مجله دیابت و متابولیسم ایران. مرداد- شهریور ۱۳۹۷؛ دوره ۱۷ (شماره ۶) ۲۹۹-۲۹۳

مقاله پژوهشی

اثرنانوکورکومین بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و تغییرات بافتی مخاط روده باریک در اختلالات گوارشی ناشی از دیابت

اکبر حاجی زاده مقدم*[۱]، مرضیه احمد علی زاده[۱]، رضا صیرفی[۲]، محبوبه آقاگل زاده[۱]، صدیقه خانجانی[۳]

چکیده

مقدمه: دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیکی است و از عوارض مهم آن اختلالات لوله گوارش است. طیف گسترده‌ای از مطالعات روی ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی و اثرات فارماکولوژیکی کورکومین روی بیماری‌های مختلف نظیر دیابت و سرطان انجام شده است. با وجود این، دسترسی زیستی ضعیف و بی ثباتی کورکومین، کاربردهای بیشتر آن را شدیداً محدود کرده است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات نانوکورکومین بر استرس اکسیداتیو و تغییرات بافت روده‌ی باریک در موش‌های دیابتی می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، حیوانات به پنج گروه: کنترل، شم، دیابتی (استرپتوزوتوسین با دوز۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به روش درون صفاقی) و گروه‌های دیابتی تیمارشده با نانو کورکومین (دوز ۷/۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن برای ۲۱ روز) تقسیم شدند. در پایان آزمایش فعالیت آنزیم کاتالاز، سطح مالون دی‌آلدهید در روده‌ی باریک اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی بافتی، طول کرک و عمق کریپت روده‌ی باریک مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: مصرف خوراکی نانو کورکومین منجر به افزایش معنادار فعالیت آنزیم کاتالاز ($P<۰/۰۵$) روده‌ای و کاهش سطح مالون دی‌آلدهید گردید ($P<۰/۰۰۱$). همچنین طول کرک در گروه‌های دیابتی تیمار شده با نانوکورکومین افزایش معناداری نسبت به گروه دیابتی نشان داد ($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که نانوکورکومین به‌دلیل ویژگی‌های آنتی اکسیدانی، اثر حفاظتی روی اختلالات گوارشی ناشی از دیابت دارد.

واژگان کلیدی: نانوکورکومین، دیابت، اختلالات گوارشی، مالون دی آلدهید، کاتالاز

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۲- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، ایران

۳- دانشکده‌ی علوم زیستی، دانشگاه شهیدبهشتی، تهران، ایران

***نشانی**: مازندران، بابلسر، خیابان پاسداران، کد پستی: ۱۳۵۳۴ - ۴۷۴۱۶، تلفن: ۰۱۱۳۵۳۰۲۴۵۰، پست الکترونیک: a.hajizadeh@umz.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۴/۱۹ تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۷/۰۶/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۶/۲۹

مقدمه

دیابت بیماری متابولیکی با شیوع بالا در سراسر جهان است که با ایجاد استرس اکسیداتیو سبب بروز عوارض جانبی حاد و مزمن متعددی در اندام های مختلف افراد مبتلا می‌گردد. استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژنز و توسعه‌ی عوارض هر دو نوع دیابت ایفا می‌کند. افزایش سطوح رادیکال‌های آزاد و کاهش سازوکارهای دفاعی در برابر آن در اندام‌های مختلف بدن، پراکسیداسیون لیپیدی غشا را افزایش داده و منجر به آسیب بافت‌ها و تغییر بیومارکرهای استرس اکسیداتیو همچون گلوتاتیون، سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون ردوکتاز و گلوتاتیون پراکسیداز می‌شود [۱، ۲].

از مهم‌ترین عوارض دیابت اختلالات لوله‌ی گوارش می‌باشد که در ۳۰ تا ۷۶ درصد بیماران دیابتی مشاهده می‌شود [۳]. مخاط روده در معرض استرس اکسیداتیو و گونه‌های اکسیژن فعال ناشی از دیابت قرار می‌گیرد [۴و۵]. اختلالات گوارشی با علائمی همچون اختلال حرکتی، تغییرات مورفولوژیکی و کاهش جذب در روده‌ی باریک بروز می‌کنند [۷, ۶]. پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش رادیکال‌های آزاد موجب کاهش حرکات لوله‌ی گوارش و جریان خون و آزاد شدن گاسترین از معده می‌شود و به‌دنبال آن اثرات تروفیک روی روده‌ی باریک می‌گذارد [۸، ۹]. همچنین برخی از مطالعات در مدل‌های حیوانی افزایش مدت زمان انتقال محتویات روده را نیز نشان می‌دهند [۱۰، ۱۱].

امروزه به‌دلیل عدم بهبود کامل این بیماری با مصرف داروهای سنتزی، تمایل به استفاده از ترکیبات طبیعی افزایش یافته است. گیاهان دارویی به‌دلیل پایین بودن اثرات جانبی، در دسترس بودن و مؤثر بودن آنها، در درمان بیماران دیابتی نقش بارزی دارند [۱۲]. کورکومین با نام شیمیایی دی فرولیل متان، پلی فنل هیدروفوب مشتق شده از ریزوم گیاه زردچوبه (Curcuma Longa) است [۱۳، ۱۴]. این ترکیب طبیعی دارای خواص درمانی فراوان شامل اثرات آنتی اکسیدانی، آنتی دیابتی، ضدالتهاب، ضدسرطان و تقویت کننده‌ی حافظه می‌باشد [۱۵]. کورکومین یک ربایندهی مؤثر گونه‌های واکنشی اکسیژن است. عملکرد حفاظتی کورکومین بر آسیب اکسایشی غشاهای زیستی، DNA و پروتئین در بیماری‌های مختلف عمدتاً حاصل ربایش این رادیکال‌ها توسط کورکومین است [۱۶]. برخی مطالعات اثرات حفاظتی کورکومین بر عملکرد لوله‌ی گوارشی را بررسی نموده‌اند. در مطالعه‌ای Sivalingam و همکاران نشان دادند که کورکومین به‌واسطه خاصیت آنتی اکسیدانی سبب حفاظت روده‌ی باریک در برابر آسیب‌های القایی با داروی ضد التهابی غیر استروئیدی می‌گردد [۱۷]. علی‌رغم این اثرات درمانی، مطالعات اخیر نشان دادند که اثرات درمانی کورکومین به‌دلیل حلالیت کم در آب و حذف سیستمیک سریع آن و در نتیجه پایین بودن دسترسی زیستی شدیداً محدود شده است. امروزه به‌کارگیری سیستم‌های جدید رهایی داروها مانند فرم لیپوزومی و میسلی نانوذرات، جهت افزایش فراهمی زیستی ترکیبات از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد [۱۸، ۱۹]. هدف از این مطالعه بررسی اثر نانوکورکومین بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و تغییرات بافتی روده‌ی باریک در موش سوری دیابتی می‌باشد.

روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه‌ی تجربی از ۳۵ سر موش سوری با میانگین وزنی ۲۰ تا ۲۵ گرم استفاده شد. حیوانات از انیستیتو پاستور شمال خریداری و به‌منظور سازگاری با محیط به‌مدت یک هفته در اتاق حیوانات در شرایط استاندارد (دمای ۲±۲۴ و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگه‌داری شدند. کلیه‌ی مراحل آزمایش براساس منشور اخلاقی پژوهش‌های زیستی دانشگاه مازندران با کد اخلاقی (UMZ.REC.1396.013) انجام شد. حیوانات به پنج گروه هفت‌تایی: کنترل، شم، دیابتی و گروه‌های دیابتی تیمار شده با نانوکورکومین تقسیم شدند. گروه شم سالین را به‌عنوان حلال نانوکورکومین به‌مدت ۲۱ روز از طریق گاواژ و به‌عنوان حلال استرپتوزوسین به‌صورت درون صفاقی دریافت کردند. گروه دیابتی استرپتوزوتوسین (شرکت سیگما، آمریکا) را با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به روش درون صفاقی دریافت کردند [۲۰]. همچنین گروه‌های دیابتی تیمار شده، نانو کورکومین را با دوز ۷/۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌مدت ۲۱ روز و از طریق گاواژ دریافت کردند. نانوکورکومین به‌صورت نانومیسل در مقیاس ۱۰ نانومتر از شرکت اکسیر نانوسینا، ایران تهیه شد.

اندازه‌گیری سطح سرمی گلوکز

خونگیری از منفذ کناری کره‌ی چشم با استفاده از لوله‌های موئینه انجام گرفت. موش‌ها ۶ تا ۸ ساعت قبل از انجام خون‌گیری در حالت ناشتا قرار داده شدند، سپس با استفاده از دستگاه گلوکومتر میزان قند خون اندازه‌گیری شد.

تهیه نمونه

برای اندازه‌گیری شاخص‌های استرس اکسیداتیو، ابتدا نمونه‌های روده‌ی باریک با وزن تقریبی ۱۵۰ میلی‌گرم هموژن شده، سپس نمونه‌ها با سرعت ۱۳۶۰۰ دور در دقیقه به‌مدت نیم ساعت سانتریفیوژ شدند. محلول سوپرناتانت جمع‌آوری شده برای سنجش آنزیم کاتالاز و سطح مالون دی‌آلدهید مورد استفاده قرار گرفت. غلظت پروتئین‌های نمونه نیز به روش برادفورد با استفاده از آلبومین سرم گاوی به‌عنوان استاندارد اندازه‌گیری شدند.

فعالیت آنزیم کاتالاز

فعالیت آنزیم کاتالاز با اضافه نمودن بافر سدیم فسفات (۵۰ میلی‌مولار حاوی پراکسید هیدروژن ۰/۰۱ درصد) به ۱۲۰ میکرولیتر از محلول سوپرناتانت روده‌ی باریک انجام شد. تغییرات جذب در طول موج ۲۴۰ نانومتر به‌مدت ۲ دقیقه در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد U بر حسب میلی‌گرم پروتئین گزارش شد [۲۱].

سطح مالون دی آلدهید

سطح مالون دی‌آلدهید به روش تیوباربیتوریک انجام شد. در این روش ۲۰۰ میکرولیتر محلول سوپرناتانت روده‌ی باریک با ۰/۵ میلی‌لیتر تری‌کلرواستیک اسید ۲۰ درصد و ۱ میلی‌لیتر تیوباربیتوریک ۰/۶۷درصد مخلوط شد. سپس به‌مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد در حمام آبگرم قرار داده شد. پس از سانتریفیوژ، جذب در طول موج ۵۳۵ نانومتر خوانده شد. غلظت مالون دی‌آلدهید به صورت nmol/ mg protein گزارش گردید [۲۲].

بررسی بافتی

به‌منظور تهیه‌ی اسلایدهای بافتی، پس از نمونه‌برداری از بافت روده‌ی باریک، نمونه‌ها جهت تثبیت به محلول ثبوتی فرمالین ۱۰ درصد بافری منتقل شدند. پس از مراحل تثبیت، آماده‌سازی و قالب‌گیری در پارافین، نمونه‌ها با استفاده از میکروتوم (مدل YD-1508A(B)، چین) با ضخامت ۵ میکرون برش داده شده و با روش هماتوکسیلین- ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. سپس با استفاده از میکروسکوپ نوری فاکتورهای ارتفاع کرک‌ها، عمق کریپت‌ها (غدد) و نسبت ارتفاع طول کرک‌ها به عمق کریپت‌ها محاسبه گردید [۲۳].

محاسبات آماری

برای تجزیه و تحلیل آماری نتایج از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۰ و تست ANOVA یک‌طرفه استفاده شد. بعد از معنادار بودن آنالیز تعقیبی Tukey انجام شد. از لحاظ آماری P کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر استرپتوزوتوسین بر میزان قندخون

با توجه به جدول ۱ نتایج ارزیابی میزان قند خون نشان داد که ده روز بعد از تزریق استرپتوزوسین در تمامی گروه‌های دریافت کننده‌ی استروپتوزوسین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری (P<۰/۰۵) در سطح قند خون مشاهده شد.

جدول ۱- میزان قند خون (میلی‌گرم بر دسی لیتر)

گروه‌ها/ روز	صفر	دهم
کنترل	۸۵/۵۴±۵/۰۶	۸۵/۵۰±۲/۸۹
شم	۸۷/۶۰±۳/۸	۸۸/۷۰±۵/۳۸
دیابتی	۸۳/۸۱±۴/۴۱	۲۱۲/۳۶±۳۱/۷۶*

همه‌ی مقادیر به‌صورت میانگین.± انحراف معیار می‌باشند.

*P<۰/۰۰۱، در مقایسه با گروه کنترل.

تأثیر نانوکورکومین بر فعالیت آنزیم کاتالاز و سطح مالون دی‌آلدهید روده‌ی باریک

با توجه به نتایج به‌دست آمده از آنالیز بیوشیمیایی(جدول ۲) هیچ‌گونه تفاوت معناداری در فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه کنترل و شم دیده نشد. فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است. همچنین بررسی داده‌ها در گروه دیابتی در مقایسه با گروه‌های دیابتی تیمار شده با نانوکورکومین نشان داد که نانو کورکومین موجب افزایش معناداری فعالیت آنزیم CAT شد. مطابق جدول ۲ تزریق استرپتوزوتوسین موجب افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان MDA روده‌ی باریک گروه دیابتی در مقایسه با کنترل شد (P<۰/۰۰۱) و تیمار با نانوکورکومین باعث کاهش معنادار سطح MDA در مقایسه با گروه دیابتی شد (P<۰/۰۰۱).

جدول ۲- بررسی اثر نانوکورکومین بر فعالیت آنزیم کاتالاز و سطح مالون دی‌آلدهید بافت روده‌ی باریک

گروه‌ها	کاتالاز (U بر میلی‌گرم پروتئین)	مالون دی آلدهید (نانوگرم برمیلی‌گرم پروتئین)
کنترل	۲۱/۷±۷/۲	۰/۱۸±۰/۰۳
شم	۱۸/۱±۶/۴	۰/۲±۰/۰۶
دیابتی	۰/ ۴±۰/۱۷*	۰/۳±۰/۰۸*
دیابتی+نانوکورکومین (۷/۵ میلی‌گرم برکیلوگرم)	۱۶/۹±۳/۲**	۰/۱۷±۰/۰۲**
دیابتی+نانوکورکومین (۱۵میلی‌گرم برکیلوگرم)	۱۵/۵±۳/۷**	۰/۱±۳۰/۰۳**

همه‌ی مقادیر به‌صورت میانگین.± انحراف معیار می‌باشند. *P<۰/۰۰۱، در مقایسه با گروه کنترل. **P<۰/۰۰۱، در مقایسه با گروه دیابتی.

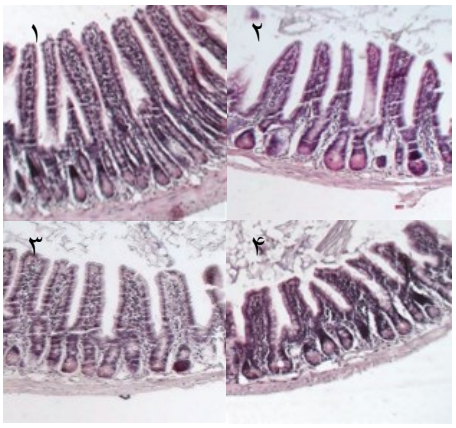
تأثیر نانوکورکومین بر تغییرات بافتی روده‌ی باریک

در ارزیابی طول کرک در گروه دیابتی، کاهش معنادار (P<۰/۰۵) نسبت به گروه کنترل مشاهده شد، گروه دیابتی تیمار شده با نانوکورکومین (دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) افزایش معنادار (P<۰/۰۵) نسبت به گروه دیابتی نشان داد. شاخص عمق کریپت در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل اختلاف معنادار را نشان داد (P<۰/۰۰۱) ولی در گروه‌های دیابتی تیمار شده با وجود افزایش عمق کریپت، اختلاف معناداری با سایر گروه‌ها مشاهده نشد (جدول ۳) (شکل ۱).

جدول ۳- بررسی اثر نانوکورکومین بر طول کرک، عمق کریپت و نسبت طول کرک به عمق کریپت در ردوه باریک

گروه‌ها	طول کرک (میکرومتر)	عمق کریپت (میکرومتر)	نسبت طول کرک به عمق کریپت
کنترل	۱۸۳±۲۰/۱۷	۸۴±۵/۱۸	±۰/۱ ۲/۱۷
شم	۱۷۳±۱۴/۳	۷۵±۵/۱۹	۲/۳۵±۰/۱۴
دیابتی	۱۴۶±۲۰/۷**	۶۹±۲/۹*	۲/۰۲±۰/۲۹
دیابتی +نانوکورکومی (۷/۵ میلی گرم برکیلوگرم)	۱۶۷±۲۱	۷۷±۵/۷	۲/۳۶±۰/۲
دیابتی +نانوکورکومین (۱۵میلی‌گرم برکیلوگرم)	۱۸۲±۱۰***	۷۷±۸/۵	۲/۲۲±۰/۴۸

همه‌ی مقادیر به صورت میانگین.± انحراف معیار می‌باشند. *P<۰/۰۰۱ و *P< ۰/۰۵در مقایسه با گروه کنترل. ***P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه دیابتی.



شکل ۱- تصاویر بافتی روده‌ی باریک، مقایسه طول کرک‌ها و عمق کریپت‌ها: ۱) گروه کنترل ۲) گروه دیابتی ۳) گروه دیابتی تیمار شده با کورکومین۷/۵ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن ۴) گروه دیابتی تیمار شده با کورکومین۱۵ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن.

بحث

دیابت بیماری متابولیکی است که به‌دلیل کمبود ترشح انسولین منجر به افزایش میزان قند خون می‌گردد. هیپرگلیسمی ناشی از دیابت منجر به واکنش غیرآنزیمی قندها با پروتئین‌ها و افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود که یکی از عوامل مهم بروز عوارض دیابت می‌باشد [۲۴]. در مطالعات متعددی نشان داده شد که استرپتوزوتوسین به‌واسطه تولید گونه‌های اکسیژن فعال و ایجاد استرس اکسیداتیو منجر به القای دیابت شیرین در مدل‌های حیوانی می‌گردد. در پژوهش حاضر از استرپتوزوتوسین برای ایجاد مدل دیابتی به‌صورت تزریق درون صفاقی استفاده شد. نتایج اندازه‌گیری قند خون نیز دیابتی شدن نمونه‌ها را تأیید می‌کند.

مطالعات متعددی نشان دادند که استرس اکسیداتیو از طریق القای رادیکال‌های آزاد باعث کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز می‌شوند [۲۶، ۲۵]. در مطالعه‌ی حاضر فعالیت آنزیم کاتالاز روده‌ای در گروه دیابتی تیمار شده با نانو کورکومین در مقایسه با گروه دیابتی به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است. در پژوهشی Zarei و همکاران نشان دادند که مصرف پلی فنل هایی طبیعی همچون عصاره الکلی سالویا هیدرانژا به دلیل خواص آنتی اکسیدانی می تواند سبب کاهش عوارض دیابت و کاهش قند خون شود [۲۷]. طبق پژوهش Shukla و همکاران نشان دادند که کورکومین به‌دلیل داشتن خواص آنتی اکسیدانی، ضد التهابی توانایی حفاظت در برابر سمیت عصبی را دارد [۲۸]. همچنین Magalingam نشان داد که میزان فعالیت آنزیم کاتالاز با مصرف مواد آنتی اکسیدانی و ترکیبات پلی‌فنولیک افزایش می‌یابد [۲۹]. علاوه بر این، افزایش سطح مالون دی‌آلدهید شاخص مهمی برای تعیین میزان استرس اکسیداتیو است [۳]. افزایش سطح مالون دی‌آلدهید درموش‌های دیابتی نشان دهنده‌ی افزایش پراکسیداسیون لیپیدی به سبب ضعف سازوکارهای آنتی‌اکسیدانی است [۳۰]. در این پژوهش سطح مالون دی‌آلدهید روده‌ی باریک موش‌های دیابتی افزایش معنادار نشان داد و تیمار با نانوکورکومین سبب کاهش معناداری آن نسبت به گروه دیابتی شده است. در تأیید نتایج این تحقیق، Dairam و همکاران نشان دادند که کورکومین به‌واسطه‌ی خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود سبب حذف رادیکال‌های آزاد، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در مغز می‌شود [۳۱]. همچنین در مطالعه ای Ataie و همکاران نشان دادند که کورکومین سطح مالون دی‌آلدهید و استرس اکسیداتیو را در هیپوکمپ موش‌های نژاد ویستار کاهش می‌دهد [۳۲].

طی روند تکامل، پس از تولد ارتفاع کرک‌ها و عمق غدد لیبرکوهن در روده‌ی باریک افزایش می‌یابد. مطالعات نشان داده اند که رابطه‌ی مستقیم بین ارتفاع کرک و ظرفیت جذب روده‌ی باریک وجود دارد [۳۴-۳۳]. از طرفی دیابت دارای عوارض متنوعی بر ارگان‌های مختلف بدن از جمله اختلالات دستگاه گوارش می‌باشد که با اختلالات حرکتی روده‌ی باریک، تغییرات مورفولوژیک و کاهش جذب در روده‌ی باریک بروز می‌کند [۹]. استرس اکسیداتیو موجب به‌هم خوردن تعادل ترمبوکسان A2 و پروستاگلاندین I2 شده، به‌دنبال آن سبب کاهش جریان خون در دستگاه گوارش و وقوع اختلالات گوارشی می‌شود [۳۵]. نتایج این پژوهش نیز نشان داد که دیابت ناشی از تزریق استرپتوزوتوسین سبب تغییرات بافتی مخاط روده‌ی باریک، کاهش ارتفاع کرک‌ها و عمق غدد می‌گردد و مصرف خوراکی نانوکورکومین با غلظت ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن طی سه هفته این تغییرات را کاهش داده، به‌طوری که در شاخص‌های ارزیابی شده بافتی، تغییری با گروه کنترل مشاهده نشده است. در تأیید پژوهش حاضر، Shirpoor و همکاران نشان داد که درمان با آنتی اکسیدان‌ها تغییرات مورفولوژیکی شامل طول کرک و عمق کریپت در موش‌های صحرایی دیابتی را بهبود بخشید [۳۶]. مطالعات متعدد نشان دادند که مسیرهای گوارشی از سایت های عمده و اولیه ای می باشند که آنتی اکسیدان ها بر آن اثر می گذارد [۳۷].

در سال‌های اخیر تحقیقات و کاربردهای نانوفناوری مانند نانولیپوزوم‌ها، نانوذرات پلیمری، نانوذرات لیپیدی جامد به‌ویژه در درمان بیماری‌ها رشد چشم‌گیری داشت. نانـو ذرات کورکومین به‌عنوان یک نانو ذره‌ی زیست سازگار و زیست تخریب‌پذیر بـه‌واسطه‌ی انـدازه‌ی کوچکشان نسبت سـطح بـه حجم شـان بیشتر شده در نتیجه دسترسی زیستی آن نیز در مقایسه با کورکومین افزایش یافته است [۳۸]. نتایج این مطالعه نیز اثرات بهتر نانوکورکومین را بر اختلال گوارشی القاه شده با استرس اکسیداتیو در موش‌های سوری دیابتی نشان می‌دهد. در راستای تأیید این نتایج Young و همکاران گزارش نمودند کورکومین با مهار مهاجرت ماکروفاژها سبب سرکوب التهاب در موش‌های سوری می‌گردد و تجویز خوراکی نانومولسیون کورکومین به‌علت افزایش دسترسی زیستی سبب تسهیل پاسخ‌های آن می‌شود [۳۹].

نتیجه‌گیری

نانوکورکومین در دوز پایین احتمالاً به‌واسطه‌ی افزایش دسترسی زیستی با خاصیت آنتی اکسیدانی خود سبب کاهش رادیکال‌های آزاد و در نتیجه بهبود تغییرات بافتی روده‌ی باریک القاء شده با دیابت در موش سوری می‌گردد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله ازحمایت‌های مالی و معنوی معاونت پژوهشی دانشگاه مازندران در مراحل اجرای این پروژه تشکر و قدردانی می‌گردد.

مآخذ

1. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, And Offen D. Oxidative Stress Induced-Neurodegenerative Diseases: The Need For Antioxidants That Penetrate The Blood Brain Barrier. *Neuropharmacology* 2001; 40(8): 959-975.
2. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA & Grodsky GM. Oxidative Stress And Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis Of Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews* 2002; 23(5): 599-622.
3. Punkkinen J, Färkkilä M, Mätzke S, Korppi-Tommola T, Sane T& Piirilä P. Upper Abdominal Symptoms In Patients With Type 1 Diabetes: Unrelated To Impairment In Gastric Emptying Caused By Autonomic Neuropathy, *Diabet Med* 2008; 25: 570-7.
4. Prabhu R, Anup R, And Balasubramanian K. Surgical Stress Induces Phospholipid Degradation In The Intestinal Brush Border Membrane. *Journal Of Surgical Research* 2000; 94(2): 178-184.
5. Bhor V, Raghuram N, And Sivakami S. Oxidative Damage And Altered Antioxidant Enzyme Activities In The Small Intestine Of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology* 2004; 36(1): 89-97.
6. Maleki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, & Melton LJ. Gastrointestinal Tract Symptoms Among Persons With Diabetes Mellitus In The Community. *Archives Of Internal Medicine* 2000; 160(18): 2808-2816.
7. Rayner CK And Horowitz M. Gastrointestinal Motility And Glycemic Control In Diabetes: The Chicken And The Egg Revisited, *Journal Of Clinical Investigation* 2006; 116(2): 299.
8. An YM, Hahm KB, Park JM, Hong SP, & Kim EH. Paradoxically Augmented Anti-Tumorigenic Action Of Proton Pump Inhibitor And Gastrin In APC Min/+ Intestinal Polyposis Model1. *Neoplasia* 2014; 16(1): 73-W21.
9. Khan MM, Ahmad A, Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Khuwaja G, Vaibhav K. Resveratrol Attenuates 6-Hydroxydopamine-Induced Oxidative Damage And Dopamine Depletion In Rat Model Of Parkinson's Disease. *Brain Research* 2010; 1328: 139-151.
10. Bijender S, Harish D, Rishi S, & Patil B. Effect Of Vitamin E On The Impaired Gastrointestinal Activity Of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Indian Journal Of Pharmacology* 2003; 35(3):186.
11. Sambin P. Changes In Gastrointestinal Motility In The Diabetic. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1985; 21: 13-4.
12. Venkatesh S, Reddy GD, Reddy BM, Ramesh M And Appa Rao AVN. Antihyperglycemic Activity Of Caralluma Attenuata. *Fitoterapia* 2003; 74: 274 - 9.
13. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U & Banerjee RK. Turmeric And Curcumin: Biological Actions And Medicinal Applications. *Current Science* 2004; 87(1): 44-53
14. Aggarwal BB, Kumar A, And Bharti AC. Anticancer Potential Of Curcumin: Preclinical And Clinical Studies. *Anticancer Res* 2003; 23(1A): 363-398.
15. Neerati P, Devde R, And Gangi AK. Evaluation Of The Effect Of Curcumin Capsules On Glyburide Therapy In Patients With Type-2 Diabetes Mellitus. *Phytotherapy Research* 2014; 28(12): 1796-1800.
16. Menon VP, Sudheer AR. Antioxidant And Anti-Inflammatory Properties Of Curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007; 595: 105-125.
17. Sivalingam N, Hanumantharaya R, Faith M, Basivireddy J, Balasubramanian KA. And Jacob M. Curcumin Reduces Indomethacin-Induced Damage In The Rat Small Intestine. Journal Of Applied Toxicology: *An International Journal* 2007; 27(6):551-560.
18. Phan TT, See P, Lee ST, & Chan SY. Protective Effects Of Curcumin Against Oxidative Damage On Skin Cells In Vitro: Its Implication For Wound Healing. *Journal Of Trauma And Acute Care Surgery* 2001. 51(5): 927-931.
19. Gall Troselj K And Novak Kujundzic R. Curcumin In Combined Cancer Therapy. *Current Pharmaceutical Design* 2014; 20(42): 6682-6696.
20. Xu W, Zhou Q, Yin JJ, Yao Y & Zhang, J. Anti-Diabetic Effects Of Polysaccharides From Talinum Triangulare In Streptozotocin (STZ)-Induced Type 2 Diabetic Male Mice. *International Journal Of Biological Macromolecules* 2015; 72: 575-579.

21. Genet S, Kale RK, Baquer NZ. Alterations In Antioxidant Enzymes And Oxidative Damage In Experimental Diabetic Rat Tissues: Effect Of Vanadate And Fenugreek (Trigonella Foenum Graecum). *Molecular And Cellular Biochemistry* 2002; 236(1- 2):7- 12
22. Veerendra Kumar M And Gupta Y. Effect Of Centella Asiatica On Cognition And Oxidative Stress In An Intracerebroventricular Streptozotocin Model Of Alzheimer's Disease In Rats. *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology* 2003; 30(5-6): 336-342.
23. Luna LG. *Manual Of Histologic Staining Methods Of The Armed Forces Institute Of Pathology*. 1968. National Agricultural Library.
24. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki Kasuga M. Report Of The Committee On The Classification And Diagnostic Criteria Of Diabetes Mellitus. *Journal Of Diabetes Investigation* 2010; 1(5), 212-228.
25. Mahesh T And VP. Menon Quercetin Allievates Oxidative Stress In Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Phytotherapy Research* 2004; 18(2): 123-127.
26. Pari L And Latha M. Protective Role Of Scoparia Dulcis Plant Extract On Brain Antioxidant Status And Lipidperoxidation In STZ Diabetic Male Wistar Rats. *BMC Complementary And Alternative Medicine* 2004; 4(1): 1.
27. Zarei A, Vaezi G, Malekirad AA & Abdollahi M. Effects Of Ethanol Extract Of Salvia Hydrangea On Hepatic And Renal Functions Of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Avicenna Journal Of Phytomedicine* 2015; 5(2): 138.
28. Shukla PK, Khanna VK, Khan MY, & Srimal RC. Protective Effect Of Curcumin Against Lead Neurotoxicity In Rat. *Human & Experimental Toxicology* 2003; 22(12): 653-658.
29. Magalingam, KB, Radhakrishnan A & Haleagrahara N. Protective Effects Of Flavonol Isoquercitrin, Against 6-Hydroxy Dopamine (6-OHDA)-Induced Toxicity In PC12 Cells. *BMC Research Notes* 2014; 7(1), 1-8.
30. Amouoghli-Tabrizi B And Mohajeri D. Protective Effect Of Turnip Root Ethanolic Extract On Early Diabetic Nephropathy In The Rats. *Zahedan Journal Of Research In Medical Sciences* 2011; 13(6): 13-19.
31. Dairam A, Fogel R, Daya S & Limson JL. Antioxidant And Iron-Binding Properties Of Curcumin, Capsaicin, And S-Allylcysteine Reduce Oxidative Stress In Rat Brain Homogenate. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry* 2008; 56(9), 3350-3356.
32. Ataie A, Sabetkasaei M, Haghparast A, Moghaddam, AH, Ataee R, & Moghaddam SN. Curcumin Exerts Neuroprotective Effects Against Homocysteine. *Journal Of Medicinal Food* 2010; 1;13(4):821-6.
33. Sapp OL, Seasions JR. And Rose JW. Effects Of Ageing On Intestinal Absorption Of Sugars. *Clinical Research* 1964; 12: 31.
34. Zoubi S, Mayhew T And Sparrow R. The Small Intestine In Experimental Diabetes: Cellular Adaptation In Crypts And Villi At Different Longitudinal Sites. *Virchows Archiv* 1995; 426(5): 501-507.
35. Nievelstein PF, Sixma JJ, Ottenhof-Rovers M, Wynne HJ De Groot PG & Banga JD. Platelet Adhesion And Aggregate Formation In Type I Diabetes Under Flow Conditions. *Diabetes* 1991; 40(11), 1410-1417.
36. Shirpoor A, Ilkhanizadeh B, Saadatian R, Darvari B, Behtaj F, Karimipour M, Saboori E. Effect Of Vitamin E On Diabetes-Induced Changes In Small Intestine And Plasma Antioxidant Capacity In Rat. *Journal Of Physiology And Biochemistry*. 2006; 62(3): 171-177.
37. Halliwell B, Zhao K, And Whiteman M. The Gastrointestinal Tract: A Major Site Of Antioxidant Action. *Free Radical Research* 2000; 33(6): 819-830.
38. Nazari-Vanani R, Moezi L, Heli H. In Vivo Evaluation Of A Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System For Curcumin. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017; 88:715-20.
39. Young NA, Bruss MS, Gardner M, Willis WL, Mo X, Valiente GR, Cao Y, Liu Z, Jarjour WN, Wu LC. Oral Administration Of Nano-Emulsion Curcumin In Mice Suppresses Inflammatory-Induced Nfκb Signaling And Macrophage Migration. *Plos One* 2014; 9(11):E111559

EFFECT OF NANOCURCUMIN ON OXIDATIVE STRESS INDICES AND TISSUE CHANGES OF SMALL INTESTINE IN DIABETIC MICE

Akbar Hajizadeh Moghadam[1*], Marzieh Ahmad Alizadeh[1], Reza Seyrafi [2], Mahboobeh Aghagolzadeh[1,] Sedeigheh Khanjani[3]

1- Department of Biology, School of Basic Sciences, Mazandaran University, Babolsar, Iran
2- Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran
3- School of Biological Sciences, Shahid Beheshti University,Tehran, Iran

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus is a worldwide prevalence of metabolic diseases and its important complications are gastrointestinal disturbances. A wide range of studies have been conducted on the physicochemical traits and pharmacological effects of curcumin on different diseases like diabetes and cancer. However, the poor oral bioavailability and instability of curcumin had greatly limited its further applications. The purpose of this study was to evaluate the effects of Nanocurcumin on the oxidative stress and tissue changes of small intestine in diabetic mice.
Methods: In this experimental study, animals were divided to five groups: Control, sham, diabetic (Intraperitoneal injection of 120 mg/kg of Streptozotocin) and diabetic groups treated with Nanocurcumin (7.5 and 15 mg/kg body weight) for 21days. At the end of experiment, catalase (CAT) activity and Malondialdehyde (MDA) level were measured in intestinal tissue. For histological assessment, villi length and crypt depth in small intestine were investigated.
Results: The oral administration of Nanocurcumin significantly increased intestinal CAT activity ($P<0.05$) and decreased MDA level ($P<0.001$). Also, the Villi length in diabetic groups treated with Nanocurcumin showed a significant increase compared to diabetic group ($P<0.05$).
Conclusion: The findings of this study showed that Nanocurcumin has a protective effect on diabetes-induced digestive disorders due to its antioxidant properties.

Keywords: Nanocurcumin, Diabetes, Gastrointestinal disturbances, Malondialdehyde, Catalase

*Pasdaran Street, Babolsar, Iran Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, P.O. Box 47416-95447, Babolsar, Iran, Tel:+98-1135302453, Fax: +98-1135302450. E-mail: a.hajizadeh@umz.ac.ir