

بررسی آثار محافظتی کورکومین در جلوگیری از تأثیرات سیتوتوکسیک اسید رتینوئیک در موش سفید

علی امینی ^{Ph.D.}، ابراهیم قمری ^{M.Sc.}، محمدحسین میرمؤمنی ^{Ph.D.}، علی پورمتعبد ^{Ph.D.}،
ابراهیم چراغی ^{M.Sc.}

دانشگاه رازی، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، آزمایشگاه تحقیقاتی تکوینی

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، گروه فیزیولوژی

دانشگاه رازی، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، آزمایشگاه بیوشیمی

آدرس مکاتبه: کرمانشاه، کدپستی ۶۷۱۴۹، دانشگاه رازی، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

چکیده

هدف: مطالعه و بررسی خواص محافظتی کورکومین در جلوگیری از تأثیرات سیتوتوکسیک اسید رتینوئیک در موش سفید

مواد و روشها: در این تحقیق موشهای نر نژاد Mice Albino NMRI با سن شش هفته و وزن 26 ± 2 گرم در پنج گروه (۱) شاهد، (۲) حلال (روغن زیتون)، (۳) اسید رتینوئیک (Retinoic Acid)، (۴) کورکومین، (۵) اسید رتینوئیک + کورکومین تقسیم بندی شد. بر اساس آزمایشهای مقدماتی و نتایج حاصل از آن اسید رتینوئیک به میزان ۳۰ میلی‌گرم و کورکومین به مقدار ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ روز به صورت داخل معدی (gavage) استفاده شد. پس از تشریح و خون‌گیری، سنجشهای بیوشیمیایی میزان کلترو، تری‌گلیسرید و آنزیمهای ALP و LDH با کمک کیتهای آزمایشگاهی و دستگاه اسپکتروفتومتری صورت گرفت. از روش آنالیز واریانس یک طرفه و *tukey's test* در تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

یافته‌ها: اسید رتینوئیک (RA) باعث افزایش میزان کلترو و تری‌گلیسرید به ترتیب به میزان $23/3$ درصد ($P < 0.001$) و $11/3$ درصد ($P < 0.05$) و میزان فعالیت آنزیمهای ALP و LDH موجود در پلاسما به ترتیب به مقدار $825/$ درصد و $42/4$ درصد ($P < 0.001$) نسبت به گروه حلال (گروه کنترل) شد. خوراندن کورکومین توانست میزان کلترو و تری‌گلیسرید را به ترتیب به مقدار $12/2$ درصد ($P < 0.01$) و $25/2$ درصد ($P < 0.001$) نسبت به گروه تیمار با RA و میزان فعالیت آنزیمهای ALP و LDH را نسبت به گروه تیمار با RA به ترتیب به اندازه $11/2$ درصد ($P < 0.05$) و $15/7$ درصد ($P < 0.05$) کاهش دهد.

نتیجه‌گیری: اطلاعات به دست آمده و نمودارها مشخص نمودند که ویژگی آنتی‌اکسیدانتی کورکومین قادر است از میزان سیتوتوکسیک RA کاسته و اثرهای جانبی مصرف آن را به حداقل برساند و موفقیت درمان را افزایش دهد در نتیجه می‌توان پیشنهاد نمود که همزمان با مصرف اسید رتینوئیک از کورکومین نیز استفاده شود.

کل واژگان: رتینوئیک اسید، کورکومین، سیتوتوکسیک، آنتی‌اکسیدانت، موش نر

مقدمه

رتینوئیدها، تمام اشکال طبیعی ویتامین A و بیش از ۱۰۰۰ نوع از مشتقات مشابه RA هستند که برای مثال می‌توان به دو نوع تمام ترانس (All-trans-RA) و 13-cis-RA اشاره نمود. در دستورالعمل‌های کلینیکی رتینوئیدها به عنوان ابزار قوی برای درمان طیفی از بیماری‌های مختلف از آکنه (Acne) تا بیماری لوسمی به کار می‌روند. داروهای رتینوئیدی در معالجه بیماری‌های مختلف پوستی مربوط به اپی‌درم (psoriasis) و کراتینی شدن پوست مؤثرند (۱). در انسان عوارض ناشی از مصرف اضافی این دارو شامل اثرهای سمی و تراژونی است که سمیت ناشی از رتینوئیدها باعث تغییرات پوستی (اریتما، پوسته پوسته شدن و کم‌مویی)، اختلالات غشای موکوسی (Chelitis)، ورم مخاط دهان و لثه، آماس ملنحه، سردرد، درد و ضعف استخوان، خونریزی^۱، سمیت تولید مثلی و کبد چرب است. در مقابل عوارض تراژونی دربرگیرنده کلبه ناهنجاریهایی است که در موقع تشکیل شدن اندامهای بدن به وجود می‌آید (۲). عوارض ایجاد شده ناشی از اکسیدانت بودن رتینوئیک اسید و تشکیل رادیکالهای آزاد است. رادیکالهای آزاد مولکولهای بسیار فعالی هستند که می‌توانند با حمله به مولکولهای اسیدهای چرب غیراشباع در غشای سلول، نوکلئیدها در DNA و پیوندهای سولفیدریل در پروتئینها، آسیبهای بافتی ایجاد نمایند (۳). اسید رتینوئیک باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود و غلظتهای زیاد آن سبب ممانعت از تکثیر سلولی می‌گردد که بین پراکسیداسیون لیپیدها و تکثیر سلولی رابطه معکوسی وجود دارد (۴).

از اثرهای بیولوژیکی مفید مواد غذایی مشتق از گیاهان می‌توان از خواص ضد سرطانی، ضد جهش‌زایی^۲ و از همه متداولتر آنتی‌اکسیدانتی آنها نام برد (۱). آنتی‌اکسیدانتها ترکیباتی هستند که وقتی با غلظتهای اندک در مجاورت مواد قابل اکسیداسیون قرار می‌گیرند، می‌توانند به میزان قابل توجهی اکسیداسیون آن ماده را کاهش داده یا مهار نمایند (۵). زردچوبه گیاهی است علفی و پایا، به ارتفاع یک یا یک و نیم متر و دارای ریزوم متورمی است که از آن ساقه هوایی خارج می‌شود. این گیاه بومی ایران نیست و نام زردچوبه به ریزوم این گیاه که در بازارهای ایران وجود دارد اطلاق می‌شود و در نواحی حاره‌ای آسیا کشت داده می‌شود. قسمت مورد استفاده این گیاه ریزوم آن است که پس از خارج نمودن از زمین، ریشه‌های آن را جدا می‌سازند و با آب می‌شویند، سپس آن را در آب جوش قرار داده و در گرمای خورشید به مدت چند روز خشک می‌نمایند. از پودر آن به طور گسترده‌ای برای دادن رنگ و طعم به غذا استفاده می‌شود. رنگ زرد آن به دلیل کورکومین است که مقدار آن ۲ تا ۵ درصد است. کورکومین مشتقی از متان است که به وسیله دو بنیان اسید فرولیک استخلاف شده است. کورکومین با دی‌فرولیل متان^۳ به فرمول $C_{21}H_{20}O_6$ و به وزن مولکولی ۳۶۸/۳۷ ماده‌ای است رنگی که از زردچوبه استخراج و توسط Lampe سنتز شده و به صورت پودر متبلور و به رنگ زرد نارنجی بوده و در دمای ۱۸۳ سانتی‌گراد ذوب می‌شود. در آب و اتر غیر محلول ولی در الکل، اسید استیک گلاسیال، مواد قلیایی و در برخی روغن‌ها (زیتون) حل می‌شود (۶، ۷).

با توجه به اهمیت موارد فوق و جلوگیری از اثرهای مخرب دارو، از مواد گیاهی از جمله ماده کورکومین که در ریزوم گیاه زردچوبه قرار دارد و دارای نقش آنتی‌اکسیدانتی است استفاده شد تا از ایجاد عوارض جانبی مصرف داروی اسید رتینوئیک کاسته و کمکی به بهبود درمان شده باشد.

مواد و روشها

در این تحقیق از موشهای سفید نر نژاد Mice Albino NMRI با عمر شش هفته و وزن متوسط 26 ± 2 گرم استفاده شد. ابتدا با استفاده از منابع موجود و انجام آزمایشهای مقدماتی، موشها را در دمای 22 ± 2 سانتی‌گراد و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در قفسهای انفرادی در پنج گروه شش‌تایی ($n=6$) با عناوین شاهد، حلال (روغن زیتون)، اسید رتینوئیک، کورکومین و اسید رتینوئیک + کورکومین تقسیم‌بندی نموده و به مدت هشت روز تیمار شد. اسید رتینوئیک به میزان ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و کورکومین به مقدار ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روغن زیتون حل و به صورت gavage (توسط سوزنهای مخصوص نمره ۲۰ تهیه شده از شرکت رازی راد) خورانده شد. خونگیری و تشریح در روز هشتم انجام شد. از پلاسما تهیه شده برای سنجشهای بیوشیمیایی میزان کلسترول، تری‌گلیسیرید و میزان فعالیت آنزیمهای ALP^۴ و LDH^۵ با استفاده از کیت‌های تجاری شرکت‌های زیست شیمی و پارس آزمون و دستگاه اسپکتروفتومتری نوع Gil...Gil استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری با آنالیز یک طرفه (One-way ANOVA) و Tukey's test صورت گرفت.

یافته‌ها

آنالیز آماری نشان داد که بین گروه شاهد (Control) و گروه حلال (Vehicle) هیچ تفاوت معنی‌داری وجود ندارد در نتیجه برای سهولت در مطالعه گروه حلال به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد. نتایج و مشاهدات مطالعه چهار فاکتور بیوشیمیایی خون در نمودارهای ۱ و ۲ رسم شده است که اختلافات معنی‌داری را نشان می‌دهند.

در این تحقیق مشاهده شد که خوراندن رتینوئیک اسید می‌تواند میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید را در موشهای مورد آزمایش نسبت به گروه حلال (کنترل) به ترتیب به میزان ۲۳/۳ درصد ($P < 0.001$) و ۱۳/۴ درصد ($P < 0.001$) افزایش دهد (نمودار ۱).

نتایج نشان داد که خوراندن کورکومین به تنهایی می‌تواند میزان کلسترول را در پلاسما خون موش به میزان ۱۰ درصد ($P < 0.001$) نسبت به گروه حلال کاهش دهد ولی از نظر آماری هیچ اختلاف معنی‌داری بین آنها دیده نشد (نمودار ۱). از طرفی خوراندن کورکومین

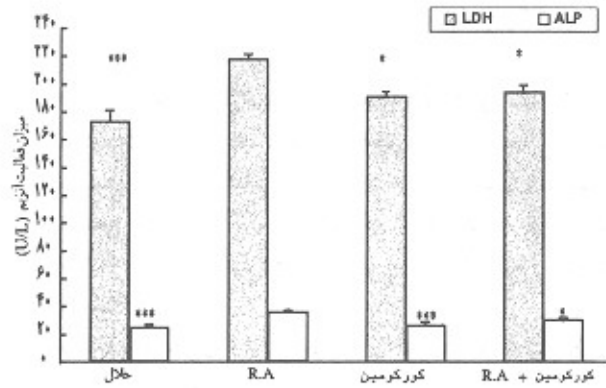
1. Hemorrhage
2. Antimutagenic
3. Curcuma longa
4. Diferuylmethan
5. Alkaline phosphatase
6. Lactate dehydrogenase

به تنهایی توانست میزان تری‌گلیسیرید را در پلاسمای خون به میزان ۲۶ درصد ($P < 0.001$) نسبت به گروه حلال کاهش دهد (نمودار ۱). در همین راستا نتایج نشان داد که خوراندن همزمان کورکومین و رتینوئیک اسید به موشهای بیمار شده می‌تواند تأثیر رتینوئیک اسید در افزایش میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید را در پلاسمای خون به میزان ۱۳/۸ درصد ($P < 0.001$) و ۳۳/۶ درصد ($P < 0.001$) کاهش دهد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که خوراندن کورکومین می‌تواند از تأثیر رتینوئیک اسید در افزایش چربیهای خون به ویژه کلسترول و تری‌گلیسیرید به میزان قابل توجهی بکاهد و در نتیجه از ایجاد عوارض ناشی از افزایش چربیهای خون و بیماریهای حاصل از آن جلوگیری نماید (نمودار ۱).

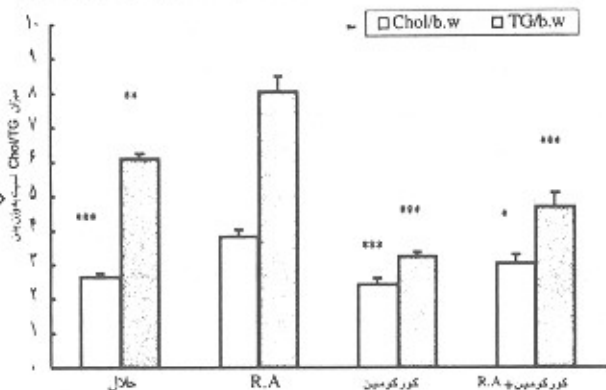
نتایج حاصل از این کار نشان داد که رتینوئیک اسید با تأثیر سیتوتوکسیک بر کبد موشها می‌تواند میزان فعالیت آنزیمهای LDH و ALP را به میزان ۲۵/۸ درصد ($P < 0.001$) و ۴۲/۴ درصد ($P < 0.001$) افزایش دهد (نمودار ۲). از طرف دیگر، نتایج نشان داد که خوراندن کورکومین به تنهایی می‌تواند میزان فعالیت آنزیمهای LDH و ALP را در پلاسمای خون نسبت به گروه حلال به طور قابل توجه و معنی‌داری افزایش دهد (نمودار ۲).

همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که خوراندن همزمان کورکومین با رتینوئیک اسید به موشهای بیمار شده می‌تواند به میزان ۱۲/۶ درصد ($P < 0.05$) و ۱۸/۴ درصد ($P < 0.001$) از افزایش فعالیت آنزیمهای LDH و ALP جلوگیری نماید. بنابراین می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری نمود که کورکومین می‌تواند تأثیرات سیتوتوکسیک رتینوئیک اسید بر کبد موش را تا حدود قابل توجه و معنی‌داری مهار کند (نمودار ۲).

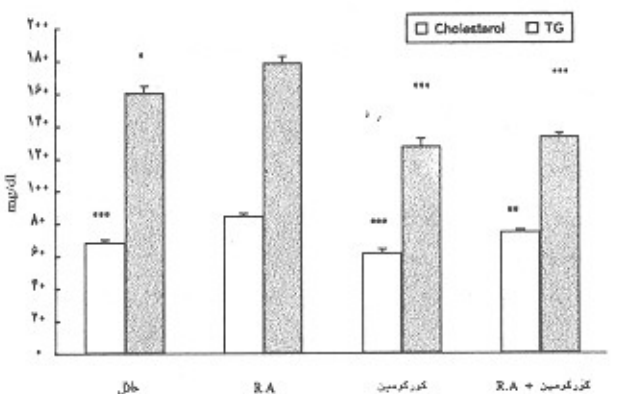
از آنجایی که ممکن بود تغییرات وزن بدن بر میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید تأثیر داشته باشد و باعث ایجاد اشتباهاتی در نتیجه‌گیری شود، بنابراین با تقسیم نمودن اعداد حاصل از اندازه‌گیری میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید بر وزن بدن موشهای مورد آزمایش، فاکتور تأثیر وزن بدن بر میزان چربیهای خون حذف شد. براساس یافته‌ها، رتینوئیک اسید باعث افزایش کلسترول و تری‌گلیسیرید پلاسما به میزان



نمودار ۲: مقایسه اثر RA، کورکومین و RA+کورکومین بر میزان فعالیت آنزیمهای ALP و LDH پلاسما
●: $P < 0.05$, ●●: $P < 0.01$, ●●●: $P < 0.001$



نمودار ۳: مقایسه اثر RA، کورکومین و RA+کورکومین بر میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید پلاسما نسبت به وزن بدن
●: $P < 0.05$, ●●: $P < 0.01$, ●●●: $P < 0.001$



نمودار ۱: مقایسه اثر RA، کورکومین و RA+کورکومین بر میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید پلاسما
●: $P < 0.05$, ●●: $P < 0.01$, ●●●: $P < 0.001$

بحث

رتینوئیدها یک رده از مواد مشتق بر آنولوگهای طبیعی و مصنوعی ویتامین A هستند که در درمان بیماریهای پوستی نظیر آکنه، پسوریازیس و دیگر بیماریهای پوستی کراتینیزه مورد استفاده قرار می‌گیرند. نقش این مواد در برابر نئوپلازی، بیماریهای تکثیری و تمایزی، آماس و التهاب، روماتولوژی و ایمونولوژی بررسی شده است (۱، ۸).

گونه‌های اکسیژن رآکتیو (نظیر رادیکالهای پراکسید، سوپراکسید و غیره) به بیومدیکالهایی نظیر DNA، پروتئینها، کربوهیدراتها و چربیها آسیب می‌رسانند و فرآیندهای آنزیمی و ماشین ژنتیکی را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۳). وسعت آسیب بافتی، نتیجه عدم نوازن بین رادیکالهای آزاد تولید شده و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانتی است. دامنه دفاع آنتی‌اکسیدانتی درون سلولی و بیرون سلولی برای محافظت در برابر

همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که خوراندن همزمان کورکومین با رتینوئیک اسید به موشهای بیمار شده می‌تواند به میزان ۱۲/۶ درصد ($P < 0.05$) و ۱۸/۴ درصد ($P < 0.001$) از افزایش فعالیت آنزیمهای LDH و ALP جلوگیری نماید. بنابراین می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری نمود که کورکومین می‌تواند تأثیرات سیتوتوکسیک رتینوئیک اسید بر کبد موش را تا حدود قابل توجه و معنی‌داری مهار کند (نمودار ۲).

از آنجایی که ممکن بود تغییرات وزن بدن بر میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید تأثیر داشته باشد و باعث ایجاد اشتباهاتی در نتیجه‌گیری شود، بنابراین با تقسیم نمودن اعداد حاصل از اندازه‌گیری میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید بر وزن بدن موشهای مورد آزمایش، فاکتور تأثیر وزن بدن بر میزان چربیهای خون حذف شد. براساس یافته‌ها، رتینوئیک اسید باعث افزایش کلسترول و تری‌گلیسیرید پلاسما به میزان

اسید رتینوئیک یکی از ترکیباتی است که می‌تواند باعث ایجاد آسیبهای کبدی شود و در نتیجه افزایش فعالیت آنزیمهای ALP و LDH در پلاسمای خون شود (۱۳، ۱۸).

Thomas و همکاران گزارش نمودند که استفاده اسید رتینوئیک برای درمان بیماران دارای لوسمی پرومیلوسیتیک حاد، عوارض جانبی از جمله افزایش LDH پلاسمایی در این بیماران ایجاد می‌کند (۱۹). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که RA با تأثیر سیتوتوکسیک بر کبد موشها می‌تواند میزان فعالیت آنزیمهای LDH و ALP را به ترتیب به میزان ۲۵/۸ و ۴۲/۴ درصد افزایش دهد (نمودار ۲).

Pulla Reddy و Deshpander گزارش دادند که زرد چوبه و مشتقات آن نظیر کورکومین می‌تواند آسیبهای کبدی ناشی از مصرف یا در معرض قرار گرفتن ترکیبات شیمیایی و داروهای مختلف نظیر تراکلریدکربن، آهن اضافی و غیره را کاهش دهد که نتیجه آن مهار نمودن افزایش فعالیت آنزیمهای LDH و ALP در پلاسمای خون است (۲۰، ۲۱).

نتایج حاصل از کار ما نشان داد که خوردن همزمان کورکومین با رتینوئیک اسید به موشهای تیمار شده می‌تواند به میزان ۱۱/۲ و ۱۵/۷ درصد از افزایش فعالیت آنزیمهای LDH و ALP جلوگیری نماید (نمودار ۳). بنابراین می‌توان این گونه نتیجه‌گیری کرد که کورکومین می‌تواند تأثیرات سیتوتوکسیک رتینوئیک اسید بر کبد موشهای نر را تا حدود قابل توجه و معنی‌داری مهار نماید. از آنجایی که ممکن بود تغییرات وزن بدن موش بر میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید تأثیر داشته باشد و باعث ایجاد اشتباهاتی در نتیجه‌گیری شود، بنابراین با تقسیم نمودن اعداد حاصل از اندازه‌گیری میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید بر وزن بدن موشهای مورد آزمایش، فاکتور تأثیر وزن بدن بر میزان چربیهای خون حذف شد. همچنین نتایج نشان داد که رتینوئیک اسید باعث افزایش کلسترول و تری‌گلیسیرید می‌شود که کورکومین این افزایش را به میزان ۱۹/۸۵ (P<0.05) و ۴۱/۳ درصد (P<0.0001) مهار می‌کند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تأثیر رتینوئیک اسید و کورکومین مستقیماً بر سطح کلسترول و تری‌گلیسیرید پلاسما بوده و افزایش آن مستقل از تغییر وزن بدن موشها است (نمودار ۳).

نتایج این تحقیق فرضیه ما را که بر مبنای یافتن ماده‌ای گیاهی که دارای خواص آنتی‌اکسیدانتی باشد و بتواند تأثیرات سمی و در نهایت اثر تراژونی اسید رتینوئیک را خنثی یا کاهش دهد، تأیید نمود. آنالیز آماری اطلاعات به دست آمده نشان داد که تأثیر کورکومین موجود در زردچوبه در کاهش تأثیرات سمی اسید رتینوئیک در هنگام درمان بیماریهای قید شده در فوق بسیار مؤثر است. این نتیجه راه را برای برنامه‌ریزی کاملتری برای شناخت بیشتر اثرهای این ماده آنتی‌اکسیدانت در مطالعات تراژولوژیکی باز کرد.

آسیبهای اکسیداتیو کفایت می‌نماید؛ اگر چه ممکن است به دلیل افزایش مقدار رادیکالهای آزاد یا عدم جذب مواد غذایی که در این سیستم دفاعی مؤثرند، این توازن مختل شود. بنابراین برای بقا در موجودات زنده هوازی یک سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانت تکامل یافته است (۱، ۳). کورکومین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت قوی توانایی جمع‌آوری و خنثی‌سازی رادیکالهای آزاد نظیر گونه‌های اکسیژن رادیکال را داراست، بنابراین می‌تواند از بیماریهای ناشی از حمله رادیکالهای آزاد جلوگیری نماید (۷، ۹، ۱۰).

Gerber و همکاران در سال ۱۹۸۰ گزارش نمودند که اسید رتینوئیک می‌تواند باعث افزایش قابل توجه و معنی‌داری در سطوح کلسترول و تری‌گلیسیرید پلاسمای خون در انسان و جانوران آزمایشگاهی شود. تیمار با اسید رتینوئیک به صورت تزریقی ip نیز نتایج مشابهی را در بر داشت (۹). این نتیجه به‌وسیله Lyons و همکاران نیز تأیید شد (۱۱).

Oliver و همکاران گزارش نمودند که خوردن اسید رتینوئیک تمام ترانس باعث کاهش قابل توجه میزان فعالیت آنزیم لیسوپروتئین لیپاز در بافت چربی و در نتیجه سبب افزایش غلظت کلسترول و تری‌گلیسیرید خون و همچنین ایجاد اختلالات مهمی در اعمال کبدی است (۱۲). Schallinske و همکاران نیز نشان دادند که رژیم اسید رتینوئیک لیپید کبدی و تری‌گلیسیریدهای سرم را افزایش می‌دهد (۱۳). در تحقیق حاضر نیز مشاهده شد که خوردن اسید رتینوئیک توانست میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید را در پلاسمای موشهای مورد آزمایش نسبت به گروه حلال (کنترل) به ترتیب به میزان ۲۳/۳ و ۱۱/۳ درصد افزایش می‌دهد (نمودار ۱).

Pulla Reddy و Lokesh گزارش نمودند که کورکومین می‌تواند باعث جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدها به ویژه اسیدهای چرب غیر اشباعی در میکروزومهای کبدی شود (۱۴، ۱۵، ۱۶). Rao گزارش نمودند که کورکومین نه تنها میزان کلسترول سرم را کاهش می‌دهد بلکه ممکن است به‌عنوان آنتی‌اکسیدانت از تشکیل چربیهای اکسید شده ممانعت به عمل آورد که نتیجه آن جلوگیری از بیماریهای قلبی - عروقی است (۱۷).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که خوردن همزمان کورکومین با رتینوئیک اسید به موشهای تیمار شده می‌تواند تأثیر رتینوئیک اسید در افزایش میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید را در پلاسمای خون موش به میزان ۱۲/۲ و ۲۵/۲ درصد کاهش دهد (نمودار ۱ و ۳). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که خوردن کورکومین می‌تواند از تأثیر رتینوئیک اسید در افزایش چربیهای خون به ویژه کلسترول و تری‌گلیسیرید به میزان قابل توجهی بکاهد و در نتیجه از ایجاد عوارض ناشی از افزایش چربیهای خون و بیماریهای حاصل از آن جلوگیری نماید.

References

1. Saurat JH. Retinoids: 10 years on. S, Karger, AG, Basel (Switzerland), 1991, pp 1-356
1. Interaperitoneal

2. Hurnanen D, Chan HM, Kubow S: The Protective

Effect of metallothionein against lipid prooxidation caused by retionid acid in human breast cancer cells. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283: 1520-1528

3. Halliwell B, Gutteridge JM; Lipid Peroxidation, Oxygen Radicals, Cell Damage, and Antioxidant Therapy. Lancet 1984; 23: 1396-1397
4. Freeman BA, Crapo JD: Biology of Disease: Free Radical and Tissue Injury. Lad Invest 1982; 47: 412-426
5. Halliwell B, Gutteridge JM: The Antioxidants of Human Extracellular Fluids. Arch Biochem Biophys 1990; 280(1): 1-8
6. Krishnaswamy K, Raghuramulu N: Bioactive Phytochemicals with Emphasis on Dietary Practices. Indian J Med Res 1998; 108 November: 167-181
7. Ammon HPT, Wahi MA: Pharmacology of curcuma longa. Planta Med 1991; 57: 1-7
8. Lindamood C, Cope FO, Dilliehay DL, Everson MP, Giles HD, Lamon ED, McCarthy DJ, Sartin JL, Hill DL: Pharmacological and Toxicological Properties of Arotinoids SMR-2 and Mice. Fundam Appl Toxicol 1990; 14: 15-29
9. Gerber LF, Erdman JW: Comparative Effects of all-trans and 13-cis Retionic Acid Administration on Serum and Liver Lipids in Rats. J Nutrition 1980; 110(2): 343-351
10. Machlin LJ, Bendich A: Free radical tissue Damage: Protective Role of Antioxidant Nutrients. FASEB J 1987; 1: 441-445
11. Lyons F, Laker MF, Marsden JR, Manuel R, Shuster S: Effect of Oral 13-cis-Retionic Acid on Sprum Lipids. BR J Dermatol 1982; 107(5): 591-595
12. Oliver JD, Rogers MP: Effects of Retionic Acid on Lipoprotein Lipase Activity and mRNA Level in Vutro and *in vivo*. Biochem Pharmacol 1993; 45(3): 579-583
13. Schalinske KL, Steele RD: 13-cis-Retinoic Acid and

Hepatic Steatosis in Rats. Biochem Pharmacol 1993;46(2): 319-325

14. PullaReddy AC, Lokesh BR: Studies on the Spice principles as Antioxidants in the Inhibition of Lipid Peroxidation of Rat Liver Microsomes. Mol Cell Biochem 1992; 111: 117-124
15. PullaReddy AC, BRL: Dietary Unsaturated Fatty Acids, Vitamin E, curcumin and eugenol alter serum and lipid peroxidation in rats. Nutr Res 1994; 14(9): 1423-1437
16. PullaReddy AC, Lokesh BR: Studies on the Inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous Iron. Mol Cell Biochem 1994; 137: 1-8
17. Rao DS, Chandrasekhara N, Satyanarayana MN, Srinivasan MR: Effect of Curcumin on Serum Cholesterol Levels in the Rat. J Nutr 1970; 100: 1307-1315
18. Heath JK, Suva LJ, Yoon K, Kiledjian M, Martin TJ, Rodan GA: Retinoic acid stimulates transcriptional activity from the alkaline phosphatase promoter in the immortalized rat calvarial, RCT-1. Mol Endocrinol 1992; 6(4): 636-646
19. Thomas X, Anglaret B, Thiebaut A, Fiere D, Archimbaud E: Improvement of prognosis in refractory and relapsed acute promyelocytic leukemia over recent years: The role of all-trans-retinoic acid thrapy. Ann Hematol 1997; 107: 39-45
20. Pulla Reddy AC, Lokesh BR: Effect of Curcumin and Eugenol on Iron-induced Hepatic Toxicity in Rats. Toxicology 1996; 107: 39-45
21. Deshpander UR, Gadre SG, Raste AS, Pillai D, Bhide SV: Protective effect of turmeric (Curcuma Longa L) extract on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. Indian J Exp Biol 1998; 36: 573-577

