Journal of Birjand University of Medical Sciences

Birjand University of Medical Sciences

Original Article

Reduction of cardiac ischemia-reperfusion injury by curcumin in high-fat diet-fed rats

Alireza AmirabadiZadeh[1], Maryam Khosravi[2], Mohsen Foadoddini[3]*

ABSTRACT

Background and Aims: Curcumin has potential anti-inflammatory effects. The aim of this study was to investigate the protective effect of curcumin against cardiac ischemia -reperfusion injury in rats fed a high-fat diet.

Materials and Methods: In this experimental study, male Wistar rats were divided into four groups: control (C), high-fat diet (H), curcumin 100 (HyperC100, 100 mg/kg) and curcumin 200 (HyperC200), with the last two groups receiving oral curcumin daily for 3 weeks. The rats were fed a high-fat diet for 7 weeks to induce obesity. After anesthesia, hearts were removed and placed on the Langendorff perfusion system andbegan beating. After 20 minutes of stabilization, 35 minutes of ischemia and 60 minutes of nutrient fluid reflux were performed. During this interval, ventricular (LV) functional indices including LVSP, LVDP, LVEDP and +dp/dt were recorded. The relative size of the infarction was measured by using 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride staining.

Results: Hyperlipidemia caused dysfunction with changes in ventricular parameters, but curcumin could to improve some LV contractile parameters such as systolic pressure and increase diastolic pressure ($P \leq 0.05$). Curcumin could not significantly reduce the infarct size.

Conclusion: Curcumin may have an cardio protection effects against ischemia/reperfusion injury in normal and hyperlipidemic rats.

Keywords: Curcumin, Cardiac ischemia, Hyperlipidemia, Ventricular activity

Citation: AmirabadiZadeh A, Khosravi M, Foadoddini M. [Reduction of cardiac ischemia-reperfusion injury by curcumin in high-fat diet-fed rats]. J Birjand Univ Med Sci. 2023; 30(3): 231-242. [Persian]

DOI 10.61186/JBUMS.30.3.231

Received: October 25, 2023 **Accepted:** December 23, 2023

[1] Farhangian University, Department of Biology, Tehran, Iran
[2] Farhangian University, Department of Math & Statistics, Birjand, Iran
[3] Cardiovascular Diseases Research Center, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

***Corresponding author:** Cardiovascular Diseases Research Center, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
Tel: +985632381206 Fax: +985632381206 E-mail: foadmohsen@yahoo.com

[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]

مقاله اصیل پژوهشی

کاهش آسیب ناشی از ایسکمی–خون‌رسانی مجدد قلبی با مصرف کورکومین در موش‌های تحت رژیم غذایی پرچرب

علیرضا امیرآبادی‌زاده[1]، مریم خسروی[2]، محسن فؤادالدینی[3]*

چکیده

زمینه و هدف: کورکومین دارای اثرات شناخته شده ضد التهابی می‌باشد. هدف از این مطالعه اثر پیشگیری‌کننده کورکومین در برابر آسیب ایسکمی قلبی در موش‌های تحت رژیم غذایی پرچرب بود.

روش تحقیق: در این پژوهش تجربی، موش‌های صحرایی نر به چهار گروه کنترل (C)، هایپرلیپیدمی (H)، گروه هایپرلیپیدمی همراه مصرف کورکومین۱۰۰ (HyperC100 mg/kg) و یا کورکومین ۲۰۰ (HyperC200) که دو گروه آخر روزانه به مدت ۳ هفته کورکومین خوراکی دریافت می‌کردند، تقسیم شدند.

هیپرلیپیدمی در سه گروه اخیر با استفاده از رژیم غذایی غنی از کلسترول طی ۷ هفته ایجاد شد. تمامی گروه‌ها پس از بیهوشی، قلب حیوان در روی سیستم پرفیوژن لانگندورف نصب شده و شروع به ضربان داشتند. پس از ۲۰ دقیقه تثبیت، پروتکل ۳۵ دقیقه ایسکمی و متعاقباً ۶۰ دقیقه جریان مجدد مایع مغذی اجرا شد. در این فاصله شاخص‌های عملکردی بطن (LV) شامل LVSP، LVDP، LVEDP و dp/dt+ ثبت شدند و در انتها رنگ‌آمیزی برش‌های بطن و محاسبه اندازه انفارکت صورت گرفت.

یافته‌ها: هیپرلیپیدمی باعث ایجاد اختلال در عملکرد با تغییرات در پارامترهای بطنی شد، اما کورکومین توانست برخی از پارامترهای انقباضی LV همچون فشار سیستولی و فشار افزایش یافته دیاستولی را بهبود بخشد (P≤۰/۰۵). کورکومین نتوانست باعث کاهش معنی‌دار اندازه انفارکت گردد.

نتیجه‌گیری: کورکومین ممکن است در پیشگیری از آسیب خون‌رسانی مجدد نه تنها در موارد سالم بلکه در موش‌های هیپرلیپیدمیک نیز مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: کورکومین، ایسکمی قلب، هیپرلیپیدمی، فعالیت بطنی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۴۰۲؛ ۳۰ (۳): ۲۴۲-۲۳۱.

دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۰۳ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۰۲

[1] گروه زیست شناسی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

[2] کارشناس ارشد ریاضی و آمار کاربردی، بیرجند، ایران

[3] مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

***نویسنده مسئول:** مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

آدرس: بیرجند– دانشگاه علوم پزشکی بیرجند– گروه فیزیولوژی پزشکی

تلفن: ۰۵۶۳۲۳۸۱۵۸۶ نمابر: ۰۵۶۳۲۳۸۱۲۰۶ پست الکترونیکی: foadmohsen@yahoo.com

[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]

مقدمه

بیماری قلبی عروقی در حال حاضر یکی از علل اصلی مرگ و میر در جهان است، بر اساس گزارش داده شده در سال ۲۰۲۳، آمار بیماری‌های قلبی و سکته مغزی از مرگ و میر ناشی از سرطان و عروق مغزی در سراسر جهان بیشتر بوده است (۱). یکی از مهم‌ترین عوامل خطرساز قلبی عروقی، اختلالات لیپیدی پلاسما است. افزایش ۱۰ درصدی کلسترول سرم می‌تواند خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد افزایش دهد (۳, ۲). در این شرایط، خون‌رسانی مجدد پس از ایست قلبی اگرچه ضروری است، امّا می‌تواند منجر به آسیب غیرقابل‌برگشت به بافت شود. اختلالاتی چون اختلال عملکردی قلب، پدیده عدم جریان خون، بروز انواع آریتمی‌ها و نهایتاً آسیب‌های کشنده و غیرقابل برگشت قلبی همچون مرگ سلولی رخ خواهد داد (۴).

ترکیبات زیادی معرفی شده‌اند که می‌توانند خطر ایست قلبی ناشی از ایسکمی–پرفیوژن مجدد (I/R)[1] را با مکانیسم‌های مختلفی کاهش دهند. در سال‌های اخیر، استفاده از ترکیبات طبیعی و اثرات قابل توجه ترکیبات فنولی گیاهی مورد توجه جوامع علمی در پیشگیری از آسیب قلبی بوده است (۵). کورکومین (یکی از ترکیبات موجود در زردچوبه) از دیرباز به عنوان ادویه و رنگ‌دهنده غذا مورد استفاده قرار می‌گرفته است. در حیوانات آزمایشگاهی، کورکومین خواص ضددیابتی، ضدالتهابی، سیتوتوکسیک و آنتی‌اکسیدانی را نشان داده است. کورکومین برای اولین بار ۳۰۰۰ سال پیش به عنوان یک عامل ضدالتهابی استفاده شد. این مخلوط یک پلی فنل آب‌گریز به نام دیفروئیل متان بوده و ماده استخراجی زردچوبه (Curcuma Longa) شناخته می‌شود (۷, ۶).

تحقیقات گسترده‌ای در مورد اثرات و خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدآپوپتوز، ضدتومور، کاهش‌دهنده چربی و اثرات محافظتی این ترکیب بر سیستم قلبی عروقی وجود دارد (۸). در همین راستا، تحقیقات آسیب‌های قلبی در مطالعات In Vivo و In Vitro پاسخ‌های مثبتی به درمان با کورکومین را نشان داده‌اند، برای مثال این ترکیب، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[2] و مونوسیت‌های چسبنده فعال شده اندوتلیال و فعالیت فاکتور هسته‌ای (NF-κB)[3] و فسفوریلاسیون کیناز N ترمینال C-jun و حفاظت در برابر اثرات TNF-α[4] را کاهش داده و از فعالیت نوتروفیل‌ها در برابر ایسکمی–خون‌رسانی مجدد میوکارد جلوگیری می‌کند (۸, ۵). همچنین نتایج مطالعه سلول‌های قلبی در معرض I/R نشان داد که کورکومین می‌تواند مرگ سلولی را کاهش دهد که این امر تأثیر محافظتی کورکومین را تأیید می‌کند، نه تنها به‌دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی آن، بلکه به دلیل برخی مکانیسم‌های درون سلولی، مانند اثر در مسیرهای NF-kB (۸). ضمناً، اثرات کورکومین بر هپاتیت غیر الکلی به اثرات مفید آن بر التهاب، چربی خون و مقاومت به لپتین نسبت داده می شود (۱۰, ۹).

با توجه به مطالعات متعدد در مورد اثرات کورکومین در موش‌های سالم، به منظور شبیه‌سازی بیشتر بیماران مبتلا به بیماری ایسکمی قلبی که اغلب دارای سابقه سطح بالای چربی خون هستند، هدف از این مطالعه بررسی اثرات پیشگیرانه کورکومین در برابر آسیب ناشی از خون‌رسانی مجدد در موش‌های با رژیم غذایی پرچرب، به‌وسیله ارزیابی تغییرات عملکردی بطن و وضعیت نکروز میوکارد قلبی می‌باشد.

روش تحقیق

حیوانات آزمایشگاهی و پروتوکل‌ها

کلیه تحقیقات مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی منتشر شده توسط مؤسسه ملی بهداشت ایالات متحده (نشریه NIH شماره ۸۵–۲۳، اصلاح شده در سال ۱۹۹۶) و تأیید شده توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند در سال ۱۳۹۵ (IR.BUMS.REC.1395.214) بود. موش‌های صحرایی نر ویستار با میانگین وزن ۵±۲۹۰ گرم در شرایط استاندارد با چرخه نور: تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند.

[1] I/R, Ischemia-reperfusion
[2] ROS, Reactive oxygen species
[3] NF-κB, Nuclear factor κB
[4] TNF-α, Tumor necrosis factor α

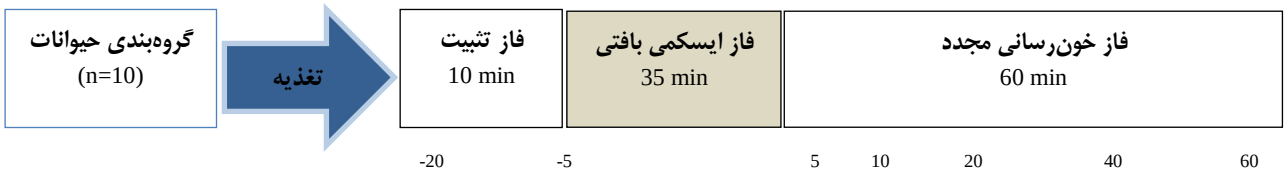
[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]

گروه‌بندی و طراحی آزمایش

موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه مساوی (n=۱۰) تقسیم شدند. گروه کنترل با پلت استاندارد تغذیه شده، اما گروه تحت رژیم پرچرب (Hyper) به مدت ۷ هفته رژیم غذایی غنی از کلسترول داشتند. گروه‌های کورکومین ۱۰۰ و کورکومین ۲۰۰ رژیم پرچرب به همراه محلول کورکومین گاواژ شده روزانه به‌مدت ۷ هفته در Tween 20 (سیگما) به‌ترتیب غلظت ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم دریافت کردند.

به‌منظور القای چربی خون، موش‌ها به‌مدت هفت هفته با رژیم غذایی غنی از کلسترول (۱٪ کلسترول، ۰/۲٪ اسید کولیک، ۰/۲٪ متیل تیوراسیل، ۷٪ زرده تخم‌مرغ، ۴٪ پیه گاو، ۱٪ کلرید سدیم، ۴۵٪ آرد گندم، ۶/۶٪ سبوس گندم، ۳۵٪ نشاسته ذرت) تغذیه شدند (۱۱).

آماده‌سازی قلب موش با پرفیوژن در دستگاه محقق ساخته لانگندورف: موش‌ها با تزریق داخل صفاقی کتامین/ زایلازین (۹۰:۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شده و سپس قلب به سرعت از بدن موش‌ها خارج شده و در مایع پرفیوژن سرد قرار گرفت. توسط یک سرسوزن گیج ۱۶ آئورت کانوله و فوراً به مایع مغذی و اکسیژنه بافر کرپس- هنسلیت (Krebs–Henseleit buffer) متصل گردید و بالون بسیار کوچکی (بالون پر از مایع) از طریق ایجاد شکافی در بالای دهلیز چپ وارد بطن چپ شد (تصویر ۱) تا با اتصال به مبدل فشار و دستگاه ثبات پاورلب (ADInstruments استرالیا) ارزیابی مداوم عملکرد بطن تحت نرم‌افزار Labchart 7 صورت گرفت. پس از ۲۰ دقیقه برای تثبیت عملکرد قلب، با بستن شیر ورودی حمام بافتی لانگندورف، جریان مایع مغذی قطع شده و ایسکمی گلوبال به مدت ۳۵ دقیقه اعمال شد. سپس به مدت ۶۰ دقیقه جریان مجدد مایع مغذی برقرار شد. در این فاز فاکتورهای عملکردی در یک دقیقه منتهی به دقایق ۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۶۰ ثبت شدند (چارت زیر).

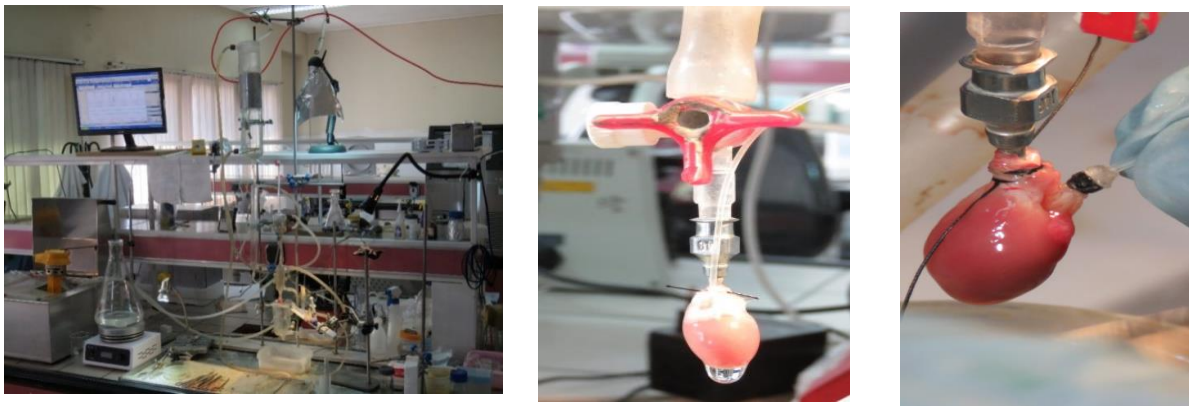


مبدل فشار متصل به سیستم جمع‌آوری داده PowerLab4/35 متصل شد و عملکرد بطن بر اساس شاخص‌های فشار سیستولی بطن چپ (LVSP)، فشار دیاستولی انتهایی بطن چپ (LVEDP)، افزایش فشار داخل بطنی (LVDP)، ضربان قلب (HR)، قدرت انقباضی قلب (+dp/dt) و شاخص میزان نیاز به اکسیژن در میوکارد (Rate pressure product, RPP) اندازه‌گیری شد. در پایان، قلب از دستگاه جدا شده و در ماتریکس ویژه‌ای قرار گرفته و برش خورده تا مقاطعی به ضخامت یک میلی‌متر تهیه شود. سپس مقاطع تحت رنگ‌آمیزی تترازولیوم کلراید یک درصد به‌مدت ۱۷ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و سپس به مدت ۱۵ دقیقه در فرمالین ۱۰ درصد غوطه‌ور شد. تصاویر بافت‌شناسی تحت بزرگنمایی ۱۰ با دوربین دیجیتال متصل به Stereoscope Olympus تصویربرداری شد و برای بررسی اندازه انفارکتوس از نرم‌افزار Image J (NIH) استفاده شد (تصویر ۲) (۱۲).

آنالیز آماری

داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار نشان داده شده و با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) با آزمون تعقیبی Tukey برای مقایسه میانگین‌های اندازه انفارکتوس در گروه‌های متعدد و از آنالیز واریانس دو طرفه با آزمون تعقیبی فوق برای مقایسه شاخص‌های عملکردی در زمان‌های مختلف (۱۳) با استفاده از SPSS، نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقدار P≤۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]



تصویر ۱- دستگاه لانگندورف، کانوله‌کردن و بالن‌گذاری قلب (به‌ترتیب از چپ به راست)

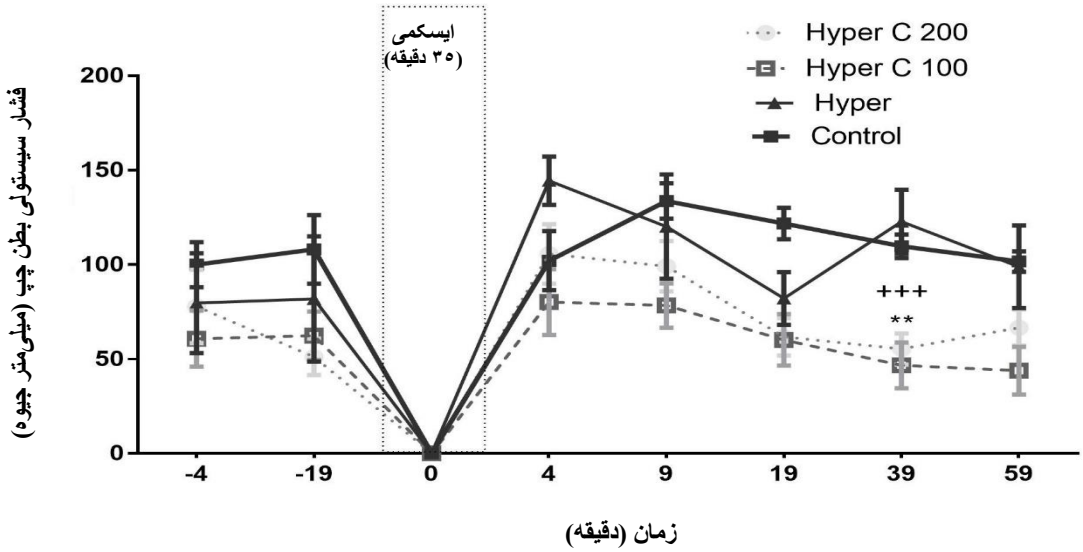
یافته‌ها

نتایج اندازه‌گیری فعالیت بطن چپ (LV) پس از ۳۵ دقیقه مواجهه با ایسکمی و ۶۰ دقیقه خون‌رسانی مجدد به شرح زیر است:

با شروع خون‌رسانی مجدد، LVSP در ابتدا ۱۴۰ میلی‌متر جیوه بود، اما به تدریج با گذشت زمان کاهش یافت و به حدود ۱۰۰ میلی‌متر جیوه رسید که این روند در همه گروه‌ها مشاهده شد. با این حال، گروه‌های تحت درمان با کورکومین، LVSP کمتری داشتند و به جز دقیقه ۳۹ ($P\leq ۰/۰۰۳$) در سایر زمان‌ها تفاوت معنی‌داری با گروه رژیم پرچرب نداشت (نمودار ۱).



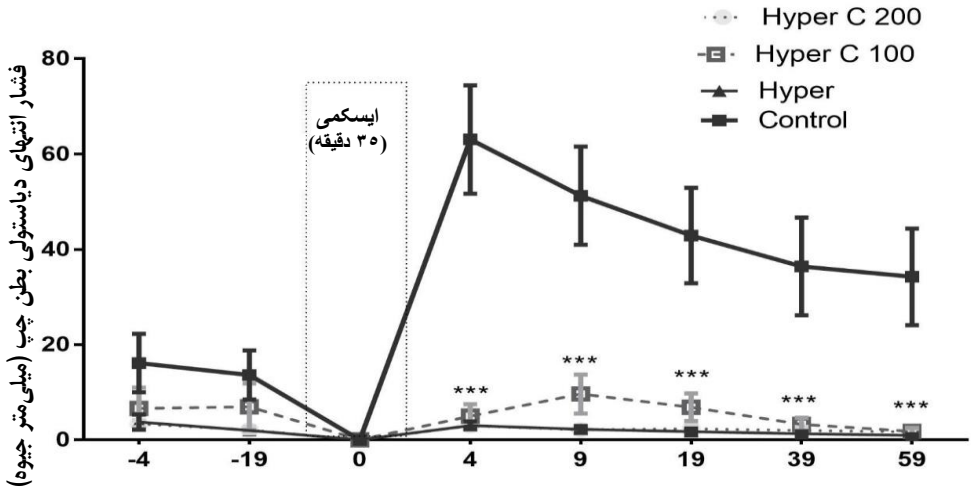
تصویر ۲- برش‌های بطنی رنگ‌آمیزی شده جهت تمایز ناحیه انفارکت.



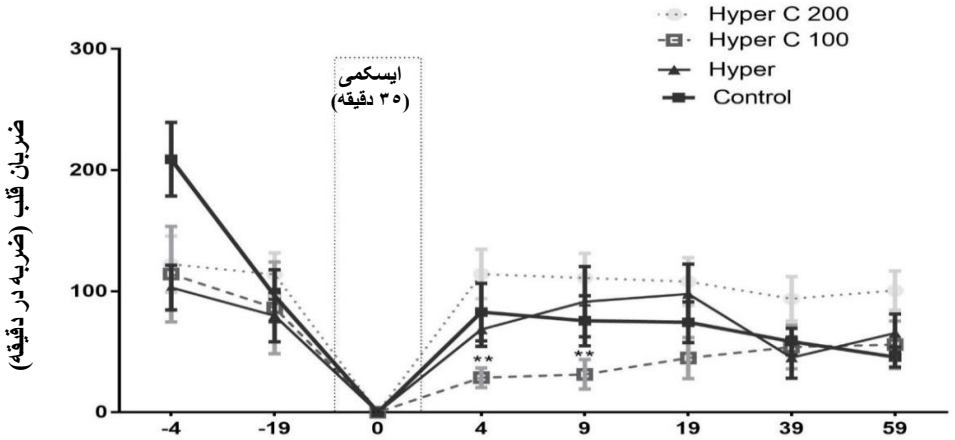
نمودار ۱- تغییرات LVSP (فشار سیستولی بطن چپ) در مراحل تثبیت، ایسکمی و خون‌رسانی مجدد در چهار گروه: (کنترل Control؛ موش هیپرلیپیدمیک Hyper؛ موش هیپرلیپیدمیک که کورکومین 100 mg/kg دریافت کرد HyperC100 ؛ موش هیپرلیپیدمیک که کورکومین 200 mg/kg دریافت کرد HyperC200). ** $P\leq ۰/۰۰۳$: HyperC100 در مقایسه با Hyper ، +++ $P\leq ۰/۰۰۸$ HyperC200 در مقایسه با Hyper

[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]

مطابق نمودار ۲، تغییرات قابل توجهی در پارامتر LVEDP (فشار انتهای دیاستولی بطن چپ) ثبت شد. در گروه کنترل در ۵ دقیقه بعد از فاز خون‌رسانی مجدد، LVEDP دارای مقادیر بالاتر از ۶۰ میلیمترجیوه بود و به مرور زمان کاهش یافته به‌طوری که در ۵۹ دقیقه بعد از فاز خون‌رسانی مجدد به ۵۰ میلیمتر جیوه رسید. میزان LVEDP در گروه‌های رژیم پرچرب و تیمار شده با کورکومین کاهش معنی‌داری با گروه کنترل داشت (P≤۰/۰۰۱) به‌طوری که LVEDP در اواخر فاز ریرفیوژن به حدود ۵ میلیمتر جیوه رسید. هیچ تغییر معنی‌داری بین گروه رژیم پرچرب با گروه‌های دریافت کننده کورکومین مشاهده نشد (نمودار ۲).



نمودار ۲- تغییرات LVEDP (فشار انتهای دیاستولی بطن چپ) در طی مراحل تثبیت، ایسکمی و خونرسانی مجدد در چهار گروه. (همان‌طور که در نمودار ۱ توضیح داده شده است). ***: P≤۰/۰۰۱ گروه کنترل در مقایسه با هر یک از سه گروه دیگر.



نمودار ۳- نمودار تغییرات HR (ضربان قلب) در طول فازهای تثبیت، ایسکمی و خونرسانی مجدد در چهار گروه (همان‌طور که در نمودار ۱ توضیح داده شده است). **: P≤۰/۰۰۳، **HyperC100 در مقایسه با HyperC200**.

[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]

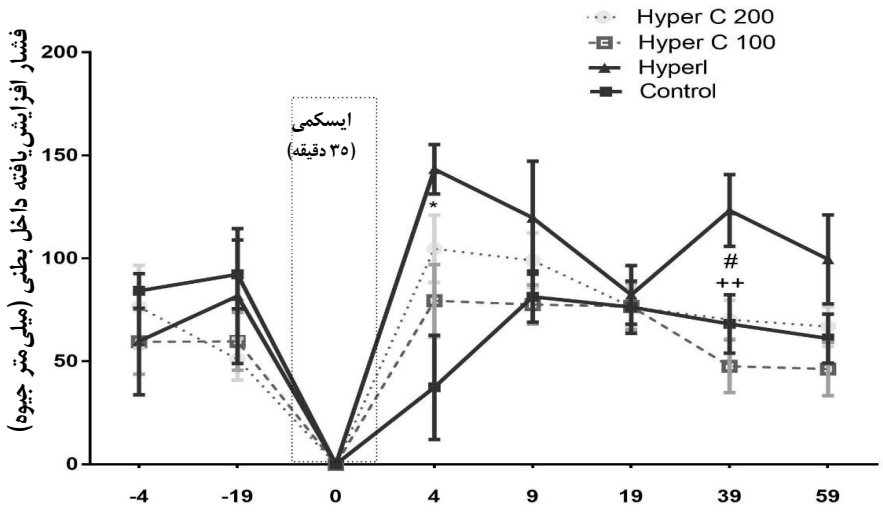
نمودار ۳ میزان تغییرات ضربان قلب را در این مطالعه نشان می‌دهد. تفاوت قابل ملاحظه ای بین گروه رژیم پرچرب و گروه کنترل طی فاز خون‌رسانی مجدد مشاهده نگردید. در مرحله خون‌رسانی مجدد، ضربان قلب در گروه کورکومین ۱۰۰ بر خلاف گروه کورکومین ۲۰۰ در دقیقه ۴ و ۹ دقیقه فاز خون‌رسانی مجدد کاهش یافت؛ به‌طوری که بین این دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد.

در بررسی شاخص LVDP (فشار افزایش یافته داخل بطنی) در مرحله خون‌رسانی مجدد، مقدار LVDP در گروه رژیم پرچرب بیشتر از گروه کنترل بود به‌طوری که در دقیقه ۴ افزایش معنی‌داری با گروه کنترل داشت (P≤۰/۰۱۵)، میزان LVDP در گروه‌های دریافت کننده کورکومین کمتر از گروه هیپرلیپیدمیک بود چنانچه در دقیقه ۳۹ در این گروه‌ها کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک نشان داد (P≤۰/۰۰۳)(نمودار ۴)

در تجزیه و تحلیل شاخص dp/dt+ (قدرت انقباضی قلب) نتایج ارائه شده در نمودار ۵ نشان می‌دهد که قدرت انقباضی قلب قبل از القای ایسکمی در گروه کورکومین ۲۰۰ کاهش معنی‌داری با گروه کنترل داشته است (P<۰/۰۵). قدرت انقباضی در گروه رژیم پرچرب به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بوده به‌طوری که در دقایق ۴ و ۱۹ کاهش معنی‌داری داشته است (P≤۰/۰۵). تیمار با کورکومین نتوانست این شاخص را بهبود بخشد به‌طوری که میزان این شاخص در فاز خونرسانی مجدد تفاوت معنی‌داری با گروه رژیم پرچرب نداشت (نمودار ۵).

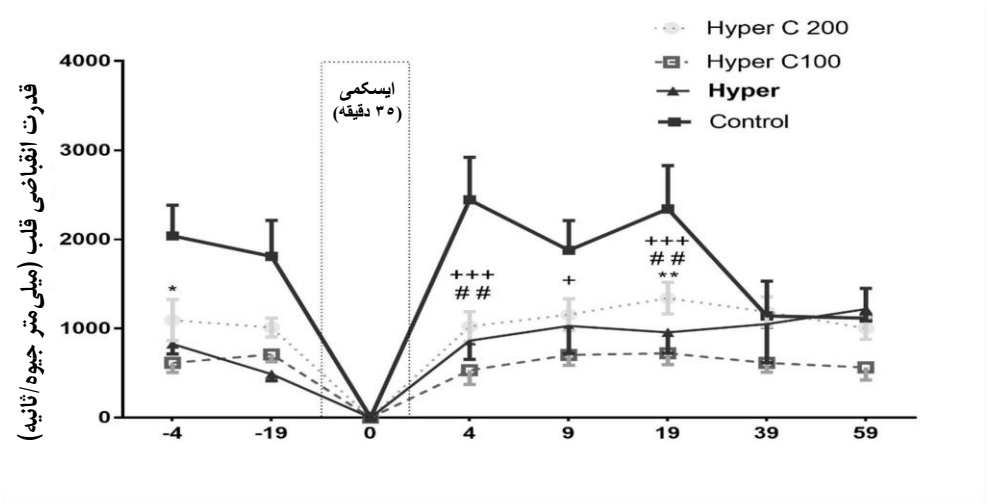
شاخص میزان نیاز اکسیژن قلب یا RPP در گروه هیپرلیپیدمیک نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. میزان این شاخص در گروه کورکومین ۱۰۰ کاهش معنی‌داری را در همه زمان‌ها در مقایسه با گروه کورکومین ۲۰۰ نشان داد (P≤۰/۰۱). همچنین مقدار RPP در گروه کورکومین ۱۰۰ در دقایق ۹ و ۱۹ فاز خون‌رسانی مجدد کاهش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل نشان داد (P≤۰/۰۱)(نمودار ۶).

همان‌طور که در نمودار ۷ نشان داده شده است، آسیب بافتی به میوکارد از طریق اندازه‌گیری میزان انفارکتوس ارزیابی شد. ناحیه آسیب دیده در گروه رژیم پرچرب نسبت به گروه شاهد افزایش داشت؛ اما معنی‌دار نبود. تجویز کورکومین به این نوع موش‌ها نوعی کاهش وابسته به دوز را در سکته قلبی نشان داد؛ اما از نظر آماری معنی‌دار نبود.

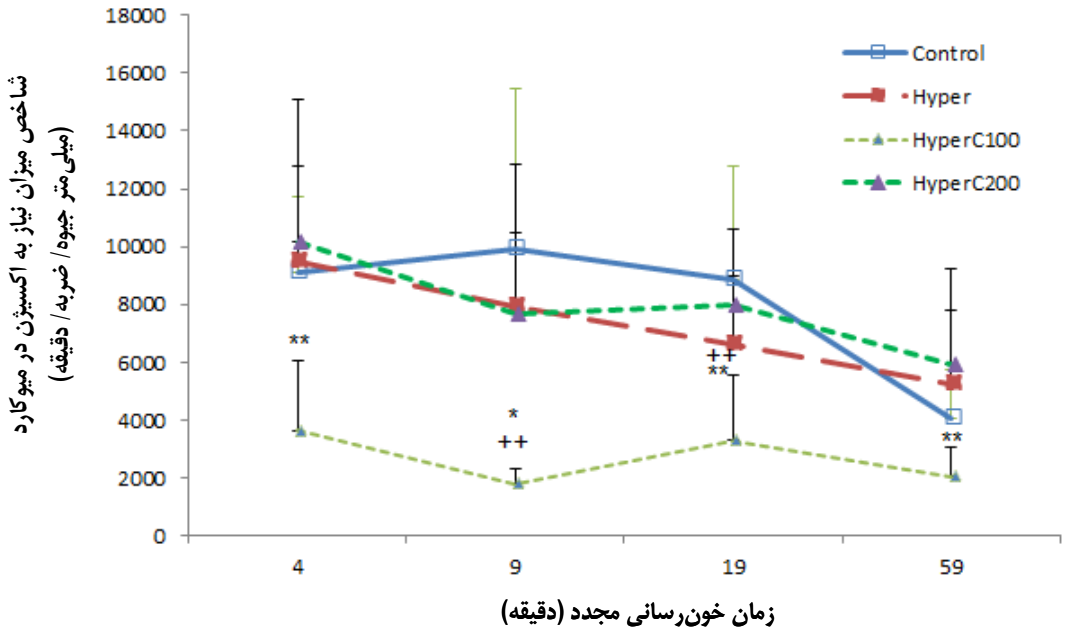


نمودار ٤- تغییرات LVDP (فشار افزایش یافته داخل بطنی) در طول فازهای تثبیت، ایسکمی و خون‌رسانی مجدد در چهار گروه (همان‌طور که در نمودار ۱ توضیح داده شده است). *: P≤۰/۰۱۵ مقایسه Hyper با کنترل، ++: P≤۰/۰۰۳ مقایسه Hyper با HyperC100، # P≤۰/۰۰۳ مقایسه Hyper با HyperC200

[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]

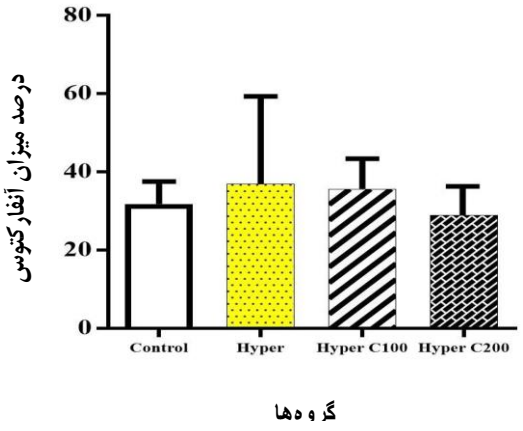


نمودار ۵- تغییرات dp/dt+ (قدرت انقباضی قلب) در طی مراحل تثبیت، ایسکمی و خون‌رسانی مجدد در چهار گروه (همان‌طور که در نمودار ۱ توضیح داده شده است).



نمودار ٦- RPP (شاخص میزان نیاز به اکسیژن در میوکارد) در طی مراحل خون‌رسانی مجدد در چهار گروه تغییر می‌کند (همان‌طور که در نمودار ۱ توضیح داده شده است). *: P≤۰/۰۵ مقایسه گروه HyperC100 با گروه HyperC200، **: P≤۰/۰۱ مقایسه گروه HyperC100 با گروه HyperC200، ++: P≤۰/۰۱ مقایسه گروه HyperC100 با گروه کنترل

[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]



نمودار ۷- نتایج بررسی بافتی اندازه انفارکتوس میوکارد در چهار گروه (کنترل Control؛ موش تحت رژیم پرچرب Hyper؛ موش هیپرلیپیدمیک که کورکومین 100 mg/kg دریافت کرد HyperC100؛ موش تحت رژیم پرچرب که کورکومین 200 mg/kg دریافت کرد HyperC200).

بحث

در مطالعه حاضر اثرات تجویز خوراکی دو دوز مختلف ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن کورکومین خالص را در مدل حیوانی تحت رژیم پرچرب ناشی از رژیم غذایی پرچرب مورد بررسی قرار گرفت. بنابراین، قلب‌های تشریح شده از حیوانات تحت رژیم پرچرب در معرض پروتکل آسیب ایست قلبی/خونرسانی مجدد (I/R) قرار گرفتند و ویژگی‌های عملکردی بطن و حفاظت سلولی مورد ارزیابی قرار گرفتن.

نتایج این مطالعه حاکی از آن است که تجویز کورکومین به‌ویژه دوز ۲۰۰ باعث ایجاد تغییراتی در پارامترهای عملکردی می‌شود، اما در اکثر موارد از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. تنها شاخص انقباض بطنی اثر چشمگیر کورکومین ۲۰۰ را نشان داد. در شاخص RPP (نشان‌دهنده نیاز اکسیژن میوکارد)، تأثیر کورکومین ۲۰۰ نیز کمی بهتر بود، اگرچه تغییرات معنی‌دار نبود.

مطالعات قبلی در بیشتر موارد اثرات مطلوب کورکومین را بر روی مدل آسیب ناشی از ایسکمی گزارش کردند. این مطالعات بیشتر بر روی حیوانات با رژیم غذایی استاندارد بود و مطالعات کمتری بر روی موش‌های تحت رژیم پرچرب انجام شده است (۸) . علاوه بر این، القای چربی خون با رژیم غذایی پرچرب نیز می‌تواند با الگوهای مختلف انجام شود (۱۱). لازم به ذکر است که کورکومین یک ترکیب آب گریز است و حل شدن آن در مایعات بدن به‌طور ذاتی مشکل و فراهمی زیستی آن کم است. بنابراین میزان مواد وارد شده به سلول‌ها بسیار ناچیز است و تلاش‌های زیادی برای افزایش حلالیت و اثربخشی آن با استفاده از تکنیک‌های مختلف از جمله دست‌کاری ساختار شیمیایی آن با ترکیبات نانو در دست بررسی است.

می‌دانیم التهاب یک مکانیسم معمول سیستم ایمنی در مواجهه با استرس می‌باشد اما التهاب اضافی موجب بدتر کردن آسیب ناشی از خونرسانی مجدد می‌شود. احتمالاً کورکومین دارای اثر ضدالتهابی پرقدرتی در کاردیومیوسیت‌ها بوده که عمدتاً از طریق تنظیم بیان یا فعالیت سیتوکاین‌های پیش‌التهابی صورت می‌گیرد. نتایج تعدادی از آزمایشات حاکی از این بوده که مثلاً یک هفته مصرف پیشگیرانه کورکومین منجر به کاهش بیان TLR2[1] و MCP1 [2]در کاردیومیوسیت‌ها، ماکروفاژهای نفوذی به بافت و فیبروز قلب می‌شوند (۱۴). در همین حال، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین می‌تواند با مهار فعال‌سازی NF-KB که نقش مهمی در تنظیم رونویسی، بیان ژن عوامل پیش‌التهابی و دست‌کاری مسیر JNK دارد، اثر محافظتی خود را در موقعیت‌های استرس‌زا نشان دهد (۱۵).

برخی معتقدند که کورکومین دارای پتانسیل خاصیت ضد تصلب

[1] TLR2, Toll-like receptor two
[2] McP-1, Monocyte chemotactic protein one

[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]

شرایین است؛ به‌طوری که کورکومین توانایی کاهش چربی آئورت را در خرگوش‌هایی که با رژیم غذایی کلسترول بالا تغذیه شده‌اند را دارد.

چندین مکانیسم در علت آسیب I/R قلبی دخیل هستند. سایر اثرات مفید کورکومین نیز ممکن است موثر بوده باشد. بدیهی است که کورکومین نقش عمده‌ای در پیشگیری یا بهبود انفارکتوس ایسکمیک میوکارد دارد، اگرچه مطالعه فعلی این موضوع را بررسی نکرده است (۱۰, ۴). برخی از مطالعات نشان داده‌اند که مصرف کورکومین با افزایش فعالیت آنزیم CYP7A همچنین می‌تواند تبدیل کلسترول به اسید صفراوی را در کبد تحریک کند (۱۰).

بنابراین می‌توان گفت که بخشی از اثرات کورکومین به دلیل تأثیر آن بر متابولیسم چربی در کبد است. علاوه بر این، کورکومین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی است که به وضوح نقش محافظتی کورکومین را در شرایط استرس اکسیداتیو مانند آسیب میوکارد، نشان می‌دهد. همچنین، با توجه به اثر محافظتی نسبی کورکومین در برابر مرگ سلولی، برخی از مزایای آن در میوکارد ایسکمیک را می‌توان به این اثر نسبت داد (۶).

به‌طور کلی کورکومین یک ماده گیاهی قوی با اثر پلیتوتروپیک (چندگانه) است و گزارش‌های بسیاری نشان داده‌اند که در برابر بیماری‌های مختلف مؤثر است. مطالعات نشان داده‌اند که این پلی‌فنول خواص متعددی همچون ضدالتهابی، کاهش‌دهنده قند خون، آنتی‌اکسیدانی، ترمیم‌کننده زخم و خاصیت ضدباکتریایی دارد (۱۶). این امکان وجود دارد که اثر ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و برهم‌کنش در فرایندهای مرتبط با زخم منتسب به آثار سودمند این ترکیب در ارتباط با آسیب‌های ناشی از ایسکمی و خون‌رسانی مجدد بافت باشد. با این حال، حداقل برای دو محدودیت، کاربرد درمانی آن ثابت نشده است: فراهمی زیستی ضعیف و اثرات متناقض آن که در برخی تحقیقات گزارش شده است. البته شایان ذکر است که این پلی‌فنول طبیعی تقریباً ایمن، قابل تحمّل و تقریباً غیرسمی است (۱۶).

کورکومین عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد و این با مکانیسمی مرتبط است که تخریب ماتریکس خارج سلولی و سنتز کلاژن را در انفارکتوس میوکارد متعادل می‌کند و همچنین، درمان کورکومین در طول خون‌رسانی مجدد باعث کاهش سنتز کلاژن و مهار تمایز فیبروبلاست‌ها در میوکارد می‌شود (۱۸, ۱۷).

بر اساس متاآنالیز انجام شده در سال ۲۰۲۳ پیشنهاد می‌شود که کورکومین دارای اثرات بالقوه درمان آسیب میوکارد در برابر I/R می‌باشد. با این حال برای یافتن نتایج قطعی نیاز به اجرای تحقیقات بیشتر بر روی مدل‌های حیوانی بزرگ و کارآزمایی بالینی می‌باشد (۱۹).

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که کورکومین در پیشگیری از آسیب I/R نه تنها در افراد سالم بلکه در بیماران دچار نیز ممکن است مؤثر واقع شود. نتایج حاکی از این بود که مصرف کورکومین از طریق بهبود LVSP و نیز LVDP بر کیفیت عملکرد انقباضی بطن چپ در نمونه آزمایشگاهی تا حدودی مؤثر بوده است. اگرچه برخی از اثرات کورکومین می تواند به کاهش آسیب میوکارد متعاقب ایسکمی نسبت داده شود ولی تغییرات معنی‌دار نبودند. با توجه به اثرات کمتر کورکومین بر پارامترهای عملکردی میوکارد در این نوع مدل رژیم پرچرب، پیشنهاد می‌شود که مطالعات بیشتری بر روی رژیم‌های غذایی مختلف برای مقایسه اثربخشی دریافت خوراکی کورکومین در برابر اثرات مخرب I/R در شرایط تحت رژیم پرچرب انجام شود.

تقدیر و تشکّر

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکترای تخصصی فیزیولوژی جانوری تحت عنوان" مقایسه اثرات ترکیبات فنولی گیاهی ellagic acid و curcumin بر روی محافظت قلبی در برابر آسیب ناشی از ایسکمی – خونرسانی مجدد و بررسی سطح بیان ژن‌های eNOS و AMPK در قلب ایزوله موش‌های صحرایی هیپرلیپیدمیک"، در مقطع PhD در سال ۱۳۹۶ با کد پروپوزال ۴۳۲۱ می‌باشد که با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی کازرون اجرا شده است.

ملاحظات اخلاقی

[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]

مطالعه حاضر پس از تأیید شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند و کمیته اخلاق دانشگاه با کد IR.BUMS.REC.1395.214 انجام شد.

حمایت مالی

مطالعه حاضر با حمایت دانشگاه آزاد واحد کازرون و هزینه شخصی اجرا شده است.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول در طراحی و اجرای مطالعه و نگارش مقاله، نویسنده دوم در آنالیز آماری و تحلیل داده‌ها و نگارش نتایج و نویسنده مسئول در کلیه مراحل نقش داشته است.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع:

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2023; 147(8): e93-e621. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123
2. Warnholtz A, Mollnau H, Oelze M, Wendt M, Munzel T. Antioxidants and endothelial dysfunction in hyperlipidemia. Curr Hypertens Rep. 2001; 3(1): 53-60. DOI: 10.1007/s11906-001-0081-z
3. Csont T, Balogh G, Csonka C, Boros I, Horvath I, Vigh L, et al. Hyperlipidemia induced by high cholesterol diet inhibits heat shock response in rat hearts. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 290(5): 1535-8. DOI: 10.1006/bbrc.2002.6377
4. Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. Physiol Rev. 2008; 88(2): 581-609. DOI: 10.1152/physrev.00024.2007
5. Kim YS, Kwon JS, Cho YK, Jeong MH, Cho JG, Park JC, et al. Curcumin reduces the cardiac ischemia-reperfusion injury: involvement of the toll-like receptor 2 in cardiomyocytes. J Nutr Biochem. 2012; 23(11): 1514-23. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.10.004
6. Jiang S, Han J, Li T, Xin Z, Ma Z, Di W, et al. Curcumin as a potential protective compound against cardiac diseases. Pharmacol Res. 2017; 119: 373-83. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.001
7. Srivastava G, Mehta JL. Currying the heart: curcumin and cardioprotection. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2009; 14(1): 22-7. DOI: 10.1177/1074248408329608
8. Fiorillo C, Becatti M, Pensalfini A, Cecchi C, Lanzilao L, Donzelli G, et al. Curcumin protects cardiac cells against ischemia-reperfusion injury: effects on oxidative stress, NF-kappaB, and JNK pathways. Free Radic Biol Med. 2008; 45(6): 839-46. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.06.013
9. Maithilikarpagaselvi N, Sridhar MG, Swaminathan RP, Sripradha R, Badhe B. Curcumin inhibits hyperlipidemia and hepatic fat accumulation in high-fructose-fed male Wistar rats. Pharm Biol. 2016; 54(12): 2857-63. DOI: 10.1080/13880209.2016.1187179
10. Tu Y, Sun D, Zeng X, Yao N, Huang X, Huang D, et al. Piperine potentiates the hypocholesterolemic effect of curcumin in rats fed on a high fat diet. Exp Ther Med. 2014; 8(1): 260-6. DOI: 10.3892/etm.2014.1717
11. Amirabadizadeh A, Foaddodini M, Khatamsaz S, Mokhtari M, Shariati M, Hosseini M, et al. Introduction and Optimization of a Dietary Model for Inducing Hyperlipidemia in Rats. J Babol Univ Med Sci. 2017; 19(7): 35-41. DOI: 10.22088/jbums.19.7.5

[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]

12. Qin Y, Shi Y, Yu Q, Yang S, Wang Y, Dai X, et al. Vitamin B12 alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury via the SIRT3/AMPK signaling pathway. Biomed Pharmacother. 2023; 163: 114761. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114761

13. Tahep ld P, Valen G, Starkopf J, Kairane C, Zilmer M, Vaage J. Pretreating rats with hyperoxia attenuates ischemia-reperfusion injury of the heart. Life Sci. 2001; 68(14): 1629-40. DOI: 10.1016/s0024-3205(01)00964-x

14. Li T, Jin J, Pu F, Bai Y, Chen Y, Li Y, et al. Cardioprotective effects of curcumin against myocardial I/R injury: A systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. Front Pharmacol. 2023; 14: 1111459. DOI: 10.3389/fphar.2023.1111459

15. Morrison A, Li J. PPAR-gamma and AMPK--advantageous targets for myocardial ischemia/reperfusion therapy. Biochem Pharmacol. 2011; 82(3): 195-200. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.04.004

16. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. AAPS J. 2013; 15(1): 195-218. DOI: 10.1208/s12248-012-9432-8

17. Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Takaya T, Wada H, Nagasawa A, et al. The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. J Clin Invest. 2008; 118(3): 868-78. DOI: 10.1172/JCI33160

18. Wang NP, Wang ZF, Tootle S, Philip T, Zhao ZQ. Curcumin promotes cardiac repair and ameliorates cardiac dysfunction following myocardial infarction. Br J Pharmacol. 2012; 167(7): 1550-62. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02109.x

19. Zeng YF, Guo QH, Wei XY, Chen SY, Deng S, Liu JJ, et al. Cardioprotective effect of curcumin on myocardial ischemia/reperfusion injury: a meta-analysis of preclinical animal studies. Front Pharmacol. 2023; 14: 1184292. DOI: 10.3389/fphar.2023.1184292

[DOI: 10.61186/JBUMS.30.3.231]