

تأثیر تمرین تناوبی شدید و مکمل کورکومین بر محتوای کاسپاز ۳ و بیان ژنی miR-30، miR-199a و miR-874 بافت قلب در موش‌های تحت مواجهه با آرسنیک از آب آشامیدنی

ابوالفضل مجیدی^۱ - رقیه پوزش جدیدی^{۲*} - جبار بشیری^۳ - میرعلی رضا نورآذر^۴ - کریم آزالی علمداری^۵
۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. ۲. استادیار، گروه تربیت بدنی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. ۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. ۴. استادیار، گروه دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. ۵. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۰۹، تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۰۹/۲۲)

چکیده

در این تحقیق تأثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف کورکومین بر مقدار کاسپاز ۳ و بیان ژن miR-30، miR-199a و miR-874 بافت قلبی و جرم قلب موش‌های صحرایی در مواجهه با آرسنیک آب آشامیدنی بررسی شد. ۴۸ سر رت نر به شش گروه شامل تمرین، کورکومین، توأم (شامل تمرین و کورکومین)، آرسنیک، کنترل اتانول و کنترل آب مقطر تقسیم شدند. آرسنیک به مدت شش هفته روزانه از طریق آب آشامیدنی با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و کورکومین روزانه ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوآژ خوراکی استفاده شد. پروتکل تمرین ورزشی با شدت بالا به مدت شش هفته (۵ روز در هفته) شامل ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی (۴ دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO2max و ۲ دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۵۰-۶۰ درصد) انجام گرفت. مواجهه با آرسنیک سبب افزایش مقدار کاسپاز ۳ و کاهش بیان miR-30 در قلب شد که فقط با کورکومین جبران شدند. ولی تمرین HIIT هم تأثیرات مواجهه با آرسنیک را تشدید نکرد. مواجهه با آرسنیک قلب را به سمت آپوپتوز سوق می‌دهد و فقط مصرف کورکومین این روند را تقلیل داد. تمرین HIIT با اینکه قادر به فرونشاندن آثار سوء آرسنیک نیست، ولی آپوپتوز قلبی را تشدید نمی‌کند. ولی به دلیل کمبود شواهد و محدودیت‌های زیاد، هنوز به تحقیقات بیشتری نیاز است.

واژه‌های کلیدی

آرسنیک، آپوپتوز، تمرین تناوبی شدید، قلب، کورکومین.

مقدمه

آرسنیک می‌تواند با القای آپوپتوز سبب نارسایی و آسیب‌های بافت قلب در شرایط ناشی از چاقی شود (۵). البته در قلب سالم مقدار بروز آپوپتوز در مقیاس خیلی کوچکی روی می‌دهد (حدود ۰/۰۱ تا ۰/۰۱ درصد)، ولی در شرایط نارسایی قلب انسان، شیوع آپوپتوز بیشتر (۰/۱۲ تا ۰/۷) می‌شود (۶). از سویی به دلیل قابلیت تکثیر محدود کاردیومیوسیت‌ها، مقدار پایینی از مرگ سلولی آپوپتوزی هم می‌تواند تأثیرات چشمگیری ایجاد کند (۷). برای مثال آپوپتوز قلبی به مقدار یک‌دهم درصد می‌تواند به ۳۷ درصد کاهش در تعداد کل کاردیومیوسیت‌ها طی یک سال منجر شود (۸)، بنابراین مداخلات تغییردهنده مقدار آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها در پاتوزن و درمان بیماری‌های قلبی اهمیت زیادی دارند.

از سویی، تمرینات ورزشی منظم هم به کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت و سرطان منجر می‌شوند و بیشتر تحقیقات مربوط به تأثیرات حاصل از فقط تمرین یا تأثیر توأم تمرین همراه با سایر مداخلات بر کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها (۹، ۱۰) را تأیید کرده‌اند. همچنین تمرین طولانی‌مدت، با افزایش ظرفیت تنفسی میتوکندری‌های قلبی مرتبط است، اگرچه هنوز درک بسیار ضعیفی از سازوکارهای مربوطه حاصل شده است (۱۱، ۱۲). امروزه تمرینات تناوبی شدید (HIIT) به دلیل دارا بودن فواصل استراحت مناسب، توجه زیادی به خود جلب کرده‌اند و حجم کمتر و بهره‌وری زمانی بهتر تمرینات تناوبی سبب شده است که برای بیماران انتخاب بهتری نسبت به تمرینات تداومی سنتی باشند (چه در درمان‌های بالینی و چه در برنامه‌های بازتوانی قلبی). ولی اگرچه تمرینات HIIT موجب بهبود آسیب‌های میوکارد می‌شوند، چگونگی تأثیرات ناشی از تمرین بر تغییر شرایط آپوپتوز ناشی از آرسنیک شفاف‌سازی نشده است (۱۳) که هنوز نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

امروزه آرسنیک موجب آلودگی آب آشامیدنی بیشتر کشورها شده است و در برخی مناطق ایران (شامل کردستان، شمال، مشهد، سیستان و آذربایجان شرقی) نیز مقدار آرسنیک آب آشامیدنی و محصولات کشاورزی بالاتر از حد مجاز است. طبق معیار WHO حداقل مقدار آرسنیک در آب آشامیدنی برابر با ۱۰ میکروگرم در لیتر است و غلظت‌های کمتر از ۰/۰۵ میلی‌گرم بر لیتر، آثار محسوسی ندارند.

آرسنیک به دلیل تأثیر بر مسیرهای انرژی، سنتز و ترمیم DNA و همچنین استرس اکسیداتیو و التهاب دارای خواص سمی است. آرسنیک در قلب نیز از طریق افزایش گونه‌های فعال اکسیژن، القای آپوپتوز و تجمع کلسیم با نارسایی عملکرد میتوکندری‌ها مرتبط است و در کل استرس اکسایشی، شکسته شدن DNA، آپوپتوز و تغییر عملکرد کانال‌های یونی از آثار سمی آرسنیک بر قلب هستند. آپوپتوز کاردیومیوسیتی ناشی از آرسنیک به واسطه استرس اکسایشی، نارسایی میتوکندری‌ها، فعال شدن کاسپازها، پیام‌رسانی مسیر MAPK و JNK و پروتئین p53 (۱)، تجمع کلسیم (۲)، افزایش بیان TGF- β 1 و نسبت پروتئین‌های Bax به Bcl-2 و همچنین فسفوریلاسیون ERK1/2، کاهش پتانسیل غشایی میتوکندری و باز شدن MPTP‌ها و استرس شبکه اندوپلاسمی روی می‌دهد. اما از بین کل سازوکارهای پیشنهادی، القای آپوپتوز توسط آرسنیک بیشتر به تجمع رادیکال‌های آزاد و بروز استرس اکسایشی مربوط دانسته شده (۳) و همواره رابطه معکوس بین مقدار آنتی‌اکسیدان‌های درون‌سلولی، مقدار GSH (شکل احیاشده گلووتاتیون) و حساسیت به آرسنیک مشاهده شده است (۴).

اعضای خانواده miR-30 از طریق مهار p53 که قادر به افزایش Drp1 است، می‌توانند شکافت میتوکندریایی را کاهش دهند (۲۰) که قادر است آپوپتوز قلبی را کاهش دهد (۲۱). همچنین miR-199a هم سبب مهار HIF-1 α می‌شود و تثبیت p53 توسط آن سبب کاهش آپوپتوز در سلول‌های قلبی می‌شود (۲۲). بدین ترتیب نتیجه‌گیری شده است که میکروRNAها تحت شرایط مواجهه با آرسنیک هم تنظیم‌کننده بیان ژن‌های مختلفی‌اند (۲۳) و هدف قرار گرفته و درگیر شدن پروتئین‌هایی مانند SIRT1 و HIF-1 α ، p53، E2F1 توسط میکروRNAs های مختلف در مرگ آپوپتوزی کاردیومیوسیت‌ها مسلم است (۲۴-۲۶). اما در کل اطلاعات بسیار اندکی در مورد بررسی miRNAها در مواجهه با آرسنیک وجود دارد. بنابراین به نظر می‌رسد که برای شفاف‌سازی مکانیسم‌های آپوپتوز کاردیومیوسیتی ناشی از مواجهه با آرسنیک و همچنین تعیین تأثیرات احتمالی حاصل از تمرین بدنی و مصرف مکمل کورکومین، اندازه‌گیری مقدار بیان برخی میکروRNAها شامل miR-30، miR-199a و miR-874 همراه با محتوای گاسپاز ۳ بافت قلب (به‌عنوان شاخص نهایی تعیین‌کننده رخداد آپوپتوز) ضروری است. بدین ترتیب به دلیل نوآوری ویژه این تحقیق در مورد بررسی تأثیرات تمرین هوازی و مصرف کورکومین بر بیان برخی میکروRNAهای درگیر در پیام‌رسانی مسیره‌های آپوپتوزی بافت قلبی در مواجهه با آرسنیک، انتظار می‌رود که زمینه‌ساز انجام تحقیقات بیشتر در آینده باشد.

روش‌شناسی

۴۸ سر رت نر ۱۶ هفته‌ای با وزن ۳۰۰ تا ۳۷۰ گرم بررسی شدند. براساس قوانین حمایت از حیوانات

در تحقیقات گذشته از نقش محافظتی آنتی‌اکسیدان‌ها (۱۴) و به‌ویژه کورکومین در جبران آثار سوء آرسنیک بر میتوکندری‌های قلبی حمایت شده است (۱۵). کورکومین با کاهش فعال‌سازی مسیره‌های مرگ سلولی آپوپتوزی به‌واسطه تنظیم پیام‌رسانی NF- κ B، Akt، MAPK، P53، AMPK و β -catenin، JAK/STAT، Notch-1، Nrf2، سبب جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های قلبی می‌شود (۱۶). با این حال، هنوز در مورد تأثیرات توأم کورکومین و تمرینات ورزشی بر آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها در مواجهه با آرسنیک اطلاعات بسیار اندکی موجود است.

از سویی کنترل بیان برخی ژن‌های دستکاری آپوپتوز توسط میکروRNAها (miRNAs) در بیماری‌های قلبی عروقی اهمیت دارد (۱۷). در کل میکروRNAهای مختلفی در آپوپتوز درگیر می‌شوند. برای مثال miR-34a سبب مهار بیان SIRT1 و افزایش شکل آسپل‌دار شده p53 و افزایش آپوپتوز می‌شود. همچنین miR-206 با هدف قرار دادن notch3 از آپوپتوز جلوگیری می‌کند و بیان بیش از حد مجموعه miR-17-92 که یک هدف جدید برای کاهش رونویسی ناشی از p53 در شرایط هیپوکسی است، هم از آپوپتوز ناشی از هیپوکسی جلوگیری می‌کند (۱۸). miR-125b هم p53 را کنترل می‌کند، ولی در کل به نظر می‌رسد که بررسی پیامد نهایی اکثر میکروRNAها بر آپوپتوز (افزایش شکسته شدن پروکاسپاز ۳ به کاسپاز ۳) از طریق اندازه‌گیری مقدار کاسپاز ۳ در بافت قلب میسر شود، اما miR-874 با تأثیر بر کاسپاز ۸، سبب کنترل نکرور موجود در نارسایی و سکتۀ قلبی می‌شود (۱۹)، بنابراین برای تفکیک روند مسیره‌های مرگ آپوپتوزی و نکرورزی احتمالی ناشی از آرسنیک توسط تمرین و کورکومین، باید مقدار miR-874 نیز بررسی شود.

آزمایشگاهی (NIH)، طی مدت تحقیق تعداد سه سر رت در هر قفس با دسترسی آزاد^۱ به آب و غذا با چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری نگهداری شدند. درجه حرارت اتاق، در محدوده 22 ± 2 سانتی‌گراد حفظ شد. رت‌ها ابتدا به شش گروه شامل تمرین، کورکومین، توأم (شامل تمرین و کورکومین)، آرسنیک، کنترل اتانول و کنترل آب مقطر تقسیم شدند. چهار گروه از کل رت‌ها شامل گروه‌های تمرین ورزشی تناوبی با شدت زیاد (HIIT)، مکمل کورکومین، توأم (شامل تمرین و مکمل) و آرسنیک به مدت شش هفته از طریق آب آشامیدنی تحت مواجهه با آرسنیک تری اکسید با دوز (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حل شده در ۴ میلی‌لیتر آب مقطر در روز) قرار گرفتند که هر روز دو بار (که در هر وهله نصف دوز مصرف شد) به صورت گاوژ خوراکی استفاده شد (۲۷). به دلیل اینکه کورکومین در اتانول حل شد، بنابراین برای تعیین اثر اتانول، گروه اتانول کنترل نیز در نظر گرفته شد. کورکومین هم روزانه ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۲۸) به صورت حل شده در ۴ میلی‌لیتر آب مقطر) در دو وهله به صورت گاوژ خوراکی مصرف شد. در هر جلسه آرسنیک یک ساعت پس از کورکومین مصرف می‌شد.

پروتکل HIIT: ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل. هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO_{2max} و ۲ دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۵۰-۶۰ درصد VO_{2max} ، پنج روز در هفته و به مدت شش هفته (۲۹). رت‌ها پیش از شروع فاز اصلی تمرین، به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه، گرم کردند. سرعت دویدن هر هفته به تدریج به میزان ۰/۰۲ متر در ثانیه افزایش یافت و شیب تردمیل در تمام طول دوره تمرینی صفر درجه بود (۳۰).

پس از پایان مداخله، رت‌ها تشریح شدند. برای تشریح ابتدا رت‌ها با کتامین (۱۵۰ mg/kg) و زایلازین (۱۵ mg/kg) بی‌هوش شدند و سپس به پشت روی تخته تشریح خوابانده شده و دست و پاها کشیده و به حالت صلیبی بسته شد و در نهایت پس از شکافتن و کنار زدن بافت‌های سطحی، عضله قلب خارج شد. نمونه‌های هموژن بطن چپ در بافر لیز^۲ در غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بافت در یک میلی‌لیتر بافر بر روی یخ قرار داده شده و سپس ۴۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ شدند. سپس بخش سطحی نمونه سانتریفیوژ شده جمع‌آوری شد و تا زمان تحلیل در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. غلظت پروتئینی نمونه‌های استخراجی از بافت (۴۰ میکروگرم در هر ستون ژل) توسط ولتاژ ۷۵ ولت بر روی ژل الکتروفورز پلی آکرلامید SDS ۱۰٪، جداسازی شد (SDS-PAGE). پروتئین‌های الکتروفورز شده از طریق دستگاه انتقال به غشای (Millipore, Bedford, MA) PVDF (انتقال به غشای ۰.۴۵ μm pore size) منتقل شدند و سپس غشاهای PVDF در بافر TBS با شیر خشک ۵ درصد انکوبه شدند. آنتی‌بادی کاسپاز ۳ (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) در بافر متصل‌شونده به آنتی‌بادی در طول شب در دمای ۴ درجه با غلظت ۱ به ۵۰۰ رقیق‌سازی شد. سپس نمونه‌های ایمونوبات سه بار در بافر TBS به مدت ۱۰ دقیقه شست‌وشو شده و سپس در محلول آنتی‌بادی ثانویه به صورت رقیق‌سازی شده با نسبت یک به ۵۰۰ به مدت یک ساعت غرق (انکوبه) شد و پس از سه بار شست‌وشو به مدت ۱۰ دقیقه در بافر TBS، پروتئین‌های ایمونوبات شده با استفاده از معرف لومینال ECL (Santa Cruz Biotechnology)، آشکارسازی شد. پس از پوشانده شدن با ورقه نازک نایلونی، فیلم رادیوگرافی در معرض نور لومینسانس ساطع‌شونده از غشا قرار داده شد. پس از نرمال

2. lysis buffer

1 . ad libitum

از کنترل درونی (cat#4373381, U6 snRNA (Abmion نرمال شدند. به‌طور ویژه، میزان بیان mRNA نسبتی از حاصل تفریق ct مربوط به U6 snRNA از Ct مربوط به mRNA موردنظر به‌دست آمد که باز از مقدار به‌دست‌آمده در نمونه مرجع (کنترل) کسر شد. fold change با استفاده از معادله $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه شد. همه اندازه‌گیری‌ها سه بار تکرار شدند (۳۳).

روش آماری: ابتدا با آزمون شاپیرو ویلک توزیع طبیعی داده‌ها بررسی شد و در ادامه مقایسه بین گروهی داده‌ها پس از مداخله، با تحلیل واریانس تک‌راهه انجام گرفت که در صورت معنادار شدن نتایج، داده‌ها با استفاده از آزمون تعقیبی توکی و یا جیمز هاول (بسته به نتایج آزمون لون) مقایسه شدند. در تمام آزمون‌ها سطح اطمینان آماری برابر با ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ابتدا همبستگی بین مقدار کاسپاز ۳ بافت قلبی و وزن قلب با مقدار بیان میکروRNAها در کل موش‌های مورد بررسی بدون توجه به گروه‌بندی آنها بررسی شد که نتایج آن در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. ضریب همبستگی پیرسون در بین مقدار بیان میکروRNAها و محتوای کاسپاز ۳ قلب و وزن قلب در کل

موش‌های مورد بررسی

متغیر	آماره	mir-30	mir-199a	mir-874
کاسپاز ۳ قلب	r	* - ۰/۶۶	* - ۰/۴۶	۰/۰۸۳
	sig	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۵۷
وزن قلب	r	۰/۰۹	۰/۰۰۳	۰/۲۶
	sig	۰/۵۴	۰/۹۸	۰/۰۷۰

عوامل دخیل (در کل مسئول برآورد ۷۱ درصد از تغییرات کاسپاز ۳ قلب) در تعیین مقدار کاسپاز ۳ بافت قلبی همه موش‌های تحت بررسی بودند و mir-30 بزرگ‌ترین سهم در برآورد را به خود اختصاص داد (مقادیر عددی ۱/۱۸ -

کردن باندها با بتا اکتین، در ادامه چگالی باندها با استفاده از نرم‌افزار (Maryland, USA, Image J) تعیین شد (۳۱).

برای اندازه‌گیری مقدار میکرو RNAها، ابتدا معرف TRIZOL برای به‌دست آوردن RNAها (۲۵۰ میکرولیتر در هر نمونه) استفاده شد. سپس مقدار ۵ نانومول بر لیتر از Caenorhabditis Elegans miR-39 (cel-miR-39) ساخت شرکت applied biosystems, USA به تمام نمونه‌ها اضافه شد و اسپکتوفتومتری در طیف ۲۶۰ نانومتر برای ارزیابی غلظت RNA موجود در هر نمونه انجام گرفت. سپس نمونه‌ها در دمای ۸۰- فریز شدند. مقدار بیان هر یک از انواع میکروRNAها با استفاده از پرایمرهای TaqMan miRNA qRT-PCR (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) تعیین شد. نمونه‌های جداسازی‌شده (RNA) به‌طور معکوس برای به‌دست آوردن cDNA استفاده از TaqMan® miRNA Reverse Transcription Kit L و پرایمرهای ویژه miRNA-specific stem-loop primers نسخه‌برداری شدند. سپس عمل Real-Time PCR با استفاده از پرایمرها و کیت ویژه آن برای هر یک از miRNAها طبق جزئیات روش (۳۲) انجام گرفت. ارزش‌های Ct هر نمونه با استفاده

در ادامه برای تعیین مهم‌ترین متغیرهای مؤثر بر تعیین مقدار کاسپاز ۳ بافت قلب، از روش رگرسیون تک‌متغیره مرحله‌ای (Stepwise) استفاده شد که نتایج (P=۰/۰۰۱)، نشان داد که mir-30 و mir-874 مهم‌ترین

و ۰/۷۳ به ترتیب به عنوان ضریب استاندارد شده بنا برای که
mir-30 و mir-874 به دست آمدند).

جدول ۲. توصیف و مقایسه بین گروهی امتغیرهای مورد اندازه‌گیری

شاخص‌های اندازه‌گیری شده در بافت قلب	گروه	تعداد	مقدار متوسط	نتایج آزمون		نتایج تحلیل واریانس
				همسانی واریانس (لون)	نتایج تحلیل واریانس	
				F	sig	درجه آزادی
				F	sig	
بیان ژن miR-30 (fold of change)	آرسنیک-تمرین	۸	۰/۳۱ ± ۰/۶۴	۱/۴۴	۰/۲۳	۹/۲۶
	آرسنیک-کور کومین	۸	۰/۳۶ ± ۱/۳۱			
	آرسنیک-کور کومین-تمرین	۸	۰/۷۷ ± ۱/۶۰			
	آرسنیک	۸	۰/۳۷ ± ۰/۳۹			
	اتانول-کنترل	۸	۰/۶۲ ± ۲/۴۰			
	کنترل معمولی	۸	۰/۷۱ ± ۲/۷۲			
بیان ژن miR-199a (fold of change)	آرسنیک-تمرین	۸	۰/۲۷ ± ۰/۱۳۸	۱۰/۳۷	۰/۰۰۱*	۱۲/۴۷
	آرسنیک-کور کومین	۸	۰/۱۷ ± ۰/۱۷۵			
	آرسنیک-کور کومین-تمرین	۸	۰/۲۹ ± ۰/۱۹۷			
	آرسنیک	۸	۰/۰۳ ± ۰/۰۳۳			
	اتانول-کنترل	۸	۰/۰۹۵ ± ۰/۱۱۷۵			
	کنترل معمولی	۸	۰/۱۰۲ ± ۰/۱۲۲۵			
بیان ژن miR-874 (fold of change)	آرسنیک-تمرین	۸	۰/۸۹ ± ۰/۸۷	۰/۴۶	۰/۸۰	۱/۱۱
	آرسنیک-کور کومین	۸	۰/۷۱ ± ۱/۳۶			
	آرسنیک-کور کومین-تمرین	۸	۰/۹۸ ± ۱/۱۶			
	آرسنیک	۸	۰/۸۳ ± ۰/۹۱			
	اتانول-کنترل	۸	۰/۸۸ ± ۱/۶۶			
	کنترل معمولی	۸	۰/۷۳ ± ۱/۴۸			
مقدار پروتئین کاسپاز ۳ (fold of change)	آرسنیک-تمرین	۸	۰/۷۲ ± ۳/۴۶	۱/۵۴	۰/۱۹	۵۷/۰۱
	آرسنیک-کور کومین	۸	۰/۵۸ ± ۲/۵۹			
	آرسنیک-کور کومین-تمرین	۸	۰/۴۲ ± ۲/۱۲			
	آرسنیک	۸	۰/۲۳ ± ۴/۱۰			
	اتانول-کنترل	۸	۰/۰۳ ± ۱/۰۹			
	کنترل معمولی	۸	۰/۲۹ ± ۱/۰۰			
وزن قلب (گرم × ۱۰ ^{-۱})	آرسنیک-تمرین	۸	۰/۱۱۶ ± ۰/۸۳۷	۱/۵۸	۰/۱۸	۱/۲۸
	آرسنیک-کور کومین	۸	۰/۷۵ ± ۰/۷۹۱			
	آرسنیک-کور کومین-تمرین	۸	۰/۱۲۲ ± ۰/۸۳۳			
	آرسنیک	۸	۰/۸۲ ± ۰/۷۴۸			
	اتانول-کنترل	۸	۰/۶۷ ± ۰/۸۶۲			
	کنترل معمولی	۸	۰/۸۰ ± ۰/۷۵۶			

*: تفاوت معنادار (P < ۰/۰۵).

۱ - تا زمانی که مقدار عددی واریانس در بین گروه‌ها از سه تا چهار برابر یکدیگر تجاوز نکند، آزمون F نسبت به عدم برقراری تساوی واریانس بین گروهی (یکی از پیش شرط‌های تحلیل واریانس) مقاومت دارد و بنابراین می‌توان در مقایسه‌های تعقیبی، از آزمون‌های تعقیبی متناسب مانند جیمز هاول، دانت تی ۳ و ... استفاده کرد. اما در صورتی که ارزش عددی تفاوت واریانس بین گروهی از این مقدار (۳ تا ۴ برابر) تجاوز کند، از این پس، آزمون F صلاحیت خود برای چنین مقایسه‌ای را از دست می‌دهد. برای رفع این مسئله، در نرم‌افزارهای آماری آزمون Welch به جای آزمون F تعبیه شده است که می‌تواند استفاده شود. در مورد miR-199a، نتایج آزمون لون حاکی از عدم تساوی واریانس گروه‌ها با همدیگر بود. بنابراین در مقایسه بین گروهی داده‌ها از آزمون Welch استفاده شد. همچنین برای مقایسه‌های تعقیبی نیز از آزمون جیمز هاول استفاده شده است.

جدول ۳. نتایج مقایسه بین گروهی مقدار بیان ژنی miR-30، miR-199a و miR-874 و همچنین محتوای پروتئین کاسپاز

۳ در قلب رت‌های نر

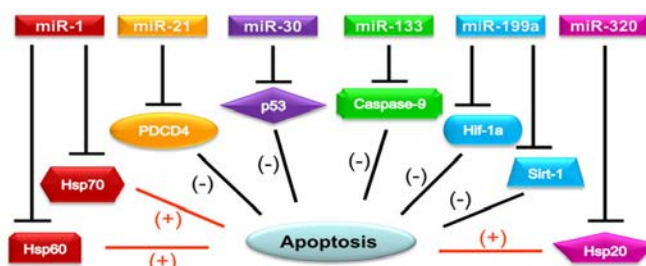
مقدار پروتئین کاسپاز ۳		بیان ژن mir-199a		بیان ژن miR-30		مقایسه در بین گروه‌های
sig	اختلاف متوسط ($\bar{x} \pm Se$)	sig	اختلاف متوسط ($\bar{x} \pm Se$)	sig	اختلاف متوسط ($\bar{x} \pm Se$)	
۰/۱۹	۰/۸۷ ± ۰/۳۵	۰/۹۹۹	-۰/۰۳۷ ± ۰/۰۱۱	۰/۲۴	-۰/۶۷ ± ۰/۲۹	آرسنیک-تمرین با آرسنیک-کورکومین
* ۰/۰۰۸	۱/۳۴ ± ۰/۲۹	۰/۹۹۹	-۰/۰۵۹ ± ۰/۰۱۴	* ۰/۰۲۹	-۰/۹۵ ± ۰/۲۹	آرسنیک-تمرین با آرسنیک-کورکومین-تمرین
۰/۲۶	-۰/۶۱ ± ۰/۲۶	۰/۷۸	۰/۰۱۰۴ ± ۰/۰۰۹	۰/۹۵	۰/۲۵ ± ۰/۲۹	آرسنیک-تمرین با آرسنیک
* ۰/۰۰۱	۲/۳۷ ± ۰/۲۵	۰/۱۲	-۰/۱۰۳۷ ± ۰/۰۳۵	* ۰/۰۰۱	-۱/۷۶ ± ۰/۲۹	آرسنیک-تمرین با اتانول-کنترل
* ۰/۰۰۱	۲/۴۶ ± ۰/۲۷	۰/۱۳	-۰/۱۰۸۷ ± ۰/۰۳۷	* ۰/۰۰۱	-۲/۰۷ ± ۰/۲۹	آرسنیک-تمرین با کنترل معمولی
۰/۵۸	۰/۴۷ ± ۰/۲۸	۰/۹۹۹	-۰/۰۲۱ ± ۰/۰۱۲	۰/۹۲	-۰/۲۸ ± ۰/۲۹	آرسنیک-کورکومین با آرسنیک-کورکومین-تمرین
* ۰/۰۰۳	-۱/۵۱ ± ۰/۲۵	۰/۲۱	۰/۰۱۴۲ ± ۰/۰۰۶	* ۰/۰۳۹	۰/۹۲ ± ۰/۲۹	آرسنیک-کورکومین با آرسنیک
* ۰/۰۰۴	۱/۴۹ ± ۰/۲۴	۰/۱۳	-۰/۰۹۹ ± ۰/۰۳۴	* ۰/۰۰۹	-۱/۰۹ ± ۰/۲۹	آرسنیک-کورکومین با اتانول-کنترل
* ۰/۰۰۳	۱/۵۹ ± ۰/۲۶	۰/۱۵۴	-۰/۰۴۹ ± ۰/۰۳۶	* ۰/۰۰۱	-۱/۴۰ ± ۰/۲۹	آرسنیک-کورکومین با کنترل معمولی
* ۰/۰۰۱	-۱/۹۸ ± ۰/۱۷	۰/۶۳	۰/۰۱۶۳ ± ۰/۰۱۰۴	* ۰/۰۰۳	۱/۲۱ ± ۰/۲۹	آرسنیک-کورکومین-تمرین با آرسنیک
* ۰/۰۰۲	۱/۰۲ ± ۰/۱۴	۰/۱۵	-۰/۰۹۷۷ ± ۰/۰۳۵	۰/۰۹۹	-۰/۸۰ ± ۰/۲۹	آرسنیک-کورکومین-تمرین با اتانول-کنترل
* ۰/۰۰۱	۱/۱۲ ± ۰/۱۸	۰/۱۷	-۰/۰۲۷ ± ۰/۰۳۷	* ۰/۰۰۷	-۱/۱۲ ± ۰/۲۹	آرسنیک-کورکومین-تمرین با کنترل معمولی
* ۰/۰۰۱	۳/۰۱ ± ۰/۰۸	۰/۰۸	-۰/۱۱۴۱ ± ۰/۰۳۳	* ۰/۰۰۱	-۲/۰۱ ± ۰/۲۹	آرسنیک با اتانول-کنترل
* ۰/۰۰۱	۳/۱ ± ۰/۱۳	۰/۰۹	-۰/۱۱۹۱ ± ۰/۰۳۶	* ۰/۰۰۱	-۲/۳۳ ± ۰/۲۹	آرسنیک با کنترل معمولی
۰/۹۳	۰/۰۹ ± ۰/۱۰	۰/۹۹۹	-۰/۰۰۵۰ ± ۰/۰۴۹	۰/۸۹	-۰/۳۱ ± ۰/۲۹	اتانول-کنترل با کنترل معمولی

*: تفاوت معنادار ($P < 0.05$).

بحث و بررسی

مربوطه درگیر وجود ندارد. البته خلاصه‌ای از اهداف آپوپتوزی میکرو RNAها در قلب برای ایجاد زمینه درک بهتر در شکل ۱ نشان داده شده است که البته باید توجه شود که فارغ از تأثیرات آرسنیک، کورکومین یا تمرین است.

ابتدا باید اشاره شود این تحقیق از لحاظ بررسی آثار تمرین HIIT و مصرف مکمل کورکومین بر آثار سمی آرسنیک در سلول‌های قلبی نوآوری ویژه دارد و شواهد مشابهی برای مقایسه با یافته‌ها یا اشاره به مکانیسم‌های



شکل ۱. خلاصه اهداف آپوپتوزی میکرو RNAها در قلب برگرفته از منبع

تأثیرات آرسنیک بر کاهش بیان miR-30 در قلب موش‌ها شد که با وجود بیشتر بودن اثرگذاری توأم نسبت به اثر حاصل از فقط تمرین، نسبت به اثر ناشی از فقط مصرف کورکومین، مزیت بیشتری نداشت.

شایان ذکر است که برهم خوردن تنظیم بیان میکرو RNAها در بسیاری از بیماری‌ها و بیماری قلبی درگیر است (۳۴). چندین میکرو RNA قلبی (miR-133, miR-37, miR15, and miR30) از طریق هدف قرار دادن بیان TGF- β و سیتوکین‌های پیش فیبروتیک، دارای تأثیرات محافظتی بر قلب هستند (۳۵). اعضای خانواده miR-30 از متداول‌ترین میکروRNAها در قلب هستند که از طریق چندین مکانیسم شامل اتوفاژی، آپوپتوز، استرس اکسایشی و التهاب در هیپرتروفی قلبی نقش ایفا می‌کنند (۳۶). همچنین miR-30 نقش مهمی در تغییر شکل ماتریکس برون سلولی میوکارد دارد (۳۷). تغییر شکل بطنی^۲ یک فرایند پاتولوژیک پیچیده شامل آپوپتوز سلول‌های قلبی، هیپرتروفی قلبی و فیروز میوکارد است که اغلب توسط بیماری‌های قلبی مختلف مانند ایسکمی، پرفشارخونی، سکتة قلبی و نارسایی قلبی ایجاد می‌شود (۳۶). در تحقیقی نیز که مقدار miR-30 و miR-29 پس از تزریق قلبی و آسیب ایسکمی تزریق مجدد کاهش یافت (۳۸). در تحقیق حاضر نیز مشاهده کاهش بیان miR-30 پس از مواجهه با آرسنیک از طریق آب آشامیدنی بیانگر آن است که شرایط قلب مشابه با شرایط بعد از آسیب ایسکمی تزریق مجدد یا سکتة قلبی تشابه دارد و احتمالاً بازگوکننده آن است در اثر مواجهه با آرسنیک، ساختار قلبی در حال تغییر شکل به سمت وضعیت مرضی است. ولی تغییرات فنوتیپ ساختار قلبی را نیز اندازه‌گیری نکردیم که از محدودیت‌های دیگر این تحقیق است. همچنین باید اشاره شود که در کل در مورد نقش اعضای خانواده miRNA-

ولی شاید یک یافته مهم این تحقیق آن بود که بیان ژن miR-874 در بین گروه‌ها تفاوتی نداشت. بنابراین با توجه به اینکه یکی از مهم‌ترین اشکال مرگ سلولی در بیماری‌های قلبی نکرور است و کاسپاز ۸ قادر به مهار نکرور است و miR-874 نیز با سرکوب کاسپاز ۸، توانایی آن برای کاهش نکرور قلبی را سلب می‌کند، پس ما نتیجه‌گیری کردیم که حداقل به دلیل عدم تأثیر آرسنیک بر مقدار بیان ژن miR-874 در این تحقیق، احتمالاً مواجهه با آرسنیک در قلب موش‌های ما نکرور قلبی را دستکاری نکرده است (اگرچه تمرین و کورکومین نیز در دستکاری آن ناتوان بودند) و هرگونه تغییر در مرگ سلولی به واسطه سایر انواع مرگ سلولی و از جمله آپوپتوز (بر مبنای نتایج کاسپاز ۳) روی داده است.

در بخش دیگر یافته‌ها، بیان هر دوی miR-30 و miR-199a در بین گروه‌ها تفاوت داشت (جدول ۲)، اما در مورد miR-199a نتایج بین‌گروهی پراکندگی زیادی داشت (عدم همسانی واریانس) به حد معنادار نرسید (جدول ۳). البته miR-199a با مهار^۱ HIF-1 α و Sirt1 (۱۸) و تثبیت p53 سبب کاهش آپوپتوز در سلول‌های قلبی می‌شود (۲۲). گزارش شده است که miR-199a به سطح پایین اکسیژن حساس است و مقدار آن به سرعت به سطوح غیرقابل ردیابی کاهش می‌یابد و افزون بر این پیش‌ماده miR-199a پس از دوره‌های طولانی هیپوکسی یا ایسکمی شروع به تجمع می‌کند (۲۲). بدین ترتیب ما تصور کردیم که شاید هنوز مواجهه با آرسنیک در موش‌های ما آنها را به مرز ایسکمی نرسانده بود و تمرین و کورکومین هم شاید به همین دلیل تأثیر نداشته‌اند. ولی ما مقدار ایسکمی رخ داده در بافت قلب را هم بررسی نکردیم که می‌تواند در تحقیقات آینده مدنظر قرار گیرد. اما در مورد miR-30 فقط مصرف توأم کورکومین همراه با تمرین (اثر توأم) سبب جبران

که آیا تأثیر احتمالی سمی مواجهه با آرسنیک بر ساختار و عملکرد کاردیومیوسیت‌ها و نقش محافظت احتمالی کورکومین و تمرین بدنی آیا از این منظرها هم بروز کرده است یا نه که از محدودیت‌های دیگر تحقیق محسوب می‌شود.

در بخش دیگر یافته‌ها، مواجهه با آرسنیک از طریق آب آشامیدنی سبب افزایش مقدار کاسپاز ۳ (به‌عنوان شاخص افزایش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها) شد و فقط کورکومین این افزایش را تعدیل کرد و تمرین تأثیری نداشت.

آثار بالقوه سمی ترکیبات حاوی آرسنیک در آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها تقریباً امری مسلم است (۵، ۴۲، ۴۳) که شامل استرس اکسایشی، قطعه‌قطعه شدن DNA و تغییرات عملکردی کانال‌های یونی هستند. چندین تحقیق نارسایی میتوکندریایی، فعال‌سازی کاسپاز، پیام‌رسانی مسیر MAPK و p53 را به‌عنوان مسیرهای احتمالی ایجاد آپوپتوز ناشی از آرسنیک در کاردیومیوسیت‌ها پیشنهاد کرده‌اند (۱). در کل شواهد بیان می‌کنند که آرسنیک می‌تواند از طریق ایجاد استرس اکسایشی (۴۴) و همچنین فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی MAPK (۴۵، ۴۶) و JNK (۴۷) و تجمع کلسیم (۲) و استرس شبکه اندوپلاسمی (۴۸) به آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها منجر شود (۴۷). القای آپوپتوز توسط آرسنیک در بین سایر مکانیسم‌ها، بیشتر به تجمع رادیکال‌های آزاد و بروز استرس اکسایشی مربوط دانسته شده است (۳) و رابطه معکوس بین مقدار آنتی‌اکسیدان‌های درون سلولی، مقدار GSH (شکل احیاشده گلوتاتیون) و حساسیت به آرسنیک مشاهده شده است (۴). ولی با توجه به اهمیت تغییر مقدار آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها در پاتوژنز و درمان بیماری‌های قلبی (۸)، ما تصور کردیم که شاید افزایش مقدار کاسپاز ۳ در اثر مواجهه با آرسنیک و تقلیل این روند در اثر مصرف مکمل کورکومین به ترتیب بتوانند

30 در قلب در شرایط *in vivo* اطلاعات بسیار کمی موجود است و فقط در یک تحقیق گزارش شده است که بیان بیش از حد miRNA-30c ویژه کاردیومیوسیت‌ها به کاردیومیوپاتی شل شده منجر می‌شود (۳۹). اما باید اشاره شود که اعضای خانواده miR-30 شکافت میتوکندریایی را از طریق مهار p53 (۲۰) کاهش می‌دهند که سبب کاهش احتمال آپوپتوز قلبی می‌شود (۲۱). در تحقیق حاضر فقط کورکومین توانست سبب جبران کاهش بیان miR-30 پس از مواجهه با آرسنیک شود که با در نظر گرفتن احتمال بروز تغییرات مرضی قلب بر مبنای تفاسیر مشروح در فوق، بر اهمیت تجویز این ماده طبیعی برای جمعیت ساکن در مناطق تحت مواجهه با آرسنیک در آب آشامیدنی دلالت می‌کند. ولی در کل نقش میکروRNAها در تغییر ساختار قلب در کل هنوز کاملاً شفاف نیست و به‌ویژه در شرایط پاتولوژیک مانند تغییرات ناشی از عوامل مختلفی چون سمیت آرسنیک بر تغییرات ساختار کاردیومیوسیت‌ها هنوز باید تحقیقات خیلی بیشتری انجام گیرد. در یک تحقیق مکانیسم‌های پاتولوژیک قلبی عروقی ناشی از آرسنیک را به میکروRNAهای mir-423-5p و mir-454-5p گردش خون به‌عنوان عوامل سرکوب‌کننده پس‌ترجمه‌ای ربط داده شده که می‌توانند واسطه یا شاخص تشخیص زودهنگام بیماری‌های ناشی از مواجهه با آرسنیک قلمداد شوند (۴۰). افزون بر این بروز تغییرات ساختاری پاتولوژیک کاردیومیوسیت‌ها از طریق پیام‌رسانی مسیر Wnt به‌واسطه mir-29 هم تأیید شده است که مسیر Wnt می‌تواند سبب بروز مرگ سلولی مستقل از درگیری کاسپازها شود (۴۱). اما در تحقیق حاضر بیان میکروRNAهای mir-423-5p و mir-454-5p و همچنین بیان mir-29b به‌عنوان شاخص منعکس‌کننده بروز آپوپتوز از مسیر غیرکاسپازی و مقدار بافتی متالوپروتئینازها بررسی نشده‌اند و معلوم نشد

آپوپتوز عضله قلب در اثر مواجهه با آرسنیک را شفاف‌سازی نکرده‌اند (۱۳) که هنوز نیازمند بررسی بیشتر است. اما در مورد کورکومین سایر تحقیقات هم از نقش محافظتی آن بر جلوگیری از آسیب‌های ناشی از آرسنیک در جلوگیری از مرگ کاردیومیوسیت‌ها حمایت کرده‌اند (۱۵، ۵۸) که به‌نظر می‌رسد احتمالاً از طریق دستکاری مسیرهای PI3K/Akt (۵۹)، NF-κB، JNK (۶۰) و toll-like receptor 2 (۶۱) و همچنین افزایش اتوفاژی (۶۲)، مهار استرس اکسایشی کاردیومیوسیت‌ها (۶۴) و میتوکندری‌ها آنها (۶۵)، تأثیر بر مسیرهای نسخه‌برداری (۶۶)، کاهش ناقل‌های فسفات (۶۷)، و افزایش بیان هم اکسیژناز-۱ روی می‌دهد. کورکومین با جلوگیری از هاپیرتروفی قلبی ناشی از نورآدرنالین (۶۸)، یا آنژوتنسنین II (با مهار کردن LOX-1 توسط کورکومین) (۶۹) یا جبران آسیب‌های ناشی از ایسکمی تزریق مجدد و همچنین از طریق مهار فعالیت هیستون استیل ترانسفراز p300 (۷۰) از نارسایی قلبی جلوگیری می‌کند. همچنین شواهدی وجود دارد که کورکومین به‌واسطه تأثیر بر مسیرهای NF-κB و JNK (۷۱)، دستکاری مسیر toll-like receptor 2 (۶۱) و همچنین افزایش اتوفاژی (۶۲)، بازداری از استرس اکسایشی کاردیومیوسیت‌ها (۶۴) و میتوکندری‌های آنها (۶۵)، تأثیر بر مسیرهای نسخه‌برداری (۶۶)، فسفوریلاسیون JNK (۷۲)، تغییر روند آپوپتوز از طریق مسیر پیام‌رسانی PI3K/Akt، کاهش ناقل‌های فسفات (۶۷)، و افزایش بیان هم اکسیژناز-۱ (۷۳) از مرگ کاردیومیوسیت‌ها نیز جلوگیری می‌کند. همچنین چندین تحقیق نشان داده‌اند که کورکومین سبب تنظیم چندین مولکول دخیل در مسیر پیام‌رسانی سلولی شامل Akt، NF-κB، MAPK، P53، Nrf2، Notch-1، JAK/STAT و β-catenin می‌شود، بنابراین در فعال‌سازی مسیرهای مرگ سلولی آپوپتوزی در بیماری‌های

بر بروز نارسایی قلبی یا بهبود عملکرد قلبی دلالت کنند. اما چون عملکرد قلبی موش‌ها اندازه‌گیری نشد، امکان نتیجه‌گیری دقیق وجود ندارد. اما عدم قابلیت تمرین در جلوگیری از افزایش کاسپاز ۳ ناشی از مواجهه با آرسنیک ممکن است که حاصل بالا بودن شدت تمرین برای موش‌های تحت مواجهه با آرسنیک باشد. شدت بالای ورزش مانند شدت تمرینات HIIT یا ورزش وامانده‌ساز حاد احتمالاً می‌تواند در اثر تمرین‌زدگی، به آپوپتوز و یا نکروز کاردیومیوسیت‌ها منجر شده و حتی به ساختار کل میوکارد صدمه بزنند. از سویی، رخدادهای گسترش آپوپتوز با تولید رادیکال‌های آزاد، تجمع نوتروفیل‌ها، عدم تعادل در هوموستاز کلسیم و نارسایی سلول‌های اندوتلیال نیز در ارتباط است که همه اینها می‌توانند در هر دو شرایط ورزش‌های شدید رخ دهند. بنابراین با اینکه، امروزه اهمیت کلی تمرینات HIIT بر بهبود عملکرد و ساختار قلب در هر دو شرایط سلامت و بیماری تقریباً روشن و تأیید شده است، ولی هنوز در مورد کارایی این نوع تمرینات در جمعیت‌های مختلف و به‌ویژه از لحاظ تأثیر این نوع تمرینات بر مسیرهای مختلف درگیر در پیام‌رسانی حیات و مرگ سلولی در شرایط مواجهه افراد با آرسنیک که قطعاً با بروز استرس اکسایشی همراه خواهد بود، نیاز به انجام تحقیقات بیشتر باقی است (۴۹). البته باید اشاره شود که اخیراً در مورد تأثیر فعالیت بدنی به‌تنهایی یا در ترکیب با سایر مداخلات بر آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها تحقیقات زیادی انجام گرفته است (۹، ۵۷-۵۰) که اغلب حاکی از آن‌اند که انواع مختلف تمرین بدنی به کاهش آپوپتوز در کاردیومیوسیت‌ها منجر می‌شوند. با این حال امروزه تمرینات تناوبی شدید (HIIT) به‌دلیل فواصل استراحتی مناسب، توجه زیادی به خود جلب کرده‌اند. ولی شواهد تجربی چگونگی تأثیرات این تمرینات بر تغییر شرایط

تأثیرات تجمعی یا مخالف بر ساختار قلبی است. پس باید به این یافته آنها در مورد تأثیر آرسنیک بر هیپرتروفی LV با احتیاط نگریسته شود (۷۷).

اما گزارش‌هایی هم وجود دارد که آرسنیک به فیبروز بافت قلبی و افزایش توده قلبی، التهاب بافت قلب همراه با نفوذ سلول‌های تک‌هسته‌ای به اطراف عروق خونی میوکارد و قطعه‌قطعه شدن و تحلیل تارهای عضلانی دارای هسته‌های پیکنوتیک و ادم بخش‌های هیستولوژیک قلب می‌انجامد. ولی ما التهاب و نه مورفولوژی ساختاری قلب و حتی فشار خون را بررسی نکردیم. بنابراین ممکن است که برابند التهاب، هیپرتروفی و فیبروز بافت قلبی از یک سو و تحلیل بافت قلب (احتمالاً در اثر آپوپتوز و حتی نکروز) از سوی دیگر به عدم تغییر وزن قلب منجر شده باشد. از سویی، ما هیچ شاخص عملکرد جسمانی از اثرگذاری تمرینات را اندازه‌گیری نکردیم و معلوم نشد که آیا واقعاً تمرینات بدنی انجام‌گرفته به اندازه کافی برای بروز سازگاری‌های مثبت جبرانی در توده قلبی کارایی داشته‌اند یا اینکه، تضعیف آمادگی جسمانی احتمالی ناشی از مواجهه با آرسنیک، سبب شده است که تمرین بدنی نتواند به اندازه کافی به هیپرتروفی قلبی منجر شود. بدین ترتیب برای شفاف‌سازی بیشتر در این زمینه نیز همچنان باید منتظر انجام تحقیقات بیشتر در آینده بود.

اما شاید مهم‌ترین یافته این تحقیق آن است که فرضیه احتمال آسیب‌زا بودن تمرین بدنی برای افراد ساکن در مناطق تحت مواجهه با آرسنیک رد شد. در نگاه اول به نظر می‌رسد که انجام تمرینات بدنی تناوبی شدید (HIIT) در شرایط انباشت مزمن آثار سمی آرسنیک در بدن، خود تمرین بدنی را به عامل استرس‌آفرین اضافی تبدیل کند. این مسئله سبب بروز نگرانی از لحاظ تجویز ورزش برای جمعیت بیماران سالمند نیازمند تمرینات درمانی و حتی

مزمین مانند بیماری‌های قلبی نقش دارد و احتمالاً باید تا اندازه‌ای سبب جلوگیری از پیشرفت بیماری شود (۱۶). در تحقیقی کورکومین سبب کاهش مقدار MDA و قطعه‌قطعه شدن DNA در بافت قلب، افزایش غلظت SOD، کاتالاز و گلووتاتیون، کاهش بیان پروتئین γ H2AX و کاهش درصد سلول‌های تونل پوزیتیو^۱ (نمایانگر سلول‌های مرده) و کاسپاز ۳ پوزیتو (کاهش مقدار مرگ سلولی) و افزایش درصد سلول‌های BCL-2 پوزیتو (افزایش احتمال بقای سلولی) شد (۷۴). با این حال، تاکنون فقط در یک تحقیق موردی گزارش شده است که دریافت کورکومین سبب بلوک کامل دهلیزی بطنی در یک پیرمرد شده است (۷۵) که باید با بررسی بیشتر جزئیات در آینده در مورد تجویز آن برای بیماران سالمند اطلاعات بیشتری فراهم شود.

در بخشی دیگر از یافته‌ها، در بین هیچ‌یک از گروه‌ها تفاوت معناداری در وزن قلب مشاهده نشد که در کل می‌تواند حاکی از آن باشد که احتمالاً قلب موش‌ها در پاسخ به تمرین به اندازه کافی، سازگاری ساختاری حاصل نکرده است. اما شواهدی وجود دارد که مواجهه با آرسنیک موجب افزایش ضخامت دیواره بطن چپ (LV) افراد جوان می‌شود و در افرادی که قبلاً به دنبال ابتلا به پرفشارخونی یا فشارخون اولیه، سازگاری‌های دیواره قلب را کسب کرده‌اند (بزرگ‌شدگی قلبی ناشی از پرفشارخونی)، مقدار هیپرتروفی قلبی ناشی از آرسنیک بیشتر است که در تحقیق ما این مسئله تأیید نشد (۷۶). ولی در یک مقاله انتقادی بر نتایج تحقیق پیچر و همکاران (۲۰۱۹) اشاره شده است که مقدار آرسنیک از روی دفع ادراری برآورد شده بود که نمایانگر مواجهه ۲۴ ساعته است و نمی‌تواند به مواجهه مزمن تعمیم یابد. در آن تحقیق آزمودنی‌های آنها تحت مواجهه با چندین نوع عنصر فلزی بودند که دارای

پیام‌رسانی مرگ آپوپتوزی غیرکاسپازی ناشی از آن، تفکیک مرگ سلولی ناشی از آپوپتوز و اتوفازی و استرس شبکه ER و همچنین تمایز آن از سایر انواع مرگ سلولی مانند نکروز، از سایر محدودیت‌های آن بودند. همچنین شاید نیاز بود که به دلیل قرار داشتن بدن موش‌ها تحت استرس ناشی از آرسنیک، شدت پایین‌تری از تمرینات در نظر گرفته می‌شد. در کل نتیجه‌گیری می‌شود که آرسنیک موجود در آب آشامیدنی سبب افزایش استعداد سلول‌های قلب به آپوپتوز می‌شود که احتمال بروز نارسایی‌های قلبی را گسترش می‌دهد. تغییر مقدار بیان *mir-30* و کاسپاز ۳، به مسیرهای مولکولی احتمالی درگیر در سمیت کاردیویوسیستی آرسنیک اشاره می‌کنند که کاهش بیان *mir-30* بزرگ‌ترین عامل تأثیرگذار بر افزایش مقدار کاسپاز ۳ قلبی در همه گروه‌ها شناسایی شد. اما با اینکه HIIT قادر به جبران آثار سوء مواجهه با آرسنیک در قلب نبود و فقط مصرف مکمل کورکومین اثرگذاری مناسبی داشت، آپوپتوز قلبی را تشدید نکرد. بنابراین احتمالاً انجام تمرین در شرایط مواجهه با آرسنیک برای ساختار و عملکرد قلب مشکلی ندارد. اما به دلیل کمبود شواهد و محدودیت‌های بسیار، هنوز باید تحقیقات خیلی بیشتری فراهم شوند.

مشارکت سایر افراد در ورزش منظم در مناطق دارای غلظت بالای آرسنیک در آب آشامیدنی می‌شد. اگرچه این تحقیق محدودیت‌های زیادی دارد و شواهدی مشابهی برای آن وجود ندارد و فقط بر قلب تمرکز کرده است (نه کل بدن) و آزمودنی‌ها بیمار نبودند، به هر حال، شاید حاکی از آن است که مشارکت در ورزش منظم حتی تمرینات HIIT برای افراد ساکن در مناطق دارای غلظت آرسنیک نسبتاً بالا، حداقل تأثیرات سوء حاصل از آرسنیک بر قلب را تشدید نمی‌کند.

مهم‌ترین محدودیت ما این بود که هیچ متغیری در مورد پیامدهای عینی ناشی از تأثیرات سمی احتمالی مواجهه با آرسنیک و اثرگذاری احتمالی تمرین و مصرف مکمل کورکومین بر ساختار و عملکرد قلب بررسی نشد. موش‌ها آرسنیک را فقط از آب آشامیدنی و همزمان با آغاز مصرف کورکومین و تمرین دریافت کردند که تعمیم نتایج به شرایط واقعی مواجهه افراد با آرسنیک از سایر منشأها (از جمله غذا و ...) یا افراد در معرض مواجهه مزمن که تمرین بدنی یا مصرف مکمل‌ها را فقط در دوره‌های معینی انجام می‌دهند، کمتر می‌کند.

عدم کسب اطمینان از بروز واقعی مرگ سلولی، عدم اندازه‌گیری وضعیت آمادگی بدنی، مقدار بیان *mir-29* و

منابع و مآخذ

1. Alamolhodaei NS, Shirani K, Karimi G. Arsenic cardiotoxicity: an overview. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2015;40(3):1005-14.
2. Raghu KG, Cherian OL. Characterization of cytotoxicity induced by arsenic trioxide (a potent anti-APL drug) in rat cardiac myocytes. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2009;23(1):61-8.
3. Jing Y, Dai J, Chalmers-Redman RM, Tatton WG, Waxman S. Arsenic trioxide selectively induces acute promyelocytic leukemia cell apoptosis via a hydrogen peroxide-dependent pathway. *Blood*. 1999;94(6):2102-11.
4. Davison K, Cote S, Mader S, Miller WH. Glutathione depletion overcomes resistance to arsenic trioxide in arsenic-resistant cell lines. *Leukemia*. 2003;17(5):931-40.

5. Zhao X, Feng T, Chen H, Shan H, Zhang Y, Lu Y, et al. Arsenic trioxide-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes: implications in cardiotoxicity. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2008;102(5):419-25.
6. van Empel VP, Bertrand AT, Hofstra L, Crijns HJ, Doevendans PA, De Windt LJ. Myocyte apoptosis in heart failure. *Cardiovascular research*. 2005;67(1):21-9.
7. Chiong M, Wang Z, Pedrozo Z, Cao D, Troncoso R, Ibacache M, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell death & disease*. 2011;2(12):e244.
8. Mani K. Programmed cell death in cardiac myocytes: strategies to maximize post-ischemic salvage. *Heart failure reviews*. 2008;13(2):193-209.
9. Pahlavani HA, Veisi A. The effect of aerobic and anaerobic training with melatonin consumption on the expression of apoptotic genes BAX and BCL2 myocardial in rats after ischemic reperfusion. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2018;1(1):454-66.
10. Zhao Y-c. [Effects of exercise training on myocardial mitochondrial miR-499-CaN-Drp-1 apoptotic pathway in mice]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2015;31(3):259-63.
11. Rimbaud S, Garnier A, Ventura-Clapier R. Mitochondrial biogenesis in cardiac pathophysiology. *Pharmacological Reports*. 2009;61(1):131-8.
12. Abel ED, Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. *Cardiovascular Research*. 2011;90(2):234-42.
13. Jiang H-K, Wang Y-H, Sun L, He X, Zhao M, Feng Z-H, et al. Aerobic interval training attenuates mitochondrial dysfunction in rats post-myocardial infarction: roles of mitochondrial network dynamics. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(4):5304-22.
14. Pace C, Dagda R, Angermann J. Antioxidants protect against arsenic induced mitochondrial cardio-toxicity. *Toxics*. 2017;5(4):38.
15. Yadav RS, Sankhwar ML, Shukla RK, Chandra R, Pant AB, Islam F, et al. Attenuation of arsenic neurotoxicity by curcumin in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2009;240(3):367-76.
16. Shehzad A, Lee YS. Molecular mechanisms of curcumin action: Signal transduction. *BioFactors*. 2013;39(1):27-36.
17. Williams AH, Liu N, Van Rooij E, Olson EN. MicroRNA control of muscle development and disease. *Current opinion in cell biology*. 2009;21(3):461-9.
18. Li P. MicroRNAs in Cardiac Apoptosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2010;3(3):219-24.
19. Wang K, Liu F, Zhou LY, Ding SL, Long B, Liu CY, et al. miR-874 regulates myocardial necrosis by targeting caspase-8. *Cell Death & Disease*. 2013;4:e709.
20. Li J, Donath S, Li Y, Qin D, Prabhakar BS, Li P. miR-30 regulates mitochondrial fission through targeting p53 and the dynamin-related protein-1 pathway. *PLoS genetics*. 2010;6(1):e1000795-e.

21. Cassidy-Stone A, Chipuk JE, Ingerman E, Song C, Yoo C, Kuwana T, et al. Chemical Inhibition of the Mitochondrial Division Dynamin Reveals Its Role in Bax/Bak-Dependent Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization. *Developmental Cell*. 2008;14(2):193-204.
22. Rane S, He M, Sayed D, Vashistha H, Malhotra A, Sadoshima J, et al. Downregulation of miR-199a derepresses hypoxia-inducible factor-1 α and Sirtuin 1 and recapitulates hypoxia preconditioning in cardiac myocytes. *Circulation research*. 2009;104(7):879-86.
23. Ren X, Gaile DP, Gong Z, Qiu W, Ge Y, Zhang C, et al. Arsenic responsive microRNAs in vivo and their potential involvement in arsenic-induced oxidative stress. *Toxicology and applied pharmacology*. 2015;283(3):198-209.
24. Nam Y-J, Mani K, Wu L, Peng C-F, Calvert JW, Foo RS-Y, et al. The apoptosis inhibitor ARC undergoes Ubiquitin-Proteasomal-mediated degradation in response to death stimuli identification of a degradation-resistant mutant. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(8):5522-8.
25. Yurkova N, Shaw J, Blackie K, Weidman D, Jayas R, Flynn B, et al. The Cell Cycle Factor E2F-1 Activates Bnip3 and the Intrinsic Death Pathway in Ventricular Myocytes. *Circulation Research*. 2008;102(4):472-9.
26. Long X, Boluyt MO, Hipolito ML, Lundberg MS, Zheng J-S, O'Neill L, et al. p53 and the hypoxia-induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiac myocytes. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(11):2635-43.
27. Hemmati AA, Olapour S, Varzi HN, Khodayar MJ, Dianat M, Mohammadian B, et al. Ellagic acid protects against arsenic trioxide-induced cardiotoxicity in rat. *Human & Experimental Toxicology*. 2017;37(4):412-9.
28. 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 Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2010;11(1):239-47.
29. 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.
30. 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.
31. Liou C-M, Tsai S-C, Kuo C-H, Ting H, Lee S-D. Cardiac Fas-Dependent and Mitochondria-Dependent Apoptosis after Chronic Cocaine Abuse. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(4):5988-6001.
32. Ruíz-Vera T, Ochoa-Martínez AC, Zarazúa S, Carrizales-Yáñez L, Pérez-Maldonado IN. Circulating miRNA-126, -145 and -155 levels in Mexican women exposed to inorganic arsenic via drinking water. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2019;67:79-86.

33. 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. 2014;35(04):344-50.
34. Yan B, Wang H, Tan Y, Fu WJCTiMC. microRNAs in Cardiovascular Disease: Small Molecules but Big Roles. 2019;19(21):1918-47.
35. Grimaldi V, De Pascale MR, Zullo A, Soricelli A, Infante T, Mancini FP, et al. Evidence of epigenetic tags in cardiac fibrosis. *Journal of Cardiology*. 2017;69(2):401-8.
36. Zhang X, Dong S, Jia Q, Zhang A, Li Y, Zhu Y, et al. The microRNA in ventricular remodeling: the miR-30 family. *Bioscience Reports*. 2019;39(8).
37. Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, Leenders JJ, Lentink V, van der Made I, et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling. 2009;104(2):170-8.
38. Gambacciani C, Chiavacci E, Evangelista M, Vesentini N, Kusmic C, Pitto LJCR. P274miR-29 and miR-30 are involved in cardiac epigenetic reprogramming after myocardial infarction and ischemia. 2012;93(suppl_1).
39. Wijnen WJ, van der Made I, van den Oever S, Hiller M, de Boer BA, Picavet DI, et al. Cardiomyocyte-Specific miRNA-30c Over-Expression Causes Dilated Cardiomyopathy. *PLOS ONE*. 2014;9(5):e96290.
40. Beck R, Bommarito P, Douillet C, Kanke M, Del Razo LM, García-Vargas G, et al. Circulating miRNAs Associated with Arsenic Exposure. *Environmental Science & Technology*. 2018;52(24):14487-95.
41. Sassi Y, Avramopoulos P, Ramanujam D, Grüter L, Werfel S, Giosele S, et al. Cardiac myocyte miR-29 promotes pathological remodeling of the heart by activating Wnt signaling. 2017;8(1):1-11.
42. Kang C, Chung E, Diffie G, Ji LL. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: role of PGC-1 α . *Experimental gerontology*. 2013;48(11):1343-50.
43. Li Y, Sun X, Wang L, Zhou Z, Kang YJ. Myocardial toxicity of arsenic trioxide in a mouse model. *Cardiovascular toxicology*. 2002;2(1):63-73.
44. Miao X, Tang Z, Wang Y, Su G, Sun W, Wei W, et al. Metallothionein prevention of arsenic trioxide-induced cardiac cell death is associated with its inhibition of mitogen-activated protein kinases activation in vitro and in vivo. *Toxicology Letters*. 2013;220(3):277-85.
45. Miao X, Tang Z, Wang Y, Su G, Sun W, Wei W, et al. Metallothionein prevention of arsenic trioxide-induced cardiac cell death is associated with its inhibition of mitogen-activated protein kinases activation in vitro and in vivo. *Toxicology letters*. 2013;220(3):277-85.
46. Zhang J, Sun G, Luo Y, Wang M, Wang W, Du Y, et al. Salvianolic Acid A Protects H9c2 Cells from Arsenic Trioxide-Induced Injury via Inhibition of the MAPK Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;41(5):1957-69.

47. Davison K, Mann KK, Waxman S, Miller WH. JNK activation is a mediator of arsenic trioxide-induced apoptosis in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood*. 2004;103(9):3496-502.
48. Zhang J-Y, Sun G-B, Wang M, Liao P, Du Y-Y, Yang K, et al. Arsenic trioxide triggered calcium homeostasis imbalance and induced endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in adult rat ventricular myocytes. *Toxicology research*. 2016;5(2):682-8.
49. Afousi AG, Gaeini A, Rakhshan K, Naderi N, Azar AD, Aboutaleb N. Targeting necroptotic cell death pathway by high-intensity interval training (HIIT) decreases development of post-ischemic adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Journal of cell communication and signaling*. 2018:1-13.
50. Ghajari H, Hosseini SA, Farsi S. The Effect of Endurance Training Along with Cadmium Consumption on Bcl-2 and Bax Gene Expressions in Heart Tissue of Rats. *Annals of Military and Health Sciences Research*. 2019;17(1).
51. Jafari A, Pourrazi H, Nikookheslat S, Baradaran B. Effect of exercise training on Bcl-2 and bax gene expression in the rat heart. *Gene, Cell and Tissue*. 2015;2(4):e60174.
52. Alihemmati A, Ebadi F, Moghadaszadeh M, Asadi M, Zare P, Badalzadeh R. Effects of high-intensity interval training on the expression of microRNA-499 and pro-and anti-apoptotic genes in doxorubicin-cardiotoxicity in rats. *Journal of Electrocardiology*. 2019.
53. Yi-Yuan L, Chen J-S, Wu X-B, Shyu W-C, Chanchaiyakul R, Xian-Li Z, et al. Combined effects of 17 β -estradiol and exercise training on cardiac apoptosis in ovariectomized rats. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208633.
54. Jazi AA, Abdi H, Shamsaei N, Khaksari M. Combination of atorvastatin–endurance training has positive effect on apoptosis and protein expression of sdf-1 α /cxcr4 axis after myocardial infarction in rat's heart tissue. *International Journal of Health Studies*. 2017;3(2).
55. Zhao Y. Effects of exercise training on myocardial mitochondrial miR-499-CaN-Drp-1 apoptotic pathway in mice. *Zhongguo ying yong sheng li xue za zhi= Zhongguo yingyong shenglixue zazhi= Chinese journal of applied physiology*. 2015;31(3):259.
56. Zhao Y, Fu J, Gao B. Effects of different intensity exercise training on apoptosis-related microRNAs and the targeted proteins in cardiomyocytes. *Zhongguo ying yong sheng li xue za zhi= Zhongguo yingyong shenglixue zazhi= Chinese journal of applied physiology*. 2018;34(1):93-6.
57. Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. *Molecular medicine reports*. 2015;12(2):2374.
58. Yadav A, Lomash V, Samim M, Flora SJS. Curcumin encapsulated in chitosan nanoparticles: A novel strategy for the treatment of arsenic toxicity. *Chemico-Biological Interactions*. 2012;199(1):49-61.
59. Yu S, Wang X, He X, Wang Y, Gao S, Ren L, et al. Curcumin exerts anti-inflammatory and antioxidative properties in 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺)-stimulated

- mesencephalic astrocytes by interference with TLR4 and downstream signaling pathway. *Cell Stress and Chaperones*. 2016;21(4):697-705.
60. Yeh C-H, Chen T-P, Wu Y-C, Lin Y-M, Jing Lin P. Inhibition of NFκB Activation with Curcumin Attenuates Plasma Inflammatory Cytokines Surge and Cardiomyocytic Apoptosis Following Cardiac Ischemia/Reperfusion¹. *Journal of Surgical Research*. 2005;125(1):109-16.
61. Kim YS, Kwon JS, Cho YK, Jeong MH, Cho JG, Park JC, et al. Curcumin reduces the cardiac ischemia–reperfusion injury: involvement of the toll-like receptor 2 in cardiomyocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012;23(11):1514-23.
62. Katamura M, Iwai-Kanai E, Nakaoka M, Okawa Y, Ariyoshi M. Curcumin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inducing autophagy via the regulation of JNK phosphorylation. *J Clin Exp Cardiol*. 2014;5(1):337-48.
63. Yang K, Xu C, Li X, Jiang H. Combination of D942 with curcumin protects cardiomyocytes from ischemic damage through promoting autophagy. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2013;18(6):570-81.
64. Hosseinzadeh L, Behravan J, Mosaffa F, Bahrami G, Bahrami A, Karimi G. Curcumin potentiates doxorubicin-induced apoptosis in H9c2 cardiac muscle cells through generation of reactive oxygen species. *Food and Chemical Toxicology*. 2011;49(5):1102-9.
65. Yang Y, Duan W, Lin Y, Yi W, Liang Z, Yan J, et al. SIRT1 activation by curcumin pretreatment attenuates mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia reperfusion injury. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;65:667-79.
66. Morimoto T, Sunagawa Y, Fujita M, Hasegaswa K. Novel heart failure therapy targeting transcriptional pathway in cardiomyocytes by a natural compound, curcumin. *Circulation journal*. 2010;74(6):1059=67.
67. Junkun L, Erfu C, Tony H, Xin L, Sudeep K, Mingliang Z, et al. Curcumin downregulates phosphate carrier and protects against doxorubicin induced cardiomyocyte apoptosis. *BioMed research international*. 2016;2016(1):1-6.
68. Kohli S, Chhabra A, Jaiswal A, Rustagi Y, Sharma M, Rani V. Curcumin suppresses gelatinase B mediated norepinephrine induced stress in H9c2 cardiomyocytes. *PloS one*. 2013;8(10):e76519-e26.
69. Kang BY, Khan JA, Ryu S, Shekhar R, Seung KB, Mehta JL. Curcumin reduces angiotensin II-mediated cardiomyocyte growth via LOX-1 inhibition. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2010;55(2):176-83.
70. Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Takaya T, Wada H, Nagasawa A, et al. The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(3):868-78.
71. Fiorillo C, Becatti M, Pensalfini A, Cecchi C, Lanzilao L, Donzelli G, et al. Curcumin protects cardiac cells against ischemia-reperfusion injury: effects on oxidative stress, NF-κB, and JNK pathways. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008;45(6):839-46.

72. Pan Y, Wang Y, Zhao Y, Peng K, Li W, Wang Y, et al. Inhibition of JNK phosphorylation by a novel curcumin analog prevents high glucose-induced inflammation and apoptosis in cardiomyocytes and the development of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2014;63(10):3497-511.
73. Yang X, Jiang H, Shi Y. Upregulation of heme oxygenase-1 expression by curcumin conferring protection from hydrogen peroxide-induced apoptosis in H9c2 cardiomyoblasts. *Cell & bioscience*. 2017;7(20):46-56.
74. Rauf A, Imran M, Orhan IE, Bawazeer S. Health perspectives of a bioactive compound curcumin: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2018;74:33-45.
75. Lee S-W, Nah S-S, Byon J-S, Ko HJ, Park S-H, Lee S-J, et al. Transient complete atrioventricular block associated with curcumin intake. *International Journal of Cardiology*. 2011;150(2):e50-e2.
76. Pichler G, Grau-Perez M, Tellez-Plaza M, Umans J, Best L, Cole S, et al. Association of Arsenic Exposure With Cardiac Geometry and Left Ventricular Function in Young Adults. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2019;12(5):e009018.
77. Chowdhury R, van Daalen K. *Arsenic: A Metal That Might Break Your Heart*. Lippincott Williams & Wilkins TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA ...; 2019.

Effects of HIIT and curcumin supplementation on cardiac tissue caspase 3 level and expression of miR-30, miR-199a and miR-874 in rats exposed to drinking water arsenic

Abolfazl Majidi¹ - Roghayeh Pouzesh Jadidi^{*2}, Jabbar Bashiri³, Mir Ali Reza Nourazar⁴, Karim Azali Alamdari⁵

1.PHD student of Exercise Physiology, Department of Physical Education, Tabriz
2.Assistant Prof., Department of Exercise Physiology, Tabriz branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran
3.Associate Prof., Department of Exercise Physiology, Tabriz branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran
4.Assistant Prof., Department of Vet, Tabriz branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran
5.Associate Professor of Exercise Physiology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
(Received:2020/05/29;Accepted:2020/12/12)

Abstract

The aim of this study was to determine the effects of HIIT and curcumin supplementation on cardiac tissue caspase 3 level and expression of miR-30, miR-199a and miR-874 and also cardiac mass in rats exposed to arsenic via drinking water. 48 rats were randomized in six groups including training, curcumin, training+curcumin, arsenic, ethanol control and normal control. Arsenic 5 mg/bw.day and curcumin 15 mg/bw.day, were consumed orally for the entire study period. HIIT were conducted for six weeks (5 d/w, 60 min/session (with 4 min running at 85-90% of Vo₂max and 2 min recovery at 50-60% of Vo₂max intervals). Arsenic exposure increased cardiac caspase 3 level, while decreased mir-30 expression which were attenuated only by curcumin supplementation. However, HIIT did not exacerbate effects from arsenic exposure. Arsenic exposure predisposes the heart toward apoptosis which was attenuated to some extent by curcumin supplementation. HIIT could not overcome arsenic toxicity, however; neither exuberated cardiac apoptosis. However, more researches are warranted because of the lack of evidence and also study limitations.

Key words

Arsenic, Apoptosis, Curcumin, Heart, HIIT.

* Corresponding Author: Email: poozess2016@gmail.com ; Tel: +989141084045