

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 and began 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](https://doi.org/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

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

علیرضا امیرآبادی‌زاده^۱، مریم خسروی^۲، محسن فؤادالدینی^{۳*}

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 کورکومین ۱۰۰ mg/kg (HyperC100) و یا کورکومین ۲۰۰ (HyperC200) که دو گروه آخر روزانه به مدت ۳ هفته کورکومین خوراکی دریافت می‌کردند، تقسیم شدند.

هایپرلیپیدمی 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: هایپرلیپیدمی 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 ($P \leq 0.05$). 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 هایپرلیپیدمیک نیز مؤثر باشد.

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

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

دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۰۳ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۰۲

^۱ گروه زیست‌شناسی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

^۲ کارشناس ارشد ریاضی و آمار کاربردی، بیرجند، ایران

^۳ 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: ۰۵۶۳۳۳۸۱۵۸۶، نمابر: ۰۵۶۳۳۳۸۱۲۰۶، پست الکترونیکی: foadmohsen@yahoo.com

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 سکتة مغزی از مرگ و میر ناشی از سرطان و عروق مغزی در سراسر جهان بیشتر بوده است (۱). یکی از مهم‌ترین عوامل خطر ساز 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 (۲، ۳). در این شرایط، خون‌رسانی مجدد پس از ایست قلبی اگرچه ضروری است، اما می‌تواند منجر به آسیب غیرقابل برگشت 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)^۱ 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 ضد دیابتی، ضد التهابی، سیتوتوکسیک و آنتی‌اکسیدانی را نشان داده است. کورکومین برای اولین بار ۳۰۰۰ سال پیش به عنوان یک عامل ضد التهابی استفاده شد. این مخلوط یک پلی فنل آب‌گریز به نام دی‌فروئیل متان بوده و ماده استخراجی زردچوبه (*Curcuma Longa*) شناخته می‌شود (۶، ۷).

تحقیقات گسترده‌ای در مورد اثرات و خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد آپوپتوز، ضد تومور، 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)^۲ و

مونوسیت‌های چسبنده فعال شده اندوتلیال و فعالیت فاکتور هسته‌ای (NF-κB)^۳ و فسفوریلاسیون کیناز N ترمینال C-jun و حفاظت در برابر اثرات TNF-α^۴ 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 به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی آن، بلکه به دلیل برخی مکانیسم‌های درون سلولی، مانند اثر در مسیرهای NF-κB (۸). ضمناً، اثرات کورکومین بر هپاتیت غیر الکلی به اثرات مفید آن بر التهاب، چربی خون و مقاومت به لپتین نسبت داده می‌شود (۹، ۱۰).

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، به وسیله ارزیابی تغییرات عملکردی بطن و وضعیت نکروز میوکارد قلبی می‌باشد.

روش تحقیق

حیوانات آزمایشگاهی و پروتکل‌ها

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 290 ± 5 گرم در شرایط استاندارد با چرخه نور: تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند.

³ NF-κB, Nuclear factor κB⁴ TNF-α, Tumor necrosis factor α¹ I/R, Ischemia-reperfusion² ROS, Reactive oxygen species

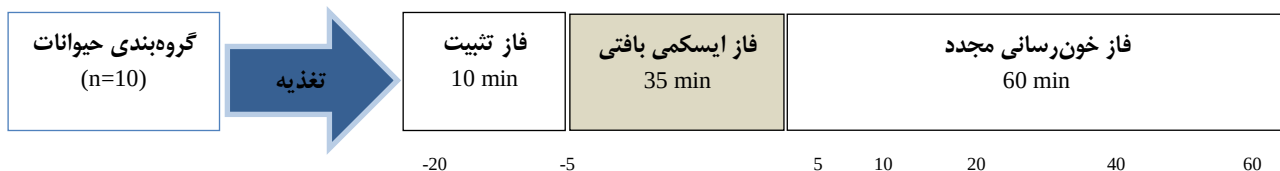
گروه‌بندی و طراحی آزمایش

موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه مساوی ($n=10$) 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 گاوآژ 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، ۲٪ اسید کولیک، ۲٪/۰٪ متیل تیوراسیل، ۷٪ زرده تخم‌مرغ، ۴٪ پیه گاو، ۱٪ کلرید سدیم، ۴۵٪ آرد گندم، ۶٪/۶٪ سیوس 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 کریس-هنسلایت (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، ۳۰ و ۶۰ ثبت شدند (چارت زیر).

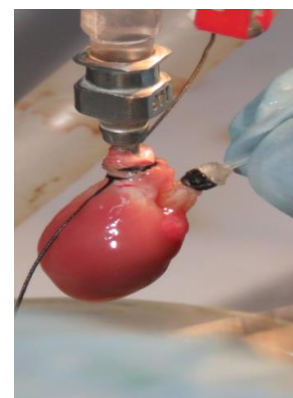


متصل به Stereoscope Olympus تصویربرداری شد و برای بررسی اندازه انفارکتوس از نرم‌افزار Image J (NIH) استفاده شد (تصویر ۲) (۱۲).

آنالیز آماری

داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ 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 $P \leq 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

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



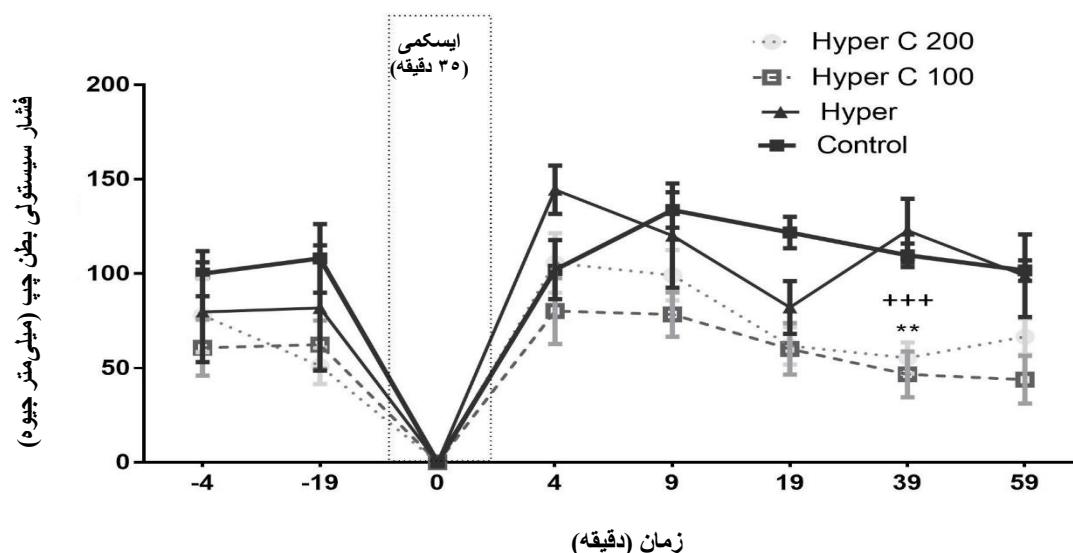
تصویر ۱- دستگاه لانگندورف، کانوله کردن و بالن گذاری قلب (به ترتیب از چپ به راست)

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 ($P \leq 0.003$) در سایر زمان‌ها تفاوت معنی‌داری با گروه رژیم پرچرب نداشت (نمودار ۱).



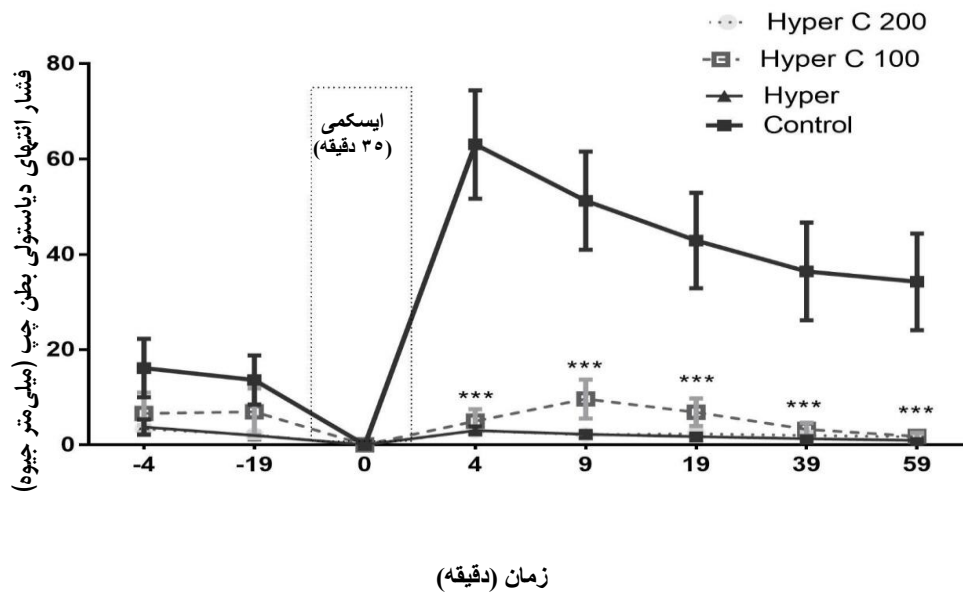
تصویر ۲- برش‌های بطنی رنگ‌آمیزی شده جهت تمایز ناحیه انفارکت.



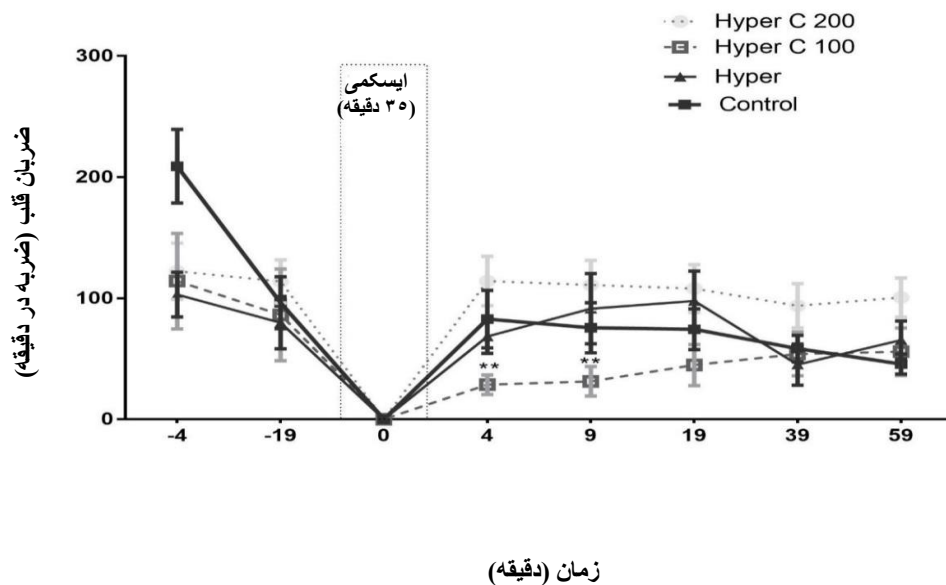
نمودار ۱- تغییرات LVSP (فشار سیستولی بطن چپ) در مراحل تثبیت، ایسکمی و خون‌رسانی مجدد در چهار گروه: (کنترل Control؛ موش هیپرتنسیو Hyper؛ موش هیپرتنسیو که کورکومین 100 mg/kg دریافت کرد HyperC100؛ موش هیپرتنسیو که کورکومین 200 mg/kg دریافت کرد HyperC200). $P \leq 0.003$ ** HyperC100 در مقایسه با Hyper، $P \leq 0.008$ +++ HyperC200 در مقایسه با Hyper

LVEDP در گروه‌های رژیم پرچرب و تیمار شده با کورکومین کاهش معنی‌داری با گروه کنترل داشت ($P \leq 0.001$) به‌طوری که LVEDP در اواخر فاز رپرفیوژن به حدود ۵ میلی‌متر جیوه رسید. هیچ تغییر معنی‌داری بین گروه رژیم پرچرب با گروه‌های دریافت کننده کورکومین مشاهده نشد (نمودار ۲).

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 میلی‌متر جیوه بود و به مرور زمان کاهش یافته به‌طوری که در ۵۹ دقیقه بعد از فاز خون‌رسانی مجدد به ۵۰ میلی‌متر جیوه رسید. میزان



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). $P \leq 0.001$: *** 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). $P \leq 0.003$: **، $P \leq 0.001$: *** HyperC100 در مقایسه با HyperC200.

پرچرب به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بوده به‌طوری که در ۴ و ۱۹ کاهش معنی‌داری داشته است ($P \leq 0.05$). 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).

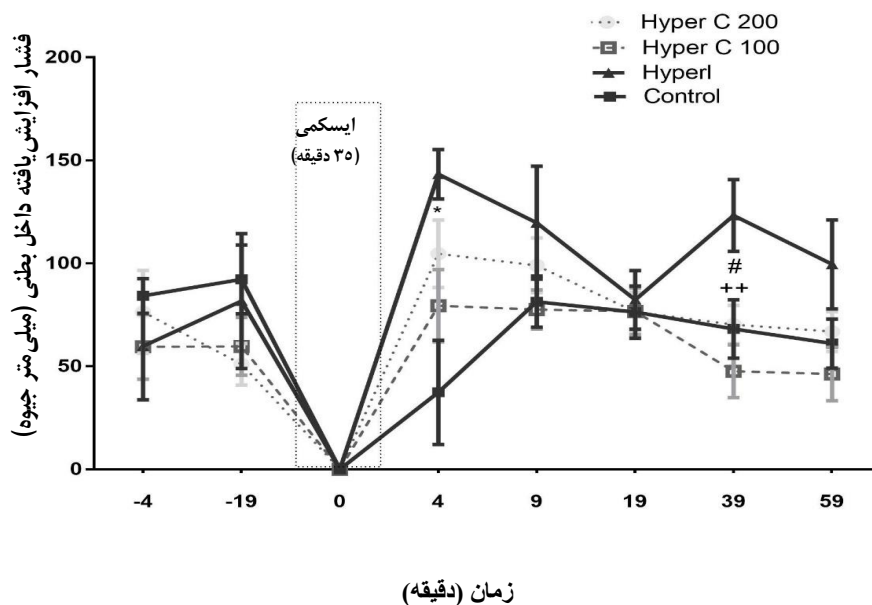
شاخص میزان نیاز اکسیژن قلب یا RPP در گروه هیپرلیپیدمیک نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. میزان این شاخص در گروه کورکومین ۱۰۰ کاهش معنی‌داری را در همه زمان‌ها در مقایسه با گروه کورکومین ۲۰۰ نشان داد ($P \leq 0.01$). همچنین مقدار RPP در گروه کورکومین ۱۰۰ در ۹ و ۱۹ فاز خون‌رسانی مجدد کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($P \leq 0.01$) (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 سکتة قلبی نشان داد؛ اما از نظر آماری معنی‌دار نبود.

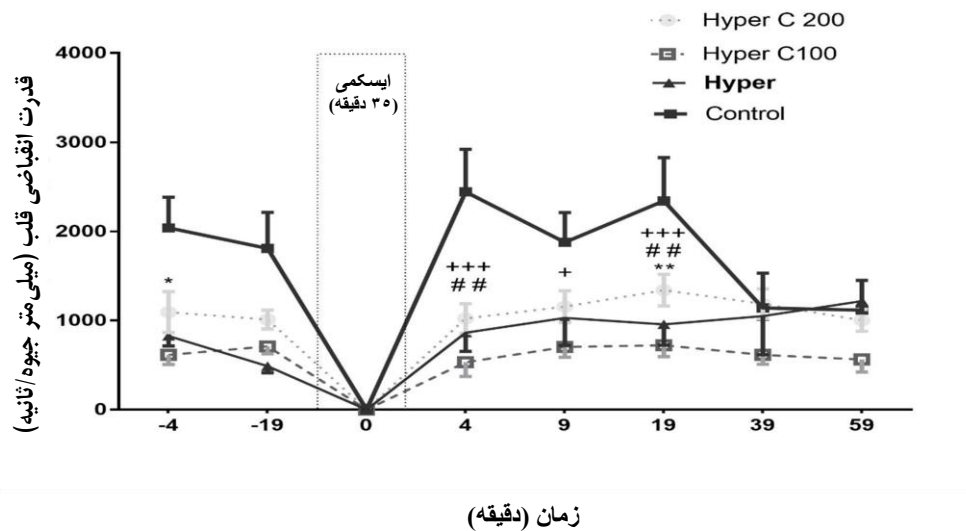
نمودار ۳ میزان تغییرات ضربان قلب را در این مطالعه نشان می‌دهد. تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین گروه رژیم پرچرب و گروه کنترل طی فاز خون‌رسانی مجدد مشاهده نگردید. در مرحله خون‌رسانی مجدد، ضربان قلب در گروه کورکومین ۱۰۰ بر خلاف گروه کورکومین ۲۰۰ در دقیقه ۴ و ۹ دقیقه فاز خون‌رسانی مجدد کاهش یافت؛ به‌طوری که بین 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 ($P \leq 0.015$)، میزان LVDP در گروه‌های دریافت‌کننده کورکومین کمتر از گروه هیپرلیپیدمیک بود چنانچه در دقیقه ۳۹ در این گروه‌ها کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک نشان داد ($P \leq 0.003$) (نمودار ۴).

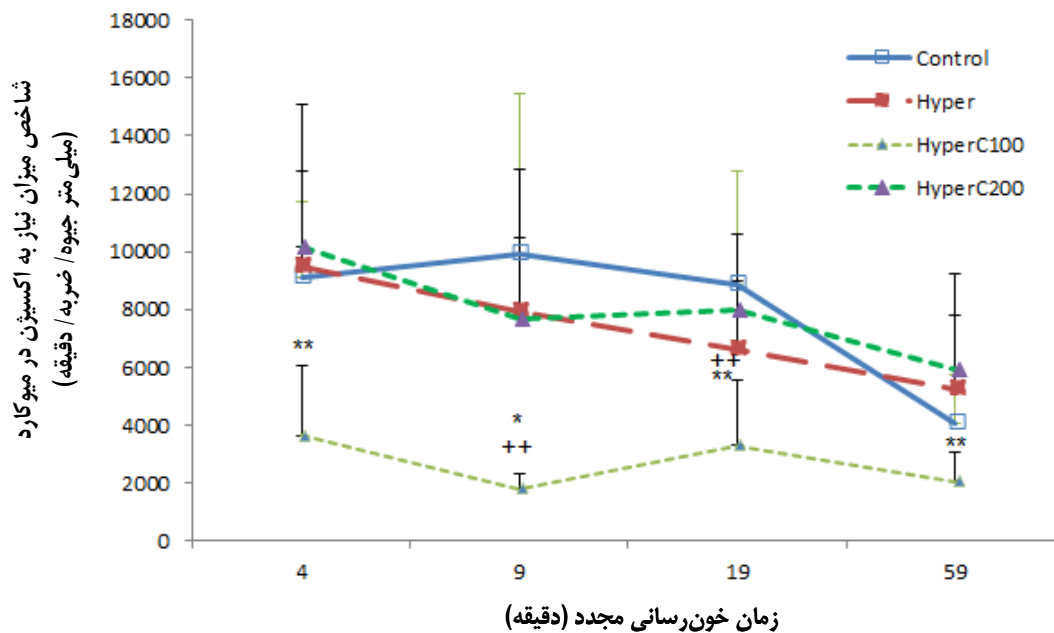
در تجزیه و تحلیل شاخص dp/dt (قدرت انقباضی قلب) نتایج ارائه شده در نمودار ۵ نشان می‌دهد که قدرت انقباضی قلب قبل از القای ایسکمی در گروه کورکومین ۲۰۰ کاهش معنی‌داری با گروه کنترل داشته است ($P \leq 0.05$). قدرت انقباضی در گروه رژیم



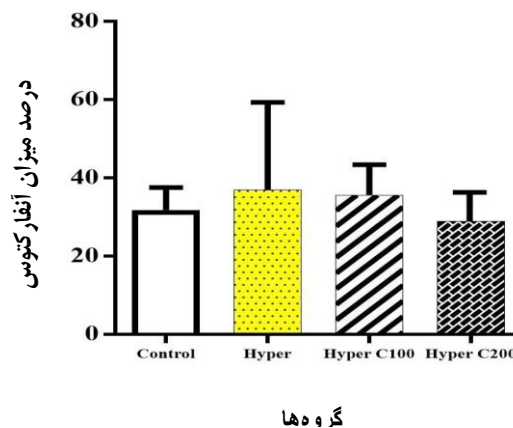
نمودار ۴- تغییرات LVDP (فشار افزایش یافته داخل بطنی) در طول فازهای تثبیت، ایسکمی و خون‌رسانی مجدد در چهار گروه (همان‌طور که در نمودار ۱ توضیح داده شده است). #: $P \leq 0.015$ مقایسه Hyper با کنترل، ++: $P \leq 0.003$ مقایسه HyperC100 با Hyper، #: $P \leq 0.003$ مقایسه HyperC200 با HyperC100



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 ۶- 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). *: $P \leq 0.05$ مقایسه گروه HyperC100 با گروه HyperC200. **: $P \leq 0.01$ مقایسه گروه HyperC100 با گروه HyperC200. ++: $P \leq 0.01$ مقایسه گروه HyperC100 با گروه کنترل.



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 میلی گرم 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 گرفتند.

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 آب‌گریز 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 TLR2^۱ و MCP1^۲ 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

^۱ TLR2, Toll-like receptor two

^۲ MCP-1, Monocyte chemotactic protein one

شراین است؛ به طوری 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).

به طور کلی کورکومین یک ماده گیاهی قوی با اثر پلئوتروپیک (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 تحمل 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 می‌تواند 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 تشکر

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

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

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.

حمایت مالی

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

تضاد منافع

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

مشارکت نویسندگان

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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.22088/jbums.19.7.5)

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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1184292)