

Research Paper

Effects of HIIT and Curcumin Supplementation on MiR-208, MiR-499 and HSP60 Expression Level in Rat Model of Isoproterenol Induced Myocardial Infraction

J. Pouzesh Jadidi¹, F. Seifi-Skishahr², L. Bolboli³, K. Azali Alamdari⁴, A. Pourrahim Ghoroughchi⁵

1. Ph.D student of Exercise Physiology, Department of Sport Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
2. Associate Professor of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran (Corresponding Author)
3. Associate Professor of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
4. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
5. Assistant Professor of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

Received: 2021/06/07

Accepted: 2021/09/29

Abstract:

The purpose of this study was to investigate effects of high intensity interval training (HIIT) and curcumin supplementation on cardiomyocyte miR-208, miR-499 and HSP60 expression level in rat model of isoproterenol induced acute myocardial infarction (AMI). 40 male rats (200–250 gr, age: 16 weeks old) were randomized into four groups of Training, Curcumin, Concomitant (HIIT+ Curcumin) and Control following intraperitoneal injection of isoproterenol (100 mg/kg) for two consecutive days to induce myocardial infarction. HIIT were done for eight weeks, 5 sessions a week for 60 min. Each session was included to 10 intervals (each interval for 4 min) of running at 85–90% of v VO₂ peak with 2 min of active recovery at 50 to 60% of v VO₂ peak. Curcumin was administrated through oral gavage 15 mg/kg a day. Expression levels of miR-208, miR-499 and HSP60 genes was evaluated using Real-Time PCR method. All three interventions of training, curcumin and their combination

-
1. Email: jpouzesh@gmail.com
 2. Email: f.seify@uma.ac.ir
 3. Email: l_bolboli@uma.ac.ir
 4. Email: k.azali@azaruniv.ac.ir
 5. Email: a.pourrahim@uma.ac.ir



(HIIT+Curcumin) significantly elevated cardiac miR-499, HSP60 expression level as well as Vo₂max improvement; meanwhile, miR-208 expression was reduced ($p=0.001$ under any circumstances). Moreover, the expression levels of miR-208 in the concomitant group were significantly lower than HHI ($p=0.03$) or curcumin ($p=0.049$) either. All three interventions are likely associated with alleviation of MI complications e.g. oxidative stress, ischemia/reperfusion injury and tissue remodeling, through modifications in microRNAs expression level. Moreover, a further reduction in miR-208 expression level in the concomitant group could imply on a lesser mortality rate or recurrent AMIs as well as a better cardiac structural remodeling following to infraction; emphasizing on better results with curcumin plus HIIT co-prescription. However, more investigations are warranted because of no straight measurement of many factors and also limitations in this study.

Key words: Curcumin, High Intensity Interval Training, Myocardial Infraction, miRNA

Extended Abstract

Background & purpose

Myocardial infarction (MI) is pathologically defined as myocardial cell death due to prolonged ischemia, which is the most severe manifestation of coronary artery disease (CAD) and causes over seven million deaths globally every year [1]. The development of CAD can be chronic, by the erosion of endothelium and buildup of plaque and progressive narrowing of the coronary artery. However, a sudden rupture of plaque and formation of thrombus leads to acute MI, which is much more serious. Once the oxygen supply is occluded, the onset of MI is initiated as little as 20 min later, and the complete myocardial cell necrosis happens in a few hours. Prolonged ischemia leads to the loss of heart contractility due to the poor proliferation capability of the myocardial cell. Therefore, the timely revascularization of the occluded artery is the key for MI therapy. Antithrombotic agents, percutaneous coronary intervention, and bypass surgery are usually applied to treat the patients [2]. However, these treatments only reduce the severity of CAD, rather than restoration of the contractility of the infarcted heart [3]. Therefore, novel therapeutic strategies to reduce the myocardial cell death and/or stimulate heart regeneration are highly desirable for the future.

MicroRNAs (miRNAs) are short (19-25 nucleotides) single-stranded noncoding RNA molecules that regulate protein expression. In this regard, inhibition of miR-208a upregulated the expression of Casp1, Casp3, Casp12. On the other hand, increasing miR-



499 has been shown to be beneficial for cell survival and decreasing it is associated with cell apoptosis [2].

In addition, it is now well established that physical activity alone [4] or in combination with other interventions has positive effects on reducing cardiomyocyte apoptosis and cardiac structure and function [5]. Also, Studies have shown that curcumin has a protective effect on myocardial ischemia–reperfusion injury and can reduce oxidative stress injury and cardiomyocyte apoptosis [6]. Therefore, the purpose of this study was to investigate effects of high intensity interval training (HIIT) and curcumin supplementation on cardiomyocyte miR–208, miR–499 and HSP60 expression level in rat model of isoproterenol induced acute myocardial infraction (AMI).

Materials and Methods

40 male rats (200–250 gr, age: 16 weeks old) were randomized into four groups of Training, Curcumin, Concomitant (HIIT+ Curcumin) and Control following intraperitoneal injection of isoproterenol (100 mg/kg) for two consecutive days to induce myocardial infarction. HIIT were done for eight weeks, 5 sessions a week for 60 min. Each session was included to 10 intervals (each interval for 4 min) of running at 85–90% of v VO₂ peak with 2 min of active recovery at 50 to 60% of v VO₂ peak [7]. Curcumin was administrated through oral gavage 15 mg/kg a day [8].

Findings

All three interventions of training, curcumin and their combination (HIIT+Curcumin) significantly elevated cardiac miR–499, HSP60 expression level as well as Vo₂max improvement; meanwhile, miR–208 expression was reduced ($p=0.001$ under any circumstances). Moreover, the expression levels of miR–208 in the concomitant group were significantly lower than HHI ($p=0.03$) or curcumin ($p=0.049$) either. All three interventions are likely associated with alleviation of MI complications e.g. oxidative stress, ischemia/reperfusion injury and tissue remodeling, through modifications in microRNAs expression level. Moreover, a further reduction in miR–208 expression level in the concomitant group could imply on a lesser mortality rate or recurrent AMIs as well as a better cardiac structural remodeling following to infraction; emphasizing on better results with curcumin plus HIIT co–prescription.



Table 1: Results of one-way Anova on relative genes expression after intervention

Tukey post hoc test			ANOVA		variable
Sig	($\bar{x} \pm SE$)	Comparison between groups	Sig	F	
0.001 *	-0.13±0.04	Control-Curcumin	0.001 *	8.06	Relative expression miR-499 to U6
0.006 *	-0.14±0.04	Control-Training			
0.001 *	-0.18±0.04	Control-Concomitant			
0.99	-0.01±0.04	Curcumin-Training			
0.48	-0.05±0.04	Curcumin-Concomitant			
0.66	-0.04±0.04	Training-Concomitant			
0.004 *	0.12±0.03	Control-Curcumin	0.001 *	13.30	Relative expression miR-208 to U6
0.008 *	0.12±0.03	Control-Training			
0.001 *	0.22±0.03	Control-Concomitant			
0.99	0.008±0.03	Curcumin-Training			
0.049 *	0.09±0.03	Curcumin-Concomitant			
0.03 *	0.1±0.03	Training-Concomitant			
0.01 *	-0.13±0.04	Control-Curcumin	0.001 *	8.06	Relative expression HSP60 to U6
0.006 *	-0.14±0.04	Control-Training			
0.001 *	-0.18±0.04	Control-Concomitant			
0.99	-0.01±0.04	Curcumin-Training			
0.48	-0.05±0.0	Curcumin-Concomitant			
0.66	-0.04±0.04	Training-Concomitant			
0.87	3.75±4.95	Control-Curcumin	0.01 *	4.12	Body weight (gr)
0.008 *	11.08±4.95	Control-Training			
0.01 *	15.78±4.95	Control-Concomitant			
0.46	7.32±4.95	Curcumin-Training			
0.09	12.02±4.95	Curcumin-Concomitant			
0.77	4.7±4.95	Training-Concomitant			

*: Significant Difference(P<0.05).

Conclusion

It can be concluded that all three interventions are likely associated with alleviation of MI complications e.g. oxidative stress, ischemia/reperfusion injury and tissue remodeling, through modifications in microRNAs expression level. Moreover, a further reduction in miR-208 expression level in the concomitant group could imply on a lesser mortality rate or recurrent AMIs as well as a better cardiac structural remodeling following to infraction; emphasizing on better results with curcumin plus HIIT co-prescription. Similarly, an



overproduction in rat myocardium miR-499 gene expression level may increase cell survival via the inhibition of mitochondrial apoptosis. Moreover, an increased HSP60 gene expression level following HIIT and/or curcumin supplementation may also have likely been associated with down regulation of other factors involved in cardiomyocyte apoptosis. However, more investigations are warranted because of no straight measurement of many factors and limitations in this study.

Article Message

It seems that the hazardous effects of MI could be partially alleviated by HIIT and/or curcumin supplementation via down regulation of the cardiomyocytes apoptosis level with more beneficial effect on cardiac miR-208 gene expression, expected from their concomitance.

Key words : Curcumin, High Intensity Interval Training, Myocardial Infraction, miRNA

References

1. Weintraub WS, et al., Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011. 124(8): 967-990.
2. Sun T, et al., The role of microRNAs in myocardial infarction: from molecular mechanism to clinical application. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017. 18(4): 745.
3. Thygesen K, et al., Task force for the universal definition of myocardial infarction. third universal definition of myocardial infarction. *Nature Reviews Cardiology*, 2012. 9(11): 620-633.
4. Ghodrati K, Mirzaei B, Tadibi V. Comparison of the chronic and acute effects of aerobic continuous and high interval intensity training (HIIT) on vascular inflammation indices (ICAM-1, e-selectin) in sedentary overweight men. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 2019. 6(1): 53-59.
5. Mir Heidari L, Soury R, Ravasi A.A., Effect continuous training and soya supplement on the expression of the mir-29 gene in the heart of ovariectomized rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 2018. 5(2): 71-77.
6. de Souza Vieira, S., et al., Exercise training potentiates the cardioprotective effects of stem cells post-infarction. *Heart, Lung and Circulation*, 2019. 28(2): 263-271.
7. Waring, C.D., et al., The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *European heart journal*, 2014. 35(39): 2722-2731.
8. Biswas, J., et al., Indian spice curcumin may be an effective strategy to combat the genotoxicity of arsenic in Swiss albino mice. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010. 11(1): 239-47.



تأثیر تمرین تناوبی شدید و مصرف کورکومین بر بیان ژن miR-208، miR-499 و HSP60 کاردیومیوسیت‌های موش‌های نر مدل سکنه قلبی مواجهه با ایزوپروترونول

جبرئیل پوزش جدیدی^۱، فرناز سیفی اسگ شهر^۲، لطفعلی بلبلی^۳، کریم آزالی علمداری^۴، آمنه پوررحیم قورقچی^۵

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، اردبیل، ایران
۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران (نویسنده مسئول)
۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
۴. دانشیار، فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران
۵. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۰۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۱۷

چکیده

این پژوهش با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی تناوبی شدید و مصرف کورکومین بر بیان ژن miR-208، miR-499 و HSP60 کاردیومیوسیت‌های رت‌های نر مدل سکنه قلبی حاد ناشی از ایزوپروترونول انجام شد. تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر شانزده‌هفته‌ای با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم نژاد ویستار با تزریق درون‌صفافی ایزوپروترونول (با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن در دو روز متوالی) دچار آنفراکتوس میوکارد (تأیید از طریق شاخص‌های آسیب قلبی: CK، LDL و CTnI) شدند. سپس به‌طور تصادفی به چهار گروه (هشت سر موش در هر گروه) تمرین، کورکومین، توأم (تمرین + کورکومین) و کنترل تقسیم شدند. تمرین HIIT به‌مدت هشت هفته (پنج روز در هفته) شامل ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی (چهار دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO2max و دو دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۵۰-۶۰ درصد) انجام شد. کورکومین روزانه ۱۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت گاوژ خوراکی استفاده شد. بیان ژن‌های miR-208، miR-499 و HSP60 با استفاده از روش Real-Time PCR انجام شد. هر سه مداخله شامل تمرین، کورکومین و توأم موجب افزایش معنادار بیان ژن miR-499 و HSP60 و همچنین بهبود حداکثر اکسیژن مصرفی شدند؛ درحالی‌که بیان ژن miR-208 کاهش یافت ($P = 0.001$ در همه موارد). همچنین بیان miR-208 در گروه توأم به‌طور معناداری کمتر از گروه‌های HIIT ($P = 0.03$) و کورکومین ($P = 0.049$) بود. هر سه مداخله احتمالاً با تغییر بیان میکروRNAها با کاهش عوارض حاصل از سکنه قلبی از جمله استرس اکسایشی، آسیب ایسکمی/تزریق مجدد و بازسازی بافتی مرتبط هستند، ولی شاید کاهش بیشتر بیان miR-208 در گروه توأم به وجود خطر کمتر مرگ‌ومیر یا سکنه مجدد یا بازسازی ساختاری بهتر قلب به‌دنبال سکنه اشاره دارد و بر کسب نتایج بهتر در تجویز هم‌زمان کورکومین با تمرینات HIIT تأکید می‌کند؛ با این حال به دلیل اندازه‌گیری مستقیم نشدن بسیاری از متغیرها و محدودیت‌های پژوهش به بررسی‌های بیشتر نیاز است.

واژگان کلیدی: کورکومین، تمرین تناوبی شدید، سکنه قلبی، میکروRNA

1. Email : jpoozesh@gmail.com
2. Email : Email : f.seify@uma.ac.ir
3. Email : l_bolboli@uma.ac.ir
4. Email : k.azali@azaruniv.ac.ir
5. a.pourrahim@uma.ac.ir



مقدمه

از نظر پاتولوژیک انفارکتوس میوکارد (MI) به صورت مرگ سلول‌های قلبی ناشی از ایسکمی طولانی که مهم‌ترین علامت بیماری عروق کرونر (CAD) است، تعریف می‌شود (۱). توسعه CAD می‌تواند از طریق تخریب اندوتلیوم و ایجاد پلاک و تنگی عروق کرونر مزمن باشد؛ با این حال، پارگی ناگهانی پلاک و تشکیل ترومبوز (لخته‌شده) به MI حاد منجر می‌شود که بسیار جدی‌تر است. هنگامی که اکسیژن در دسترس نیست، MI در کمتر از ۲۰ دقیقه شروع می‌شود. پس از آن نکرور کامل سلول میوکارد در طی چند ساعت اتفاق می‌افتد. ایسکمی طولانی مدت موجب از دست رفتن قدرت انقباض پذیری قلب و تضعیف تکثیر سلول‌های قلب می‌شود؛ بنابراین پس از انفارکتوس میوکارد، عروق‌زایی مجدد که کلید درمانی MI است، متوقف می‌شود. در این راستا، عوامل ضدانعقادی، مداخله‌ی غیرجراحی و جراحی بای‌پس معمولاً برای درمان بیماران استفاده می‌شود (۲-۴)؛ با این حال، این درمان‌ها تنها شدت CAD را به جای بازتوانی قدرت انقباض پذیری قلب کاهش می‌دهند (۵، ۶)؛ بنابراین شناسایی راهبردهای درمانی جدید برای کاهش مرگ سلول‌های قلبی و تحریک بازتوانی قلب بسیار مطلوب است.

از سویی آپوپتوز در قلب انسان سالم به مقدار بسیار کمی روی می‌دهد (حدود ۰/۰۱ تا ۰/۰۰۱ درصد)، اما در وضعیت سکته قلبی افزایش بسیار مختصر آپوپتوز (۷) نیز به دلیل سرعت نوسازی بسیار کم در سلول‌های قلبی، با عوارض چشمگیری همراه است؛ بنابراین به نظر می‌رسد هرگونه دستکاری مؤثر بر تغییر و بهبود وضعیت آپوپتوز سلول‌های قلبی بر کاهش عوارض سکته قلبی بسیار مؤثر باشد.

در این راستا، میکروRNAها، RNAهای کوچک با طول ۱۸-۲۵ نوکلئوتیدی هستند که با کنترل بیان حدود دوسوم ژن‌های بدن، در تعداد زیادی از فرایندهای سلولی نظیر تکثیر، متابولیسم، تمایز و آپوپتوز درگیر هستند (۸)؛ برای مثال، miRNA208 در تکثیر کاردیومیوسیت‌ها و هیپرتروفی میوکارد (۹) نقش مهمی دارد و آپوپتوز سلولی را کاهش می‌دهد (۱۰، ۱۱). خاموشی ژن miR-208a می‌تواند از قلب در برابر کاهش سلول‌های قلبی و اختلال عملکرد قلب محافظت کند (۱۲). همچنین کاهش miR-208b با کاهش آسیب میوکارد ناشی از ایسکمی/خون‌رسانی مجدد (IR) (۱۳) همراه است و این میکروRNA در بازسازی قلبی متعاقب انفارکتوس (۱۴) درگیر است. گزارش شده است خانواده miRNA208 عمدتاً کاسپازهای انتهایی مانند Casp1 و Casp12، و اکنش آبشار کاسپاز Casp3؛ مسیرهای سیگنالینگ Fas شامل Fas و Faslg، MAPK شامل Mapk8ip1 و مسیر سیگنالینگ NF-KAPPA B شامل NFKB1 را تحت تأثیر قرار می‌دهد. همچنین miR-208a بیان Akt1، یک مولکول مهم در مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT را کاهش می‌دهد و از مرگ کاردیومیوسیت‌ها جلوگیری می‌کند (۱۵). همچنین miR-499 در عملکرد و آسیب‌شناسی بیماری‌های قلبی نقش دارد (۱۶)، تقسیم میتوکندری‌های قلب را تسهیل می‌کند (۱۷) و می‌تواند با مهار مسیر داخلی مرگ سلولی (۱۸) و تمایز سلول‌های پیش‌ساز قلب به میوسیت‌ها (۹، ۱۹) بر درمان نارسایی قلبی تأثیر



مثبت داشته باشد (۲۰)، اما در وضعیت پاتولوژی قلب و همچنین ایسکمی بیان miR-499 کاهش می‌یابد (۱۷). از سویی نشان داده شده است که افزایش miR-499 به نفع بقای سلول است و کاهش آن با آپوپتوز سلول‌ها همراه است (۲۱). miR-499 توسط هر دو مکانیسم وابسته و غیروابسته به P53 به سرکوب تکثیر سلولی منجر می‌شود (۲۱). P53 بیان چندین miR را تنظیم می‌کند و فعال‌سازی آن به آپوپتوز دائمی یا موقت منجر می‌شود. همچنین miR-499 با مهار بیان ژن‌های پیش‌آپوپتوزی Pdc4 و PACS2 از میوکارد محافظت می‌کند و در نتیجه آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها را مهار می‌کند (۲۲).

همچنین miR-499 به همراه miR-208 به هایپرتروفی و ناهنجاری در ریتم قلب و فیبروز قلبی (۲۳) نیز کمک می‌کند و بررسی تغییرات آن‌ها در وضعیت متعاقب سکته قلبی می‌تواند از اهمیت کاربردی ویژه‌ای در وضعیت بالینی برخوردار باشد.

به علاوه، HSP60^۱ از اعضای مهم خانواده پروتئین‌های شوک گرمایی است (۲۴) که در بیماری‌های قلبی بیان آن همراه با سیتوکین‌های پیش‌التهابی افزایش می‌یابد (۲۴) و در بیماران عروق کرونری و انفارکتوس میوکارد حاد سطوح گردش خون آن با شدت ضایعه ارتباط دارد (۲۵). HSP60 با پیوند به پروتئین‌های Bak و Bax در سیتوزول میوسیت‌ها موجب کاهش آپوپتوز می‌شود (۲۶) و افزایش بیان آن به‌تنهایی یا همراه با HSP10 از آپوپتوز ناشی از ایسکمی محافظت می‌کند (۲۷)؛ بنابراین با توجه به نقش HSP60 در آپوپتوز و ارتباط آن با انفارکتوس میوکارد به نظر می‌رسد بررسی این متغیر نیز در پاسخ به تمرینات ورزشی متعاقب سکته قلبی ضرورت داشته باشد.

در سال‌های اخیر تأثیر انواع مداخلات درمانی بر درمان انفارکتوس میوکارد بررسی شده است که یکی از این آن‌ها، مداخلات تغذیه‌ای هستند. در این بین، کورکومین دارای خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی قوی است (۲۸) که اثرات محافظتی برجسته‌ای بر سیستم قلبی-عروقی دارد (۲۹). کورکومین آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها را از طریق چندین مسیر سیگنالینگ کاهش می‌دهد (۳۰). کاهش سطوح پروتئینی Fas/FasL^۲ به‌عنوان یکی از مسیرهای ایجاد آپوپتوز (۳۱)، جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی و بیان ژن وابسته به عامل هسته‌ای کاپا بی^۳ (NF-κB) که کنترل‌کننده روند بقای سلولی است (۳۲)، اثر مهار کورکومین بر فعال شدن مسیر پروتئین کینازهای JNKs^۴ و آزاد شدن سیتوکرم c به‌عنوان فعال‌کننده‌های آپوپتوز (۳۳)، تضعیف مسیر p53^۵ به‌عنوان مهارکننده چرخه سلولی (۳۴) و اثرات آن بر مسیر پیام‌دهی PI3K/Akt^۶ به‌عنوان تنظیم‌کننده بقای سلول (۳۵) و توقف بیان بیش از حد کاسپازها (۳۴) از جمله این موارد هستند. از سویی نقش محافظتی

1. Heat Shock Protein 60

2. Fas Ligand

3. Nuclear Factor Kappa B

4. c-Jun N-terminal kinases

5. Tumor Protein P53

6. Phosphatidylinositol 3-kinase



کورکومین در برابر سکتۀ قلبی ناشی از ایزوپروترونول تأیید شده است (۳۵)، اما تاکنون اطلاعات زیادی دربارهٔ نقش کورکومین در بیان انواع میکروRNAها در قلب در وضعیت متعاقب سکتۀ قلبی ارائه نشده است. به علاوه امروزه مشخص شده است که فعالیت بدنی به‌تنهایی یا در ترکیب با سایر مداخلات دارای اثرات مثبت بر کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها و ساختار و عملکرد قلبی است (۳۶-۳۸). همچنین ماهیت متناوب و غیرکسل‌کننده و دارا بودن فواصل استراحت، حجم کمتر و بهره‌وری زمانی بهتر تمرینات تناوبی شدید (HIIT) در مقایسه با تمرینات تداومی سنتی، این نوع تمرینات را به انتخاب بهتری برای برنامه‌های توان‌بخشی قلبی (۳۹) تبدیل کرده است. در برخی پژوهش‌ها تمرینات HIIT خیلی زود و فقط یک روز بعد از القای سکتۀ قلبی در موش‌ها شروع شده است که بدون افزایش مرگ‌ومیر با کاهش چشمگیر وسعت ناحیۀ دچار سکتۀ افزایش آنژیوژنز در ناحیۀ مجاور بخش سکتۀ همراه بوده است (۴۰). در پژوهشی دیگر نیز تأثیر محافظتی زودهنگام تمرین HIIT بر ساختار و عملکرد قلب به‌دنبال یک هفته پس از سکتۀ تأیید شده است (۳۹) که حاکی از ایمن بودن این نوع تمرینات برای موش‌های مدل سکتۀ قلبی است. در یک مطالعه تمرینات HIIT در بیماران با نارسایی قلبی به‌طور درخور توجهی Vo_{2peak} و اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ را بهبود بخشید (۴۱)، ولی در مطالعه‌ای دیگر تأثیر تمرینات HIIT بر تغییر بازسازی LV و ظرفیت هوازی تأیید نشد (۳۹) که حاکی از وجود تناقض در این زمینه است و عموماً بر محدود بودن درک کنونی از مکانیسم‌های زیربنایی تأثیر تمرینات HIIT بر موش‌های مدل سکتۀ قلبی دلالت می‌کند (۴۲).

بدین ترتیب مشخص است که هنوز اطلاعات کافی، دقیق و مستقیم دربارهٔ تأثیر HIIT و مصرف مکمل کورکومین و اثرات هم‌زمان آن‌ها بر بیان miR-208، miR-499 و HSP60 در وضعیت متعاقب سکتۀ قلبی در دسترس نیست؛ بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید و مصرف کورکومین بر بیان ژن miR-208، miR-499 و HSP60 کاردیومیوسیت‌های موش‌های مدل سکتۀ قلبی مواجهه با ایزوپروترونول بود.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود و دارای شناسهٔ اخلاق IR.TABRIZU.REC.1399.054 از کمیتهٔ اخلاق دانشگاه تبریز است. تعداد ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار شانزده‌هفته‌ای با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از مرکز انستیتو پاستور ایران خریداری شد. در مدت اجرای مداخله‌های تمرینی و جراحی، سه سر موش صحرایی در هر قفس با دسترسی آزاد به آب و بسته‌های غذایی و طبق چرخهٔ ۱۲ ساعت خواب و بیداری نگهداری شدند.

ابتدا موش‌ها به‌طور تصادفی در یک گروه مرجع (تعداد = هشت) و چهار گروه ده‌تایی شامل HIIT، کورکومین، توأم (شامل HIIT + مکمل) و کنترل قرار گرفتند. تمام موش‌ها طی دو روز متوالی تحت تزریق ایزوپروترونول



با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی (۴۳) قرار گرفتند. دو هفته بعد از تزریق، با هدف تأیید بروز سکتۀ قلبی برای ارزیابی فعالیت کراتین کیناز-MB (CK-MB) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) قلبی، نمونه سرم گروه مرجع (پس از بی‌هوشی با آرتین ۰/۲ میلی لیتر در هر کیلو وزن بدن) و خون‌گیری از قلب جمع‌آوری شد تا پس از پایان مداخله با نمونه خون دریافت‌شده از گروه کنترل توسط کیت‌های شرکت MyBioSource چین مقایسه شود.

ابتدا آزمون ظرفیت ورزشی برای برآورد VO_{2max} انجام شد. بدین منظور، هر موش صحرایی ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و شیب ۱۰ درجه مرحله گرم‌کردن را سپری کرد. سپس آزمون فزاینده ورزشی آغاز شد که در آن شیب نوارگردان ثابت و ۲۵ درجه بود و هر دو دقیقه سرعت نوارگردان ۰/۰۳ متر بر ثانیه (حدود ۲-۸/۱ متر بر دقیقه) افزایش یافت تا زمانی که موش صحرایی قادر به ادامه فعالیت ورزشی نباشد (ملاک سه بار افتادن روی شوک یا خروج از نوارگردان بود). سرعت رسیدن به واماندگی به‌عنوان سرعت $Vo2$ peak v ثبت شد (۴۴).

روش تمرین: پروتکل HIIT استفاده‌شده در این پژوهش به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته روی نوارگردان اجرا شد. هر جلسه شامل ۱۰ وهله فعالیت چهار دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵-۹۰ درصد Vo_{2mx} و با دوره‌های استراحتی فعال دو دقیقه‌ای (با شدت ۵۰-۶۰ درصد Vo_{2mx} و دو دقیقه ریکاوری فعال) بود که به صورت پیش‌رونده تا هفته هشتم سرعت نوارگردان افزایش یافت (۴۵). در هر جلسه قبل شروع فاز اصلی تمرین، به مدت پنج دقیقه با سرعت پنج متر در دقیقه گرم‌کردن انجام شد. سرعت دویدن هر هفته به تدریج به میزان ۰/۰۲ متر در ثانیه افزایش یافت و شیب ترمیل در تمام طول دوره تمرین صفر درجه بود (۴۶). کورکومین روزانه ۱۵ میلی گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت حل‌شده در چهار میلی لیتر آب مقطر در طی دو وهله (در هر وهله نصف دوز) به صورت گاواژ خوراکی مصرف شد (۴۷). سپس حیوانات پس از بی‌هوشی با آرتین ۰/۲ میلی لیتر در هر کیلو وزن بدن) کشتار شدند و قلب پس از تزریق سالیین سرد، از خون پاک‌سازی، استخراج و وزن شد. برای اندازه‌گیری مقدار miR ابتدا معرف TRIZOL برای به‌دست‌آوردن ریبونوکلیئیک اسید از نمونه‌های بافت قلب (۱۰۰ میلی گرم نمونه از بطن چپ) استفاده شد. سپس مقدار پنج نانومول بر لیتر از Caenorhabditis Elegans miR-39 (cel-miR-39) ساخت شرکت applied biosystems، USA به تمام نمونه‌های بافت قلب اضافه شد. سپس آنالیز اسپکتوفتومتری در طیف ۲۶۰ نانومتر برای ارزیابی غلظت نهایی ریبونوکلیئیک اسید موجود در هر نمونه انجام شد. پس از آن نمونه‌های موجود در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد فریز شدند. مقدار بیان هر یک از انواع miR و HSP60 در زمان تحلیل با استفاده از معرف‌ها (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) و پرایمرهای TaqMan miRNA qRT-PCR تعیین شد. نمونه‌های جداسازی‌شده (RNA) به‌طور معکوس برای به‌دست‌آوردن cDNA با استفاده از TaqMan® miRNA Reverse Transcription Kit L و پرایمرهای ویژه miRNA-specific stem-



loop primers طبق دستورالعمل شرکت سازنده (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) نسخه برداری شدند. سپس عمل Real-Time PCR با استفاده از پرایمرها و کیت ویژه انجام شد. پس از آن، مقدار هر یک از miRNAها طبق جزئیات روش (۴۸) اندازه گیری شد. ارزش های Ct به دست آمده برای miR هر نمونه با استفاده از کنترل درونی U6 snRNA (cat#4373381, Abmion) نرمال شدند. به طور ویژه، میزان بیان mRNA نسبی از حاصل تفریق ct مربوط به U6 snRNA از Ct مربوط به mRNA مدنظر به دست آمد که باز از مقدار به دست آمده در نمونه مرجع (کنترل) کسر شد. fold change با استفاده از معادله $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه شد. همه اندازه گیری ها سه بار تکرار شدند (۴۹).

جدول ۱- پروتکل تمرین تناوبی شدید (HIIT)

Table 1- High intensity interval training protocol

هفته	مدت گرم کردن (دقیقه)	تعداد تکرار	نسبت کار به شدت فعالیت تمرین (vo2max) استراحت	سرعت نوارگردان (m/min)	شدت فعالیت زمان استراحت (vo2max)	سرعت نوارگردان (m/min)	سرعت نوارگردان (m/min)	مدت سرد کردن	مدت کل
اول	۱۰	۱۰	۴:۲	۱۷	۶۰-۵۰	۱۷	۸	۵	۶۰
دوم	۱۰	۱۰	۴:۲	۱۸	۶۰-۵۰	۱۸	۹	۵	۶۰
سوم	۱۰	۱۰	۴:۲	۱۹	۶۰-۵۰	۱۹	۹	۵	۶۰
چهارم	۱۰	۱۰	۴:۲	۲۰	۶۰-۵۰	۲۰	۱۰	۵	۶۰
پنجم	۱۰	۱۰	۴:۲	۲۱	۶۰-۵۰	۲۱	۱۰	۵	۶۰
ششم	۱۰	۱۰	۴:۲	۲۲	۶۰-۵۰	۲۲	۱۱	۵	۶۰
هفتم	۱۰	۱۰	۴:۲	۲۳	۶۰-۵۰	۲۳	۱۱	۵	۶۰
هشتم	۱۰	۱۰	۴:۲	۲۴	۶۰-۵۰	۲۴	۱۲	۵	۶۰

برای تجزیه و تحلیل داده ها، ابتدا از طبیعی بودن توزیع داده ها به کمک آزمون شاپیرو-ویلک اطمینان حاصل شد. در ادامه برای مقایسه بین گروهی داده های پس از پایان مداخله، از تحلیل واریانس عاملی 2×2 استفاده شد که در صورت معنادار شدن یکی از عامل ها و تأثیر تعاملی آن ها در تحلیل واریانس عاملی (2×2) ، مقایسه بین گروهی داده ها با استفاده از تحلیل واریانس تک راهه انجام شد. همچنین در ادامه برای مقایسه دوجه دوی گروه ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. مقایسه درون گروهی حداکثر اکسیژن مصرفی گروه ها در طی دوره مداخله نیز با استفاده از آزمون تی همبسته انجام شد. در تمام آزمون ها سطح اطمینان آماری ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

نتایج

تمام موش های صحرايي دوره مداخله را بدون تلفات تکمیل کردند. در پایان مداخله مشاهده شد که در اثر تزریق ایزوپروترونول فعالیت هر دو آنزیم کراتین کیناز ($P=0.011$) و لاکتات دهیدروژناز ($P=0.008$) در گروه مرجع به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود (جدول شماره دو).



جدول ۲- فعالیت آنزیم‌های قلبی گروه‌ها

Table 2- Cardiac enzyme activity of groups

گروه group	کراتین کیناز (U/L) CK-MB (U/L)	لاکتات دهیدروژناز (U/L) LDH (U/L)
Reference	286.26±18.6	247.12±20.02
Control	236.4±15.61	192±13.83

در باره مقدار بیان ژن miR-208 کاردیومیوسیت‌ها اثر عامل‌های وضعیت تمرین ($P = 0.02$ ، 826.16 ، $F = 0.88$) و وضعیت مصرف مکمل ($P = 0.04$ ، $F = 199.12$) معنادار بود، اما اثر تعاملی معنادار نشد ($P = 0.04$ ، $F = 0.02$)، همچنین در باره miR-499 کاردیومیوسیت‌ها اثر عامل‌های وضعیت تمرین ($P = 0.04$ ، $F = 242.15$) و وضعیت مصرف مکمل ($P = 0.04$ ، $F = 182.96$) معنادار بود، اما اثر تعاملی معناداری بین این دو مشاهده نشد ($P = 0.36$ ، $F = 0.84$)، ولی در باره HSP60 کاردیومیوسیت‌ها اثر عامل‌های وضعیت تمرین ($P = 0.25$ ، $F = 5.66$)، وضعیت مصرف مکمل ($P = 0.28$ ، $F = 4.39$) و تعامل آن‌ها ($P = 0.14$ ، $F = 2.18$) معنادار نبود؛ با این حال، به دلیل نزدیک بودن مقدار آماره‌ها به سطح معناداری، برای اطمینان بیشتر، در ادامه مقایسه بین گروهی داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس تک‌راهه نیز انجام شد که نتایج در جدول شماره سه ارائه شده است.

جدول ۳- نتایج تحلیل واریانس تک‌راهه در باره مقایسه بین گروهی نسبت بیان ژن‌های بررسی شده پس از اعمال مداخله

Table 3- Results of one-way Anova on relative genes expression after intervention

متغیر	نتایج تحلیل واریانس		نتایج آزمون تعقیبی توکی	
	Sig	F	اختلاف متوسط (SE ± \bar{x})	مقایسه بین گروه‌ها
نسبت بیان miR-499 به U6 Relative expression miR-499 to U6	0.001 *	8.06	-0.13±0.04	کنترل با کورکومین Control-Curcumin
			-0.14±0.04	کنترل با تمرین Control-Training
			-0.18±0.04	کنترل با توأم Control-Concomitant
			-0.01±0.04	کورکومین با تمرین Curcumin-Training
			-0.05±0.04	کورکومین با توأم Curcumin-Concomitant
			-0.04±0.04	تمرین با توأم Training-Concomitant



نتایج آزمون تعقیبی توکی			نتایج تحلیل واریانس		متغیر
Sig	اختلاف متوسط (SE ± \bar{x})	مقایسه بین گروه‌ها	Sig	F	
0.004 *	0.12±0.03	کنترل با کورکومین Control-Curcumin	0.001 *	13.30	نسبت بیان miR-208 به U6 Relative expression miR-208 to U6
0.008 *	0.12±0.03	کنترل با تمرین Control-Training			
0.001 *	0.22±0.03	کنترل با توأم Control-Concomitant			
0.99	0.008±0.03	کورکومین با تمرین Curcumin-Training			
0.049 *	0.09±0.03	کورکومین با توأم Curcumin-Concomitant			
0.03 *	0.1±0.03	تمرین با توأم Training-Concomitant			
0.01 *	-0.13±0.04	کنترل با کورکومین Control-Curcumin	0.001 *	8.06	نسبت بیان ژن HSP60 به U6 Relative expression HSP60 to U6
0.006 *	-0.14±0.04	کنترل با تمرین Control-Training			
0.001 *	-0.18±0.04	کنترل با توأم Control-Concomitant			
0.99	-0.01±0.04	کورکومین با تمرین Curcumin-Training			
0.48	-0.05±0.04	کورکومین با توأم Curcumin-Concomitant			
0.66	-0.04±0.04	تمرین با توأم Training-Concomitant			
0.87	3.75±4.95	کنترل با کورکومین Control-Curcumin			
0.008 *	11.08±4.95	کنترل با تمرین Control-Training			

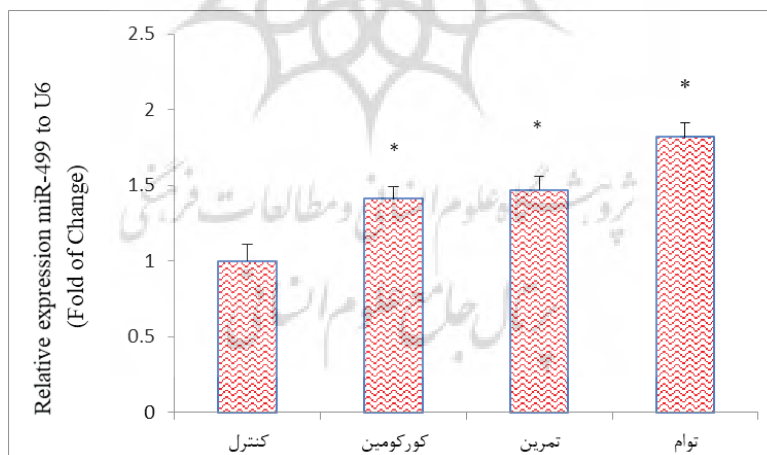


نتایج آزمون تعقیبی توکی			نتایج تحلیل واریانس		متغیر
Sig	اختلاف متوسط (SE ± \bar{x})	مقایسه بین گروه‌ها	Sig	F	
0.01 *	15.78±4.95	کنترل با توأم Control-Concomitant	0.01 *	4.12	وزن بدن (گرم)
0.46	7.32±4.95	کورکومین با تمرین Curcumin-Training			
0.09	12.02±4.95	کورکومین با توأم Curcumin-Concomitant			
0.77	4.7±4.95	تمرین با توأم Training-Concomitant			

*: تفاوت معنادار (P < ۰٫۰۵)

*: Significant Difference (P < 0.05)

پس از هر سه مداخله (کورکومین، تمرین و توأم) بیان ژن miR-208 قلب موش‌های مدل سکته قلبی حاد کاهش یافت و به‌جای آن، بیان ژن‌های miR-499 و HSP60 افزایش یافت (P = 0.001 در هر سه وضعیت)، اما تنها درباره بیان ژن miR-208 اثر توأم به هریک از مداخلات به‌تنهایی مزیت داشت. همچنین مداخله توأم و تمرین موجب کاهش معنادار وزن بدن شد، اما مداخله کورکومین تأثیر معناداری بر کاهش وزن بدن نداشت.



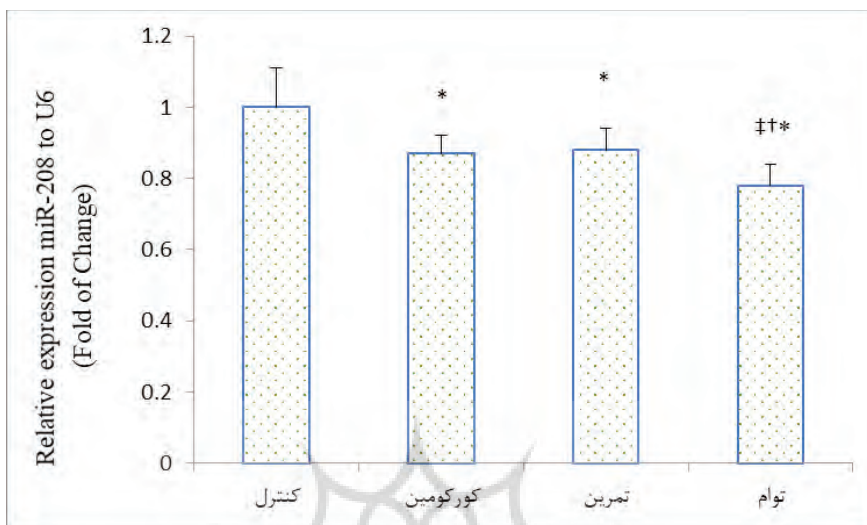
شکل ۱- بیان miR-499 کاردیومیوسیت‌ها

*: تفاوت معنادار در مقایسه با گروه کنترل (P < ۰٫۰۵)

Fig 1- Cardiomyocytes miR-499 Expression

*: P < 0.05 versus control group



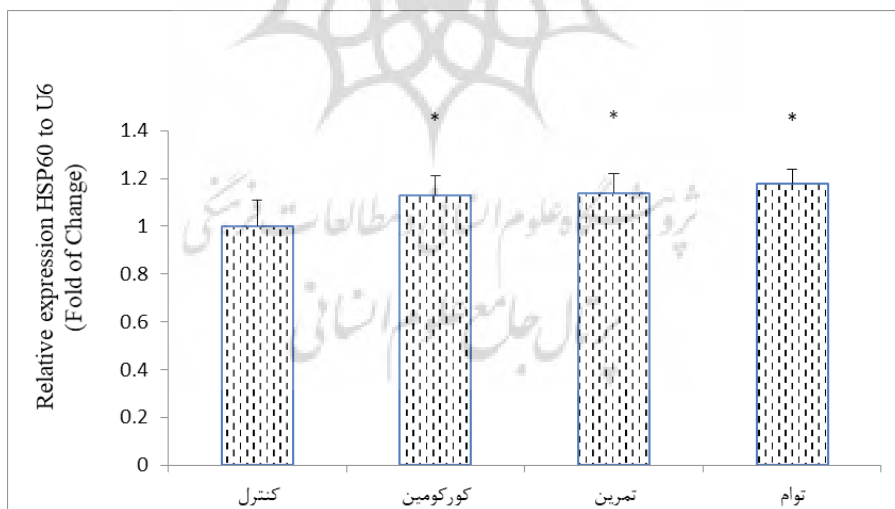


شکل ۲- بیان miR-208 کاردیومیوسیت‌ها

*، † و ††: به ترتیب نمایانگر تفاوت معنادار در مقایسه با گروه کنترل، کورکومین و تمرین ($P < 0.05$)

Fig 2- Cardiomyocytes miR-208 Expression

*، †، ††: $P < 0.05$ versus Control, Curcumin, HIIT groups respectively



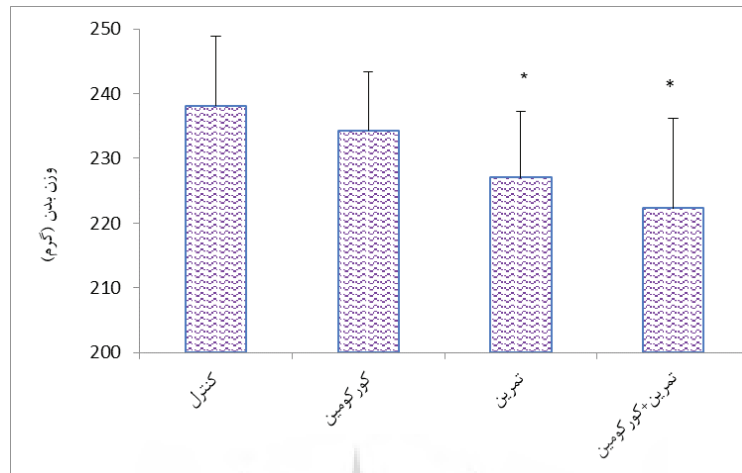
شکل ۳- بیان HSP60 کاردیومیوسیت‌ها

*: تفاوت معنادار در مقایسه با گروه کنترل ($P < 0.05$)

Fig 3- Cardiomyocytes HSP60 Expression

*: $P < 0.05$ versus control group





شکل ۴- وزن بدن گروه‌ها

* تفاوت معنادار در مقایسه با گروه کنترل ($P < 0.05$)

Fig 4- Body weight of groups

*: $P < 0.05$ versus control group

نتایج مندرج در جدول شماره چهار نشان می‌دهد حداکثر اکسیژن مصرفی در هر سه گروه تمرین، کورکومین و توأم بهبود معناداری در طول دوره مداخله داشته است ($P = 0.001$ در همه موارد).

جدول ۴- نتایج آزمون تی همبسته درباره حداکثر اکسیژن مصرفی برآوردی پس از اعمال مداخله

Table 4- Results of Paired-Sample t-test on Vo2max after intervention

مقدار معناداری	پس آزمون	پیش آزمون	متغیر	گروه
0.9	38.39±1.4	38.41±1.8	حداکثر اکسیژن مصرفی برآوردی (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه) Vo2max(mL/kg/min)	کنترل Control
0.001 *	53.48±1.3	38.38±1.5	حداکثر اکسیژن مصرفی برآوردی (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه) Vo2max(mL/kg/min)	تمرین Training
0.001 *	43.89±1.9	38.18±1.2	حداکثر اکسیژن مصرفی برآوردی (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه) Vo2max(mL/kg/min)	کورکومین Curcumin
0.001 *	55.86±2.1	38.52±1.6	حداکثر اکسیژن مصرفی برآوردی (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه) Vo2max(mL/kg/min)	توأم Concomitant

* تفاوت معنادار درون گروهی ($P < 0.05$)*: Significant Difference ($P > 0.05$)

بحث و نتیجه گیری

در ابتدای بحث باید اشاره شود که ایزوپروتونول^۱ (ISO) با وارد کردن استرس شدید به میوکارد با سهولت فوق العاده برای القاء سکته قلبی، قابلیت تکرارپذیری زیاد و خطر مرگومیر اندک (۵۰)، به ایجاد نکروز شبه سکتته منجر می شود (۵۱) و بسیاری از نارسایی های مورفولوژیک و متابولیک بافت قلب حیوانات آزمایشگاهی را مشابه با وضعیت سکته قلبی انسانی نمایش می دهد (۳۵). مرگومیر کم از دلایل مهم استفاده از ایزوپروتونول محسوب می شوند (۵۰).

اولین یافته پژوهش نشان داد هم تمرین، هم کورکومین و هم اثر توأم موجب کاهش بیان ژن miR-208 در قلب موش های مدل سکته قلبی حاد شدند؛ باین حال، مقدار کاهش بیان ژن miR-208 مشاهده شده در گروه توأم به طور معناداری بیشتر از گروه کورکومین بود.

گفتنی است miR-208 یک miRNA ویژه قلب است که نقش مهمی در عملکرد و آسیب شناسی قلب انسان دارد (۵۲) و ویژگی مهمی برای تشخیص بروز سکته قلبی حاد دارد (۵۳). در بیماران دچار سکته قلبی حاد، سطوح پایه miR-208 از میوکارد دچار نکروز نشت می کند و در گردش خون آزاد می شود (۵۴) و مقدار miR-208 به بالاتر از مقدار طبیعی آن در افراد سالم می رسد (۵۵). این افزایش با تشدید آسیب میوکاردی پس از MI (۵۶)، خطر مرگ یا توسعه نارسایی قلبی را افزایش می دهد و همچنین با کاهش عملکرد سیستمیک، افزایش کسر تزریقی و افزایش بیان مارکرهای نکروزی کاردیومیوسیت ها در ارتباط است (۵۷)؛ بنابراین به نظر می رسد در این پژوهش افزایش بیان ژن miR-208 بر احتمال بروز آسیب بافتی و به ویژه از نوع نکروزی در بافت قلب موش های با تزریق درون صفاقی ایزوپروتونول دلالت می کند؛ هرچند در این پژوهش درباره بروز دقیق نکروز در نواحی دچار سکته قلبی اطمینان حاصل نشد و فقط بافت مخلوطی از بطن چپ بررسی شد که مهم ترین محدودیت پژوهش محسوب می شود.

به علاوه باید اشاره شود که خانواده miR-208 (شامل miR-208a/b) که به طور اختصاصی در قلب بیان می شود، به طور درخور توجهی به هایپرتروفی و ناهنجاری در ریتم قلب و فیبروز (۲۳) کمک می کنند؛ بنابراین در آریتمی قلبی نیز مشارکت دارند؛ بر این اساس شاید درباره موش های پژوهش حاضر آریتمی قلبی یا فیبروز قلبی نیز وجود داشته است که به دلیل بررسی نشدن عملکرد و هیستولوژی قلبی، این امر نیز از محدودیت های این پژوهش محسوب می شود.

از سویی کاهش miR-208a با افزایش میوفیبرهای سریع قلبی (که به طور معمول در میوکارد تولید نمی شوند)، همراه خواهد شد (۵۸، ۵۹)؛ البته در این پژوهش سرنوشت نهایی بیان پروتئین هدف ژن miR-208 در قلب از طریق وسترن بلات بررسی نشد و همچنین نوع دقیق (a یا b) ژن مربوط به miR-208 تفکیک نشد، اما این نکته می تواند بیان کند که شاید افزایش بیان ژن miR-208 با هدف افزایش میوفیبرهای سریع قلبی که

1- 1- -(3, 4-Dihydroxyphenyl)- Isopropylaminoethanol Hydrochloride



قدرت انقباضی بیشتری دارند، روی داده است. این موضوع با یافته بسیار جدیدی درباره جبران کاهش سرعت انقباض و حتی افزایش کینتیک انقباضی به دنبال تمرین ورزشی در سگ‌های دچار سکته قلبی ناشی از تزریق ایزوپروتونول کاملاً همخوانی دارد (۶۰).

در حال، کاهش بیشتر بیان ژن miR-208 قلب دچار سکته در گروه مداخله توأم فقط در مقایسه با گروه کورکومین (و نه در مقایسه با گروه تمرین HIIT) حاکی از آن است که در وضعیت متعاقب سکته قلبی درباره آثار مورد انتظار از دستکاری بیان ژن miR-208، بهتر است فقط به مصرف کورکومین به‌تنبهایی اکتفا نشود و احتمالاً افزودن برنامه تمرین با اثرات مثبت دیگری (۶۱) نیز همراه است. همچنین miR-208 به‌عنوان یکی از شاخص‌های مرگ ناگهانی در بیماران دچار سکته قلبی (به‌دلیل افزایش هیپرتروفی مرضی و آریتمی) مطرح است و حتی مقدار آن در بیماران دچار سکته قلبی مرخص شده از بیمارستان در مقایسه با هم‌تایان فوت‌شده آن‌ها کمتر است (۶۲)؛ بنابراین کاهش بیشتر بیان آن در گروه توأم شاید به وجود خطر کمتر مرگ‌ومیر متعاقب سکته در این گروه اشاره می‌کند. به‌علاوه، مقدار پلاسمایی این میکروRNA به‌عنوان شاخص بالقوه پیش‌بینی بروز سکته قلبی در آینده نیز مطرح است (۶۳)؛ بنابراین حتی شاید بر وجود خطر کمتر برای سکته مجدد در گروه توأم نیز دلالت داشته باشد. حتی به نظر می‌رسد کاهش بیشتر بیان miR-208 در گروه مداخله توأم احتمالاً با بازسازی (به‌دنبال سکته) ساختار قلبی بهتر در ارتباط است (۱۴)؛ بر این اساس به نظر می‌رسد مداخله توأم در مقایسه با هر یک از مداخلات تمرین HIIT یا مکمل کورکومین مزیت دارد، ولی به‌دلیل کمبود شواهد در این زمینه به بررسی‌های بیشتری در آینده نیاز است.

همچنین این مطالعه نشان داد هم تمرین، هم کورکومین و هم اثر توأم موجب افزایش معنادار مقدار بیان ژن miR-499 کاردیومیوسیت‌های موش‌های نر مدل سکته قلبی مواجهه با ایزوپروتونول شدند؛ با این حال، اثر مداخله توأم در مقایسه با کورکومین و تمرین HIIT مزیت داشت. درباره miR-499 باید اشاره شود که این ماده یک ساعت پس از شروع درد قفسه سینه در بیماران دچار سکته قلبی حاد در پلاسما تشخیص دادنی است (۶۴) و ارزش پیش‌بینی مثبت زیادی (۹۳ درصد) برای تشخیص بروز سکته در سه ساعت اولیه متعاقب شروع درد قفسه سینه دارد (۶۵). همچنین گزارش شده است که miR-499 در بازسازی کاردیومیوسیت‌ها پس از آسیب قلبی نقش محوری دارد (۶۶)؛ با این حال، miR-499 در وضعیت پاتولوژیک مانند ایسکمی و بازسازی قلبی کاهش می‌یابد (۶۷)؛ بنابراین افزایش آن در این پژوهش می‌تواند بر رفع شدن وضعیت ایسکمی در قلب و بازسازی بافت دچار آسیب نیز دلالت داشته باشد.

همچنین نشان داده شد که miR-499 از سلول‌های عضلانی قلب در برابر آپوپتوز ناشی از H₂O₂ (عامل ایجاد استرس اکسایشی شدید) محافظت می‌کند (۲۲) و تولید بیش‌ازحد miR-499 در سلول‌های قلبی موش، بقای سلول را با مهار مکانیسم آپوپتوز میتوکندری افزایش می‌دهد؛ بدین ترتیب با در نظر گرفتن استرس اکسایشی در قلب به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های اصلی ایجاد سکته قلبی ناشی از تزریق ایزوپروتونول در



موش‌های مطالعه حاضر، می‌توان تصور کرد شاید افزایش بیان miR-499 در هر سه گروه در جهت کاهش عوارض حاصل از استرس اکسایشی عمل کرده است.

بدین ترتیب ما تصور کردیم که کاهش بیان ژن miR-208a و افزایش بیان ژن miR-499 هم در اثر تمرین HIIT و هم در اثر مصرف کورکومین می‌تواند از لحاظ همراه بودن احتمالی با کاهش آریتمی، افزایش تولید میوفیبرهای جدید و کاهش هیپرتروفی قلبی مرضی به‌عنوان تبعات سکتی (و پیشرفت به‌سوی نارسایی قلبی) بسیار جالب باشد. همان‌طور که اشاره شد، در برخی موارد کاهش بیان ژن miR-208a شاید به معنی تشدید وضعیت موجود و وخیم‌تر شدن اثر ایزوپروتینول نیز باشد، اما عموماً اطلاعات بسیاری درباره نقش مکمل کورکومین در جلوگیری از آریتمی‌های قلبی متعاقب سکتی قلبی حاد در دسترس نیست و تنها درباره بیماران با آنژین ناپایدار، تأثیر کورکومین بر آریتمی‌های دهلیزی و بطنی تأیید شده است (۶۸). همچنین در این پژوهش هیچ تغییری از ریتم قلب و به‌طور کلی شاخص‌های عملکرد قلبی موش‌ها در پاسخ به مداخلات را بررسی نکردیم، ولی مشاهده افزایش بیان ژن miR-499 و کاهش بیان ژن miR-208 در اثر مصرف کورکومین می‌تواند بر کاهش آریتمی متعاقب تزریق ایزوپروتینول به‌عنوان مدل سکتی قلبی حاد نیز دلالت داشته باشد که این موضوع به بررسی‌های بیشتر در آینده نیاز دارد.

در بخش دیگر نتایج مشاهده شد که هر سه مداخله موجب افزایش بیان ژن HSP60 قلب موش‌های مدل سکتی قلبی حاد شدند، اما این مداخلات مزیتی بر هم نداشتند. در طی آسیب ایسکمی رپرفیوژن قلبی که در وضعیت متعاقب سکتی روی می‌دهد، تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد و افزایش HSP60 گردش خون، افزایش کلسیم درون سلولی، نشت H در سطوح میتوکندری و التهاب به باز شدن منافذ نفوذپذیر میتوکندری منجر می‌شوند که این امر می‌تواند به کاهش ATP، اکسیداسیون برگشت‌ناپذیر پروتئین، چربی و DNA در کاردیومیوسیت‌ها منجر شود و فرایند آپوپتوز را شروع کند (۶۹)؛ بدین ترتیب بیشتر پژوهشگران، افزایش HSP60 را عامل خطر و تشدیدکننده آسیب ناشی از سکتی قلمداد کرده‌اند (۷۰)، اما در پژوهشی جدید، وو^۱ و همکاران (۷۱) هم از فواید درمانی واکنش‌های پروتئین-پروتئینی بین انواع پروتئین‌های شوک گرمایی از جمله HSP60 در درمان سکتی قلبی و هم از آسیب ناشی از ایسکمی-تزریق مجدد حمایت کرده‌اند، ولی چون در این زمینه قطعیت وجود ندارد و همچنین در پژوهش حاضر عملکرد و فراساختار قلبی بررسی نشده است، امکان تفسیر شفاف پیامد حاصل از افزایش بیان ژن HSP60 قلب موش‌های مدل سکتی قلبی به‌دنبال تمرین HIIT، مصرف کورکومین و مداخله توأم امکان‌پذیر نیست.

باین‌حال، با توجه به افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی در هر سه گروه نتیجه‌گیری می‌شود حتماً متعاقب تمرین بدنی و حتی کورکومین بهبود عملکرد قلبی وجود داشته است، بدین ترتیب به نظر می‌رسد اثر تمرین HIIT و کورکومین بر افزایش بیان ژن HSP60 در قلب موش‌های مدل سکتی قلبی القایی جنبه مثبت داشته

1. Wu



است و احتمالاً می‌تواند بر اهمیت تجویز تمرین و کورکومین متعاقب بروز سکتة قلبی دلالت کند. اما چنین توصیه‌هایی مبتنی بر تأیید مستقیم نتایج در نمونه‌های انسانی هستند.

همچنین گزارش شده است کاهش سطوح HSP60 با بروز آپوپتوز، انتشار سیتوکروم c، فعال شدن کاسپاز سه، قطعه‌قطعه شدن DNA، افزایش Bax و کاهش Bcl-2 همراه است (۲۷، ۷۲)؛ بنابراین ما تصور کردیم شاید افزایش بیان ژن HSP60 متعاقب تمرین HIIT و کورکومین احتمالاً با کاهش عوامل دخیل در آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها همراه بوده است. اما به دلیل اندازه‌گیری نشدن پروتئین‌های درگیر در مسیر آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها، این موضوع نیازمند بررسی‌های بیشتر در آینده است.

در بخش دیگر نتایج مشاهده شد که وزن بدن در گروه توأم و تمرین کاهش معنادار داشت، اما در گروه کورکومین کاهش وزن بدن معنادار نبود. کاهش وزن در اثر تمرین تناوبی شدید با افزایش هزینه انرژی بعد از فعالیت (که با تکرار وهله‌های فعالیت شدید تحریک می‌شود) ارتباط دارد (۷۳). از سویی مشخص شده است میزان اکسیژن مصرفی و هزینه انرژی بعد از تمرین تناوبی شدید در مقایسه با فعالیت استقامتی با شدت متوسط بیشتر است و بعد از فعالیت، در سطوح بالا باقی می‌ماند. در این راستا وایت^۱ و همکاران (۷۵) نشان دادند بهره تنفسی به مدت ۱۸ تا ۲۲ ساعت بعد از تکرار وهله‌های کوتاه شدید دوچرخه‌سواری کمتر از گروه کنترل بوده است که نشان‌دهنده افزایش اکسایش چربی بعد از فعالیت است.

در مجموع، در این پژوهش با وجود محدودیت‌های زیاد از قبیل سنجش مستقیم نشدن پروتئین‌های عملگر مورد هدف میکروRNAها، بررسی نشدن شاخص‌های عملکرد قلب و مقدار جذب کورکومین از لوله گوارش، ارزیابی نشدن بروز واقعی مرگ سلولی، تفکیک نشدن سلول‌های دچار سکتة از بخش مجاور سکتة و بسیاری از محدودیت‌های دیگر، نشان داده شد که روی هم رفته هر سه مداخله پس از سکتة قلبی، با اثرات برجسته‌ای در بیان ژنی میکروRNAها همراه هستند، ولی به دلیل انتظار موجود از کاهش بیشتر بیان ژن miR-208 در منجر شدن به خطر کمتر مرگ‌ومیر یا سکتة مجدد و حتی بازسازی ساختاری بهتر قلب به دنبال سکتة، به نظر می‌رسد مداخله توأم مزیت بیشتری برای بیماران فراهم کند، اما به دلیل کمبود شواهد پژوهشی مشابه به‌ویژه درباره آثار نهایی حاصل از تغییر بیان ژن miR-208، miR-499 و HSP60 در قلب انسانی دچار سکتة به دنبال مصرف کورکومین، تمرین HIIT و همچنین وجود محدودیت‌های پژوهش، انجام دادن بررسی‌های بیشتر در این زمینه نیاز است. پیشنهاد می‌شود مطالعات بعدی با شدت و مدت‌های متفاوت تمرین HIIT و با دوزهای متفاوت کورکومین در جمعیت انسانی انجام شوند.

پیام مقاله

به نظر می‌رسد تمرین HIIT و کورکومین قادر به برطرف کردن آثار سوء انفارکتوس میوکارد بر آپوپتوز قلبی هستند، ولی عمدتاً اثر توأم اثرگذاری مناسب‌تری بر بیان ژن miR-208 دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از رساله دکتری آقای جبرئیل پوزش جدیدی به راهنمایی و مشاوره خانم دکتر فرناز سیفی اسگ‌شهر، آقای دکتر لطفعلی بلبلی، آقای دکتر کریم آزالی علمداری و خانم دکتر آمنه پوررحیم قورچی است. از تمامی کسانی که ما را در انجام دادن این پژوهش یاری کردند، سپاس‌گزاری می‌کنیم.

منابع

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *circulation*. 2016;133(4):e38–e360.
2. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff Jr DC, Hayman LL, et al. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(8):967–90.
3. Sun T, Dong Y-H, Du W, Shi C-Y, Wang K, Tariq M-A, et al. The role of microRNAs in myocardial infarction: from molecular mechanism to clinical application. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(4):745.
4. Guidelines ECP, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1581–98.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020–35.
6. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004–13.
7. Wang X, Guo Z, Ding Z, Mehta JL. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(9):e008024.
8. Haunsberger SJ, Connolly NM, Prehn JH. miRNANameConverter: an R/bioconductor package for translating mature miRNA names to different miRBase versions. *Bioinformatics*. 2017;33(4):592–3.
9. Li P, Li S-Y, Liu M, Ruan J-W, Wang Z-D, Xie W-C. Value of the expression of miR-208, miR-494, miR-499 and miR-1303 in early diagnosis of acute myocardial infarction. *Life sciences*. 2019;232:116547.
10. Meng L-D, Meng A-C, Zhu Q, Jia R-Y, Kong Q-Z. Effect of microRNA-208a on mitochondrial apoptosis of cardiomyocytes of neonatal rats. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. 2015;8(9):747–51.
11. Yin K, Liu M, Zhang M, Wang F, Fen M, Liu Z, et al. miR-208a-3p suppresses cell apoptosis by targeting PDCD4 in gastric cancer. *Oncotarget*. 2016;7(41):67321.



12. Tony H, Meng K, Wu B, Yu A, Zeng Q, Yu K, et al. MicroRNA-208a dysregulates apoptosis genes expression and promotes cardiomyocyte apoptosis during ischemia and its silencing improves cardiac function after myocardial infarction. *Mediators of Inflammation*. 2015; 479123.
13. Bian C, Xu T, Zhu H, Pan D, Liu Y, Luo Y, et al. Luteolin inhibits ischemia/reperfusion-induced myocardial injury in rats via downregulation of microRNA-208b-3p. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144877.
14. Liu X, Meng H, Jiang C, Yang S, Cui F, Yang P. Differential microRNA expression and regulation in the rat model of post-infarction heart failure. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160920.
15. Wang X, Yang C, Liu X, Yang P. Ghrelin alleviates angiotensin II-induced H9c2 apoptosis: impact of the miR-208 family. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2018;24:6707.
16. Xiao Y, Zhao J, Tuazon JP, Borlongan CV, Yu G. MicroRNA-133a and Myocardial Infarction. *Cell transplantation*. 2019:0963689719843806.
17. Wang J-X, Jiao J-Q, Li Q, Long B, Wang K, Liu J-P, et al. miR-499 regulates mitochondrial dynamics by targeting calcineurin and dynamin-related protein-1. *Nature medicine*. 2011;17(1):71-8.
18. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction). *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2016;94:107-21.
19. Li L, Li S, Wu M, Chi C, Hu D, Cui Y, et al. Early diagnostic value of circulating microRNAs in patients with suspected acute myocardial infarction. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(8):13649-58.
20. Abdou DM, Aziz EE, Kazem YS, Elgabrty S, Taha HS. The diagnostic value of circulating microRNA-499 versus high-sensitivity cardiac troponin T in early diagnosis of ST segment elevation myocardial infarction. *Comparative Clinical Pathology*. 2021; 30:565-570.
21. Lize M, Pilarski S, Dobbstein M. E2F1-inducible microRNA 449a/b suppresses cell proliferation and promotes apoptosis. *Cell Death & Differentiation*. 2010;17(3):452-8.
22. Wang J, Jia Z, Zhang C, Sun M, Wang W, Chen P, et al. miR-499 protects cardiomyocytes from H2O2-induced apoptosis via its effects on Pcd4 and Pacs2. *RNA biology*. 2014;11(4):339-50.
23. Callis TE, Pandya K, Seok HY, Tang R-H, Tatsuguchi M, Huang Z-P, et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(9):2772-86.
24. Lin L, Kim S-C, Wang Y, Gupta S, Davis B, Simon SI, et al. HSP60 in heart failure: abnormal distribution and role in cardiac myocyte apoptosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;293(4):H2238-H47.
25. Novo G, Cappello F, Rizzo M, Fazio G, Zambuto S, Tortorici E, et al. Hsp60 and heme oxygenase-1 (Hsp32) in acute myocardial infarction. *Translational research*. 2011;157(5):285-92.
26. Krishnan-Sivadoss I, Mijares-Rojas IA, Villarreal-Leal RA, Torre-Amione G, Knowlton AA, Guerrero-Beltrán CE. Heat shock protein 60 and cardiovascular diseases: An intricate love-hate story. *Medicinal Research Reviews*. 2021;41(1):29-71.
27. Duan Y, Tang H, Mitchell-Silbaugh K, Fang X, Han Z, Ouyang K. Heat shock protein 60 in cardiovascular physiology and diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2020; 30;7:73.
28. Wang NP, Wang ZF, Tootle S, Philip T, Zhao ZQ. Curcumin promotes cardiac repair and



- ameliorates cardiac dysfunction following myocardial infarction. *British journal of pharmacology*. 2012;167(7):1550-62.
29. Boarescu P-M, Chirilă I, Bulboacă AE, Bocşan IC, Pop RM, Gheban D, et al. Effects of curcumin nanoparticles in isoproterenol-induced myocardial infarction. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019; 1;24(15):2802.
30. Lv FH, Yin HL, He YQ, Wu HM, Kong J, Chai XY, et al. Effects of curcumin on the apoptosis of cardiomyocytes and the expression of NF- κ B, PPAR- γ and Bcl-2 in rats with myocardial infarction injury. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;12(6):3877-84.
31. Yu L, Fan Y, Ye G, Li J, Feng X, Lin K, et al. Curcumin inhibits apoptosis and brain edema induced by hypoxia-hypercapnia brain damage in rat models. *The American journal of the medical sciences*. 2015;349(6):521-5.
32. Tao P, Yin H, Ma Y. Study of the mechanisms of curcumin on mitochondrial permeability transition of hepatocytes in rats with sepsis. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2014;26(9):666-70.
33. Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shi YY, Orłowski RZ. Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer research*. 2002;62(13):3868-75.
34. Bulku E, J Stohs S, Cicero L, Brooks T, Halley H, D Ray S. Curcumin exposure modulates multiple pro-apoptotic and anti-apoptotic signaling pathways to antagonize acetaminophen-induced toxicity. *Current neurovascular research*. 2012;9(1):58-71.
35. Nirmala C, Puvanakrishnan R. Protective role of curcumin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 1996;159(2):85-93.
36. de Souza Vieira S, Antonio EL, de Melo BL, Portes LA, Montemor J, Oliveira HA, et al. Exercise training potentiates the cardioprotective effects of stem cells post-infarction. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(2):263-71.
37. Zhao D, Sun Y, Tan Y, Zhang Z, Hou Z, Gao C, et al. Short-Duration Swimming Exercise After Myocardial Infarction Attenuates Cardiac Dysfunction and Regulates Mitochondrial Quality Control in Aged Mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018;2018:4079041.
38. Schüttler D, Clauss S, Weckbach LT, Brunner S. Molecular mechanisms of cardiac remodeling and regeneration in physical exercise. *Cells*. 2019;8(10):1128.
39. Wang B, Zhou R, Wang Y, Liu X, Shou X, Yang Y, et al. Effect of high-intensity interval training on cardiac structure and function in rats with acute myocardial infarct. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;131:110690.
40. Liao Z, Li D, Chen Y, Li Y, Huang R, Zhu K, et al. Early moderate exercise benefits myocardial infarction healing via improvement of inflammation and ventricular remodeling in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(12):8328-42.
41. Zheng H, Xie N, Xu H, Huang J, Xie X, Luo M. Effects of 4 month exercise on left ventricular remodeling and autonomic nervous system in hypertensive patients. *Panminerva medica*. 2014;58(1):1-7.
42. Abel ED, Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. *Cardiovascular research*. 2011:cvr015.
43. Islam D, Banerjee Shanta M, Akhter S, Lyzu C, Hakim M, Islam MR, et al. Cardioprotective effect



- of garlic extract in isoproterenol-induced myocardial infarction in a rat model: assessment of pro-apoptotic caspase-3 gene expression. *Clinical Phytoscience*. 2020;6(1):67.
44. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen M-C, De Angelis KJ Cd. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6(1):38.
45. Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, et al. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. *Cardiovascular research*. 2013;99(1):55-64.
46. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A, Smith AJ, Purushothaman S, Goldspink DF, et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *European heart journal*. 2012;35(39):2722-31.
47. Biswas J, Roy S, Mukherjee S, Sinha D, Roy M. Indian spice curcumin may be an effective strategy to combat the genotoxicity of arsenic in Swiss albino mice. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(1):239-47.
48. Soci UPR, Fernandes T, Barauna VG, Hashimoto NY, de Fátima Alves Mota G, Rosa KT, et al. Epigenetic control of exercise training-induced cardiac hypertrophy by miR-208. *Clinical Science*. 2016;130(22):2005-15.
49. Wu X-D, Zeng K, Liu W-L, Gao Y-G, Gong C-S, Zhang C-X, et al. Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR4 signaling in atherosclerosis. *International Journal of Sports Medicine*. 2014;35(04):344-50.
50. Grimm D, Elsner D, Schunkert H, Pfeifer M, Griese D, Bruckschlegel G, et al. Development of heart failure following isoproterenol administration in the rat: role of the renin-angiotensin system. *Cardiovascular research*. 1998;37(1):91.
51. Sushamakumari S, Jayadeep A, Kumar J, Menon V. Effect of carnitine on malondialdehyde, taurine and glutathione levels in heart of rats subjected to myocardial stress by isoproterenol. *Indian Journal of Experimental Biology*. 1989;27(2):134.
52. Wang G-K, Zhu J-Q, Zhang J-T, Li Q, Li Y, He J, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *European heart journal*. 2010;31(6):659-66.
53. Pinchi E, Frati P, Aromatario M, Cipolloni L, Fabbri M, La Russa R, et al. miR-1, miR-499 and miR-208 are sensitive markers to diagnose sudden death due to early acute myocardial infarction. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2019;23(9):6005-16.
54. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010;3(6):499-506.
55. Alavi-Moghaddam M, Chehrazi M, Alipoor SD, Mohammadi M, Baratloo A, Mahjoub MP, et al. A preliminary study of microRNA-208b after acute myocardial infarction: impact on 6-month survival. *Disease markers*. 2018:2410451.
56. Gidlöf O, Smith JG, Miyazu K, Gilje P, Spencer A, Blomquist S, et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction. *BMC cardiovascular disorders*. 2013;13(1):1-9.



57. Gidlöf O, Andersson P, Van Der Pals J, Götberg M, Erlinge D. Cardiospecific microRNA plasma levels correlate with troponin and cardiac function in patients with ST elevation myocardial infarction, are selectively dependent on renal elimination, and can be detected in urine samples. *Cardiology*. 2011;118(4):217-26.
58. Wang X, Chen X, Xu H, Zhou S, Zheng Y, Keller BB, et al. Emerging roles of microRNA-208a in cardiology and reverse cardio-oncology. *Medicinal Research Reviews*. 2021; 41(4):2172-2194.
59. Zhao X, Wang Y, Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;160:108004.
60. Canan BD, Haizlip KM, Xu Y, Monasky MM, Hiranandani N, Milani-Nejad N, et al. Effect of exercise training and myocardial infarction on force development and contractile kinetics in isolated canine myocardium. *Journal of Applied Physiology*. 2016;120(8):817-24.
61. Bagheri A, Shakeri N, Nik Bakht H. The Effect of Physical Activity on cTNI, Visceral Fat, and Plasma Biomarkers of Cardiovascular Risk in Shift Workers of Sarir Plast Industrial Group. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care*. 2020; 9(1):e98150. (in Persian).
62. Pinchi E, Frati P. miR-1, miR-499 and miR-208 are sensitive markers to diagnose sudden death due to early acute myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2019;23(9):6005-16.
63. Liu X, Fan Z, Zhao T, Cao W, Zhang L, Li H, et al. Plasma miR-1, miR-208, miR-499 as potential predictive biomarkers for acute myocardial infarction: An independent study of Han population. *Experimental gerontology*. 2015;72:230-8.
64. Li C, Pei F, Zhu X, Duan DD, Zeng C. Circulating microRNAs as novel and sensitive biomarkers of acute myocardial Infarction. *Clinical biochemistry*. 2012;45(10-11):727-32.
65. Zhao C, Cheng G, He R, Hong Y, Wan Q, Wang Z, et al. Analysis and clinical significance of microRNA-499 expression levels in serum of patients with acute myocardial infarction. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):4027-34.
66. Li Y, Lu J, Bao X, Wang X, Wu J, Li X, et al. MiR-499-5p protects cardiomyocytes against ischaemic injury via anti-apoptosis by targeting PDCD4. *Oncotarget*. 2016;7(24):35607.
67. Cheng C, Wang Q, You W, Chen M, Xia J. MiRNAs as biomarkers of myocardial infarction: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(2):e88566.
68. Dastani M, Bigdelu L, Hoseinzadeh M, Rahimi HR, Karimani A, Mohammadpour AH, et al. The effects of curcumin on the prevention of atrial and ventricular arrhythmias and heart failure in patients with unstable angina: A randomized clinical trial. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2019;9(1):1.
69. jokar m, motamedi p. Evaluation of HSP60 and HSP70 Gene Expression Following High-Intensity Anaerobic Training after Ischemia-Reperfusion in Male Rats: Effect of Melatonin. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2019;18(5):471-84. (in Persian).
70. Karataş R, Çelik M, Y Imaz A, Keles F, Aygü l N, Vatans ev H, et al. The value of heat shock protein (HSP) 60 on in-hospital and shortterm prognosis in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. *J Surg Med*. 2020;4:130-4.
71. Wu J, Chen S, Liu Y, Liu Z, Wang D, Cheng Y. Therapeutic perspectives of heat shock proteins and their protein-protein interactions in myocardial infarction. *Pharmacological Research*. 2020;160:105162.
72. Alizadeh Pahavani H, Rajabi H, Nabiuni M, Motamedi P, Khale di N, Tayanloo A. The Effect of Aerobic



- Exercise with Medium and High Intensity on the Gene Expression of Bax (BCL2 Associated X) and Bcl-2 (B-Cell Lymphoma 2) Markers in Rat Myocard After Ischemic-Reperfusion. *Sport Physiology*. 2020;12(45):31-44. (in Persian).
73. Zhang H, K Tong T, Qiu W, Wang J, Nie J, He Y. Effect of high-intensity interval training protocol on abdominal fat reduction in overweight Chinese women: a randomized controlled trial. *Kinesiology*. 2015;47(1.):57-66.

ارجاع دهی

Pouzesh Jadidi, J. Seifi-Skishahr, F. Bolboli, L. Azali Alamdari, K. Pourrahim Ghoroughchi, A. (2022) Effects of HIIT and Curcumin supplementation on miR-208, miR-499 and HSP60 expression level in rat model of isoproterenol induced myocardial infraction. *Sport Physiology*, 13 (52): 85-110 (Persian)

DOI: 10.22089/SPJ.2021.10571.2140

پوزش جدیدی، جبرئیل؛ سیفی اسگ شهر، فرناز؛ بلبلی، لطفعلی. آزالی علمداری، کریم. پوررحیم قورچی، آمنه. (۱۴۰۰). تأثیر تمرین تناوبی شدید و مصرف کورکومین بر بیان ژن miR-208، miR-499 و HSP60 کاردیومیوسیت های موش های نر مدل سکته قلبی مواجهه با ایزوپروترونول. *فیزیولوژی ورزشی*، ۱۳ (۵۲): ۸۵-۱۱۰

شناسه دیجیتال : 10.22089/SPJ.2021.10571.2140

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

