

علوم زیستی ورزشی - بهار ۱۴۰۰  
دوره ۱۳، شماره ۱، ص: ۱۹۴ - ۱۷۹  
تاریخ دریافت: ۰۸ / ۰۹ / ۹۹  
تاریخ پذیرش: ۰۶ / ۰۲ / ۱۴۰۰

## تأثیر تمرین تناوبی شدید و مکمل کورکومین بر تعداد سلول‌های مویرگی+CD31 و مقدار بیان VEGF و MMP9 بطن چپ موش‌های مدل سکتۀ قلبی ناشی از ایزوپروترونول

فریده اعلاباف یوسفی<sup>۱</sup> - رقیه پوزش جدیدی<sup>۲\*</sup> - جبار بشیری<sup>۳</sup> - کریم آزالی  
علمداری<sup>۴</sup> - جواد وکیلی<sup>۵</sup>

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 (نویسنده مسئول)  
۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. ۴. دانشیار، گروه  
فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران. ۵. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده  
تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

### چکیده

در این تحقیق تأثیر تمرین تناوبی شدید (HIIT) به همراه مصرف کورکومین بر تعداد سلول‌های مویرگی+CD31 و مقدار بیان عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ (MMP9) در بطن چپ رت‌های نر مدل سکتۀ قلبی حاد بررسی شد. پس از القای سکتۀ قلبی با ایزوپروترونول، تعداد ۴۰ سر رت نر به چهار گروه شامل تمرین، کورکومین، توأم (شامل تمرین و کورکومین)، کنترل تقسیم شدند. کورکومین روزانه ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاواژ خوراکی استفاده شد. تمرین HIIT به مدت ۸ هفته (۵ روز در هفته) شامل ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی (۴ دقیقه دویدن با شدت ۹۰-۸۵ درصد VO2max و ۲ دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۶۰-۵۰ درصد) انجام گرفت. یافته‌ها نشان داد تمرین HIIT در هر دو گروه (تمرین و توأم) موجب افزایش معنادار مقدار بیان پروتئین VEGF بطن چپ شد ( $P=0/001$ )، در حالی که کورکومین تأثیر معنادار نداشت ( $P>0/05$ ). فقط کورکومین (در هر دو گروه کورکومین و توأم) موجب کاهش معنادار بیان پروتئین MMP9 بطن چپ شد ( $P=0/001$ )، در حالی که هر سه مداخله موجب افزایش معنادار تعداد سلول‌های CD31+ مویرگی‌های بطن چپ شدند ( $P=0/001$ ) که از این لحاظ، اثر تمرین نسبت به کورکومین ( $P=0/001$ ) و همچنین اثر توأم به طور معناداری بیشتر از اثر کورکومین و تمرین بود ( $P=0/001$ ). نتایج نشان داد هر سه مداخله شامل کورکومین، تمرین و توأم در تکثیر مویرگی پس از سکتۀ دخالت دارند. اما به نظر می‌رسد که رشد مویرگی ناشی از کورکومین از مسیرهای مستقل از VEGF نیز رخ می‌دهد. اما هنوز نقش دقیق کاهش MMP9 ناشی از کورکومین مشخص نیست و به دلیل محدودیت‌های تحقیق، به تحقیقات بیشتری نیاز است.

### واژه‌های کلیدی

آنژیوژنز، تمرین تناوبی شدید، سکتۀ قلبی، کورکومین.

**مقدمه**

سکته قلبی عامل اصلی نارسایی قلبی در بزرگسالان است و در حال حاضر درمان کاملاً مؤثری برای حفاظت از قلب در برابر آسیب ناشی از ایسکمی-تزریق مجدد میوکاردی به دنبال سکته وجود ندارد (۱). بنابراین بی‌شک کشف و توسعه راهبردهای نوین برای جلوگیری از این آسیب‌ها بسیار ضروری است. معمولاً مطالعه مسیرهای مولکولی پیام‌رسانی فرایندهای ترمیمی مانند آنژیوژنز در بافت قلب از طریق مطالعه مدل‌های سکته قلبی حاد ناشی از تزریق صفاقی ایزوپرتنول انجام می‌گیرد که کارایی مناسبی از لحاظ انعکاس شرایط واقعی سکته‌های انسدادی در قلب را نمایش می‌دهند (۱).

در این زمینه، بیشتر تحقیقات انسانی و حیوانی حاکی از آن‌اند که تمرین در پی سکته سبب بهبود بافت دچار سکته و افزایش عملکرد قلبی می‌شود. پس از سکته، بروز آنژیوژنز (فرایند تشکیل عروق جدید) به واسطه عواملی مانند VEGF (۲، ۳) برای احیای میوکارد، حتی در بخش‌های سالم قلب هم (۴) ضروری است. افزایش بیان پروتئین و همچنین mRNA<sup>۳</sup> مربوط به VEGF و گیرنده‌های آن از طریق تمرین ورزشی در موش‌های دچار سکته هم تأیید شده است که سبب بهبود آنژیوژنز می‌شود (۵). تمرین حتی سبب افزایش چشمگیر چگالی مویرگی در حاشیه جانبی بخش‌های دورتر از ناحیه دچار سکته قلب هم می‌شود (۶)، در صورتی که شاید در نواحی نزدیک به بخش سکته‌کرده، تأثیری مشاهده نشود (۷). ولی مطالعات گذشته نشان داده‌اند که در برخی شرایط ممکن است آنژیوژنز به‌طور ناکافی روی دهد و سبب گذار از هیپرتروفی جبرانی قلبی به سوی شل شدن دیواره بطنی و نارسایی منجر شود (۸).

شایان ذکر است که امروزه تمرینات تناوبی شدید (HIIT) به دلیل دارا بودن فواصل استراحت مناسب، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند و حجم کمتر و بهره‌وری زمانی بهتر این تمرینات سبب شده است که چه در درمان‌های بالینی و چه در برنامه‌های بازتوانی قلبی (۹)، نسبت به تمرینات تداومی سنتی، انتخاب بهتری برای بیماران باشند.

از سویی، شواهد بسیاری از قابلیت‌های محافظت‌کننده قلبی کورکومین (فرآورده زردرنگ گیاه زردچوبه (۱۰)) حمایت کرده‌اند (۱۱، ۱۲) و اخیراً نقش کورکومین در آسیب‌های ناشی از ایسکمی-تزریق مجدد در میوکارد نیز تأیید شده است (۱۳). اما هنوز هم معلوم نیست که چگونه مصرف آن به‌طور روزانه

- 
1. Vascular endothelial growth factor
  2. Salvage
  3. Messenger ribonucleic acid
  4. High.intensity interval training

پس از ایسکمی متعاقب تزریق مجدد می‌تواند سبب افزایش ترمیم قلب و بهبود عملکرد آن شود. در این زمینه وانگ و همکاران (۱۴) نشان دادند که کورکومین از طریق کاهش MDA بافتی و تغییر فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازها از تجزیه ماتریکس برون‌سلولی جلوگیری می‌کند که این مسئله توسط سایر محققان نیز تأیید شده است (۱۵).

در این خصوص باید گفت که ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) در شرایط تزریق مجدد پس از ایسکمی، از طریق تحریک نوتروفیل‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و عضلات صاف عروق با ROS<sup>۳</sup> تولید می‌شود (۱۶). درگیری دو عضو مهم این خانواده شامل MMP-2 و MMP-9 در آنژیوژنز قلبی ناشی از تمرین (به مدت ۱۵، ۳۰ و ۴۵ روز در موش‌ها) تأیید شده است (۱۷) که MMP-9 اغلب در کاردیومیوسیت‌ها حضور دارد و در عوض MMP-2 در سلول‌های اندوتلیال عروق بیشتر است (۱۸). با این حال، مسئله مهم این است که مرور ادبیات تحقیقی موجود نشان می‌دهد که تاکنون تأثیر همزمان مصرف مکمل کورکومین و تمرین HIIT بر آنژیوژنز کاردیومیوسیت‌های قلبی در شرایط پس از بروز سکته قلبی بررسی نشده است که موضوع این تحقیق خواهد بود. همچنین شایان ذکر است که معمولاً بررسی تکثیر مویرگی در پی سکته قلبی از طریق شمارش تعداد سلول‌های CD31 بافتی صورت می‌گیرد (۱۹). بنابراین تصور می‌شود که ارزیابی آن در بررسی پاسخ قلب موش‌های دچار سکته قلبی به تمرین و کورکومین بتواند اطلاعات عینی مستقیم در مورد ظهور رگ‌های جدید فراهم کند. بدین ترتیب، به نظر می‌رسد این تحقیق به دلیل نوآوری می‌تواند زمینه‌ساز انجام تحقیقات بیشتر آینده با هدف شناسایی بهترین دوز مصرفی، زمان، مکان و مکانیسم دقیق اثر کورکومین همراه با تمرین HIIT بر قلب دچار سکته باشد. به علاوه، در صورت مشاهده تأثیرات مفید توأم حاصل از تمرین و کورکومین بر گسترش بیشتر عروق جدید در قلب دچار سکته، زمینه بازنگری در تجویز نسخه‌های درمانی معمول در بازتوانی قلبی (افزودن کورکومین به درمان روتین) فراهم خواهد شد. بنابراین هدف تحقیق بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید (HIIT) به همراه مصرف کورکومین بر تعداد سلول‌های مویرگی+CD31 به عنوان شاخص تکثیر مویرگی و مقدار بیان VEGF و MMP9 در بطن چپ رت‌های نر مدل سکته قلبی حاد بود.

- 
1. Malondialdehyde
  2. Matrix metalloproteinases
  3. Reactive oxygen species

## روش تحقیق

نمونه تحقیق: تعداد ۴۸ سر رت نر نژاد ویستار ۱۶ هفته‌ای با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از مرکز انستیتو پاستور ایران خریداری شد. در مدت اجرای مداخله‌های تمرینی و جراحی، تعداد سه سر رت در هر قفس با دسترسی آزاد به آب و بسته‌های غذایی و طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری نگهداری شدند.

ابتدا موش‌ها به‌طور تصادفی در یک گروه مرجع ( $n=8$ ) و چهار گروه ۱۰ تایی، شامل HIIT، کورکومین، توأم (شامل HIIT + مکمل) و کنترل قرار گرفتند. تمام موش‌ها طی دو روز متوالی تحت تزریق ایزوپروترونول با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت درون‌صفاقی (۲۰) 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 آورتین ۰/۲ میلی‌لیتر در هر کیلو وزن بدن) و خون‌گیری از قلب جمع‌آوری شد تا پس از پایان مداخله با نمونه خونی اخذشده از گروه کنترل توسط کیت‌های شرکت MyBioSource چین مقایسه شود.

روش تمرین: پروتکل HIIT مورد استفاده در پژوهش، به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته روی نوار گردان اجرا شد که هر جلسه شامل ۱۰ وهله فعالیت ۴ دقیقه‌ای با شدت معادل ۹۰-۸۵ درصد  $VO_{2max}$  و با دوره‌های استراحتی فعال ۲ دقیقه‌ای ( $VO_{2max}$  و ۲ دقیقه ریکاوری فعال) بود که به‌صورت پیش‌رونده تا هفته هشتم سرعت نوار گردان افزایش یافت (۲۱). سرعت دویدن در هر هفته بر مبنای نتایج مطالعه قبلی (۲۲) در مورد رابطه سرعت دویدن در طی ۸ هفته تمرین تناوبی در موش‌های متعاقب سکتۀ تنظیم شد که به‌طور خلاصه سرعت به‌طور تدریجی طی ۶ هفته نخست تمرین در هر هفته به اندازه ۰/۲ متر بر ثانیه افزایش داده شد و در هفته‌های هفتم و هشتم بدون تغییر ماند. همچنین شیب نوار گردان در تمام طول دوره تمرینی برابر با ۲۵ درصد بود (۲۱). در هر جلسه قبل از شروع فاز اصلی تمرین، به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه، گرم کردن انجام گرفت.

روش مکمل‌دهی: کورکومین روزانه ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۲۳) به‌صورت حل‌شده در ۴ میلی‌لیتر آب مقطر) طی دو وهله (در هر وهله نصف دوز) به‌صورت گاوآژ خوراکی مصرف شد. روش سنجش متغیرها: حیوانات پس از بیهوشی با آورتین (۰/۲ میلی‌لیتر در هر کیلو وزن بدن) کشتار شدند و قلب پس از تزریق سالین سرد، از خون پاکسازی شده، استخراج و وزن شد. در ادامه بطن چپ جداسازی و با فرمالین ده درصد تثبیت شده و برای آنالیز بافت‌شناسی و ایمونوهیستولوژیک استفاده شد.

بیان MMP9 و CD-31 از طریق روش ایمنواستینینگ (رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی) ارزیابی شد (۱۸). بدین‌منظور نمونه‌های بطن چپ در فرمالین تثبیت شده و با استفاده از فرمالین، برای بریدن به قطعات ۵ میکرومتر آماده شدند. بعد از انکوبه کردن قطعات با آب اکسیژنه سه درصد به مدت ده دقیقه، یک پروتئین بلاک فاقد سرم (DAKO, Carpinteria, USA) به مدت ده دقیقه به آن اضافه شد. قبل از اضافه کردن آنتی‌بادی اصلی MMP-9 به اسلایدها، ۰/۰۱ مول بافر سیترات مونوهیدرات (pH=۶) در آب به مدت ده دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه (به‌منظور بازیابی آنتی‌ژن) اضافه شد. سپس قطعات با آنتی‌بادی مونوکلونی MMP-9 (MMP-9; Calbiochem®, San Diego, CA, USA) و CD-31 (1:200) با آنتی‌بادی مونوکلونی (DAKO, Carpinteria, CA, USA) به مدت یک ساعت در دمای اتاق انکوبه شد. از سرم موش به‌عنوان کنترل منفی استفاده شد. بعد از انکوبه شدن با آنتی‌بادی ثانویه بیوتین‌پساده شده از کروموزن AEC (DAKO, Carpinteria, CA, USA) برای ایجاد کمپلکس

HRP-streptavidin استفاده شد. مقدار تکثیر مویرگی نیز از طریق شمارش تعداد سلول‌های CD-31 مثبت در مویرگ‌های دارای قطر کمتر از ۱۰ میکرومتر (به‌غیر از لایه‌های خارجی به‌جز اندوتلیال) در ده برش مقطعی از هر قلب طی دو بار مشاهده مستقل به روش دوسوکور تعیین شد. هر مشاهده‌گر تعداد مویرگ‌های ایمنواستین شده با CD-31 را در پنج ناحیه کانونی (با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر در هر اسلاید) شمارش کرد و میانگین اندازه‌گیری‌ها به‌عنوان داده نهایی ثبت شد. برای ارزیابی تکثیر مویرگی تنها مویرگ‌های CD31+ با قطر بیش از ۱۰ میکرومتر که فاقد لایه‌های خارجی اندوتلیال بودند، شمارش شدند (۱۸).

مقدار بیان پروتئین VEGF طبق روش وو و همکاران (۵)، از طریق روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد. بدین‌منظور به‌طور خلاصه، بافت بطن چپ هموزن و در بافر RIPA لیز شد و سپس در ژل پلی آکرلامید-SDS با غلظت ۱۰ درصد قطعه‌بندی شد. پس از اندازه‌گیری غلظت پروتئینی ژل پس از انتقال به غشای PVDF، نمونه‌ها در معرض آنتی‌بادی پلی کلونال ضد VEGF (شرکت سانتاکروز آمریکا) قرار گرفتند. در نهایت غشاهای باندشده با آنتی‌بادی‌ها، در معرض سوپسترای کمی لومینانس قرار داده شدند و در معرض اشعه x قرار گرفتند. سپس تصاویر اسکن شده از طریق نرم‌افزار Image J کمی‌سازی شدند.

1. AEC chromogen
2. Horseradish peroxidase (HRP)-streptavidin
3. Chemiluminescent

بتاکتین برای استانداردسازی داده‌های نهایی و تعیین نسبت بیان هریک از پروتئین‌ها نسبت به بتا اکتین استفاده شد.

تحلیل آماری: پس از بررسی توزیع طبیعی داده‌ها با آزمون شاپیرو ویلک، برای تعیین اختلاف بین سطوح متغیرها از تحلیل واریانس عاملی  $2 \times 2$  (دارای عامل‌های وضعیت تمرین (تمرین در برابر کنترل) و وضعیت مصرف مکمل (کورکومین در برابر عدم مصرف مکمل) استفاده شد. همچنین ترتیبی داده شد تا با مشاهده تأثیر معنادار یکی از عامل‌ها یا تأثیر تعاملی آنها در تحلیل واریانس عاملی ( $2 \times 2$ )، مقایسه بین گروهی داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس تکراهه انجام گیرد که در صورت نیاز به مقایسه‌های تعقیبی برای مقایسه دوه‌دوی گروه‌ها، در صورت معنادار نبودن آزمون لون، از آزمون تعقیبی توکی و در صورت معنادار شدن آن از آزمون تعقیبی جیمز هاول استفاده شد. تمامی محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام گرفت.

### یافته‌های تحقیق

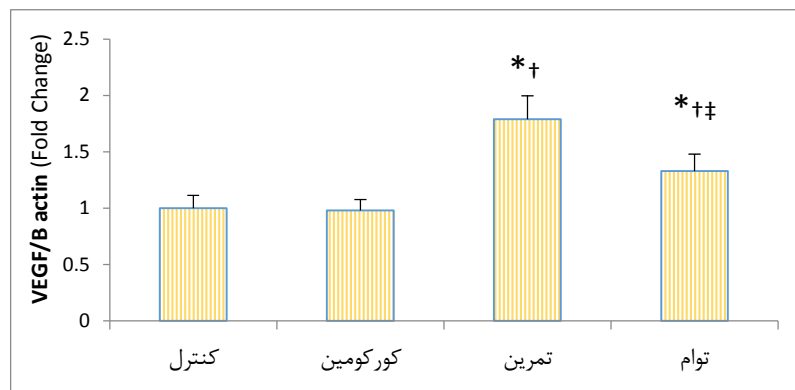
تمام رت‌ها دوره مداخله را بدون تلفات تکمیل کردند. در پایان مداخله مشاهده شد که تزریق ایزوپترنول به افزایش معنادار فعالیت هر دو آنزیم کراتین کیناز ( $P=0/011$ ) و لاکتات دهیدروژناز ( $P=0/008$ ) در گروه مرجع نسبت به گروه کنترل منجر شده بود (جدول ۱).

جدول ۱. فعالیت آنزیم‌های قلبی گروه‌ها

| گروه  | کراتین کیناز<br>خون (U/L) | لاکتات دهیدروژناز خون<br>(U/L) |
|-------|---------------------------|--------------------------------|
| مرجع  | $286/26 \pm 18/6$         | $247/12 \pm 20/02$             |
| کنترل | $236/4 \pm 15/61$         | $192/ \pm 13/83$               |

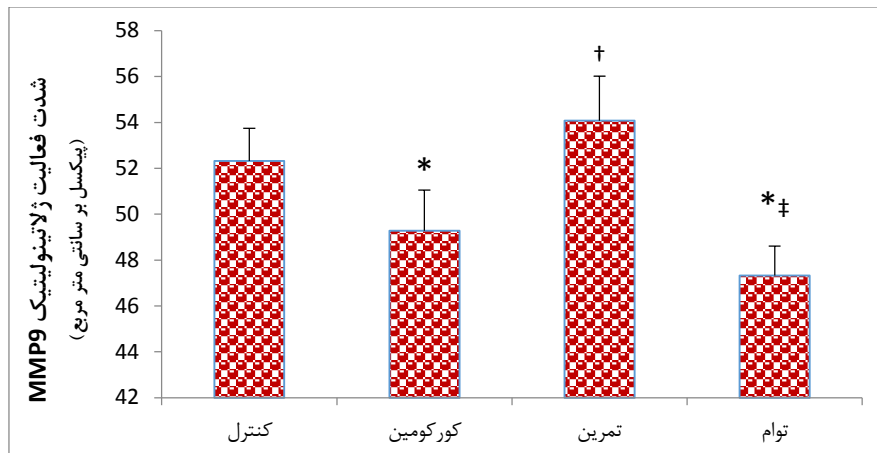
در مورد همه متغیرها، نتایج تحلیل واریانس عاملی ( $2 \times 2$ ) حاکی از وجود تأثیر معنادار عاملی و یا تعاملی بود. در مورد VEGF اثر عامل‌های وضعیت تمرین ( $P=0/23$ ،  $F=6/62$ ، مربع اتا= $0/86$ ) و وضعیت مصرف مکمل ( $P=0/47$ ،  $F=1/17$ ، مربع اتا= $0/53$ ) معنادار نبودند، اما اثر تعاملی ( $P=0/001$ ،  $F=22/14$ ،

مربع اتا=۰/۳۸) معناداری بین این دو مشاهده شد. در مورد MMP9 نیز اثر عامل‌های وضعیت تمرین (P=۰/۹۶، F=۰/۰۰۳، مربع اتا=۰/۳۰) و وضعیت مصرف مکمل (P=۰/۲۳، F=۶/۹۹، مربع اتا=۰/۸۷) معنادار نبودند، اما اثر تعاملی (P=۰/۰۰۱، F=۱۲/۹۳، مربع اتا=۰/۲۶) معناداری بین این دو مشاهده شد. همچنین در مورد CD31 اثر عامل‌های وضعیت تمرین (P=۰/۰۸۱، F=۰۶/۸۳، مربع اتا=۰/۹۸) و وضعیت مصرف مکمل (P=۰/۲۶، F=۵/۱۷، مربع اتا=۰/۸۳) معنادار نشدند، در حالی که اثر تعاملی (P=۰/۰۰۱، F=۲۴/۳۵، مربع اتا=۰/۴۰) معنادار بود. با این حال در مورد وزن بطن چپ، اثر عامل‌های وضعیت تمرین (P=۰/۰۰۱، F=۳۹/۰۸، مربع اتا=۰/۹۹) و وضعیت مصرف مکمل (P=۰/۰۰۱، F=۱۴/۸۳، مربع اتا=۰/۹۷) معنادار بودند و در عوض اثر تعاملی (P=۰/۵۷، F=۰/۳۲، مربع اتا=۰/۰۹) به سطح معناداری نرسید. بنابراین در ادامه مقایسه بین گروهی داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس تکراره و آزمون‌های تعقیبی دنبال شد که نتایج آنها در قالب شکل‌های ۱ تا ۴ ارائه شده است.



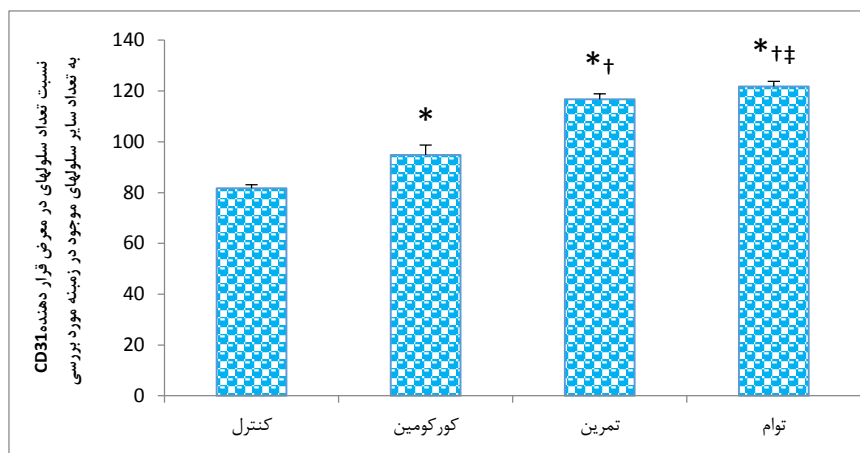
شکل ۱. بیان VEGF قلب گروه‌های مورد بررسی

\*, † و ‡: به ترتیب نمایانگر تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل، کورکومین و تمرین (P=۰/۰۰۱).



شکل ۲. مقدار MMP9 قلب گروه‌های مورد بررسی

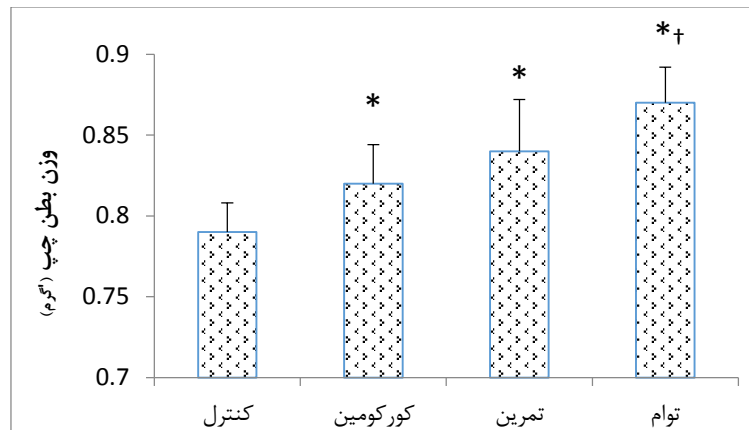
\*، † و ‡: به ترتیب نمایانگر تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل، کورکومین و تمرین ( $P=0/001$ ).



شکل ۳. مقدار CD31 قلب گروه‌های مورد بررسی

\*، † و ‡: به ترتیب نمایانگر تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل، کورکومین و تمرین ( $P=0/001$ ).





شکل ۴. وزن بطن چپ گروه‌های مورد بررسی

\* و †: به ترتیب نمایانگر تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل و کورکومین ( $P=0/001$ ).

## بحث

در ابتدای بحث باید اشاره شود که ایزوپروترونول (ISO) با وارد کردن استرس شدید به میوکارد با سهولت فوق‌العاده برای انجام، قابلیت تکرارپذیری بالا و خطر مرگ‌ومیر پایین (۲۴)، به ایجاد نکرور شبه‌سکته منجر می‌شود (۲۵) و خیلی از نارسایی‌های مورفولوژیک و متابولیکی بافت قلب حیوانات آزمایشگاهی را مشابه با شرایط سکته قلبی انسانی می‌دهد (۲۶). مرگ‌ومیر پایین از دلایل مهم محسوب می‌شود (۲۴). به هر حال، اولین بخش از یافته‌های ما نشان داد که تمرین HIIT در هر دو گروه (تمرین و توأم) موجب افزایش بیان پروتئین VEGF بطن چپ دچار سکته شد، درحالی‌که کورکومین تأثیری نداشت. شایان ذکر است که VEGF برای آنژیوژنز فیزیولوژیکی ضروری است که در شرایط ایسکمیک قلب و سکته قلبی سبب رگ‌زایی می‌شود (۲۷) و بیان آن از طریق تمرین ورزشی در یک الگوی وابسته به زمان افزایش می‌یابد که سبب رشد عروق کرونری جانبی بعد از سکته قلبی می‌شود (۲۸). اما به‌غیر از VEGF، سایتوکین‌های دیگری نیز در ترمیم بخش سکته‌کرده قلب دخالت دارند (۲۹)، بنابراین فقط اندازه‌گیری بیان آن نمی‌تواند تصویر دقیقی از آنژیوژنز قلب به‌دنبال مواجهه با ایزوپروترونول به‌دست دهد. به‌علاوه در این تحقیق از روش مستقیم بستن شریان برای ایجاد سکته قلبی استفاده نشد و مشخص نیست که تزریق ایزوپروترونول دقیقاً در کدام بخش از قلب سبب ایجاد سکته حاد شده است. اما افزایش بیان پروتئین

VEGF در اثر تمرین اگرچه با اطلاعات گذشته (۲) به خوبی همخوانی دارد و از لحاظ منطقی هم مورد انتظار بود (۳۰)، به طور عجیبی، بیشتر از اثر متناظر مشاهده شده در گروه توأم بود که نتوانستیم علت آن را توجیه کنیم.

در بخش دیگری از یافته‌ها هر سه مداخله موجب افزایش معنادار تعداد سلول‌های CD31+ مویرگ‌های بطن چپ دچار سکته شدند، درحالی‌که تمرین نسبت به کورکومین مزیت داشت، همچنین اثر توأم از هر دو آنها قوی‌تر بود. اگرچه این یافته با نتایج مربوط به VEGF تقریباً (به‌غیر از کورکومین) همخوانی دارد، در این تحقیق به دلیل محدودیت‌های هزینه‌ای و تکنیکی، امکان تفکیک نتایج در بخش‌های سکته‌کرده، سالم و بخش‌های بینابینی مقدور نشد، بنابراین مشخص نیست که افزایش تراکم مویرگی پس از سکته قلبی حاد دقیقاً در کدام بخش از قلب روی داده است. اگرچه معمولاً مقدار نکرور ناشی از ISO در بخش تحت اندوکاردی بطن چپ و دیواره بین‌بطنی به بیشترین مقدار روی می‌دهد (۲۶)، این مویرگی شدن در هر مکانی از بطن چپ، به معنای بهبود قابلیت برداشت اکسیژن و بهبود کار قلب خواهد بود. از سویی افزایش تراکم مویرگی قلب (بر مبنای نتایج تعداد مویرگ‌های CD31+) گروه کورکومین بیان‌کننده آن است که رشد مویرگی در قلب دچار سکته، فقط وابسته و به واسطه مسیر VEGF نیست و احتمالاً اثرگذاری چشمگیر کورکومین بر افزایش تراکم مویرگی از مسیرهای دیگری (مانند تنظیم پیام‌رسانی گیرنده‌های عامل رشد اندوتلیالی و سایر مسیرهای آغازشونده با NADPH اکسیداز و فعال‌سازی نیتریک اکساید سینتتاز (۳۱)) رخ داده است. به‌علاوه هیپوکسی هم به افزایش HIF-1 $\alpha$  (مهم‌ترین عامل محرک افزایش VEGF) منجر می‌شود (۳۲). بنابراین به دلیل احتمال هیپوکسی در قلب دچار سکته تحت تمرین، شاید مشاهده بیان بیشتر VEGF و تعداد بیشتر مویرگ‌های CD31+ در گروه‌های تمرین نیز منطقی باشد. ولی بین پلی‌فنول‌ها و مسیرهای مرتبط با هیپوکسی هم برهمکنش وجود دارد. برای مثال عصاره دانه انگور سبب کاهش مقدار VEGF و سایر متغیرهای التهابی و وازوموتور ناشی از هیپوکسی در رت‌ها می‌شود که به تغییر مقدار آنژیوژنز طبیعی منجر می‌شوند (۳۳). بنابراین احتمال دارد که توسط کورکومین هم تأثیرات مشابه روی دهند.

در بخش دیگر یافته‌ها فقط کورکومین موجب کاهش بیان MMP9 قلب دچار سکته شد، ولی تمرین تأثیر نداشت. اما قلب در پی سکته یک سری از تغییرات ترمیمی برای ایجاد یک بافت اسکار را تجربه می‌کند که شامل پاکسازی میوسیت‌های نکروتیک و قطعات بافتی و سنتز پروتئین‌های ماتریکس

برون سلولی (ECM) هستند. در این بین MMP9، کلیدی‌ترین عامل تحریک تغییر ساختار بطن چپ در پی سکته است که تأثیرات مستقیم مولکولی بر پاکسازی ECM و بازگردش آپروتئین‌های التهابی دارد (۳۴). بنابراین MMP9 به دنبال سکته قلبی در ECM اطراف سلول‌های اندوتلیالی، زمینه تکثیر و مهاجرت سلولی را فراهم می‌کند (۳۵). البته VEGF سبب آغاز ترشح pro-MMP-9 و القای مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیالی می‌شود و پیشنهاد شده است که VEGF در شرایط هیپوکسیک، سبب کنترل مسیرهای پیام‌رسانی فرودست MMP9 می‌شود (۳۴). اما MMP9 هم سبب تسریع واکنش VEGF با گیرنده‌های خود برای آغاز آنژیوژنز می‌شود (۳۵). بنابراین در یک نگاه ساده صرف‌نظر از اولویت هریک از اینها در شرایط سکته قلبی، شاید به نظر برسد که هر دوی MMP9 و VEGF در جهت افزایش آنژیوژنز عمل کرده‌اند. اما MMP9 خیلی از جنبه‌های التهابی و تکثیری شرایط پس از سکته قلبی را هم هدایت می‌کند و همچنین پس از سکته قلبی، پاسخ‌های التهابی، محرک قدرتمندی را برای تولید MMP9 فراهم می‌کنند. بنابراین شاید کاهش آن با تأثیرات محرز ضدالتهابی کورکومین توجیه‌پذیر باشد. به علاوه، با توجه به نقش اسکلت برون سلولی در حفظ یکپارچگی میوسیت‌های اطراف ناحیه دچار سکته، افزایش بیش از حد فعالیت MMPها در محل حذف میوسیت‌های نکروزی ممکن است به گسترش ناحیه دچار سکته منجر شود (۳۶). بنابراین این مسئله در راستای اثرات محافظتی کورکومین در بهبود و کاهش وسعت ناحیه دچار سکته، توجیه‌پذیر است (۳۷). ولی MMP9 در شرایط پس از سکته دارای هر دو نقش مثبت و منفی بر دیواره بطن چپ است و زمان‌بندی تغییرات و نوع منبع سلولی تولید MMP9 به دنبال سکته، در تعیین اثر خالص آن اهمیت دارند (۳۴). بنابراین هنوز دلیل دقیق کاهش آن در گروه‌های مصرف کورکومین در این تحقیق شفاف نیست و پیامد حاصل از این کاهش نیز در ادامه بررسی نشد که به بررسی‌های بیشتر در آینده نیاز دارد.

اگرچه انتظار آثار منفی MMP9 در مراحل اولیه سکته قلبی وجود دارد و احتمالاً در هفته‌های بعدی با انجام تمرین یا مصرف کورکومین مقدار تولید آن کاهش یابد. بیان MMP9 در هفته اول بعد از سکته اندازه‌گیری نشد، بنابراین شاید عدم کاهش آن در گروه تمرین، حاصل نبود تغییر واقعی یا نوسان در مقدار تولید/تجزیه آن باشد. به هر حال، اگرچه هنوز در مورد تأثیرات مقطعی و موضعی بیان MMP9 و برهمکنش آن با سایر MMPs در شرایط پس از سکته قلبی به تحقیقات بسیار بیشتری نیاز است (۳۴)،

1. Extracellular matrix
2. Turnover

پلی فنول‌ها (و قاعداً کورکومین به عنوان منبع غنی از انواع پلی فنول) می‌توانند بیان MMPs را دستکاری کنند و مراحل اولیه آنژیوژنز ممکن است به دلیل قابلیت دستکاری فعالیت متالوپروتئینازها و تغییر کوئینسین اسلول‌های اندوتلیال توسط برخی پلی فنول‌ها تغییر یابد. در تحقیقات قبلی هم در توافق با نتایج ما اشاره شده است که کورکومین به دنبال سکنه قلبی سبب کاهش MMP9 و آپوپتوز و جلوگیری از آسیب بافتی می‌شود (۱۳) که از طریق تأثیر کورکومین بر کاهش بیان آنژیوتنسنین II روی می‌دهد (۳۸).

در بخش دیگر یافته‌ها هر سه مداخله سبب افزایش وزن بطن چپ شدند و با اینکه اثر توأم در افزایش وزن بطن چپ، نسبت به فقط کورکومین مزیت داشت، اما با اثر حاصل از فقط تمرین تفاوت نداشت. اگرچه در این تحقیق وزن بدن و وزن قلب به دلیل مخدوش بودن و از دست رفتن اعتبار داده‌ها گزارش نشد، افزایش توده کاردیومیوسیت‌ها در پی سکنه قلبی برای جبران کاهش توده میوکاردی امری بدیهی است (۳۹). اگرچه وانگ و همکاران (۲۰۲۰) پس از ۴ هفته تمرین HIIT متعاقب القای سکنه قلبی، تفاوتی در وزن قلب مشاهده نکردند (۹)، به هر حال، معمولاً افزایش وزن قلب در پی سکنه قلبی به عنوان شاخص قوی بروز حوادث قلبی در آینده شناخته می‌شود (۴۰).

در تحقیق دیگری کورکومین پس از سکنه قلبی وزن کاردیومیوسیت‌های غیر سکنه کرده را افزایش داد که با افزایش ضخامت دیواره بین‌بطنی و بهبود حجم پایان دیاستولی، حجم ضربه‌ای و کسر تزریقی همراه بود (۱۴). اما ما دقیقاً مشخص نکردیم این افزایش وزن قلب دقیقاً به کدام یک از سلول‌ها (سالم یا دچار سکنه ادم کرده) مربوط است.

در نهایت باید گفت که چندین سازوکار مانند ایسکمی، التهاب، کاهش شارژ انرژی، اضافه بار کلسیم، تغییر محتوای الکترولیت‌ها، استرس اکسایشی، تغییرات فراساختاری، تخلیه گلیکوژن و تجمع قطرات چربی و خونریزی اندوکاردی (۳۷) در ایجاد سکنه قلبی ناشی از ISO نقش دارند که به نظر می‌رسد احتمالاً تمرین و کورکومین هم بتوانند با این سازوکارها برهمکنش کرده یا حداقل ضایعات ناشی از آن را تعدیل کنند. با این حال، در این تحقیق هیچ‌یک از متغیرهای مذکور اندازه‌گیری نشدند که از سایر محدودیت‌های آن است. به علاوه، در این تحقیق ISO به داخل صفاق تزریق شد و ممکن است که این ماده در بخش‌های

1. quiescence is the reversible state of a cell in which it does not divide but retains the ability to re-enter cell proliferation. Some adult stem cells are maintained in a quiescent state and can be rapidly activated when stimulated, for example by injury to the tissue in which they reside.

دیگری از بدن نیز تأثیر کرده و به سایر آسیب‌ها نیز منجر شده باشد. همچنین در این تحقیق فرایند مویرگ‌زایی به‌طور مستقیم ارزیابی نشد که از سایر محدودیت‌های آن محسوب می‌شود. اما شاید مهم‌ترین محدودیت این تحقیق در عدم تأیید بروز سکته قلبی در ابتدای کار بود. اگرچه معمولاً بروز سکته قلبی در اثر تزریق ISO در بسیاری از تحقیقات گذشته به‌روشنی تأیید شده است، مبنای ما برای اطمینان از بروز سکته فقط براساس مقایسه مقدار فعالیت آنزیم‌های کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز اخذ شده از گروه مرجع در ابتدای کار با گروه کنترل (دارای سن بیشتر از گروه مرجع) بود که این روش به‌روشنی بر بروز سکته قلبی و مکان دقیق نکرولی شدن بافت بطن چپ اشاره نمی‌کند.

در کل نتیجه‌گیری شد که هر سه مداخله شامل مصرف کورکومین، تمرین HIIT و مداخله توأم پس از سکته قلبی، به افزایش تکثیر مویرگی منجر می‌شوند، ولی به‌دلیل کمبود شواهد و محدودیت‌های تحقیق، همچنان به تحقیقات بیشتری نیاز است.

## منابع و مآخذ

1. Forte E, Panahi M, Ng FS, Boyle J, Branca J, Bedard O, et al. Myocardial damage induced by a single high dose of isoproterenol in C57Bl/6J mice triggers a persistent adaptive immune response against the heart. *BioRxiv*. 2020.
2. Ríos-Navarro C, Hueso L, Díaz A, Marcos-Garcés V, Bonanad C, Ruiz-Sauri A, et al. Role of antiangiogenic VEGF-A165b in angiogenesis and systolic function after reperfused myocardial infarction. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2020.
3. Wo D, Chen J, Li Q, Ma E, Yan H, Peng J, et al. IGFBP-4 enhances VEGF-induced angiogenesis in a mouse model of myocardial infarction. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020;24(16):9466-71.
4. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial infarction in rats. Infarct size, myocyte hypertrophy, and capillary growth. *Circulation Research*. 1986;58(1):26-37.
5. Wu G, Rana JS, Wykrzykowska J, Du Z, Ke Q, Kang P, et al. Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009;296(2):H389-H95.
6. Garza MA, Wason EA, Zhang JQ. Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction. *World journal of cardiology*. 2015;7(2):52.
7. Leoso D, Rengo G, Iaccarino G, Golino L, Marchese M, Fortunato F, et al. Exercise promotes angiogenesis and improves beta-adrenergic receptor signalling in the post-ischaemic failing rat heart. *Cardiovasc Res*. 2008;78(2):385-94.
8. Shiojima I. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(8):2108-18.

9. 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.
10. Ghosh SS, Salloum FN, Abbate A, Krieg R, Sica DA, Gehr TW, et al. Curcumin prevents cardiac remodeling secondary to chronic renal failure through deactivation of hypertrophic signaling in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;299(4):H975-H84.
11. Moieni A, Hosseini SA. Effect of Resistance Training Combined with Curcumin Supplementation on Expression of Regulatory Genes Related to Myocardial Remodeling in Obese Rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2020;7(2):45-52.
12. Majidi A, Poozesh Jadidi R, Azali Alamdari K, Bashiri J, Nourazar MAR. Effects of Aerobic Training and Curcumin Supplementation on Cardiomyocyte Apoptosis and MiRNAs Expression in Rats Exposed to Arsenic. *Sport Physiology*. 2020;12(48):39-60.
13. Wang NP, Wang ZF, Tootle S, Philip T, Zhao ZQ. Curcumin promotes cardiac repair and ameliorates cardiac dysfunction following myocardial infarction. *Br J Pharmacol*. 2012;167(7):1550-62.
14. Wang N-P, Wang Z-F, Tootle S, Philip T, Zhao Z-Q. Curcumin promotes cardiac repair and ameliorates cardiac dysfunction following myocardial infarction. *British Journal of Pharmacology*. 2012;167(7):1550-62.
15. Ma J, Ma SY, Ding CH. Curcumin reduces cardiac fibrosis by inhibiting myofibroblast differentiation and decreasing transforming growth factor beta1 and matrix metalloproteinase 9 / tissue inhibitor of metalloproteinase 1. *Chinese journal of integrative medicine*. 2017;23(5):362-9.
16. Vanhoutte D, Schellings M, Pinto Y, Heymans S. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: A temporal and spatial window. *Cardiovascular Research*. 2006;69(3):604-13.
17. HOU Y, BO H, LIU Z. Effects of exercises training on myocardial remodeling and MMP-2 and MMP-9 expressions in post myocardial infarction rats. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*. 2010(3):4.
18. Bellafore M, Battaglia G, Bianco A, Farina F, Palma A, Paoli A. The involvement of MMP-2 and MMP-9 in heart exercise-related angiogenesis. *Journal of translational medicine*. 2013;11(1):283.
19. Xu D-P, Zou D-Z, Qiu H-L, Wu H-L. Traditional Chinese medicine ShenZhuGuanXin granules mitigate cardiac dysfunction and promote myocardium angiogenesis in myocardial infarction rats by upregulating PECAM-1/CD31 and VEGF expression. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017.
20. 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.

21. 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.
22. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2007;14(6):753-60.
23. Biswas J, Roy S, Mukherjee S, Sinha D, Roy MJAPjocpA. Indian spice curcumin may be an effective strategy to combat the genotoxicity of arsenic in Swiss albino mice. 2010;11(1):239.
24. 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.
25. 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.
26. Nirmala C, Puvanakrishnan R. Protective role of curcumin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 1996;159(2):85-93.
27. Wu G, Luo J, Rana JS, Laham R, Sellke FW, Li J. Involvement of COX-2 in VEGF-induced angiogenesis via P38 and JNK pathways in vascular endothelial cells. *Cardiovascular research*. 2006;69(2):512-9.
28. Wu G, Rana JS, Wykrzykowska J, Du Z, Ke Q, Kang P, et al. Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009;296(2):H389.
29. Izanlu F, Rezaeian N, Pekand M. Effect of High Intensity Interval Training Versus Aerobic Training on Serum Levels of Angiopoietin-Like 4 and Lipids Profile in Elite Handball player Girls. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2020;7(1):9-18.
30. Ebadi B, Damirchi A, Alamdari KA, Darbandi-Azar A, Naderi N. Cardiomyocyte mitochondrial dynamics in health and disease and the role of exercise training: A brief review. *Research in Cardiovascular Medicine*. 2018;7(3):107-15.
31. Diniz C, Suliburska J, Ferreira IM. New insights into the antiangiogenic and proangiogenic properties of dietary polyphenols. *Molecular nutrition & food research*. 2017;61(6):1600912.
32. Park JJ, Hwang SJ, Park J-H, Lee H-J. Chlorogenic acid inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of the HIF-1 $\alpha$ /AKT pathway. *Cellular Oncology*. 2015;38(2):111-8.
33. Muresan A, Suci S, Daicovicu D, Filip A, Clichici S. Grape seed extract effects in brain after hypobaric hypoxia. *Journal of medicinal food*. 2013;16(9):831.
34. Iyer RP, Jung M, Lindsey ML. MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;311(1):H190-H8.

35. Bendeck MP. Macrophage matrix metalloproteinase-9 regulates angiogenesis in ischemic muscle. *Circulation research*. 2004;94(2):138-9.
36. Phatharajaree W, Phrommintikul A, Chattipakorn N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2007;23(9):727-33.
37. 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;2019.
38. Xiao J, Sheng X, Zhang X, Guo M, Ji X. Curcumin protects against myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via SIRT1 activation in vivo and in vitro. *Drug design, development and therapy*. 2016;10:1267.
39. 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 remodelling in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(12):8328-42.
40. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JMO, Bourgoun M, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Mass and Geometry Following Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2008;1(5):582.



## The Effects of HIIT and Curcumin Supplementation on CD31+ Capillary Cell Count and the Expression of VEGF and MMP9 of Left Ventricle in Isoproterenol Induced Myocardial Infraction Model Rats

Farideh Alabaf Yousefi<sup>1</sup>- Roghayeh Pouzesh Jadidi<sup>2\*</sup> - Jabbar Bashiri<sup>3</sup> - Karim Azali Alamdari<sup>4</sup> - Javad Vakili<sup>5</sup>

1. PhD Student of Exercise Physiology, Department of Physical Education, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran 2. Assistant Professor, Department of Physical Education, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran 3. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran 4. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran 5. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Tabriz University, Tabriz, Iran

(Received: 2020/11/28; Accepted: 2021/04/26)

### Abstract

The effects of high intensity interval training (HIIT) and curcumin supplementation on CD31+ capillary cell count and the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase 9 (MMP9) in left ventricle (LV) of male rats in the model of myocardial infarction were determined in this study. 40 male rats were divided into four groups: HIIT, curcumin, concomitant (HIIT+CUR) and control following isoproterenol induced myocardial infarction. Curcumin was administered through oral gavage as 15 mg/kg<sub>bw</sub>/day. HIIT was performed for 8 weeks, 5 sessions a week and included 60 minutes of interval running (4 min. of running with the intensity of 85-90% of VO<sub>2</sub>max and 2 min. of active recovery with the intensity of 50-60%). The results showed that HIIT in both HIIT and concomitant groups significantly increased LV VEGF protein expression (P=0.001) while no effect was noted for curcumin (P>0.05). Only curcumin significantly reduced (P=0.001) LV MMP9 protein expression (in both curcumin and concomitant groups). All three interventions significantly increased LV CD31+ capillary cell count (P=0.001). A significantly greater effect was noted for HIIT than curcumin (P=0.001) and for concomitant than both HIIT and curcumin (P=0.001). The results showed that all three interventions including curcumin, HIIT and concomitant were involved in capillary proliferation following infarction; however, curcumin induced capillary growth seems to occur through paths independent of VEGF as well. But the exact function of MMP9 down-regulation induced by curcumin is still unclear and more research is required because of the study limitations.

### Keywords

angiogenesis, curcumin, high intensity interval training, infarction.

\* Corresponding Author: Email: Poozesh2016@gmail.com ; Tel: +989141084045