

ORIGINAL RESEARCH

The Effect of Curcumin Supplementation on Expression of Regulatory Signaling Genes of Cardiac Muscle Growth Messenger in Obese Male Rats

Aida Moeini ¹ , Sirous Farsi ^{1*} , Mehrzad Moghaddasi ² 

1. Department of Exercises Physiology, Larestan Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran.

2. Department of Exercises Physiology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran.

ARTICLE INFORMATION

Article history

Received: 20 November 2018

Accepted: 27 February 2019

Published online: 10 June 2019

Keywords

Curcumin

Myocardium

Obesity

Polyphenols

* Corresponding Author:

Sirous Farsi; P.O. Box 7189817971,
No.34, Alley 28/3, Alame Amini Blv,
Golestan Town, Shiraz, Iran.

Fax: +98 71 3843 4805

Email: sirous.farsi@gmail.com

ABSTRACT

Background and Aim: Curcumin is one of the most important nutritional polyphenols that is included in daily supplements diet highly and plays a role in moderating some of the intracellular messenger pathways associated with the regulation of pathologic hypertrophy. The purpose of the present study is to survey the effect of curcumin supplementation on the expression of some genes regulators of the pathological processes of the heart muscle in rats.

Materials and Methods: In this eight-week experimental study, 12 male Sprague Dawley rats were divided into two groups: obesity control (n=6) and curcumin supplement (n=6). Curcumin supplementation was conducted for eight weeks. 24 hours after the completion of the curcumin supplement protocol, the rats were dissected and their heart muscle was removed. The expression of the genes (AMPK, mTOR, S6K, 4EBP, COL1, COL3, and Ang) was performed using Real-Time PCR technique. The expression of the genes was calculated by the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. One way ANOVA was applied to determine the significance of the variables among the study groups.

Ethical Considerations: This study with research ethics code IR.SUMS.REC.1396.S446 has been approved by research ethics committee at Shiraz University of Medical Sciences.

Findings: The results has showed that supplement group of curcumin reduced the expression of mTOR ($p < 0.001$), S6K ($p < 0.011$), 4EBP ($p > 0.005$) collagen 1 ($p > 0.002$), Collagen 3 ($p < 0.001$) and Ang ($p < 0.003$) compared to the placebo group. There was also an increase in the expression of AMPK gene ($p < 0.001$) which was statistically significant.

Conclusion: it seems that the supplementation of 10 mg curcumin moderate the pathological pathway of cardiac muscle hypertrophy by reducing or keeping up the expression of mTOR gene in obese rats and increasing the expression of AMPK gene. Moreover, this supplement can affect on reducing the pathological hypertrophy during the consumption of curcumin supplementation.

© Copyright (2019) Arak University of Medical Sciences

Use your device to scan and
read this article online:



Moeini A., Farsi S., Moghaddasi M. The Effect of Curcumin Supplementation on Expression of Regulatory Signaling Genes of Cardiac Muscle Growth Messenger in Obese Male Rats. J Arak Uni Med Sci. 2019; 22(2): 96-105.



JAMS

مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک

دوره بیست و دو، شماره دو، خرداد و تیر ۱۳۹۸

journal homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



مقاله پژوهشی

تأثیر مکمل کورکومین بر بیان ژن‌های تنظیمی پیام‌رسان رشدی عضله قلبی رت‌های نر چاق

آیدا معینی^۱ ID، سیروس فارسی^{۱*} ID، مهرزاد مقدسی^۲ ID

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد لارستان، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران.

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: کورکومین یکی از مهم‌ترین پلی‌فنول‌های تغذیه‌ای است که مصرف بالایی در رژیم‌های غذایی روزانه دارد و در تعدیل برخی مسیرهای پیام‌رسان درون سلولی مرتبط با تنظیم حجیم شدن آسیب‌شناختی عضله به ایفای نقش می‌پردازد. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر مکمل یاری کورکومین بر بیان ژن‌های تنظیم‌گر فرآیندهای آسیب‌شناختی عضله قلبی رت‌ها است. **مواد و روش‌ها:** در این پژوهش تجربی، ۱۲ سر موش نر نژاد اسپراگ دالی بعد از هشت هفته استفاده از رژیم غذایی پرچرب به دو گروه کنترل چاق ($n=6$) و مکمل یاری کورکومین ($n=6$) تقسیم شدند. مصرف مکمل کورکومین در مجموع به مدت هشت هفته اجرا شد. ۲۴ ساعت پس از اتمام پروتکل مکمل کورکومین، رت‌ها تشریح و عضله قلبی آن‌ها جدا شد. میزان بیان ژن‌های Real-Time PCR، AMPK، mTOR، S6K، 4EBP، COL1، COL3، و Ang با تکنیک انجام گرفت. میزان بیان ژن‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد. برای تعیین معنادار بودن متغیرها بین گروه‌های تحقیق از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد. **ملاحظات اخلاقی:** این پژوهش با کد اخلاق IR.SUMS.REC.1396.S446 توسط کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به تصویب رسید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد گروه مکمل یاری کورکومین نسبت به گروه دارونما منجر به کاهش بیان ژن‌های mTOR ($p<0/001$)، S6K ($p<0/011$)، 4EBP ($p<0/005$)، کلاژن ۱ ($p<0/002$)، کلاژن ۳ ($p<0/001$) و Ang ($p<0/003$) شد. هم‌چنین یک افزایش در بیان ژن AMPK ($p<0/001$) دیده شد که از لحاظ آماری معنادار بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که مصرف مکمل کورکومین با دوز ۱۰ میلی‌گرم تا حدودی می‌تواند حجیم‌شدن آسیب‌شناختی عضله قلبی را از طریق کاهش یا عدم افزایش بیان ژن mTOR در رت‌های چاق و از طرفی افزایش بیان ژن AMPK تعدیل کند و بر کاهش هایپرتروفی آسیب‌شناختی در دوره مصرف مکمل کورکومین تأثیرگذار باشد.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۸/۲۹

تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۲/۰۸

تاریخ انتشار: ۹۸/۰۳/۲۰

واژگان کلیدی

پلی‌فنول‌ها

چاقی

کورکومین

میوکارد

* نویسنده مسئول:

سیروس فارسی

آدرس پستی: ایران، شیراز، شهرک گلستان، بلوار علامه امینی، کوچه ۲۸/۳، پلاک ۳۴، کد پستی: ۷۱۸۹۸۱۷۹۷۱.

نمابر: +98 71 3843 4805

Email:

sirous.farsi@gmail.com

۱. مقدمه

می‌باشد (۱۳). کورکومین اثرات ضد التهابی، حفاظت سلولی، آپوپتوزیسی و آنتی‌اکسیدانسی دارد و موجب فعال کردن AMPK می‌شود. نتایج مطالعات بر روی مدل حیوانی حاکی از تاثیر آن بر کاهش کلسترول و تری‌گلیسیرید خون است (۱۳)، اگرچه بعضی تحقیقات اثرات محافظتی قلبی و عروقی کورکومین را در بیماران و افراد در معرض خطر و حتی برخی نیز تاثیر آن بر پیش‌گیری از حجیم‌سازی آسیب‌شناختی قلب را نیز نشان داده‌اند (۱۵) اما بر اساس جستجوهای انجام شده هنوز تاثیر آن بر حجیم شدن آسیب‌شناختی قلبی در شرایط چاقی مشخص نشده است که به نظر بررسی آن ضروری به نظر می‌رسد، چرا که بالاتر بودن التهاب ناشی از چاقی می‌تواند در اثر کورکومین با شرایط سالمندی یا آسیب‌شناختی قلبی در مدل‌های معمولی متفاوت باشد. در مدل‌های چاق حجیم‌سازی آسیب‌شناختی اتفاق افتاده است، اما در مطالعات قبلی کورکومین را قبل از بروز حجیم شدن آسیب‌شناختی داده بودند. همچنین این‌که آیا این اثر از طریق مهار بیان مسیر پیام‌رسان mTOR صورت می‌گیرد یا خیر؟ بنابراین در این پژوهش تاثیر مکمل یاری کورکومین جهت کاهش افزایش توده آسیب‌شناختی عضله قلبی و پیری عضله قلبی در رت‌های چاق مورد بررسی قرار گرفت و بیان ژن‌های AMPK، mTOR، S6K، EBP4، Ang و همچنین بیان ژن‌های COL1 و COL3 به عنوان شاخص‌های افزایش توده عضله قلبی ارزیابی گردید.

۲. مواد و روش‌ها

در پژوهش بنیادی و تجربی حاضر، تعداد ۱۸ موش نر نژاد اسپراگ داوولی در سن هشت هفتگی (180 ± 20 گرم) خریداری و به آزمایشگاه حیوانات منتقل گردید و در شرایط استاندارد دمایی 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد تحت چرخه خواب و بیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد نگهداری شدند. سپس موش‌ها به دو گروه کنترل سالم ($n=6$) و گروه چاق ($n=12$) تقسیم شدند. گروه چاق به مدت هشت هفته تحت رژیم غذایی در دسترس پرچرب که حاوی

چاقی و اضافه وزن از عوامل مؤثر بر تغییرات آسیب‌شناختی در اندام‌های مختلف بدن به‌خصوص حجیم شدن آسیب‌شناختی عضله قلبی است (۴-۱). حجیم شدن آسیب‌شناختی عضله قلبی در نهایت منجر به نارسایی قلبی می‌شود (۵، ۶). در شرایط طبیعی، یک شبکه ریز از الیاف کلاژن در اطراف میوسیت‌های قلبی وجود دارند که در پاسخ به محرک‌های آسیب‌شناختی به‌طور نامتناسب و بیش از حد تجمع می‌یابند. کاهش نسبت کلاژن ۱ به کلاژن ۳ باعث کاهش کامپلیانس قلبی می‌شود (۵). حجیم شدن آسیب‌شناختی عضله قلبی با مرگ سلولی و جایگزینی کلاژن به جای سلول‌های از دست رفته همراه است. در شرایط چاقی، مسیر پیام‌رسان تغذیه‌ای نقش زیادی در بروز حجیم شدن آسیب‌شناختی دارد (۶). افزایش کالری مصرفی موجب فعال شدن mTOR و افزایش فرآیند پیری قلب می‌شود. فانگ و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند چاقی و رژیم‌های غذایی پرچرب می‌تواند باعث بروز کاردیومیوپاتی شود. آن‌ها نقش مسیر آبشاری AKT-mTOR-FoxO را نقشی اساسی بیان کردند (۷). تحقیقات نقش مهارکننده آن یعنی راپاماسین را بر محافظت قلبی در موش‌های مبتلا به افزایش توده آسیب‌شناختی عضله قلبی و نارسایی قلبی نشان داده‌اند و مشخص کرده‌اند این امر با سرکوب پروتئین فسفریله شده و فعال شده ریبوزومی S6k و eIF4E ناشی از اضافه بار فشار همراه است (۸). از آنجایی‌که محققین نشان داده‌اند مهار مسیر mTOR می‌تواند پیری قلب را کند و کاهش عملکردی ناشی از آن را کاهش دهد (۹)، امروزه تحقیقات به دنبال مهار آن به روش‌ها و مداخله‌هایی مثل فعالیت بدنی، دارو، تغذیه و مکمل‌های غذایی رفته‌اند. AMPK از طریق فعال کردن TSC1 موجب مهار Rheb که فعال‌کننده mTOR است، می‌شود (۱۰، ۱۱). شواهد اپیدمیولوژیک و مطالعات بالینی طی سال‌های اخیر همواره بر این مطلب تاکید داشته‌اند که پلی‌فنول‌های رژیم غذایی و مواد غذایی غنی از فیتوکمیکال‌ها یکی از بهترین فعال‌کننده‌های AMPK هستند (۱۲). یکی از پر مصرف‌ترین پلی‌فنول‌ها، کورکومین یا همان عصاره زرد از گیاه زردچوبه

کیت انجام شد. با اضافه کردن RNase inhibitor جهت از بین بردن آلودگی سنتز cDNA در دستگاه ترموسایکر انجام گردید. به منظور اندازه گیری سطح بیان ژن‌های مربوطه از روش Real Time-PCR (qRT-PCR) با کمک آنزیم RealQ Plus 2x Master Mix Green محصول شرکت Ampliqon ساخت کشور دانمارک و با استفاده از دستگاه applied Bio systems Step One™ ساخت کشور آمریکا صورت گرفت. حجم نهایی واکنش شامل ۲ میکرولیتر از cDNA الگو، ۱۰ میکرولیتر مسترمیکس، ۶/۸ میکرولیتر 10X PCR Buffer، ۱ میکرولیتر از هر دو پرایمر جلویی و عقبی، ۰/۴ میکرولیتر از Tag DNA Polymerase و آب بود که در نهایت به ۲۵ میکرولیتر رسید. پروتکل دمایی به صورت دنا تورا سیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، به دنبال آن ۴۰ چرخه متوالی به صورت دنا تورا سیون در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه بود و در مرحله آخر ضمن بررسی نمودار ذوب، محصولات توسط الکتروفورز در سطح ژل آگارز مورد ارزیابی قرار گرفت. توالی پرایمرهای مورداستفاده در این پژوهش با استفاده از نرم‌افزار آنلاین Primer-BLAST (NCBI) طراحی شدند که در جدول ۱ ارائه شده است و همچنین از ژن Beta 2 Microglobulin (B2M) به عنوان ژن کنترل داخلی استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها براساس مقایسه چرخه آستانه (CT) انجام شد. در این مطالعه، اختلاف CT به دست آمده از نمونه‌های مورد آزمایش و نمونه‌های کنترل محاسبه و با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ نسبت ژن هدف به ژن مرجع محاسبه شد. اطلاعات مورد نیاز پس از جمع‌آوری، توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ و کلیه نتایج در سطح معنی داری $p \leq 0/05$ پردازش و سپس تحلیل شد. جهت بررسی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها نیز از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد.

کالری و چربی بیشتری نسبت به غذای استاندارد بود (کالری ۴/۸۴ در برابر ۳/۸۶ و درصد حاصل از چربی غذا ۳۹ درصد در مقابل ۳/۲ درصد) و با استفاده از روغن سویا و شکر در ترکیب با غذای استاندارد درست شده بود قرار گرفتند تا به وزن 30 ± 319 گرم رسیدند و چاق محسوب شدند (۱۶). سپس این ۱۲ سر حیوان به طور تصادفی به دو گروه کنترل چاق ($n=6$) و مکمل یاری کورکومین ($n=6$) تقسیم شدند. رت‌های گروه کورکومین، روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۱۷) کورکومین خالص، ساخت شرکت سیگما آلمان به شماره محصول ۱۳۸۶C و شماره فروش ۷-۳۷-۴۵۸ به صورت گاوآژ در ترکیب با متیل سلولز را مصرف می‌کردند. بعد از ۸ هفته، رت‌ها با ترکیبی از داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) محصول شرکت آلفاسان هلند به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند. سپس، عضله قلب حیوان برداشته و با ترازوی دیجیتالی با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم وزن کشی شد. استخراج RNA با استفاده از ۵۰ میلی‌گرم از عضله بطن چپ قلب انجام گرفت. بافت‌ها با استفاده از ۱ میلی‌مول محلول ترایزول (Invitrogen) لیز شده و با دستگاه همگن کننده بافت کاملاً هموژن شده و در مرحله بعد، جداسازی از فاز آبی به کمک ۰/۲۵ میلی‌لیتر نیتروژن انجام پذیرفت و استخراج RNA با ۵۰ میلی‌گرم بافت که با استفاده از RNX - Plus لیز گردیده بود، توسط کیت شرکت یکتا تجهیز آزما ساخت ایران (YT9066) و بر اساس دستورالعمل کیت انجام گرفت. برای جداسازی RNA از کلروفوم و ایزوپروپانول و شستشوی آن از اتانول ۷۵ درصد استفاده گردید. جهت از بین بردن آلودگی‌های DNA از DNase-free RNase استفاده شد. کل نمونه‌ها با دستگاه پیکودراپ (United Kingdom) جهت اندازه‌گیری RNA و سنجش غلظت در طول موج‌های ۲۶۰/۲۸۰ و ۲۳۰/۲۸۰ مورد سنجش قرار گرفتند. سنتز cDNA با استفاده از کیت RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis، شرکت فریمنتاز آمریکا به شماره K1622 و بر اساس پروتکل سنتز cDNA موجود در

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

نام پرایمر	توالی پرایمر
mTOR	F:5- GCCCCACCCCATAGCTTCTCTC -3 R:5- CAGGACTCAGGACACAACACTAGCCC-3
S6K1	F: 5- CCCAACCCCTTCTGATTTTCA -3 R:5- GATCTGGGCAGGAGACAGAA -3
AMPK	F:5-GCACCTTCGGGAAAGTGAAG-3 R:5-CTCTTCAACCCTCCCGTGTT-3
4EBP	F:5- CACAACCCTTCTGATTTTCA -3 R:5- GCCTCGGCATAGCTTCTCTC -3
COL1	F:5- GGACGACCATAGGAGACAGG -3 R:5- AGGCGATCCATAGGCTTA -3
COL3	F: 5- CCCAACCCCTTCTGATTCACATTCA -3 R:5- GCACCTTCGGGAAAGTGAAG -3
Ang	F:5- CTCTTCAACCCTGCCACGTGTT -3 R:5-TTCAACCCTGCCATCACGTGTT -3

۴. یافته‌ها

تغییرات وزن موش‌ها طی ۸ هفته با میانگین \pm انحراف معیار و نتایج آزمون آماری تی وابسته و مستقل که نشان‌دهنده تفاوت معنادار در بین تمامی گروه‌ها می‌باشد در جدول ۲ ارائه شده است.

۳. ملاحظات اخلاقی

این پژوهش توسط کمیته اخلاق واحد تربیت بدنی دانشگاه آزاد لارستان مورد تایید قرار گرفت و کد اخلاق به شماره IR.SUMS.REC.1396.S446 توسط دانشگاه علوم پزشکی شیراز اخذ گردید.

جدول ۲. میانگین \pm انحراف معیار وزن رت‌ها و نتایج آزمون تی وابسته و مستقل

متغیر	گروه	زمان	میانگین \pm انحراف معیار	تی زوجی	تی مستقل
وزن بدن	کنترل	First week	۸±۱۸۵/۲۶	T=-۱۱/۲۴۵	T=۶/۰۱۲ p<۰/۰۱۴ €
		Last week	۴±۳۰۱/۳۲	p<۰/۰۰۰ ¥	
	چاقی	First week	۶±۱۹۱/۳۶	T=-۱۶/۰۲۹	
		Last week	۸±۳۲۵/۵۹	p<۰/۰۰۱ ¥	
	Placebo Obesity	First week	۸±۳۲۵/۵۹	T=-۶۳/۸۰۴	
		Last week	۸±۴۳۶/۰۲	p<۰/۰۰۱ ¥	
Supplement Curcuma	First week	۸±۳۲۵/۵۹	T=-۷۲/۰۷۶	T=-۵/۱۸۷ p<۰/۰۰۳	
	Last week	۶±۳۹۶/۱۱	p<۰/۰۲۰ ¥		

نشانه ¥ تفاوت معنی‌دار آزمون تی وابسته؛ € نشانه تفاوت معنی‌دار آزمون تی مستقل

ژن‌های mTOR ($p<۰/۰۰۱$)، S6K ($p<۰/۰۱۱$)، 4EBP ($p<۰/۰۰۵$)، کلاژن ۱ ($p<۰/۰۰۲$)، کلاژن ۳ ($p<۰/۰۰۱$) و Ang ($p<۰/۰۰۳$) کاهش داشت که این اختلافات از لحاظ آماری معنادار بودند. هم‌چنین بررسی‌ها مشخص کرد گروه

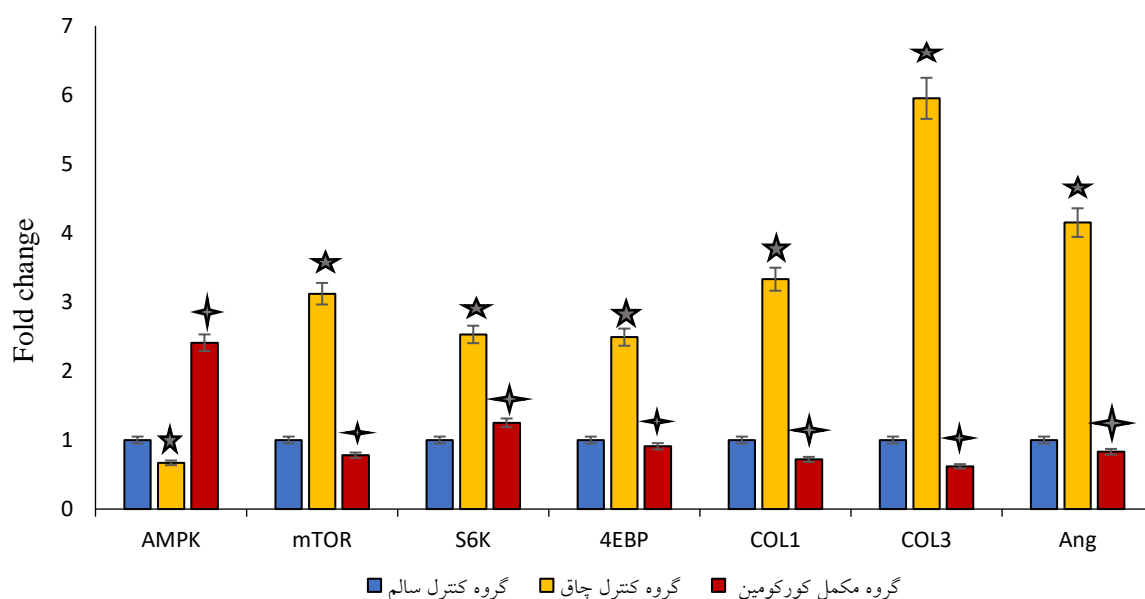
نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی نشان داد که گروه مکمل یاری کورکومین نسبت به گروه دارونمای چاق منجر به افزایش بیان ژن AMPK ($p<۰/۰۰۱$) شد که این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود، اما میزان بیان

AMPK ($p < 0.012$) کاهش یافته بود که این تغییرات از لحاظ آماری معنادار بود و بیان نسبی ژن‌ها و نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه در جدول ۳ و نمودار ۱ ارائه شده است.

دارونمای چاق نسبت به گروه کنترل سالم موجب افزایش بیان ژن‌های mTOR ($p < 0.012$)، S6K ($p < 0.000$)، 4EBP ($p < 0.006$) کلانژن ۱ ($p < 0.000$)، کلانژن ۳ ($p < 0.000$) و Ang ($p < 0.017$) شده است و میزان بیان ژن

جدول ۳. میانگین \pm انحراف معیار سطح بیان ژن گروه‌ها و نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه

متغیر	گروه	میانگین \pm انحراف معیار	آنوای یک‌طرفه
AMPK	Curcuma supplement	$2/41 \pm 0/26$	$F=123/03$
	Placebo Obesity	$0/67 \pm 0/07$	$p < 0/001$
	Control	$1 \pm 0/01$	
mTOR	Curcumasupplement	$0/78 \pm 0/82$	$F=174/104$
	Placebo Obesity	$3/12 \pm 0/66$	$p < 0/001$
	Control	$1 \pm 0/01$	
S6K	Curcuma supplement	$1/25 \pm 0/05$	$F=67/243$
	Placebo Obesity	$2/53 \pm 0/83$	$p < 0/011$
	Control	$1 \pm 0/01$	
COL1	Curcuma supplement	$0/72 \pm 0/26$	$F=261/01$
	Placebo Obesity	$3/33 \pm 0/17$	$p < 0/002$
	Control	$1 \pm 0/01$	
COL3	Curcuma supplement	$0/62 \pm 0/82$	$F=93/476$
	Placebo Obesity	$5/95 \pm 0/06$	$p < 0/001$
	Control	$1 \pm 0/01$	
4EBP	Curcuma supplement	$0/91 \pm 0/15$	$F=87/274$
	Placebo Obesity	$2/49 \pm 0/42$	$p < 0/005$
	Control	$1 \pm 0/01$	
Ang	Curcuma supplement	$0/83 \pm 0/05$	$F=219/184$
	Placebo Obesity	$4/15 \pm 0/86$	$p < 0/003$
	Control	$1 \pm 0/01$	



علامت ★ نشان دهنده تغییرات معنی دار گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل است.
 علامت ✦ نشان دهنده تغییرات معنی دار گروه مکمل کورکومین نسبت به گروه کنترل چاق است.

نمودار ۱. تغییرات بیان ژن‌های مورد مطالعه در پژوهش

۵. بحث

اما مهم‌ترین یافته پژوهش حاضر افزایش بیان ژن AMPK و در مقابل کاهش بیان ژن‌های Ang, 4EBP, S6K, mTOR در گروه مکمل‌یاری کورکومین نسبت به کنترل چاق بود. بر اساس جست‌وجوهای انجام شده، این بررسی از محدود بررسی‌های اثر کورکومین به آسیب شناختی قلبی ناشی از چاقی بود. تحقیقات نشان داده‌اند کورکومین آنزیم هیستون استیل ترانسفراز را که باعث پیشرفت حجیم‌شدن قلبی و نارسایی قلبی می‌شود مهار می‌کند و بدین ترتیب مانع از رونویسی DNA و رشد بی‌رویه سلول‌های میوکارد قلبی شده و از رشد قلب جلوگیری می‌کند (۱۸، ۱۹). هم‌چنین کورکومین با کاهش فعالیت NF-κB و مارکرهای التهابی باعث مهار حجیم‌شدن عضله قلبی می‌شود (۱۸) اما سایر مکانیسم‌های عمل کورکومین در مهار حجیم‌شدن قلبی به خوبی مشخص نیست. با توجه به نتایج به‌دست آمده می‌توان مکانیسم دیگری را در اثر کورکومین بر مهار حجیم‌سازی قلبی عنوان کرد و کاهش فعالیت مسیر mTOR را دیگر مکانیسم درگیر بیان کرد که البته برای مشخص‌شدن آن نیاز به تحقیقات دیگر و

نتایج ما نشان داد چاقی موجب کاهش ۳۳ درصدی بیان ژن AMPK و افزایش چند برابری بیان ژن‌های S6K, mTOR, 4EBP, Ang, COL1 و COL3 شده است. از آنجایی که نقش تغذیه و تاثیر آن بر بیماری‌های قلبی و عروقی به خوبی مشخص شده است و روشن است چاقی با افزایش بیان mTOR و فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی پایین دستی باعث بروز کاردیومیوپاتی می‌شود (۷)، در این تحقیق نیز میزان بیان ژن‌ها افزایش داشت. هم‌سو با سایر تحقیقات در زمینه چاقی، احتمالاً ما نیز شاهد بروز حجیم‌شدن آسیب شناختی قلبی در رت‌های گروه چاق بودیم. میزان بیان کلاژن نوع ۱ و ۳ در گروه چاق نسبت به کنترل سالم نیز تایید کننده این احتمال است. افزایش افتراقی الیاف کلاژن ۱ و کلاژن ۳ که در شرایط آسیب شناختی دیده می‌شوند و افزایش بیشتر کلاژن نوع ۳ نسبت به نوع ۱ نشان دهنده بروز حجیم‌شدن آسیب شناختی قلبی است (۵، ۶). البته بررسی‌های بافت‌شناسی و عملکردی قلب از محدودیت‌های پژوهش حاضر بود که متأسفانه انجام نگرفت.

۶. نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مطالعه حاضر و با توجه به اثبات اثر مخرب احتمالی چاقی بر ساختار حجیم‌شدن آسیب شناختی عضله قلبی افراد چاق، مصرف مکمل کورکومین احتمالاً می‌تواند موجب کاهش بیان mTOR و در پی آن تعدیل این مسیرها و کاهش حجیم‌شدن آسیب شناختی قلبی شود، اما به دلیل مشخص نبودن تاثیر دوز مصرفی مناسب بر ساختار قلبی افراد چاق، نیازمند پژوهش‌های بیشتری در این زمینه هستیم.

۷. تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتری در دانشگاه آزاد اسلامی واحد لارستان (۱۵۵۲۱۴۲۳۹۶۱۰۰۱) می‌باشد و هیچ‌گونه حامی مالی نداشته است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از اساتید بزرگوار جناب آقای دکتر سیروس فارسی، دکتر مهرزاد مقدسی که در انجام این مطالعه یاری نمودند تقدیر به عمل آورند.

۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

۹. تضاد منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

بررسی‌های سلولی مولکولی به ویژه بررسی بیان پروتئین‌های این مسیر است. البته نقش مسیر پیام‌رسان mTOR در نارسایی قلبی مشخص است و درمان راپامایسین می‌تواند موجب کاهش افزایش بار پایدار TAC بر روی عضله بطن چپ شود: راپامایسین می‌تواند موجب بهبود حجم پایان سیستولوژیک بطن چپ، کاهش کسر تزریقی و پس‌رفت فیبروز بطن چپ در موش‌های مبتلا به حجیم‌شدن آسیب شناختی قلبی و نارسایی قلبی شود. این امر با سرکوب پروتئین فسفریله‌شده و فعال‌شده ریبوزومی S6k و eIF4E ناشی از اضافه بار فشار همراه است (۸). محققین نشان داده‌اند مهار مسیر mTOR می‌تواند این کاهش عملکردی ناشی از پیری قلب را کاهش دهد. همچنین، آن‌ها دریافتند که بیان بیش از حد 4EBP همانند بیان آنتاگونیست mTOR یعنی TSC مانع از پیری عضله قلبی شده است (۹-۶) و در این‌جا نیز ما نشان دادیم کورکومین می‌تواند این اثر را در مهار نارسایی قلبی داشته باشد. با توجه به افزایش بیان AMPK احتمالاً کورکومین از طریق افزایش بیان آن موجب کاهش بیان mTOR می‌شود و از فرآیند پیری قلب می‌کاهد.

علی‌رغم این‌که دوز مصرفی موثر بر محافظت قلبی و مهار حجیم‌شدن آسیب شناختی قلبی کورکومین، ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیان شده است (۲۰) و با توجه به این‌که مشخص شده است دوزهای بالای مصرفی کورکومین سمی نیستند (۲۱)، ما در این تحقیق به دلیل مشخص شدن اثر دوز مصرفی ۱۵۰ میلی‌گرم بر کاهش چربی‌های خون و کاهش وزن و همچنین بهبود مقاومت به انسولین (۱۷)، از این دوز مصرفی استفاده کردیم و پیشنهاد می‌شود تحقیقات آینده بر روی میزان دوز مصرفی نیز به بررسی بپردازند.

References

1. Lima AR, Martinez PF, Okoshi K, Guizoni DM, Zornoff LA, Campos DH, Oliveira Jr SA, Bonomo C, Dal Pai-Silva M, Okoshi MP. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure. *International journal of experimental pathology*. 2010; 91(1):54-62.
2. Kaplan LM, Golden A, Jinnett K, Kolotkin RL, Kyle TK, Look M, Nadglowski J, O'Neil PM, Parry T, Tomaszewski KJ, Stevenin B. Perceptions of barriers to effective obesity care: results from the national ACTION study. *Obesity*. 2018; 26(1):61-9.
3. Sutaria S, Devakumar D, Yasuda SS, Das S, Saxena S. Is obesity associated with depression in children? Systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2019; 104(1):64-74.
4. Adabag S, Huxley RR, Lopez FL, Chen LY, Sotoodehnia N, Siscovick D, Deo R, Konety S, Alonso A, Folsom AR. Obesity related risk of sudden cardiac death in the atherosclerosis risk in communities study. *Heart*. 2015; 101(3):215-21.
5. Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, Pagano F, Schiavon S, Bordin A, Carrizzo A, Vecchione C. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017; 2017.
6. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF- β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovascular research*. 2007; 74(2):184-95.
7. Fang CX, Dong F, Thomas DP, Ma H, He L, Ren J. Hypertrophic cardiomyopathy in high-fat diet-induced obesity: role of suppression of forkhead transcription factor and atrophy gene transcription. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008; 295(3):H1206-15.
8. Khan SA, Salloum F, Das A, Xi L, Vetrovec GW, Kukreja RC. Rapamycin confers preconditioning-like protection against ischemia-reperfusion injury in isolated mouse heart and cardiomyocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2006; 41(2): 256-64.
9. Das A, Durrant D, Koka S, Salloum FN, Xi L, Kukreja RC. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition with rapamycin improves cardiac function in type 2 diabetic mice potential role of attenuated oxidative stress and altered contractile protein expression. *Journal of Biological Chemistry*. 2014; 289(7):4145-60.
10. Hardie DG. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis. *Current opinion in cell biology*. 2015; 33:1-7.
11. Faubert B, Vincent EE, Poffenberger MC, Jones RG. The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: many faces of a metabolic regulator. *Cancer letters*. 2015; 356(2):165-70.
12. Zang M, Xu S, Maitland-Toolan KA, Zuccollo A, Hou X, Jiang B, Wierzbicki M, Verbeuren TJ, Cohen RA. Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes*. 2006; 55(8):2180-91.
13. Zhai X, Qiao H, Guan W, Li Z, Cheng Y, Jia X, Zhou Y. Curcumin regulates peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α expression by AMPK pathway in hepatic stellate cells in vitro. *European journal of pharmacology*. 2015; 746:56-62.
14. Tong W, Wang Q, Sun D, Suo J. Curcumin suppresses colon cancer cell invasion via AMPK-induced inhibition of NF- κ B, uPA activator and MMP9. *Oncology letters*. 2016; 12(5):4139-46.
15. 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.
16. Salesi M, Mehrtash M, Daryanoosh F, Tanide N. The Role of Caloric Restriction on Lipid Coat Proteins Gene Expression and Insulin Resistance after 8 Weeks High Caloric Diet in Male Rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2018; 21(5):21-31.
17. Na LX, Zhang YL, Li Y, Liu LY, Li R, Kong T, Sun CH. Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011; 21(7):526-33.
18. Li HL, Liu C, De Couto G, Ouzounian M, Sun M, Wang AB, Huang Y, He CW, Shi Y, Chen X, Nghiem MP. Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *The*

- Journal of clinical investigation. 2008; 118(3):879-93.
19. Marcu MG, Jung YJ, Lee S, Chung EJ, Lee MJ, Trepel J, Neckers L. Curcumin is an inhibitor of p300 histone acetyltransferase. *Medicinal chemistry*. 2006; 2(2):169-74.
20. Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Takaya T, Wada H, Nagasawa A, Komeda M, Fujita M, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K. 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.
21. Epstein J, Sanderson IR, MacDonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. *British journal of nutrition*. 2010; 103(11): 1545-57.