

Research Paper

The Effect of High Intensity Interval Training (HIIT) and Dietary supplement Curcumin on Cognitive Function and the Level of Stress Markers in the Brain of Male Balb/C Mice exposed to Lead Nitrate

S. Norouzi¹, Z. Meshkati², R. Badami³, R. Nasiri⁴

1. Faculty of Sport Sciences, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

2. Transgenesis Center of Excellence, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

3. Iran National Elite Foundation, Tehran 93111-14578, Iran.

4. Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

Received: 2022/11/02

Accepted: 2023/05/15

Abstract

Lead (Pb) is a toxic metal that causes clinical disorders in the nervous system. This study was conducted with the aim of evaluating the effect of intermittent exercise and curcumin dietary supplement on cognitive, motor and oxidation indices caused by lead nitrate. In this way, 30 male mice of the Balb C breed (25 ± 5 g) were randomly divided into five groups: negative control (healthy), Positive control (lead nitrate), curcumin supplement, High intensity interval training (HIIT) and group *High intensity interval training* (HIIT) with curcumin. were; High intensity interval training Protocol (five sessions Per week) was Performed for six weeks. After the last training session, the cognitive and motor Performance of the animals was evaluated with the Y-maze behavioral test, and 24 hours later, the oxidation indices (SOD, CAT, MDA) and the level of lead in the brain tissue were evaluated. Statistical analysis was done by GraphPad Prism software. The findings showed that after exposure to lead, the motor activity in the Positive control group (lead nitrate) decreased compared to the negative control group (healthy) ($P=0.01$) and the curcumin group (0.01), cognitive Performance in All the experimental groups had an increase compared to the lead nitrate group. Taking curcumin along with HIIT decreased the lead level compared to the Positive control group ($P=0.03$). Taking curcumin along with HIIT increased the amount of CAT and SOD in the brain. The amount of MDA in the brain was

1. Email: noruzi_sepideh@yahoo.com

2. Email: zmeshkati@gmail.com

3. Email: rokhsarehbadami@gmail.com

4. Email: rozfish4524@gmail.com



significantly reduced in the *HIIT* group with curcumin ($P=0.03$). In general, it was found that the combination of curcumin and *HIIT* reduce the neurotoxicity caused by lead through the inhibition of oxidative stress.

Key words: Cognitive Impairment, Behavioral Test, High Intensity Interval Training (HIIT), Lead, Curcumin.

Extended Abstract

Background and Purpose

With the expansion of urban culture and the increase of industrial activities, lead has been widely distributed in the environment, it enters the body through the digestive tract and respiratory system, it passes through the blood-brain barrier and causes damage to the central nervous system in different areas of the brain. Lead has a neurotoxic effect on the central nervous system and causes many disorders, including cognitive disorders (1-4). Physical exercises can improve brain health and function by protecting neurons and improving neural formation (5-7), and it was recognized as one of the most promising methods of preventing cognitive disorders. Due to its anti-inflammatory, antioxidant and chelating properties, the consumption of curcumin reduces oxidative damage and neurological disorders (8-11). The purpose of this study was to determine the effect of high-intensity interval training and curcumin dietary supplement on cognitive, motor and oxidation indices in the brain of male Balb/C mice exposed to lead nitrate.

Materials and methods

30 Balb/c female mice weighing 25-30 grams were purchased from the Pasteur Institute of Iran, and one week before the start of the study, in order to get used to the treadmill, five sessions of low-intensity aerobic exercise were performed. After one week, they were randomly divided into five groups ($n=6$ in each group): healthy control group, lead nitrate control group, lead nitrate + intermittent exercise group, lead nitrate + curcumin supplement group, lead nitrate + intermittent exercise + curcumin group. After grouping, all experimental groups received lead nitrate (2%) through drinking water for six weeks. Simultaneously with the start of oral lead intake, curcumin supplement with a dose of 200 g/ml was injected intraperitoneally for five days a week to the group receiving curcumin and combined supplements (12-14), at the same time, the high-intensity interval training group and the intermittent exercise + curcumin group participated in the exercise program based on the maximum speed achieved for six weeks (five sessions per week), each interval included two minutes of activity with two minutes of active rest intervals. The intensity of activity in slow intervals between 50-60% of the maximum speed of the restorative test was considered. After the end of the study, Y-maze behavioral test was used to check the cognitive and motor performance, 24 hours later, the rats were killed and the oxidation indicators included brain superoxide desmutase activity (SOD), brain catalase activity (CAT) and malon dialdehyde concentration (MDA) in the brain tissue was measured



through biochemical methods and then the level of lead in the brain of the animals was measured. Statistical analysis was done by Graph Pad Prism software using Multiple t-test, the significance level was considered 0.05 in the tests.

Findings

The results of the Y-maze behavioral test showed that after exposure to lead, the total number of entries into the arms of the maze (the amount of motor activity) in the lead nitrate group compared to the healthy control group ($P=0.01$) and the curcumin nutritional supplement group decreased ($P=0.01$), between the high-intensity interval training group ($P=0.62$) and the curcumin supplementation + high-intensity interval training group ($P=0.3$) with lead nitrate control group, no significant change was observed. On the other hand, exposure to lead decreased the percentage of interval (cognitive performance) in the lead nitrate control group ($P=0.04$), receiving curcumin supplement ($P=0.02$), high intensity interval training ($P=0.03$) and the use of curcumin along with high-intensity interval training ($P=0.01$) increased the percentage of interval (cognitive performance) compared to the lead nitrate control group. The level of brain lead in the lead nitrate control group compared to the healthy control group increased significantly ($P=0.02$), as well as high-intensity intermittent exercise along with curcumin supplementation decreased lead levels in comparison to the lead nitrate control group ($P=0.03$). Between none of the curcumin groups ($P=0.08$) and high-intensity interval training ($P=0.3$) alone, no difference was observed with lead nitrate control group. Investigating the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and malondialdehyde (MDA) brain tissue enzymes, showed that exposure to lead decreased the activity level of SOD ($P=0.03$) and CAT ($P=0.03$). The results of lipid peroxidation in the brain showed that the level of malondialdehyde (MDA) in the group lead nitrate was significantly higher compared to the healthy control group ($P=0.01$). Evaluating the results of the antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD), showed a significant increase in the groups of curcumin supplementation ($P=0.02$) and high-intensity interval training with curcumin consumption ($P=0.01$) compared to the lead nitrate control group. In addition, the comparison of malondialdehyde (MDA) levels in brain tissue showed that the level of malondialdehyde decreased significantly in the group of high-intensity interval training with curcumin consumption ($P=0.03$) and the factor of antioxidant enzyme catalase (CAT) showed a significant increase in the high-intensity interval training group with curcumin consumption compared to the lead control group ($P=0.03$), no significant difference was observed in the rest of the study groups.

Conclusion

In general, according to the results obtained from this study, it can be stated that lead toxicity leads to decreased motor function, impaired cognitive function, impaired spatial memory, increased oxidative stress, changes in oxidative stress markers, decreased antioxidant activity, and lead accumulation in the brain of rats. The results of this study are consistent with the results of many studies (15-22). Taking curcumin



supplements due to its antioxidant and chelating properties along with intermittent exercise can moderate disorders caused by lead toxicity. It is suggested that curcumin as a natural and low-cost drug due to its therapeutic potential and drug safety, and intermittent exercise as an important factor in prevention of cognitive disorders be considered more for the treatment of lead toxicity. Focusing on methods of preventing damage caused by environmental pollutants and studying the beneficial effects of physical activities and supplements should be one of the important paths of future researches.

Key words: Cognitive impairment, Behavioral test, High intensity interval training (HIIT), Lead, Curcumin.

References

1. Marchetti C. Molecular targets of lead in brain neurotoxicity. *Neurotoxicity research*. 2003;5(3):221-35.
2. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *British medical bulletin*. 2003;68(1):167-82.
3. Carpenter DO, Nevin R. Environmental causes of violence. *Physiology & behavior*. 2010;99(2):260-8.
4. Vogelzangs N, Seldenrijk A, Beekman AT, van Hout HP, de Jonge P, Penninx BW. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *Journal of affective disorders*. 2010;125(1-3):241-8.
5. ۵ علیوند، فرزانه، زاده ک. تأثیر ورزش بر تقویت حافظه: مروری بر مکانیسم‌های سلولی و مولکولی. *مجله علوم اعصاب شفای خاتم*. ۲۰۱۵؛ ۳(۴):۱۲۳-۳۰.
6. Delanty N, Vaughan CJ. Seizures, hypertension, and posterior leukoencephalopathy. *Seizures: Springer*; 2002. p. 251-60.
7. Pinar C, Yau S-y, Sharp Z, Shamei A, Fontaine CJ, Meconi AL, et al. Effects of voluntary exercise on cell proliferation and neurogenesis in the dentate gyrus of adult FMR1 knockout mice. *Brain Plasticity*. 2018;4(2):185-95.
8. مدرس، حرفیل، احمدی. مروری بر اثرات فارماکولوژیک و خواص دارویی کورکومین. *گیاهان دارویی*. ۲۰۱۷؛ ۲(۶۲):۱۷-۱.
9. Sharma V, Nehru B, Munshi A, Sharma S, Khanna P. Protective effect of curcumin in behavioral impairment induced by pentylene tetrazol in rats. *J Pharm Res*. 2011;4(1):11-4.
10. Yow H, Ahmad N, Azmi N, Bakry MM. The effect of curcumin on anxiety and recognition memory in kainate model of epileptic rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;79(2):267-76.
11. Xu Y, Ku B, Cui L, Li X, Barish PA, Foster TC, et al. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain research*. 2007;1162:9-18.



12. Reddy GR, Devi BC, Chetty CS. Developmental lead neurotoxicity: alterations in brain cholinergic system. *Neurotoxicology*. 2007;28(2):402-7.
13. Bustamante C, Henríquez R, Medina F, Reinoso C, Vargas R, Pascual R. Maternal exercise during pregnancy ameliorates the postnatal neuronal impairments induced by prenatal restraint stress in mice. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2013;31(4):267-73.
14. Hosseinzadeh S, Roshan VD, Mahjoub S. Continuous exercise training and curcumin attenuate changes in brain-derived neurotrophic factor and oxidative stress induced by lead acetate in the hippocampus of male rats. *Pharmaceutical biology*. 2013;51(2):240-5.
15. Lalanza JF, Sanchez-Roige S, Cigarroa I, Gagliano H, Fuentes S, Armario A, et al. Long-term moderate treadmill exercise promotes stress-coping strategies in male and female rats. *Scientific reports*. 2015;5:16166.
16. Binder E, Droste SK, Ohl F, Reul JM. Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behaviour and impulsiveness in mice. *Behavioural Brain Research*. 2004;155(2):197-206.
17. Georgieva KN, Hadjieva MS, Shishmanova-Doseva MS, Terzieva DD, Georgiev NG, Andreev GG, et al. Effect of training at lactate threshold intensity on maximal time to exhaustion, depression and anxiety behaviour of spontaneously hypertensive rats after kainate-induced status epilepticus. *Folia Medica*. 2017;59(1):91-7.
18. Benammi H, El Hiba O, Romane A, Gamrani H. A blunted anxiolytic like effect of curcumin against acute lead induced anxiety in rat: involvement of serotonin. *Acta histochemica*. 2014;116(5):920-5.
19. Chennaoui M, Grimaldi B, Fillion M, Bonnin A, Drogou C, Fillion G, et al. Effects of physical training on functional activity of 5-HT 1B receptors in rat central nervous system: role of 5-HT-moduline. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2000;361(6):600-4.
20. Dwyer D, Browning J. Endurance training in Wistar rats decreases receptor sensitivity to a serotonin agonist. *Acta physiologica scandinavica*. 2000;170(3):211-6.
21. Daniel S, Limson JL, Dairam A, Watkins GM, Daya S. Through metal binding, curcumin protects against lead-and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. *Journal of inorganic biochemistry*. 2004;98(2):266-75.
22. Shukla PK, Khanna VK, Khan MY, Srimal RC. Protective effect of curcumin against lead neurotoxicity in rat. *Human & experimental toxicology*. 2003;22(12):653-8.



تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و مکمل غذایی کورکومین بر عملکرد شناختی- حرکتی و شاخص‌های اکسیداسیون در مغز موش‌های نر Balb/C در معرض نیترات سرب

سپیده نوروژی^۱، زهره مشکاتی^۲، رخساره بادامی^۳، رزیتا نصیری^۴

۱. دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.

۲. مرکز قطب ترانسژنریز، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران (نویسنده

مسئول)

۳. بنیاد ملی نخبگان ایران، تهران، ایران.

۴. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۲۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۱۱

چکیده

سرب (Pb) فلز سمی است که باعث ایجاد اختلالات بالینی در سیستم عصبی می‌شود. این مطالعه با هدف ارزیابی اثر تمرین تناوبی و مکمل غذایی کورکومین بر عملکرد شناختی، حرکتی و شاخص‌های اکسیداسیون ناشی از نیترات سرب انجام شد؛ بر این اساس، ۳۰ سر موش نر از نژاد بالبی (۲۵±۵ گرم) به صورت تصادفی به پنج گروه کنترل منفی (سالم)، کنترل مثبت (نیترات سرب)، مکمل کورکومین، تمرین تناوبی و گروه تمرین تناوبی به همراه کورکومین، تقسیم شدند. پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا (پنج جلسه در هفته) به مدت شش هفته انجام شد. پس از آخرین جلسه تمرینی، عملکرد شناختی و حرکتی حیوانات با آزمون رفتاری Y ماز و ۲۴ ساعت بعد شاخص‌های اکسیداسیون (SOD، CAT، MDA) و سطح سرب در بافت مغز ارزیابی شد. تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم‌افزار GraphPad Prism انجام شد. یافته‌ها نشان داد، پس از قرارگیری در معرض سرب، فعالیت حرکتی در گروه کنترل مثبت (نیترات سرب) در مقایسه با گروه کنترل منفی (سالم) ($P=0.01$) و گروه کورکومین ($P=0.01$) کاهش داشت. عملکرد شناختی در تمام گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه نیترات سرب افزایش داشت.

1. Email: noruzi_sepideh@yahoo.com

2. Email: zmeshkati@gmail.com

3. Email: rokhsarehadami@gmail.com

4. Email: rozfish4524@gmail.com



مصرف کورکومین به همراه تمرین تناوبی باعث کاهش سطح سرب در مقایسه با گروه کنترل مثبت شد ($P=0.03$). مصرف کورکومین به همراه تمرین تناوبی، میزان SOD و CAT مغز را افزایش داد. میزان MDA در مغز به طور چشمگیری در گروه تمرین تناوبی به همراه کورکومین کاهش یافت ($P=0.03$). به طور کلی، ترکیب کورکومین و تمرین تناوبی سمیت عصبی ناشی از سرب را از طریق مهار استرس اکسیداتیو کاهش می‌دهد.

واژگان کلیدی: اختلال شناختی، تست رفتاری، تمرین تناوبی با شدت بالا، سرب، کورکومین.

مقدمه

سرب (Pb) یکی از آلوده‌کننده‌های زیست‌محیطی است که مواجهه با آن اجتناب‌ناپذیر است؛ زیرا استفاده از این فلز در زندگی روزمره انسان از محل کار تا خانه وجود دارد و در محیط تجمع می‌یابد. سرب موجب طیف گسترده‌ای از نارسایی‌های رفتاری، بیوشیمیایی و فیزیولوژیک می‌شود؛ به گونه‌ای که دستگاه عصبی مرکزی و محیطی، گلبول‌های قرمز، سیستم قلبی-عروقی، کلیوی و اندام‌های تولیدمثلی تحت تأثیر این فلز قرار می‌گیرند (۱). قرار گرفتن در معرض سرب باعث بروز اختلالات فیزیولوژیک، بیوشیمیایی، رفتاری و همچنین نقص شناختی، اختلال یادگیری و سمیت عصبی^۱ می‌شود (۲). سرب عمدتاً بر عملکرد سیستم عصبی مرکزی و فعالیت‌های مربوط به آن مانند عملکرد شناختی، انجام حرکات رانندگی، حافظه و عوامل رفتاری که در قشر، مخچه و هیپوکامپ مغز قرار دارند، تأثیر می‌گذارد (۳). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند، سرب باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شود، تعادل اکسایشی/ضد اکسایشی^۲ بدن را بر هم می‌زند و در نتیجه دستگاه دفاعی ضد اکسایشی بدن را تضعیف می‌کند (۴، ۵). بر اساس گزارش‌های پژوهشگران، مسمومیت عصبی ناشی از سرب در اثر ایجاد اختلال در متابولیسم مغزی و بروز استرس اکسیداتیو اتفاق می‌افتد (۶). استرس اکسیداتیو سبب القای آسیب اکسیداتیو در هیپوکامپ و سلول‌های هرمی می‌شود. از طرفی، سلول‌های فعال مغزی در ریسک مشخصی از خطر آسیب‌دیدگی توسط رادیکال‌های آزاد قرار دارند؛ چراکه سلول‌های مغزی مصرف اکسیژن زیادی دارند و غشای نورونی سیستم اعصاب مرکزی غنی از پلیمرهای اسید چرب غیراشباع است که می‌تواند هدفی بالقوه

1. Neurotoxicity
2. Oxidant/Antioxidant



برای پروکسیداسیون لیپیدی باشد. تجمع محصولات نهایی پروکسیداسیون لیپیدی نیز می‌تواند در بروز نقایص شناختی دخیل باشد (۷).

مکانیسم عملکردی سرب در سیستم عصبی مرکزی کاملاً مشخص نشده است، اما تاحدودی مشخص شده است که سرب با عبور از سد خونی-مغزی^۱ گیرنده‌های انتقال دهنده‌های عصبی را هدف قرار می‌دهد. سرب، فعالیت سیناپسی استیل کولین استراز را در سه ناحیه کورتکس، هیپوکمپ و مخچه مهار می‌کند. از آنجا که فعالیت سیستم کولینرژیک در بروز شاخص‌های رفتاری مؤثر است، می‌توان بیان کرد که صدمات سیستم کولینرژیک ناشی از تجویز سرب می‌تواند موجب بروز نقایص عملکردی در فرایندهای حرکتی و ادراکی شود (۸). مطالعات قبلی اثرات سمی سرب را بر سیستم‌های زیستی مغز، کلیه و کبد به‌عنوان اهداف اصلی سرب ثبت کرده‌اند که مشخص شد عوارض تقریباً زیاد بر همه اندام‌ها دارد (۹-۱۱). آسیب‌ها ممکن است شامل افزایش استرس اکسیدانی (۱۲)، نقایص عصبی (۱۳)، کاهش هماهنگی حرکتی و نقص شناختی (۱۴، ۱۵) باشد. سرب می‌تواند با تغییرات شیمیایی و فیزیولوژی اندام هدف (مثلاً مغز) اثرات فوری ایجاد کند. این تغییرات عملکردی به تغییرات مورفولوژیک در مغز منجر می‌شود که حتی پس از کاهش سطح سرب باقی می‌ماند و اثرات ساختاری، بیوشیمیایی و رفتاری طولانی‌مدتی را ایجاد می‌کند (۱۶).

نهر و سیدو^۲ نشان دادند، قرار گرفتن در معرض سرب باعث ایجاد اختلالات رفتاری در مدل‌های انسانی و حیوانی می‌شود. آن‌ها ذکر کردند، این اختلالات در انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند دوپامین، سروتونین و نوراپی نفرین و فعالیت استی کولین استراز با تغییر در حافظه و عملکرد حرکتی همراه است؛ با این حال، پس از درمان، بهبود درخور توجهی در فعالیت حرکتی و رفتار شناختی مشاهده شد، اما حافظه کوتاه‌مدت پس از قرار گرفتن در معرض سرب و پس از بهبودی بدون تغییر باقی ماند (۱۷). سابار^۳ و همکاران به بررسی همبستگی عصبی، فیزیولوژیک و بیوشیمیایی نقص حرکتی ناشی از تزریق سرب پرداختند. نتیجه مطالعه آن‌ها نیز نشان داد، مسمومیت با سرب به‌طور چشمگیری فعالیت اکتشافی، حرکتی و هماهنگی حرکتی را مختل می‌کند و به کاهش درخور توجه سطح نورآدرنالین و دوپامین منجر می‌شود. از سوی دیگر درمان

-
1. Blood Brain Barrier
 2. Nehru & Sidhu
 3. Sabbar



باعث بهبود نقایص حرکتی ناشی از سرب نشد (۱۸). بارکور^۱ و همکاران به بررسی آسیب سلولی در هیپوکامپ، آمیگدال و مخچه موش‌های صحرایی در معرض سرب در دوره‌های مختلف رشد اولیه مغز پرداختند. داده‌های بافت‌شناسی نشان داد، قرارگرفتن در معرض سرب باعث آسیب چشمگیری به نورون‌های هیپوکامپ، آمیگدال و مخچه در همه گروه‌های در معرض سرب به جز گروه در معرض سرب شیردهی شد (۱۹). بررسی مطالعات بالینی روی سمیت عصبی سرب نشان می‌دهد، به نظر می‌رسد اثرات نورو توتوکسیک سرب از نظر حساسیت در دوران رشد و بزرگسالان متفاوت است (۲۰) و ممکن است به سن و دوز وابسته باشد. از سوی دیگر مطالعات زیادی به اثرات رفتاری، شناختی سرب در حیوانات بالغ اشاره کرده‌اند (۲۱). نتایج برخی از این آزمایش‌های رفتاری درباره اختلال در یادگیری فضایی و حافظه کوتاه‌مدت با اختلال عملکرد هیپوکامپ و عصب‌های کولینرژیک سازگار است (۲۲)، اما مطالعات ارزیابی اثرات رفتاری قرارگرفتن در معرض سرب، نتایج متناقضی را نشان دادند؛ به‌عنوان مثال، میزان فعالیت حرکتی در آزمون ماز T، شاتل، ماز شعاعی در رفتار جوندگان تغییر نداشت؛ باین‌حال، ثابت شده است که قرارگرفتن در معرض سرب به بروز اختلالات شناختی در آزمون ماز آبی منجر می‌شود (۲۵-۲۳)؛ بنابراین در پژوهش‌های متعددی به تغییرات رفتاری ناشی از سرب پرداخته شده است، اما همچنان اطلاعات اندک و متضادی درباره اثرات مسمومیت سرب بر بروز اختلالات شناختی و حرکتی بزرگسالان در دسترس است.

کی‌لیت درمانی^۲ یک روش در درمان و مدیریت مسمومیت مزمن با سرب است؛ باین‌حال، عامل محدودکننده اصلی در مورد این روش درمانی این است که برخی از عوامل کی‌لیت می‌توانند عملکرد غیراختصاصی داشته باشند و به حذف فلزات ضروری از بدن منجر شوند (۲۶،۲۷). علاوه بر این، استفاده از کی‌لیت درمانی در درمان مسمومیت مزمن با سرب با عوارض جانبی متعددی مانند آسیب مغزی، کم‌خونی، بیماری‌های کبد و کلیه، شوک و... همراه است (۲۶،۲۸)؛ بنابراین به نظر می‌رسد، به‌جای داروهای شیمیایی، تغذیه و سبک زندگی سالم می‌توانند نقش مهم و بدون خطری در کاهش مسمومیت سرب ایفا کنند. شیوه زندگی سالم مانند رژیم غذایی مناسب و فعالیت بدنی نقش مهمی در عملکرد شناختی و سلامت مغز دارد. توانایی سیستم عصبی برای سالم ماندن به توانایی‌اش در

4. Barkur

1. Chelation Therapy



سازگاری با عوامل دخیل در سبک زندگی^۱ مانند تغذیه، فعالیت ورزشی و... بستگی دارد (۲۹). مطالعات زیادی نشان دادند، فعالیت ورزشی باعث بهبود یادگیری، حافظه و به تأخیر انداختن اختلالات شناختی ناشی از افزایش سن، کاهش خطر بیماری‌های تخریب عصبی می‌شود (۳۰). همچنین گزارش شده است که فعالیت ورزشی به‌طور فزاینده‌ای موجب تنظیم حالت اکسایشی (۳۱)، افزایش بقا و مقاومت در برابر آسیب‌های مغزی، افزایش رشد عصبی^۲ (۳۲) و نیز تسهیل ترمیم و بهبود عملکرد مغز می‌شود (۳۳). به‌علاوه، فعالیت بدنی باعث افزایش تعداد سلول‌های جدید و افزایش دانسیته نورونی در شکنج دندانه‌دار (۲۸)، افزایش فعالیت الکتریکی هیپوکمپ (۳۴)، تغییر فعالیت نورونی و ناقلان عصبی و همچنین بهبود یادگیری فضایی و حافظه کوتاه‌مدت شده (۳۱) و به‌طور کلی موجب بهبود عملکرد مغز می‌شود. مطالعات بیان کردند، تمرین هوای منظم در موش‌های جوان و بالغ رشد عصبی، اتصالات دندریتی، عملکرد شناختی و یادگیری را بهبود می‌بخشد (۳۵)؛ از این رو طراحی روش تمرینی مناسب با در نظر گرفتن عواملی همچون شدت، مدت و حجم مناسب تمرین یکی از نیازهای اصلی برای حفظ تندرستی و دریافت مزیت‌های ناشی از فعالیت ورزشی است. به نظر می‌رسد، نکته اساسی برای کاهش زمان تمرین، افزایش شدت تمرین است. در این بین، تمرینات تناوبی با شدت بالا^۳ به‌عنوان یکی از روش‌های تمرینی جدید در حوزه سلامت و ریکاوری پس از بیماری‌های قلبی (۳۶) و سکتة مغزی (۳۷) مدنظر محققان حوزه ورزش قرار گرفته است. انجام تمرینات ورزشی هوای، با افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و ایجاد سازگاری‌های سلولی، سبب ارتقای پتانسیل آنتی‌اکسیدانی اندام‌های بدن، به‌ویژه مغز در مقابله با شرایط اکسایشی ناشی از مسمومیت فلزات سنگین می‌شود (۳۸)؛ باین‌حال، مطالعات اندکی درباره تأثیر تمرینات تناوبی در حیطة سازگاری‌های مغزی و اثرات حمایتی این روش تمرینی در پیشگیری از ابتلا به اختلالات شناختی انجام شده‌اند. همچنین مکانیزم‌های

-
2. Life Style
 1. Neurogenesis
 2. High Intensity Interval Training



سلولی-مولکولی احتمالی این روش تمرینی در سازگاری‌های بافت مغز در جهت کاهش اثرات ناشی از سرب بررسی نشده است.

از سوی دیگر، علاوه بر فعالیت بدنی، تغذیه مناسب نقش بسزایی در مقابله با مسمومیت ناشی از سرب دارد. محققان خاصیت ضداکسایشی موادی از قبیل ویتامین‌های A, C, E و ویتامین B6 را در دفع فلزات سمی از قبیل سرب، روی و سلنیوم بیان کردند (۳۹). امروزه ترکیبات گیاهی به‌عنوان منبع دارویی مهمی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها مدنظر واقع شده‌اند. به‌رغم پیشرفت‌های زیادی که در پزشکی نوین صورت گرفته است، گیاهان دارویی همچنان سهم مهمی در درمان بیماری‌ها و مراقبت‌های بهداشتی دارند. با افزایش چشمگیر استفاده از گیاهان دارویی مانند کورکومین^۱ به‌عنوان گیاه درمانی به‌دلیل ایمنی دارویی و خواص آنتی‌اکسیدانی‌اش در برابر مسمومیت با فلزات سنگین، پیشرفت زیادی در زمینه گیاه درمانی شده است (۴۳-۴۰). کورکومین پلی فنول طبیعی اصلی در ریزوم زردچوبه (*Curcuma longa*) است. این ماده به خانواده زنجبیل (*Zingiberaceae*) متعلق است که به‌عنوان یک دارو و غذای سنتی در آسیا به‌طور گسترده استفاده می‌شود (۴۴). کورکومین تقریباً دو تا پنج درصد زردچوبه را تشکیل می‌دهد و به‌طور کلی فعال‌ترین جزء آن است (۴۵). کورکومین، غیرسمی و دارای خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی است که باعث کاهش آسیب اکسایشی و اختلالات شناختی می‌شود. تجویز خوراکی کورکومین، محافظت‌کننده سیستم عصبی مرکزی و از اختلالات شناختی در موش‌های مدل آلزایمری شده و همچنین دیابتی و صرعی جلوگیری می‌کند؛ همچنین مانع تشکیل پلاک‌های بتا آمیلوئید شده و موجب افزایش سطح استیل کولین در مغز می‌شود (۴۶، ۴۷). اثر حفاظتی کورکومین در برابر اختلالات شناختی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش بیان ژن فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و محافظت نورونی مشخص شده است (۴۸). کورکومین خواص آنتی‌اکسیدانی قوی خود را با افزایش تولید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نشان می‌دهد؛ در نتیجه به از بین بردن ROS^۲ اضافی و مهار پراکسیداسیون لیپیدی منجر می‌شود (۴۹). کورکومین چربی دوست است؛ بنابراین پتانسیل عبور از سد خونی مغزی (BBB) و اتصال به پلاک‌های مغز را دارد و در نتیجه تجمع آمیلوئید پپتید در بیماری آلزایمر را مهار می‌کند (۵۰). مکانیسم محافظت عصبی اعمال شده توسط کورکومین بر

1. Curcumin
2. Reactive Oxygen Species



اختلالات نورودژنراتیو عمدتاً به دلیل توانایی‌اش در اتصال یون‌های فلزات، واسطه فعال ردوکس برای تشکیل کمپلکس‌های فعال و محکم است (۵۱).

مطالعات اثرات ضداکسایشی کورکومین موجود در زردچوبه را در غیرفعال کردن رادیکال‌های آزاد تأیید کردند (۵۲، ۵۳). به علاوه، برخی محققان گزارش دادند، کورکومین در درمان بیماری‌های التهابی مثل سرطان، دیابت، بیماری قلبی-عروقی، آرتريت و بیماری‌های دستگاه عصبی مؤثر است (۴). دوویز^۱ و همکاران بیان کردند، کورکومین می‌تواند باعث مهار بیماری‌های عصب‌شناختی مثل آلزایمر، پارکینسون، صرع، اسکیزوفرنی، افسردگی و ام‌اس شود. همچنین نشان دادند، کورکومین موجب کاهش آسیب اکسایشی، التهاب و اختلالات شناختی در بیماری آلزایمر می‌شود (۵۴). محمدرفوف^۲ و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی تأثیر یک نوع گیاه دارویی بر استرس اکسیداتیو ناشی از استات سرب پرداختند. آزمایش‌های عملکردی آن‌ها، درجه زیادی از سمیت کبد و کلیه را در موش‌های دریافت‌کننده سرب نشان داد. آن‌ها آسیب شدید ناشی از سرب در کبد، کلیه و مغز را مشاهده کردند. از طرف دیگر، قرارگرفتن در معرض حاد سرب به مدت ۲۴ ساعت به افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در کبد و کلیه و مغز با کاهش هم‌زمان محتوای آنتی‌اکسیدان‌ها همراه بود (۵۵). گارسیا و چاوری^۳ در مطالعه خود تأثیر کورکومین را بر سمیت کبدی ناشی از آرسنیک، کادمیوم، کروم، مس، سرب و جیوه بررسی کردند. آن‌ها بیان کردند، کورکومین از آسیب بافتی، پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش (GSH) پیشگیری می‌کند و وضعیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی کبد را حفظ کرده و در برابر اختلال عملکرد میتوکندری محافظت می‌کند (۵۶). حسین‌زاده و همکاران به بررسی تأثیر مصرف کورکومین به همراه هشت هفته تمرین با شدت متوسط در هیپوکامپ مغز موش‌های در معرض استات سرب پرداختند. نتایج نشان داد، استات سرب باعث افزایش میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در پلاسما شد، اما سطوح تغییرات در هیپوکامپ مغز موش‌های آلوده با استات سرب معنادار نبود. به علاوه کاهش چشمگیر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز در موش‌های آلوده شده با استات سرب در مقایسه با گروه شاهد گزارش شد. به‌طور کلی می‌توان گفت، دویدن سریع روی تردمیل یا مصرف مکمل کورکومین یا هر دو با هم به کاهش قابل‌ملاحظه میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA) هیپوکامپ مغز، MDA در پلاسما و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در مقایسه با گروه استات سرب منجر شد (۴۵). آموئی و همکاران به بررسی نقش

1. Duvoix
2. Mohammed Raouf
3. García & Chaverri



تمرین هوازی مادرانه و Cur/CaCO₃@Cur در پیشگیری از اختلال شناختی موش‌های نوزاد پرداختند. آن‌ها بیان کردند، نیترات سرب می‌تواند در سطح سلولی و رفتاری اختلال به وجود آورد، اما داشتن تمرین هوازی منظم مادر در دوران بارداری و مصرف هم‌زمان CaCO₃@Cur می‌تواند از این اختلالات پیشگیری کند؛ باین‌حال، برای هر دو جنس این نتایج مشاهده‌شدنی نبود و به نظر می‌رسد، جنسیت نیز می‌تواند منشأ تأثیرات مختلفی در بدن حیوان باشد (۵۷). در مطالعه‌ای دیگر، آمویی و همکاران به بررسی تأثیر تمرین هوازی و مکمل غذایی کورکومین بر رفتار اضطرابی و فعالیت حرکتی ناشی از اضطراب موش‌های ماده نژاد بلب‌سی آلوده به نیترات سرب در آزمون هول‌بورد پرداختند. آن‌ها بیان کردند، سرب میزان اضطراب را افزایش داده و فعالیت حرکتی ناشی از اضطراب را نیز افزایش می‌دهد. از طرف دیگر، تمرین هوازی و کورکومین اضطراب و فعالیت حرکتی را کاهش می‌دهد (۵۸).

بررسی مطالعات نشان می‌دهد، مطالعات اندکی اثر هم‌زمان تمرین تناوبی و مصرف مکمل کورکومین را بر عواملی از جمله بررسی تغییرات در آنزیم‌های کبدی (۵۹) سلول‌های بنیادی (۶۰) و کاهش آپوپتوز کبدی (۶۱) و افسردگی (۶۲، ۵۸) بررسی کردند، اما تاکنون پتانسیل درمانی کورکومین و تمرین تناوبی در سمیت ناشی از سرب بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو، اختلالات شناختی و حرکتی در موش‌های نر مطالعه نشده است. بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی پتانسیل عصبی-درمانی تمرین تناوبی با شدت بالا و کورکومین در بهبود شاخص‌های استرس اکسیداتیو، اختلالات شناختی و حرکتی موش‌های نر نژاد بلب‌سی آلوده به نیترات سرب انجام شد. شایان ذکر است، برای کنترل هورمون‌های جنسی مانند استروژن، پرولاکتین و پروژسترون که ممکن است بر عملکرد شناختی و رفتار حرکتی موش‌ها تأثیر بگذارند، از موش‌های نر سالم نژاد بلب‌سی برای ارزیابی استفاده شد.

روش پژوهش

مطالعه حاضر به صورت تجربی، پس از آزمون با گروه کنترل انجام شد. در این مطالعه، ۳۰ سر موش نر از نژاد بلب‌سی با وزن 25 ± 5 گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند. موش‌ها به مدت یک هفته قبل از آزمایش در شرایط آزمایشگاهی استاندارد با درجه حرارت ۲۳-۲۵ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعت (شروع روشنایی ۷ صبح و شروع تاریکی ۷ بعدازظهر)، دمای رطوبت نسبی ۵۰ درصد،



تهویه مناسب و تغذیه با غذای استاندارد فشرده مخصوص موش‌ها نگهداری شدند. تمامی موش‌ها آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. طراحی مطالعه: یک هفته قبل از شروع مطالعه به منظور سازگاری با محیط نگهداری، کاهش استرس ناشی از نقل و انتقال و همچنین برای آشنایی با تردمیل الکترونیکی جوندگان (ساخت صنعت پیشرو اندیشه صنعت ایران) موش‌ها به مدت پنج تا ده دقیقه با سرعت پنج تا ده متر بر دقیقه، طی پنج جلسه، تمرین هوازی با شدت کم را تجربه کردند. سپس به صورت تصادفی به پنج گروه (شش سر موش در هر گروه) تقسیم شدند: گروه کنترل منفی (موش‌های سالم)، گروه کنترل مثبت (موش‌های بی‌تحرك دریافت‌کننده نیترات سرب)، گروه دریافت‌کننده نیترات سرب که در تمرینات تناوبی با شدت بالا شرکت کردند، گروه دریافت‌کننده نیترات سرب که مکمل کورکومین مصرف کردند و گروه دریافت‌کننده نیترات سرب که تمرین تناوبی با شدت بالا به همراه مصرف مکمل کورکومین داشتند. نیترات سرب خریداری شده از شرکت مرک آلمان با غلظت (دو درصد)، در آب مقطر حل شد و به عنوان آب خوراکی در تمام مدت شش هفته مطالعه، در دسترس حیوانات قرار گرفت. مصرف کورکومین از طریق تزریق درون صفاقی در مدت شش هفته مطالعه (پنج بار در هفته در تمام مدت مطالعه به میزان ۵۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها) به حیوانات انجام شد (۵۸).

آشناسازی و برنامه تمرینی: چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه آشناسازی، آزمون ورزشی فزاینده تا مرز خستگی انجام شد که با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع شد و به ازای هر دو دقیقه، دو متر بر سرعت آن افزوده شد (۶۳). زمان رسیدن به خستگی با توانایی نداشتن موش‌ها در دویدن روی تردمیل مشخص شد. پس از مشخص شدن سرعت حداکثر در آزمون وامانده ساز، موش‌های گروه‌های تمرین در یک برنامه شش هفته‌ای تمرین تناوبی شرکت کردند (جدول شماره یک). این تمرین براساس سرعت حداکثر به دست آمده طراحی شد و به مدت شش هفته و پنج جلسه در هفته در گروه‌های تمرینی اعمال شد. در ابتدا تمرین تناوبی با شدتی برابر با ۸۰ درصد حداکثر سرعت آزمون وامانده ساز شروع شد و در هفته دوم نیز همین شدت حفظ شد. در هفته سوم، شدت تمرین به ۹۰ درصد حداکثر سرعت افزایش یافت و در سه هفته پایانی در شدت ۱۰۰ درصد سرعت حداکثر ادامه یافت. هر تناوب شامل دو دقیقه فعالیت با فواصل استراحتی فعال دو دقیقه‌ای همراه بود. شدت فعالیت در تناوب‌های آهسته بین ۵۰-۶۰ درصد حداکثر سرعت آزمون وامانده ساز در نظر گرفته شد؛ زیرا نشان داده شده است که بیشترین میزان بازیافت فعال در



شدت‌های متوسط اتفاق می‌افتد (۶۴). هفته اول شامل پنج مرحله تمرینی بود که در سه هفته پایانی به هشت مرحله رسید. همچنین در پایان هفته‌های دوم و چهارم آزمون وامانده‌ساز دوباره انجام شد و سرعت دویدن روی تردمیل براساس مقادیر جدید آزمون تعیین شد. قبل از شروع پژوهش به منظور مشخص کردن نسبت زمان تناوب‌های فعالیت و استراحت و همچنین بیشترین درصد از حداکثر سرعتی که موش‌های دریافت‌کننده سرب می‌توانستند روی تردمیل بدونند، یک دوره پیش‌آزمایش انجام شد. در این پیش‌آزمایش مشخص شد که با در نظر گرفتن زمان استراحت برابر با فعالیت، موش‌ها می‌توانستند دوره‌های فعالیت را در جلسه تمرین تمام کنند. علاوه بر این، موش‌ها در شدت‌هایی بیشتر از ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت، قادر به اتمام دوره‌های تمرین نبودند؛ در نتیجه بیشترین درصد فعالیت در تناوب‌های سریع، ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت به دست آمده در آزمون وامانده‌ساز در نظر گرفته شد.

جدول ۱- برنامه تمرینی

Table 1- Exercise Program

تعداد جلسات در هفته Number of sessions per week	میزان فعالیت در هفته (دقیقه) Amount of activity per week (min)	میانگین سرعت در هفته (%) Average speed per week (%)	سرعت در تناوب آهسته (متر/دقیقه) Speed in slow interval (m/min)	سرعت در تناوب سریع (متر/دقیقه) Speed in rapid rotation (m/min)	فعالیت / استراحت (دقیقه) Activity/Rest (min)	دوره‌های فعالیت Activity periods	هفته Week/
5	90	70%	17	22.5	2:2	5	1
5	110	70%	17	22.5	2:2	6	2
5	130	70%	14.3	25.6	2:2	7	3
5	150	75%	14.3	28.5	2:2	8	4
5	150	75%	14.3	28.5	2:2	8	5
5	150	75%	14.3	28.5	2:2	8	6

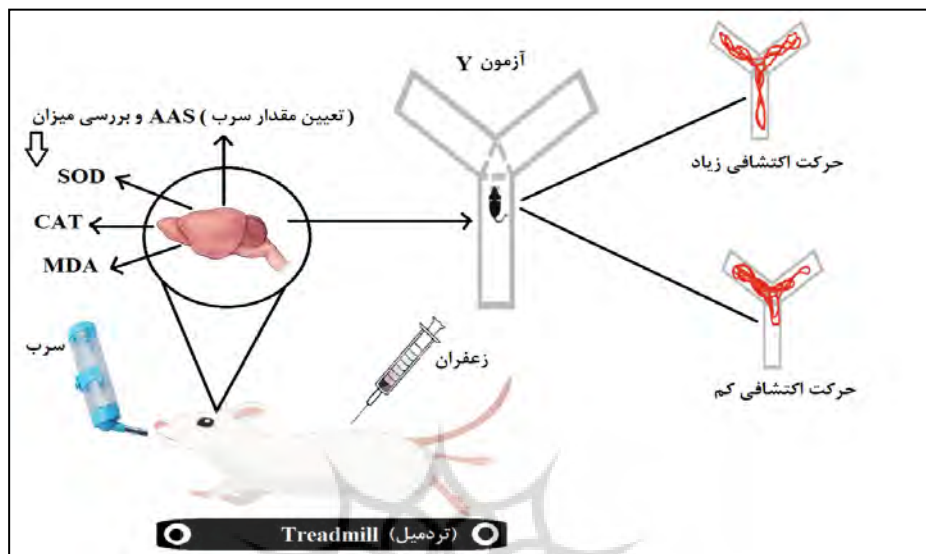
آزمون رفتاری Y ماز: پس از پایان مطالعه، آزمون Y ماز برای بررسی عملکرد شناختی-حرکتی حیوانات اجرا شد. یکی از آزمون‌های ارزیابی حافظه، Y ماز است که به کمک آن حافظه فضایی کوتاه‌مدت حیوانات از نوع بازشناختی، سنجش شد. این آزمون برای بررسی حس کنجکاو ذاتی جوندگان برای اکتشاف محیط‌های جدید به وجود آمد. هیچ‌گونه محرک مثبت یا منفی در ماز قرار داده نمی‌شود. دستگاه ماز Y استفاده شده در این مطالعه از جنس پلکسی‌گلس بود که سه بازوی عمود بر هم داشت



که هریک با یکی از حروف A، B و C علامت‌گذاری شدند. بازوها با طول و عرض و ارتفاع ۲۰ در ۱۰ در ۱۵ سانتی‌متر به هم متصل شدند. دو پارامتر ارزیابی شد: پارامتر اول، تعداد کل ورودی‌ها یعنی تعداد کل بازوهای بود که حیوان در یک دوره ۱۰ دقیقه‌ای وارد آن شد که به‌عنوان فاکتور عملکرد حرکتی در نظر گرفته شد؛ پارامتر دوم، تناوب واقعی یعنی تعداد سه بازوی متوالی غیرتکراری بود که حیوان وارد آن شده بود. میزان عملکرد شناختی با درصد تناوب واقعی یعنی (تعداد سه بازوی متوالی غیرتکراری / تعداد کل ورود به بازوها - ۲) * ۱۰۰ محاسبه شد (۶۵،۶۶).

اندازه‌گیری غلظت سرب در مغز: برای بررسی میزان غلظت سرب رسوب‌شده در بافت مغز، سر موش‌ها توسط گیوتین جدا شد. مغز حیوانات از مجموعه استخراج شد و تمام بافت با چهار میلی‌لیتر ترکیب اسید نیتریک و اسید کلریک به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق هضم شد. سپس نمونه‌ها در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت دو ساعت حرارت داده شدند. در آخرین مرحله، فیلتر و رقیق‌سازی با آب دیونیزه انجام شد. مقدار سرب موجود در نمونه‌ها با استفاده از روش اسپکتروفتومتر جذب اتمی شعله AAS در طول موج ۲۲۰/۳۵ نانومتر اندازه‌گیری شد (۶۵،۶۶). اندازه‌گیری شاخص‌های اکسیداسیون: فعالیت آنزیم‌های SOD، CAT و میزان MDA در مغز با استفاده از کیت الایزا و براساس دستورالعمل شرکت کیازیست اندازه‌گیری شد. برای تعیین غلظت پروتئین از تست بردفورد استفاده شد. حجم مناسبی از عصاره بافتی به حجم یک میلی‌لیتر رسانده شد، سه میلی‌لیتر از محلول بردفورد به آن اضافه شد و به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه شد. سپس در طول موج ۵۹۵ نانومتر میزان جذب نوری (میزان تغییر رنگ) خوانده شد. غلظت پروتئین با رسم استاندارد با استفاده از محلول (۱ mg/ml) سرم گاوی آلبومین (BSA) محاسبه شد.





شکل ۱- شماتیک کلی از مطالعه

Figure 1- General schematic of the study

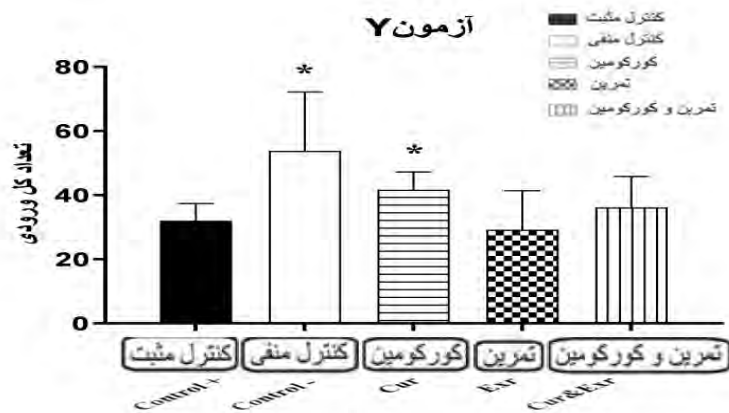
تجزیه و تحلیل آماری در مطالعه حاضر توسط نرم افزار تجزیه و تحلیل آماری در مطالعه حاضر توسط نرم افزار GraPhPad Prism Software (Version 9.0) با استفاده از آزمون مقایسه‌ای تی تست^۱ و آزمون آنوای یک‌راهه^۲ در سطح معناداری $P < 0.05$ انجام شد. نتایج به صورت انحراف معیار \pm میانگین ارائه شد.

نتایج

در مطالعه حاضر، میزان فعالیت حرکتی و حافظه فضایی کوتاه‌مدت موش‌ها توسط Y ماز ارزیابی شد. میزان فعالیت حرکتی (تعداد کل ورودی به بازوها) در گروه‌های مطالعه محاسبه شد و در شکل شماره دو گزارش شد. میزان فعالیت حرکتی در گروه کنترل مثبت (نیترات سرب) در مقایسه با گروه کنترل منفی (سالم) ($P=0.01$) و گروه کورکومین ($P=0.01$) کاهش داشت، ولی بین گروه تمرین تناوبی ($P=0.62$) و گروه ترکیبی مصرف مکمل کورکومین و تمرین تناوبی ($P=0.3$) با گروه کنترل مثبت تغییر معناداری مشاهده نشد (شکل شماره ۲).

1. Multiple T-Test
2. One Way ANOVA





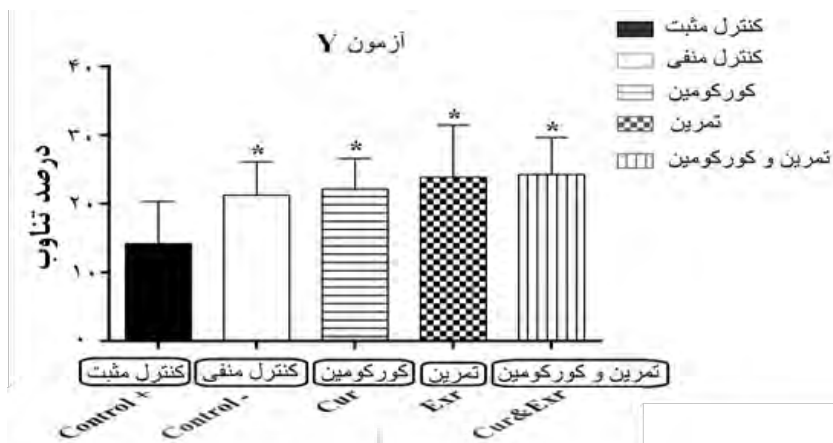
شکل ۲- مقایسه تعداد ورودی در بین گروه‌های تجربی در آزمون Y

* تفاوت معنادار بین گروه کنترل مثبت با سایر گروه‌ها را نشان می‌دهد.

Figure 2: Comparison of the number of inputs among the experimental groups in the Y test

*Indicates the significant difference between the Positive control group and other groups.

درصد تناوب واقعی برای تمام گروه‌های تجربی مطالعه محاسبه شد و در شکل شماره سه گزارش شد. در مقایسه با گروه کنترل مثبت، درصد تناوب واقعی در تمام گروه‌های قرارگرفته در معرض سرب به صورت معناداری افزایش یافته است. مواجهه با سرب باعث کاهش درصد تناوب در گروه کنترل مثبت شد ($P=0.04$)، دریافت مکمل کورکومین ($P=0.02$)، تمرین تناوبی ($P=0.03$) و مصرف کورکومین و تمرین تناوبی ($P=0.01$) میزان درصد تناوب را در مقایسه با گروه کنترل مثبت افزایش داد.



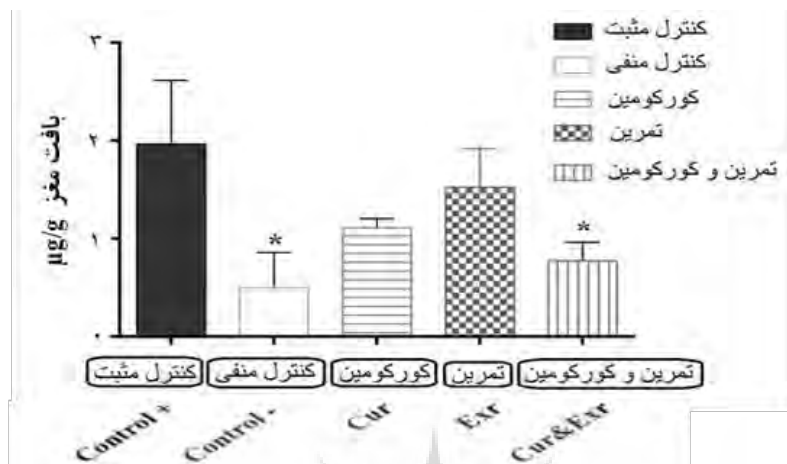
شکل ۳- مقایسه درصد تناوب در بین گروه‌های تجربی آزمون Y

* تفاوت معناداری بین گروه کنترل مثبت با سایر گروه‌ها را نشان می‌دهد.

Figure 3- Comparison of frequency percentage among experimental groups of Y test

*Indicates the significant difference between the positive control group and other groups.

شکل شماره چهار، مقایسه سطح سرب مغز را در بین گروه‌های تجربی مطالعه نشان می‌دهد. سطح سرب در مغز در گروه کنترل مثبت به صورت معناداری در مقایسه با کنترل منفی افزایش داشت ($P=0.02$). تمرین تناوبی با مصرف مکمل کورکومین باعث کاهش سطح سرب در مقایسه با گروه کنترل مثبت شد ($P=0.03$). بین هریک از گروه‌های کورکومین ($P=0.08$) و تمرین تناوبی ($P=0.3$) به تنهایی تفاوتی با گروه کنترل مثبت مشاهده نشد.



شکل ۴- مقایسه سطح سرب مغز در بین گروه‌های تجربی مطالعه‌شده توسط آزمون AAS

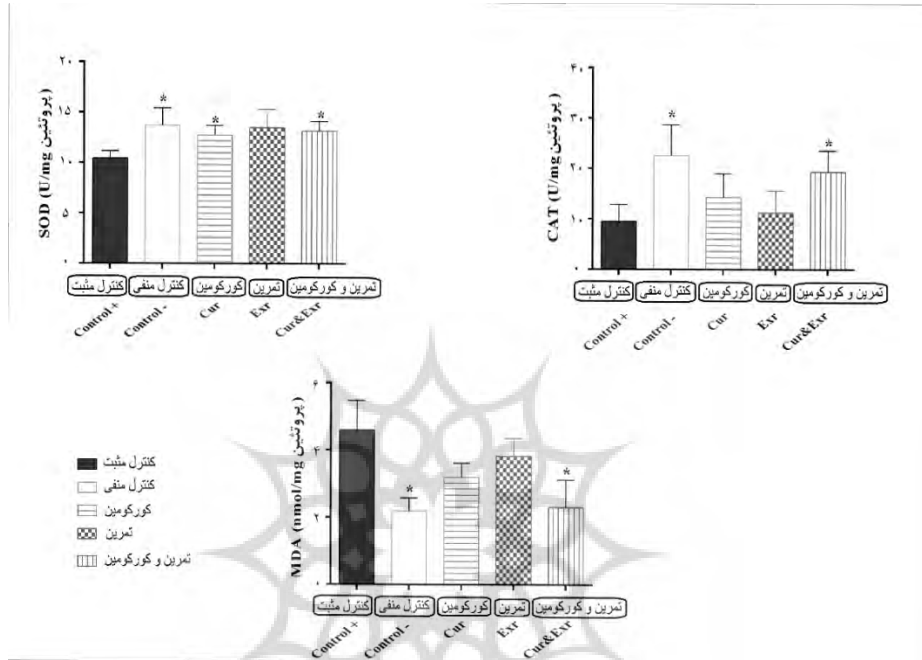
* تفاوت معنادار بین گروه کنترل مثبت با سایر گروه‌ها را نشان می‌دهد.

Figure 4- comparison of brain lead level among the experimental groups of the study by AAS test

*Indicates the significant difference between the positive control group and other groups.

فعالیت آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و مالون‌دی‌آلدئید (MDA) بعد از هم‌وزنه کردن بافت مغز توسط روش‌های بیوشیمیایی تعیین شد. همان‌طور که شکل شماره پنج نشان می‌دهد، مواجه شدن با نیترات سرب سبب کاهش سطح فعالیت آنزیم‌های SOD (P=0.03) و CAT (P=0.03) می‌شود. نتایج پراکسیداسیون لیپیدی در مغز نشان داد، سطح مالون‌دی‌آلدئید در گروه نیترات سرب در مقایسه با گروه کنترل منفی (سالم) به‌طور معناداری بالاتر بود (P=0.01). ارزیابی نتایج آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD افزایش درخور توجهی را در گروه‌های مکمل‌گیری کور کومین (P=0.02) و تمرین تناوبی با شدت بالا به‌همراه مصرف کور کومین (P=0.01) در مقایسه با گروه کنترل مثبت نشان داد. علاوه بر این، مقایسه سطوح MDA در بافت مغز نشان داد، میزان MDA به‌طور درخور توجهی در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا به‌همراه مصرف کور کومین کاهش یافت (P=0.03). نتایج نشان داد، کور کومین یا تمرین به‌تنهایی هیچ تأثیری بر فعالیت کاتالاز نداشت. همچنین در فاکتور آنزیم آنتی‌اکسیدانی CAT، افزایش درخور توجهی در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا به‌همراه مصرف کور کومین در مقایسه با گروه کنترل

مثبت نشان داد ($P=0.03$) (شکل شماره پنج). در بقیه گروه‌ها نتایج معنادار نبود. میزان معناداری در جدول شماره دو به صورت خلاصه آمده است.



شکل ۵- فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مغز (SOD و CAT) و سطح مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در بین گروه‌های تجربی مطالعه‌شده

* تفاوت معنادار بین گروه کنترل مثبت با سایر گروه‌ها را نشان می‌دهد.

Figure 5- Activity of brain antioxidant enzymes (SOD and CAT) and malondialdehyde (MDA) level among the experimental groups of the study
*Indicates the significant difference between the positive control group and other groups.

جدول ۲- میزان معناداری آزمون‌ها در گروه‌های مطالعه‌شده

Table 2- The significance level of the tests in the study groups

آزمون Test	Control کنترل منفی (سا) Negative (healthy)	نیترات سرب و کورکومین Lead nitrate and curcumin	نیترات سرب و تمرین تناوبی با شدت بالا Lead nitrate and high- intensity interval training	نیترات سرب، تمرین تناوبی و کورکومین Lead nitrate, interval training and curcumin
عملکرد حرکتی در آزمون Y ماز Motor performance in the Y maze test	0.01*	0.01*	0.62	0.37
عملکرد شناختی در آزمون Y ماز Cognitive performance in the Y-maze test	0.04*	0.02*	0.03*	0.01*
رسوب سرب در مغز lead deposition in the brain	0.02*	0.08	0.37	0.03*
مالون‌دی‌آلدهید (MDA)	0.01*	0.07	0.27	0.03*
سوپراکسید دیسموتاز (SOD)	0.03*	0.02*	0.05	0.01*
کاتالاز (CAT)	0.03*	0.22	0.63	0.03*

P<0.05*

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از اجرای پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین تناوبی با شدت بالا و مکمل غذایی کورکومین بر عملکرد شناختی، حرکتی و شاخص‌های اکسیداسیون در موش‌های نر نژاد بالبسی آلوده به نیترات سرب بود. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه مشخص شد که قرارگیری در معرض سرب به کاهش عملکرد حرکتی، افزایش استرس اکسیداتیو و تجمع سرب در بافت مغز حیوانات منجر شد. میزان فعالیت حرکتی در گروه نیترات سرب در مقایسه با گروه کنترل سالم کاهش معناداری یافت و دریافت مکمل غذایی کورکومین باعث جلوگیری از اختلالات حرکتی سرب شد، ولی تمرین تناوبی و مصرف مکمل کورکومین به‌همراه تمرین تناوبی تغییر معناداری در عملکرد حرکتی حیوانات نداشت. پژوهش‌های اندکی به بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر اختلالات حرکتی ناشی از سرب پرداختند. یافته‌های مطالعه حاضر با پژوهش‌های نهرو و سیدو (۱۷)، سابار و همکاران (۱۸) و بارکور و همکاران (۱۹) که کاهش فعالیت حرکتی را در موش‌های در معرض سرب گزارش کردند، مطابقت داشت. مکانیزمی که در آن سرب این کاهش عملکرد حرکتی را انجام می‌دهد، می‌تواند به‌دلیل توانایی آن در القای استرس اکسیداتیو باشد؛ با این حال، مطالعه حاضر افزایش عملکرد حرکتی موش‌های درمان‌شده با کورکومین را نشان داد. مور^۱ و همکاران یافته‌های مشابه با مطالعه حاضر را گزارش کردند و آن را به خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی

1. Moore TL



کور کومین نسبت دادند (۶۷)؛ از طرف دیگر، نتایج مطالعه آمویی و همکاران با نتایج این مطالعه همخوانی ندارد. آن‌ها در مطالعه خود به بررسی تأثیر کور کومین و تمرین هوازی بر فعالیت حرکتی و اضطراب ناشی از سرب پرداختند. آن‌ها فعالیت حرکتی زیاد در آزمون هول‌بورڈ را ناشی از اضطراب بیان کردند. از دلایل احتمالی این اختلاف می‌توان به نوع آزمون و جنسیت موش‌ها اشاره کرد (۱۹).

فعالیت آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) در مغز موش‌های گروه نیترا سرب کاهش چشمگیری داشت و میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA) افزایش داشت. میزان آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD افزایش درخور توجهی در گروه کور کومین و گروه تمرین تناوبی با شدت بالا به همراه مصرف کور کومین داشت. در فاکتور آنتی‌اکسیدانی (CAT) افزایش چشمگیری در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا به همراه مصرف کور کومین مشاهده شد. میزان (MDA) به طور درخور توجهی در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا به همراه مصرف کور کومین کاهش داشت؛ به عبارت دیگر، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد، قرارگیری در معرض سرب سبب القای تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو می‌شود. افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نشان‌دهنده فعال شدن سیستم دفاعی سلول برای خنثی شدن رادیکال‌های آزاد است. نتایج این همسو با نتایج مطالعات حسین‌زاده و همکاران (۴۵،۶۸)، شاکلا و همکاران (۵۳)، خلیل^۱ و همکاران (۶۹) و زو^۲ و همکاران (۷۰) همسوست، اما با نتایج مطالعه آلتینوز^۳ و همکاران (۷۱) همخوانی ندارد که احتمالاً به دلیل نوع تمرین ورزشی و نوع مکمل گیاهی است. در مطالعه خلیل و همکاران گزارش شد که مصرف جلبک سبز-آبی اسپیرولینا می‌تواند میزان آسیب ناشی از سرب را در مغز موش‌ها تعدیل کند. در مطالعه آن‌ها پس از مصرف جلبک اسپیرولینا، میزان سرب در مغز حیوانات حدود ۴۰ درصد کاهش یافت و فعالیت آنزیم‌های SOD و CAT بهبود و افزایش یافت (۶۹). در مطالعه‌ای زو و همکاران، اثر گیاه *Hippophae rhamnoides L.* بر اختلالات شناختی و سطح مالون‌دی‌آلدئید ایجاد شده در موش‌های بالغ آلوده به سرب بررسی شد. براساس نتایج مطالعه، حدود ۲۰-۴۰ درصد بهبود در ناحیه شناختی و حدود ۲۰-۴۰ درصد کاهش معنادار در میزان MDA در مخچه موش‌های گروه تیمار در مقایسه با گروه کنترل مثبت که تیمار دریافت

1. Khalil
2. Xu
3. Altinoz



نمی‌کردند، گزارش شد (۷۰)؛ بنابراین مصرف آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی به‌همراه فعالیت بدنی می‌تواند آسیب‌های وارد شده ناشی از آلودگی با سرب را به‌صورت معناداری تعدیل کند. بافت مغز به دلایل بیوشیمیایی، فیزیولوژیک و آناتومی خاص در مقابل آسیب‌های اکسیداتیو آسیب‌پذیر است. این بافت ۲۰ درصد اکسیژنی را مصرف می‌کند که در بدن تولید می‌شود و میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت آن کم است (۷۲). مجموعه آنزیمی سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز، اولین خط دفاعی سلول در برابر سمیت ناشی از رادیکال‌های آزاد هستند (۷۳). آنزیم SOD باعث تبدیل رادیکال سوپراکسید به H_2O_2 شده و آنزیم CAT باعث خنثی شدن H_2O_2 و تبدیل آن به H_2O و O_2 می‌شود. افزایش فعالیت SOD باعث کاهش رادیکال سوپراکسید و افزایش H_2O_2 در بافت مغز شده و افزایش فعالیت CAT باعث خنثی شدن H_2O_2 می‌شود. افزایش در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان بیانگر تطابق سلول یا بافت با استرس ایجاد شده است (۷۴، ۷۵)، بنابراین فعالیت هماهنگ دو آنزیم مانع از بروز استرس اکسیداتیو و آسیب بافتی می‌شود و اندازه‌گیری فعالیت آن‌ها می‌تواند نشانگر بسیاری از ناهنجاری‌ها و تغییرات در بدن موجود زنده باشد (۷۱). مالون‌دی‌آلدئید یکی از عواملی است که در اثر پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب مستقیم مواد اکسیدانی به اسیدهای چرب با زنجیره غیراشباع (PUFA) سلولی ایجاد می‌شود. بیماری‌های زیادی مانند آترواسکلروز، دیابت و آلزایمر رابطه مستقیم با این ماده دارند (۷۱). دیگر یافته پژوهش حاضر نشان داد، سطح سرب مغز در گروه نیترات سرب بیشتر بود. این یافته با نتایج مطالعات فلورا^۱ و همکاران (۲۶)، سوزا^۲ و همکاران (۷۶) و سیمسک^۳ و همکاران (۷۷)، جی^۴ و همکاران (۷۸)، یو^۵ و همکاران (۷۹) که افزایش غلظت سرب را در مغز موش‌های در معرض سرب گزارش کردند، مطابقت دارد. یافته درخور توجه، تجویز تمرین تناوبی به‌همراه مصرف مکمل کورکومین بود که باعث کاهش سطح سرب در مغز حیوانات شد.

محاسبه میزان عملکرد شناختی نشان داد، مواجهه با نیترات سرب باعث کاهش حافظه فضایی حیوانات شد و دریافت مکمل کورکومین، تمرین تناوبی و همچنین مصرف کورکومین به‌همراه تمرین تناوبی از سمیت سرب در حافظه جلوگیری کرد. نتایج پژوهش حاضر در مورد بهبود عملکرد

1. Flora
2. De Sousa
3. Simsek
4. Ge
5. Yu



شناختی موش‌ها با نتایج پژوهش‌های اکبری و همکاران (۸۰)، آمویی و همکاران (۵۷) و نهرو و سیدو (۱۷) همخوانی دارد.

براساس نتایج این مطالعه، سمیت سرب به کاهش عملکرد حرکتی، شناختی، افزایش استرس اکسیداتیو و تجمع سرب در مغز موش‌های در معرض سرب منجر شد. درمان با مکمل غذایی کورکومین و تمرین تناوبی با شدت بالا، ناهنجاری‌های ناشی از سمیت سرب را کاهش داد و نتایج بهتری را در مقایسه با سایر گروه‌ها نشان داد که می‌تواند به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و کی‌لیت کورکومین و همچنین افزایش نروترنسمیترها و دانسیته مغز توسط تمرین تناوبی باشد. در واقع، تمرین تناوبی و استفاده از مکمل کورکومین در بهبود اختلالات شناختی ناشی از دریافت سرب مؤثر است. کورکومین می‌تواند به‌عنوان یک داروی طبیعی برای درمان سمیت سرب، به‌دلیل پتانسیل درمانی و ایمنی دارویی گسترده آن توسعه یابد. از طرف دیگر با توجه به اهمیت آلودگی فلزات سنگین نظیر سرب و نقش آن‌ها در سلامت شناختی و روان‌شناختی افراد، تمرکز بر روش‌های کاهش آسیب‌های ناشی از دریافت این آلاینده‌ها و مطالعه اثرات مفید فعالیت‌های ورزشی و مکمل‌ها باید یکی از مسیرهای مهم پژوهش‌های آینده باشد.

مهم‌ترین محدودیت این مطالعه، اندازه‌گیری‌نشدن دقیق مقدار آب مصرفی حیوانات گروه‌های مطالعه بود؛ به‌خصوص اینکه گروه‌های تمرین تناوبی به‌دلیل فعالیت بیشتر آب بیشتری مصرف کردند؛ در نتیجه احتمالاً سرب بیشتری وارد بدن این گروه‌ها شده است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکترای رشته رفتار حرکتی با کد اخلاق IR.IAU.KHUISF.REC.1400.087 است که با هزینه شخصی نویسنده اول انجام شد. نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از مرکز تحقیقات قطب علمی ترانسژنریز و دانشکده علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان (خوراسگان) که آن‌ها را در انجام این تحقیق یاری کردند، صمیمانه ابراز می‌کنند.



فهرست منابع

1. Singh N, Kumar A, Gupta VK, Sharma B. Biochemical and molecular bases of lead-induced toxicity in mammalian systems and possible mitigations. *Chem. Res. Toxicol.*. 2018 Sep 4;31(10):1009-21.
2. Sansar W, Gamrani H. The pharmacological effect of *Artemisia absinthium* extract in protecting adult rats against lead neurotoxicity. *J. Neurol. Sci.*. 2013 Oct 15;333:e598..
3. Chintapanti S, Pratap Reddy K, Sreenivasula Reddy P. Behavioral and neurochemical consequences of perinatal exposure to lead in adult male Wistar rats: protective effect by *Centella asiatica*. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018 May;25:13173-85.
4. Daniel S, Limson JL, Dairam A, Watkins GM, Daya S. Through metal binding, curcumin protects against lead-and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. *J. Inorg. Biochem.* 2004 Feb 1;98(2):266-75.
5. Candan N, Tuzmen N. Very rapid quantification of malondialdehyde (MDA) in rat brain exposed to lead, aluminium and phenolic antioxidants by high-performance liquid chromatography-fluorescence detection. *Neurotoxicology*. 2008 Jul 1;29(4):708-13.
6. Villeda-Hernandez J, Barroso-Moguel R, Mendez-Armenta M, Nava-Ruiz C, Huerta-Romero R, Rios C. Enhanced brain regional lipid peroxidation in developing rats exposed to low level lead acetate. *Brain Res. Bull.* 2001 May 15;55(2):247-51.
7. Ghadrdoost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Hajisoltani R, Bandegi AR, Motamedi F, Haghighi S, Sameni HR, Pahlvan S. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. *Eur. J. Pharmacol.*. 2011 Sep 30;667(1-3):222-9.
8. Behnam Rassouli M, Ghayour N, Afsharian M, Tehranipour M, Ghayour MB. The protective effects of *Melissa officinalis* leaves usage on learning disorder induced by lead acetate administration during pre and postnatal periods in rats. *J. Arak Univ. Med. Sci.* 2010 Apr 10;13(1):97-104.
9. Flora SJ, Pachauri V. Chelation in metal intoxication. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010 Jul;7(7):2745-88.
10. Mohammed Raouf GA, Vaibhav K, Khan A, Tabassum R, Ahmed ME, Javed H, Chander K, Islam F, Siddiqui MS. *Terminalia arjuna* bark extract inhibits histological alterations by mitigating oxidative stress in lead intoxicated mice. *Orient. Pharm. Exp. Med.* 2013 Dec;13:253-65.
11. Aldahmash BA, El-Nagar DM. Antioxidant effects of captopril against lead acetate-induced hepatic and splenic tissue toxicity in Swiss albino mice. *Saudi J. Biol. Sci.* 2016 Nov 1;23(6):667-73.



12. Radad K, Hassanein K, Al-Shraim M, Moldzio R, Rausch WD. Thymoquinone ameliorates lead-induced brain damage in Sprague Dawley rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2014 Jan 1;66(1):13-7.
13. Sanders T, Liu Y, Buchner V, Tchounwou PB. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Rev. Environ. Health.* 2009 Mar 1;24(1):15-46.
14. Mansouri MT, Cauli O. Motor alterations induced by chronic lead exposure. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2009 May 1;27(3):307-13.
15. Garza A, Vega R, Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Med. Sci. Monit.* 2006 Mar 1;12(3):RA57.
16. Chen HH, Ma T, Hume AS, Ho IK. Developmental lead exposure alters the distribution of protein kinase C activity in the rat hippocampus. *Biomed. Environ. Sci.* 1998 Mar 1;11(1):61-9.
17. Nehru B, Sidhu P. Neurotoxic effects of differential doses of lead on rat brain followed by recovery. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 2002;15(3):131-40.
18. Sabbar M, Delaville C, De Deurwaerdère P, Lakhdar-Ghazal N, Benazzouz A. Lead-induced atypical Parkinsonism in rats: Behavioral, electrophysiological, and neurochemical evidence for a role of noradrenaline depletion. *Front. Neurosci.* 2018 Mar 19;12:173.
19. Barkur RR, Bairy LK. Histological study on hippocampus, amygdala and cerebellum following low lead exposure during prenatal and postnatal brain development in rats. *Toxicol. Ind. Health.* 2016 Jun;32(6):1052-63.
20. Davis JM, Svendsgaard DJ. Lead and child development. *Nature.* 1987 Sep 24;329:297-300.
21. Cory-Slechta DA, Pokora MJ, Widzowski DV. Postnatal lead exposure induces supersensitivity to the stimulus properties of a D2-D3 agonist. *Brain Res.* 1992 Dec 11;598(1-2):162-72.
22. Bourjeily N, Suszkiw JB. Developmental cholinotoxicity of lead: loss of septal cholinergic neurons and long-term changes in cholinergic innervation of the hippocampus in perinatally lead-exposed rats. *Brain Res.* 1997 Oct 17;771(2):319-28.
23. Kuhlmann AC, McGlothan JL, Guilarte TR. Developmental lead exposure causes spatial learning deficits in adult rats. *Neurosci. Lett.* 1997 Sep 19;233(2-3):101-4.
24. Guilarte TR, Toscano CD, McGlothan JL, Weaver SA. Environmental enrichment reverses cognitive and molecular deficits induced by developmental lead exposure. *Ann. Neurol.* 2003 Jan;53(1):50-6.
25. Zhou M, Suszkiw JB. Nicotine attenuates spatial learning deficits induced in the rat by perinatal lead exposure. *Brain Res.* 2004 Feb 27;999(1):142-7.



26. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Preventive efficacy of bulk and nanocurcumin against lead-induced oxidative stress in mice. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013 Apr;152:31-40.
27. Abubakar K, Muhammad Mailafiya M, Danmaigoro A, Musa Chiroma S, Abdul Rahim EB, Abu Bakar@ Zakaria MZ. Curcumin attenuates lead-induced cerebellar toxicity in rats via chelating activity and inhibition of oxidative stress. *Biomolecules.* 2019 Sep 6;9(9):453.
28. Flora SJ, Pachauri V. Chelation in metal intoxication. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2010 Jul;7(7):2745-88.
29. Gomez-Pinilla F. The influences of diet and exercise on mental health through hormesis. *Ageing Res. Rev.* 2008 Jan 1;7(1):49-62.
30. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* 2007 Sep 1;30(9):464-72.
31. Alivand F, Karimzadeh F. The effect of exercise on the memory improvement: a review of cellular and molecular mechanisms. *Shefaye Khatam.* 2015 Dec 10;3(4):123-30.
32. Berchtold NC, Chinn G, Chou M, Kesslak JP, Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neurosci. J.* 2005 Jan 1;133(3):853-61.
33. Johnson RA, Rhodes JS, Jeffrey SL, Garland Jr T, Mitchell GS. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 increases more in mice selected for increased voluntary wheel running. *Neurosci. J.* 2003 Sep 26;121(1):1-7.
34. Babri S, Reisi P, Alaei H, Sharifi MR, Mohades G. Effect of forced treadmill exercise on long-term potentiation (LTP) in the dentate gyrus of hippocampus in male rats. *Physiology and pharmacology.* 2008 May 10;12(1):39-45.
35. Sinaei M, Nazem F, Alaei H, Talebi A. The role of aerobic exercise training patterns on learning function and memory performance: A review article. *FEYZ.* 2019 Oct 10;23(5):563-77.
36. Taylor RP, Olsen ME, Starnes JW. Improved postischemic function following acute exercise is not mediated by nitric oxide synthase in the rat heart. *Am.J.Physiol. Physiology.* 2007 Jan;292(1):H601-7.
37. Rooks CR, Thom NJ, McCully KK, Dishman RK. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Prog. Neurobiol.* 2010 Oct 1;92(2):134-50.
38. Scheede-Bergdahl C, Penkowa M, Hidalgo J, Olsen DB. Metallothionein-mediated antioxidant defense system and its response to



- exercise training are impaired in human type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005 Nov 1;54(11):3089.
39. Devi SA, Kiran TR. Regional responses in antioxidant system to exercise training and dietary vitamin E in aging rat brain. *Neurobiol. Aging*. 2004 Apr 1;25(4):501-8.
 40. Ferreira TS, Moreira CZ, Cária NZ, Victoriano G, Silva Jr WF, Magalhães JC. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. *Rev. Bras. Plant. Med.* 2014;16:290-8.
 41. Farid, R.M. A focus on curcumin local application in oral diseases management: Mini review. *IOSR J. Pharm.* 2016, 6, 30–40.
 42. Mahmoudian-Sani MR, Asadi-Samani M, Luther T, Saeedi-Boroujeni A, Gholamian N. A new approach for treatment of type 1 diabetes: Phytotherapy and phytopharmacology of regulatory T cells. *J. Renal Inj. Prev.* 2017 Jan 30;6(3):158-63.
 43. García-Niño WR, Pedraza-Chaverrí J. Protective effect of curcumin against heavy metals-induced liver damage. *Food Chem. Toxicol.* 2014 Jul 1;69:182-201.
 44. Jayaprakasha GK, Jagan Mohan Rao L, Sakariah KK. Improved HPLC method for the determination of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin. *J. Agric. Food Chem.* 2002 Jun 19;50(13):3668-72.
 45. Hosseinzadeh S, Roshan VD, Mahjoub S. Continuous exercise training and curcumin attenuate changes in brain-derived neurotrophic factor and oxidative stress induced by lead acetate in the hippocampus of male rats. *Pharm. Biol.* 2013 Feb 1;51(2):240-5.
 46. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, Chen PP, Kaye R, Glabe CG, Frautschy SA, Cole GM. Curcumin inhibits formation of amyloid β oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *JBC*. 2005 Feb 18;280(7):5892-901.
 47. Frautschy SA, Hu W, Kim P, Miller SA, Chu T, Harris-White ME, Cole GM. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of A β -induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol. Aging*. 2001 Nov 1;22(6):993-1005.
 48. Sabetkasaei M, Haghparast A, Hajizadeh Moghaddam A, Ataie R, Nasiraei S. The study of the neuroprotective effects of curcumin, against homocysteine intracerebroventricular injection-induced cognition impairment and oxidative stress in the rat. *Physiology and Pharmacology*. 2009 Nov 10;13(3):328-39.
 49. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*. 2017 Oct 22;6(10):92.
 50. Shi LY, Zhang L, Li H, Liu TL, Lai JC, Wu ZB, Qin J. Protective effects of curcumin on acrolein-induced neurotoxicity in HT22 mouse hippocampal cells. *Pharmacol. Rep.* 2018 Sep;70:1040-6.



51. Mary CP, Vijayakumar S, Shankar R. Metal chelating ability and antioxidant properties of Curcumin-metal complexes–A DFT approach. *J. Mol. Graphics Modell.* 2018 Jan 1;79:1-4.
52. Ebrahimi S, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Mohammad Akhavan M, Haghighi S. Influence of basolateral amygdala lesion on the inhibitory effects of propranolol on voluntary exercise-induced enhancement of learning and memory. *Koomesh.* 2010 Jan 10;11(2):133-40.
53. Shukla PK, Khanna VK, Khan MY, Srimal RC. Protective effect of curcumin against lead neurotoxicity in rat. *HET.* 2003 Dec;22(12):653-8.
54. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schnekenburger M, Morceau F, Henry E, Dicato M, Diederich M. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett.* 2005 Jun 8;223(2):181-90.
55. Mohammed Raouf GA, Vaibhav K, Khan A, Tabassum R, Ahmed ME, Javed H, Chander K, Islam F, Siddiqui MS. Terminalia arjuna bark extract inhibits histological alterations by mitigating oxidative stress in lead intoxicated mice. *Orient Pharm. Exp. Med.* 2013 Dec;13:253-65.56.
56. García-Niño WR, Pedraza-Chaverrí J. Protective effect of curcumin against heavy metals-induced liver damage. *FCT.* 2014 Jul 1;69:182-201.
57. Amooei M, Meshkati Z, Nasiri R, Dakhili AB. Cognitive decline prevention in offspring of Pb+ 2 exposed mice by maternal aerobic training and Cur/CaCO3@ Cur supplementations: In vitro and in vivo studies. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021 Feb 1;209:111785.
58. Amoei M, Meshkati Z, Nasiri R, Dakhili AB. The Effect of Aerobic Exercise and Curcumin Diet Supplement on Anxiety Behavior and Locomotor Activity of Female Balb/C Mice Exposed to Lead Nitrate Using the Hole-Board Test. *Armaghane Danesh.* 2021 Sep 10;26(4):596-610.
59. Amirkhani Z, Azarbayjani MA, Homaei HM, Peeri M. Effect of combining resistance training and curcumin supplementation on liver enzyme in inactive obese and overweight females. *IJDO.* 2016 Sep 10;8(3):107-14.
60. Rezaei S, Matinhomae H, Azarbayjani MA, Farzanegi P. The effect of intense and moderate interval aerobic exercise and curcumin consumption on the gene expression of c-kit in stem cells of old rats heart. *J. Fasa Univ. Med. Sci.* 2017;7(1):68-76.
61. Fu J, Huang Y, Chen H, Wang Y, Yu L, Chu W, Ou X. Beneficial effect of curcumin isolated from *Curcuma longa* on exercise-induced hepatocyte apoptosis of rat. *Int. J. Phys. Sci.* 2010;5(7):1081-5.



62. Elhampour L, Azarbayjani MA, Nasehi M, Piri M, Zarindast MR. Synchronic Effect of Curcumin and swimming training on depression in morphine addicted male mice. *J. Med. Plants*. 2017 Nov 10;16(64): 71-82.
63. Davidson SR, Burnett MA, Hoffman-Goetz L. Training effects in mice after long-term voluntary exercise. *Med. Sci. Sports Exercise*. 2006 Feb 1;38(2):250-5.
64. Kraemer WJ, Fleck SJ, Deschenes MR. *Exercise physiology: integrating theory and application*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011 Mar 1.
65. Dinél AL, Lucas C, Guillemet D, Layé S, Pallet V, Joffre C. Chronic supplementation with a mix of salvia officinalis and salvia lavandulaefolia improves morris water maze learning in normal adult C57Bl/6J mice. *Nutrients*. 2020 Jun 15;12(6):1777.
66. Yaghoubi A, Saghebjo M, Fallah Mohammadi Z, Hedayati M, Hajizadeh Moghaddam A. Effects of continuous training intensity on amyloid beta1-42 (A β 1-42) levels in hippocampus of homocysteine-induced Alzheimer's Model rats. *Arak Med. Univ. J*. 2016 Feb 10;18(11):83-93.
67. Moore TL, Bowley BG, Shultz PL, Calderazzo SM, Shobin EJ, Uprety AR, Rosene DL, Moss MB. Oral curcumin supplementation improves fine motor function in the middle-aged rhesus monkey. *Somatosens. Res*. 2018 Jan 2;35(1):1-0.
68. Hosseinzadeh S. Effects of Curcumin supplementation on BDNF and Oxidative/antioxidative process in rat's hippocampus which exposed to lead. *J. Gorgan Univ. Med. Sci*. 2011 Jun 10;13(2):1-8.
69. Khalil SR, Khalifa HA, Abdel-Motal SM, Mohammed HH, Elewa YH, Mahmoud HA. Spirulina platensis attenuates the associated neurobehavioral and inflammatory response impairments in rats exposed to lead acetate. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018 Aug 15;157:255-65.
70. Xu Y, Li G, Han C, Sun L, Zhao R, Cui S. Protective effects of Hippophae rhamnoides L. juice on lead-induced neurotoxicity in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2005;28(3):490-4.
71. Altinoz EY, Ozmen T, Oner ZÜ, Elbe H, Erdemli ME, Bag HG. Saffron (its active constituent, crocin) supplementation attenuates lipid peroxidation and protects against tissue injury. *Bratisl. Lek. Listy*. 2016 Jan 1;117(7):381-7.
72. Salehi M. Response of brain antioxidant defense system to acute doses of paraxaon in male rats. *JAUMS*. 2009;7(3):156-62.
73. Ranjbar AK, Pasalar P, Abdollahi M. Induction of oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in organophosphorous pesticide manufacturing workers. *HET*. 2002 Apr;21(4):179-82.



74. Oruç EÖ, Usta D. Evaluation of oxidative stress responses and neurotoxicity potential of diazinon in different tissues of *Cyprinus carpio*. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*. 2007 Jan 1;23(1):48-55.
75. Ahmed R, Seth V, Pasha ST, Banerjee BD. Influence of dietary ginger (*Zingiber officinales* Rosc) on oxidative stress induced by malathion in rats. *FCT*. 2000 May 1;38(5):443-50.
76. de Sousa RA, Sabarense CM, Prado GL, Metze K, Cadore S. Lead biomonitoring in different organs of lead intoxicated rats employing GF AAS and different sample preparations. *Talanta*. 2013 Jan 30;104:90-6.
77. Simsek N, Akinci L, Alan H, Gecör O, Özcan Ü. Determination of trace elements in kidneys, livers and brains of rats with sealer implants by ICP-MS. *Biotechnol. Equip.* 2017 Mar 4;31(2):397-402.
78. Ge Y, Chen L, Sun X, Yin Z, Song X, Li C, Liu J, An Z, Yang X, Ning H. Lead-induced changes of cytoskeletal protein is involved in the pathological basis in mice brain. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018 Apr;25:11746-53.
79. Yu H, Li T, Cui Y, Liao Y, Wang G, Gao L, Zhao F, Jin Y. Effects of lead exposure on D-serine metabolism in the hippocampus of mice at the early developmental stages. *Toxicology*. 2014 Nov 5;325:189-99.
80. Akbari F, Moghadasi M, Farsi S, Edalatmanesh MA. The Effect of Eight Weeks Moderate-Intensity Endurance Training with Saffron Intake on Memory and Learning in Rats with Trimethylin Model of Alzheimer's Disease. *J. Appl. Physiol.* 2019 Dec 22;15(30):115-28.

استناد به مقاله

نوروزی سپیده، مشکاتی زهره، رخساره بادامی، نصیری رزیتا. تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و مکمل غذایی کورکومین بر عملکرد شناختی-حرکتی و شاخص‌های اکسیداسیون در مغز موش‌های نر Balb/C در معرض نیترات سرب. تابستان ۱۴۰۲؛ ۱۵(۵۲): ۶۹-۱۰۰. شناسه دیجیتال: MBJ.2023.13675.2056

Norouzi S, Meshkati Z, Badami R, Nasiri R. The Effect of High Intensity Interval Training (HIIT) and Dietary supplement Curcumin on Cognitive Function and the Level of Stress Markers in the Brain of Male Balb/C Mice exposed to Lead Nitrate. *Motor Behavior*. Summer 2023; 15 (52): 69-100. (In Persian). Doi: 10.22089/MBJ.2023.13675.2056

