اتصالات در برابرباران مورد استفاده قرار می‌گیرد. در گازوئیل و بنزین

۱-lead

به‌عنوان تترا اتیل و تترا متیل سرب برای کاهش صدای موتور کاربرد دارد. فروش بنزین سربدار در آمریکا از سال ۱۹۸۶ و در اتحادیه اروپا از سال ۱۹۹۹ ممنوع شد(۷،۶،۳).

به علت فراوانی سرب، تهیه آسان، کارکردن آسان با آن، انعطاف پذیری و چکش خواری بالا و پالایش راحت، حداقل از ۷۰۰۰ سال پیش مورد استفاده بشر می‌باشد. کیمیاگران می‌پنداشتند سرب قدیمی ترین فلز بوده و به سیاره زحل مربوط می‌شود. لوله‌های سربی که نشانه‌های امپراطوری روم را حمل می‌کردند هنوز هم بکار می‌روند. نشان Pb برای سرب خلاصه نام لاتین آن plumbum است. در اواسط دهه ۸۰ تغییر مهمی در الگوهای پایان استفاده از سرب بوجود آمده بود. بیشتر این تغییر ناشی از پیروی مصرف کنندگان سرب آمریکا از قوانین زیست محیطی بود که به طرز قابل ملاحظه‌ای استفاده از سرب را درمحصولات بجز باطری از جمله گازوئیل، رنگ، اتصالات و دستگاه‌های آبی کاهش داده یا حتی حذف کرد (۳،۲).

یکی از بدنام ترین اجزای آلودگی هوا سرب است. سرب عنصری ناهمخوان با بافت بدن است و برخلاف عناصر حیاتی زندگی موجود زنده مانند روی و سلینیوم، بافت‌های بدن آن را به عنوان سم شناسایی می‌کنند و آن را پذیرا نمی باشند و بنابراین آن چه که در بافت و خون انسان شهرنشین یافت می‌شود ارمغان نامیمونی است که صنعت به وی تحمیل کرده است (۲).آثار زیان بار سرب معطوف یک فرد یا کودک نیست بلکه باید آن را معطوف یک جامعه تلقی کرد. دود خروجی از اگزوز خودروها و دود ناشی از احتراق زغال سنگ ها حاوی مقدار قابل ملاحظه‌ای سرب است که در صورت افزایش میزان آن در خون به ویژه در کودکان حتی به مقادیری اندک موجب کاهش هوش وتوان یادگیری، کندی فعالیت مغزی، عقب افتادگی ذهنی، سردرد، خستگی، افسردگی، بی خوابی می‌شود که این همه ازعوارض مسمومیت مزمن سرب است. ازشاخص‌های سلامت عمومی، میزان شیوع مسمومیت‌های گوناگون است که در این میان، مسمومیت با سرب بسیار مهم تلقی می‌شود. مقادیر بیش از ۳/۰ میلی گرم در میلی لیتر(۶) درخون، باعث اثرات سمی زنجیروار دستگاه‌های مختلف درحیوانات و انسان می‌شود. همچنین می‌تواند همه اندام‌ها و سیستم‌های بدن را تحت تاثیر قراردهد(۱۲،۷).این فلز در بافت‌های بدن انباشته می‌شود و درآنها ایجاد عارضه می‌کند که از

مهم‌ترین آنها می‌توان به کبد، کلیه، مغز، استخوان،دستگاه خون ساز و کروموزماشاره کرد (۶،۳۰،۳۴) . شیوع بیماری در اطراف کارخانه‌های رنگ سازی، تاسیسات صنایع نفت، کارخانه‌های باتری سازی و معادن سرب و نیز در اطراف جاده‌های پر رفت و آمد (درکشورهایی که از بنزین سرب دار استفاده می‌کنند) بیشتر گزارش شده است (۶). منابع واردکننده سرب به بدن تنوع وسیعی دارند که چون اکثراً سرب را در مقادیر کم، وارد بدن می‌کنند، از اثرات مخرب آن غفلت می‌شود . از اثراتی که در سنین کودکی به علت حساسیت بیشتر و یا از طریق مادران به علت عبور سرب از جفت و غشاء مغزی خونی جنین و در نسل‌های بعدی ایجاد می‌گردد، می‌توان به ناهنجاری‌های رفتاری کودکان و نوجوانان، افزایش تبهکاری در سنین نوجوانی و افت تحصیلی در مقاطع مختلف تحصیلی اشاره کرد (۱۲) که این مساله درکشورهایی مانند کشور ما که دارای استانداردهای پایین زیست محیطی هستند، باید بسیار جدی تلقی گردد.سرب در بافت‌های بدن ذخیره می شود و از اینرو در حیواناتی که گوشت آنها به مصرف انسان می‌رسد نیز از اهمیت بهداشتی خاصی برخوردار بوده و خطر واردشدن سرب به زنجیره غذایی انسان وجود دارد.

۲-۲-۲-۲. منابع آلودگی سرب

منابع سرب موجود درهوا: نشر سرب در اتمسفر به دو صورت، ترکیبات ذره ای و ترکیبات گازی انجام می‌شود. نشر گازها عمو ما" توسط احتراق بنزین حاوی تترا اتیل سرب و تترا متیل سرب در موتور اتومبیل‌ها می‌باشد. احتراق بنزین باعث بیشترین آلودگی سرب اتمسفری می‌گردد. منبع سرب از احتراق بنزین شامل تترااتیل سرب $pb(c_2H_2)$ وتترا متیل سرب $pb(cH)_4$ که خاصیت ضد ضربه دارند می‌باشند. همچنین مقداری اتیلن دی کلراید $c_2H_4cl_2$ واتیلن دی برماید $c_2H_4Br_2$ نیز به بنزین اضافه می‌شود. این ترکیبات با سرب آزاد شده در عمل احتراق واکنش می‌دهند تا ترکیبات فراری را به وجود آورند که به راحتی همراه دیگر گازهای آزاد شده، موتور را ترک کنند. اگر سرب در موتور باقی بماند قسمت‌های مهم موتور مثل سوپاپ‌ها آسیب می‌ببینند(۲).

منابع سرب موجود درآب:حد ماکزیمم غلضت سرب در آب توسط خدمات عمومی سلامتی (pHs) به مقدار ۰/۰۵، میلی گرم در لیتر تعیین شده است. چند سال پیش به طور جدی مسمومیت سرب در اروپا بروز کرد و معلوم گردید که منبع سرب مربوط به لوله کشی درون یا بیرون خانه‌ها بوده است. مشکلات کوچکی از این قبیل در ایالات متحده متداول است که به دلیل استفاده از لوله‌های آهنی در سیتم لوله کشی آب در خارج خانه-ها یا لوله‌های مسی مورد استفاده در مناطق مسکونی می‌باشد. خطر جزیی در خانه‌های قدیمی که از لوله‌های سربی در لوله کشی آنها استفاده شده وجود دارد، زمانی که آب طبیعی استفاده شوند می‌توانند مضر باشند و این به دلیل سختی آّب است. آب‌های سخت شامل یون‌های کربنات (CO_3) و سولفات (SO_4) می‌باشندکه با سرب واکنش می‌دهند و یک پوشش محافظ از $PBCO_3$ و $PBSO_4$ که غیر قابل حل در آب اند، به وجود می‌آورند. سرب موجود در لعاب سرامیکی زمانی که به عنوان ظروف مواد غذایی مورد استفاده قرار گیرند یک منبع جدی ایجاد مسمومیت سرب تلقی می‌شوند. اگر لعاب به صورتی صحیح تهیه و بکار برده نشده باشد، مایعاتی با اسید یته زیاد مانند آب سیب می‌تواند لعاب‌ها را حل کرده و باعث رهایی سرب در مایع شوند. آزمایش‌ها نشان داد که آب میوه باقی‌مانده در ظرف مورد نظر به مدت سه ساعت سربی به غلظت۱۷۵ میلی گرم درلیتر پدید آورد و پس از سه روز سطح سرب به mg/l ۱۳۰۰ می‌رسد(۲).

۲-۲-۲-۳. اثرات سرب در بدن :

سقراط درسال۷۳۰قبل از میلاد حمله‌های سخت قولنجی را در اشخاصی که کارشان تصفیه و خالص کردن فلزات بوده شرح داده و همچنین مصریان قدیم خواص سرب را به عنوان مادۀ آدمکش بخوبی می‌دانسته اند (۳). احتمال بروز مسمومیت با سرب در حیوانات نیز همانند انسان وجود دارد. مسمومیت با سرب به دو شکل حاد و مزمن مشاهده می‌شود و شدت وقوع آن به عوامل مختلفی بستگی دارد که از جمله مهم‌ترین آنها می‌توان به میزان سرب وارد شده به بدن، میزان حلالیت ترکیبات مختلف سرب در بدن، سن، جنس، نژاد و فصل اشاره کرد. مهم-ترین راه ورود سرب به بدن از طریق دستگاه گوارش است.سرب از طریق استنشاق هوای آلوده نیز می‌تواند وارد بدن شود. پس از آنکه سرب جذب و وارد خون شد، بیش از۹۰درصد آن با گلبول‌های قرمز همراه می‌شود

(۴۳،۳۴،۱۲). همچنین سرب آزاد موجود در پلاسما در بافت‌های نرم بدن توزیع شده، سپس از بافت‌های نرم به طرف استخوان‌ها می‌رود، به طوریکه در نهایت بیشترین تجمع را در بافت‌های استخوانی خواهد داشت . سرب موجود در استخوان از لحاظ بیولوژیکی غیرفعال است، اما در وضعیت‌هاییکه برداشت فیزیولوژیکی مواد معدنی از استخوان صورت می‌گیرد، (مثل اسیدوز، پرکاری تیروئید، آبستنی، هیپوکلسیمی) ممکن است دوباره فعال شده و سبب بروز مسمومیت شود (۶،۳،۲). سرب با عدد اتمی ۸۲،وزن اتمی ۲۰۷/۲ و نقطه جوش ۱۶۲۰ درجه سانتیگراد جزفلزات سنگین محسوب می‌شود. راه اصلی جذب سرب از طریق دستگاه گوارش و تنفسی است. بزرگسالان در حدود ۱۵-۵ ٪ درصد و کودکان به دلیل اختلاف متابولیکی و فیزیولوژِیک ۴۰-۳۰ ٪ سرب خورده شده را جذب می‌کنند (۱۲). سرب و کلسیم از یک مکانیسم عبور در دستگاه گوارش استفاده می‌کنند. سرب بعد از جذب، ۹۹٪ آن به هموگلوبین اریتروسیت‌ها متصل می‌شود و بقیه بصورت آزاد در سرم وجود دارد. سرب ابتدا در بافت‌های نرم مانند کبد و کلیه پخش شده سپس وارد استخوان، مو و دندان می‌شود. حدود ۹۵٪ سرب وارد شده به بدن در استخوان‌ها یافت می‌شود. سرب از طریق عرق نیز دفع می‌گردد. همچنین قابلیت عبور از جفت را نیز دارد. قسمت اعظم سرب از طریق ادرار دفع می‌شود (۳۰،۶). قرار گرفتن در معرض سرب به خصوص در سنین پایین اثرات زیان باری بر دستگاه‌های بدن، نظیر دستگاه عصبی، گوارشی، ایمنی، تناسلی، عضلانی-اسکاتی، تنفسی، کلیوی، خونی و قلبی-عروقی دارد (۱۲).

۲-۲-۲-۴. سرب و استرس اکسایشی

برای روشن شدن مطلب و چگونگی برقراری ارتباط بین سرب و استرس اکسایشی بهتر است ابتدا تعریفی از رادیکال‌های آزاد، چگونگی پیدایش و اعمالشان داشته باشیم.

الف) رادیکال‌های آزاد چگونه شکل می‌گیرند؟

بطور طبیعی، پیوندهای شیمیایی به گونه‌ای که اتمی با یک الکترون منفرد یک ملکول را ترک کند، شکسته نمی‌شوند. اما زمانی‌که پیوندها ضعیف باشند، شکسته می‌شوند و رادیکال‌های آزاد را شکل می‌دهند. تمام