

# تاثیر تمرین هوازی و مصرف نانومیسل کورکومین بر بیان ژن آنزیم‌های SOD، Cat، GPX و MDA در بافت قلب موش‌های ماده بلب سی با سرطان پستان القایی در فاز درمانی با دوکسوروبیسین

مجید مقیسه<sup>۱</sup>، ساناز میرزایان شانجانی<sup>\*</sup>، عبدالعلی بنائی فر<sup>۲</sup>، یاسر کاظم‌زاده<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

**مقدمه:** دوکسوروبیسین دارویی فراگیردر درمان انواع سرطان‌ها است که به دلیل عوارض مختلف در بافت‌های بدن مصرف آن محدود شده است لذا پژوهش حاضر اثر همزمان تمرین هوازی و مصرف نانومیسل کورکومین را بر بیان ژن آنزیم‌های GPX (Glutathion Peroxidase)، Cat، SOD (Superoxide dismutase) و MDA (Malondialdehyde) در بافت قلب موش‌های ماده بلب سی با سرطان پستان القایی در فاز درمانی با دوکسوروبیسین مورد تحقیق قرار گرفت.

**روش بررسی:** در این پژوهش که از نوع کاربردی و از نظر کنترل متغیرها به صورت تجربی واز حیث مکان اجرا، آزمایشگاهی بود ۳۶ سر موش بلب سی به‌طور تصادفی به ۶ گروه سالم، بیمار، بیمار دوکسوروبیسین، بیمار دوکسوروبیسین و تمرین، بیمار دوکسوروبیسین و تمرین، بیمار دوکسوروبیسین و تمرین و بیمار دوکسوروبیسین و تمرین و تمرین و تمرین تقسیم شدند. القای سرطان پستان با سلول‌های MC4-L2 انجام شد. دوکسوروبیسین ۲ mg/kg به صورت زیرصفاقی به تعداد ۶ مرتبه و در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱، ۲۸، ۳۵ تزریق، برنامه هوازی ۵ جلسه در هفته به مدت ۴۲ روز با افزایش سرعت نوارگردان در هر دو هفته شامل ۱۴، ۱۶ و ۱۸ متر بر دقیقه و مصرف نانوکورکومین با دوز ۱۰۰ mg/kg بود. داده‌های جمع‌آوری شده با SPSS version 16 و با آنالیز واریانس دو طرفه و در جهت نرمال بودن توزیع فراوانی با شاخص‌های چولگی، کشیدگی و آزمون ناپارامتریک کلموگروف-اسمیرنوف با سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ انجام شد.

**نتایج:** شش هفته تمرین هوازی تاثیری در بیان ژن‌های GPX، MDA و SOD در گروه‌های هدف نداشت ولی به‌طور معناداری سبب افزایش بیان ژن Cat شد ( $P \leq 0/05$ ). مصرف مکمل نانوکورکومین به مدت ۶ هفته سبب کاهش بیان ژن MDA و به‌طور معناداری سبب افزایش بیان ژن‌های GPX، SOD و Cat شد. ۶ هفته تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل نانوکورکومین به‌طور معناداری سبب افزایش بیان ژن Cat در شد ( $P \leq 0/05$ ) اما تاثیری بر بیان ژن GPX، MDA و SOD نداشت.

**نتیجه‌گیری:** تمرین‌های هوازی و مصرف مکمل نانوکورکومین مجزا و یا همزمان می‌تواند در کاهش عوارض سمیت قلبی داروی دوکسوروبیسین در بیماران مبتلا به سرطان پستان موثر باشد.

**واژه‌های کلیدی:** تمرین هوازی، دوکسوروبیسین، سرطان پستان، نانومیسل کورکومین سرطان پستان

**ارجاع:** مقیسه مجید، میرزایان شانجانی ساناز، بنائی فر عبدالعلی، کاظم‌زاده یاسر. تاثیر تمرین هوازی و مصرف نانومیسل کورکومین بر بیان ژن آنزیم‌های GPX، Cat، SOD و MDA در بافت قلب موش‌های ماده بلب سی با سرطان پستان القایی در فاز درمانی با دوکسوروبیسین. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۱(۱): ۲۶-۳۳.

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۳- دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۲۱۵۶۱۵۲۵۶۰، پست الکترونیکی: san\_mir2000@yahoo.com، صندوق پستی: ۳۳۱۴۷-۶۷۶۵۳

## مقدمه

سرطان به عنوان یکی از بزرگترین مشکلات سلامت عمومی و دومین عامل مرگ و میر در جهان شناخته شده است. در حال حاضر درمان‌های رایج برای این بیماری، جراحی، شیمی‌درمانی و پرئودرمانی هستند. شیمی‌درمانی، به عنوان یکی از رایج‌ترین روش‌های درمان این بیماری شناخته می‌شود. اما متأسفانه یافته‌های پیشین پژوهشگران، حاکی از آن است که اغلب داروهای شیمی‌درمانی، دارای اثرات جانبی و سمی هستند که موجب اختلال در عملکرد بافت‌های سالم از قبیل کبد و قلب می‌شوند (۱). یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها بین زنان، سرطان سینه می‌باشد. شیوع سرطان سینه در بین خانم‌ها در ایران ۳۲٪ و در آمریکا ۱۲/۵٪ است (۲،۳). تحقیقات زیادی در سراسر دنیا به منظور درمان سرطان صورت گرفته است. از جمله داروهایی که بیش از ۳۰ سال است برای درمان انواع سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد، دوکسوروبیسین می‌باشد. دوکسوروبیسین (DOX) یا آدریامایسین به عنوان یکی از اصلی‌ترین و مؤثرترین داروهای این خانواده شناخته شده است (۴). اثرات سمی این داروی بسیار کارآمد استفاده از آن را محدود کرده است. در واقع اثبات شده است که DOX اثرات مخربی روی بافت‌های مختلف بدن دارد (۵). اما بزرگترین خطر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین سمیت قلبی است که از تولید رادیکال‌های آزاد به وجود می‌آید، زیرا قلب به دلیل تراکم بالای میتوکندری و نیاز به انرژی بیشتر نسبت به بقیه بافت‌ها، حساسیت بیشتری به پراکسیداسیون لیپیدی و القای مرگ برنامه‌ریزی شده (Apoptosis) ناشی از دوکسوروبیسین دارد. همچنین فقدان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مورد نیاز برای سم‌زدایی آنیون‌های دیسموتاز و هیدروژن پراکسید در بافت باعث تولید و تجمع رادیکال‌های آزاد شده و در نتیجه منجر به پراکسیداسیون لیپید، تخریب گسترده غشاء، شبکه اندوپلاسمیک و اسیدنوکلئیک میتوکندری می‌شود (۶،۷). مکانیسم ایجاد سمیت قلبی توسط DOX با مکانیسم اثرات ضد توموری آن متفاوت بوده و عمدتاً شامل افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلبی است که افزایش تولید گونه‌های

واکنشگر اکسیژن و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی تأیید کننده آن است (۸،۹). لذا حذف و کاهش این عوامل مخرب، توسط یک سازوکار محافظتی به نام سیستم دفاع ضد اکسایشی صورت می‌گیرد؛ که ترکیبی از آنتی‌اکسیدانت‌های آنزیمی و غیرآنزیمی نظیر گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPX)، کاتالاز (Cat) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) است که با همدیگر با اثرات مسمومیت ناشی از داروی دوکسوروبیسین مقابله می‌کنند (۱۰،۱۱). آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند با مکانیسم‌های متعددی مانند: برداشت اکسیژن یا کاهش غلظت موضعی اکسیژن، برداشت یون‌های فلزی کاتالیتیک مانند و برداشت گونه‌های فعال اکسیژن مانند سوپراکسید و هیدروژن پراکسید (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) عمل نمایند. استرس اکسیداتیو در محیط سلولی منجر به تشکیل لیپید پراکسیدهای ناپایدار و واکنشگر می‌شود. یکی از مهم‌ترین محصولات حاصل از پراکسیداسیون لیپیدها، مالون دی آلدئید است (MDA) که بسیار مورد توجه بوده و به عنوان نشانگر اصلی استرس اکسیداتیو محسوب می‌شود (۱۲) استراتژی‌های مختلفی جهت کاهش اثرات سمی دوکسوروبیسین بر بافت‌های غیر هدف به کار گرفته شده است که از این بین می‌توان به استفاده از گیاهان دارویی، رژیم غذایی و نیز انواع مختلف تمرینات طولانی‌مدت با هدف افزایش سطح آنتی‌اکسیدانی بافت اشاره کرد. نتایج حاصل از این پژوهش‌ها به‌طور کلی دو راهبرد استفاده از تمرینات ورزشی و دارودرمانی را جهت حل این مشکل پیشنهاد کرده‌اند اما در حال حاضر هیچ ایده کلی در مورد بهترین روش برای جلوگیری از سمیت سلولی ناشی از DOX وجود ندارد بنابراین انجام تحقیقات بیشتر در زمینه آسیب‌شناسی مولکولی ناشی از DOX، برای ایجاد راهکارهای لازم جهت پیشگیری از سمیت ناشی از آن در حال انجام است (۱۳). از این‌رو، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی به عنوان روشی موثر در دفاع آنتی‌اکسیدانی داخلی و کورکومین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان خارجی بر مسمومیت قلبی ناشی از مصرف دوکسوروبیسین روی سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوکوتاتیون و مالون دی آلدئید و پروتئین‌های آپوپتوزی که بسیار مورد توجه بوده می‌باشد.

## روش بررسی

نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. در تمام مراحل آزمایش تلاش شد کمترین استرس و درد به حیوانات اعمال شود.

**طرح آزمایشی:** برای سازگاری حیوانات به محیط، آن‌ها به مدت یک هفته در محیط آزمایشگاه و درون قفس نگهداری شدند. در این مدت حیوانات برای آشنایی، روی نوارگردان ویژه جوندگان با سرعت ۸ متر در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در روز و به مدت ۵ روز در هفته راه رفتند. پس از این دوره، حیوانات به صورت تصادفی در یکی از ۶ گروه به‌طور مساوی ترتیب زیر قرار گرفتند: (جدول ۱)

تحقیق حاضر از نوع کاربردی و از لحاظ کنترل متغیرها به صورت تجربی و از حیث مکان اجرا، آزمایشگاهی بوده است در ابتدا اقدام به کسب مجوزهای لازم شد که در همه مراحل اجرای این پژوهش، قواعد مربوط به اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد و سپس مطابق با دستورالعمل انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی موش‌ها در قفس‌هایی به صورت جداگانه نگهداری شدند. در این پژوهش ۳۶ موش ماده بلب سی Balb/c با سن شش تا هفت هفته از حیوانخانه انستیتو پاستور ایران (کرج) خریداری شدند. حیوانات در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی

جدول ۱: گروه موش‌های مورد بررسی در این تحقیق

نام گروه	تعداد (سر)	جنسیت	عنوان
G1	۶	ماده	سالم
G2	۶	ماده	بیمار
G3	۶	ماده	بیمار + Doxorobisin
G4	۶	ماده	بیمار + Doxorobisin + تمرین هوازی
G5	۶	ماده	بیمار + Doxorobisin + مکمل Curcumin
G6	۶	ماده	بیمار + Doxorobisin + مکمل Curcumin + تمرین هوازی

دوکسوروبیسین 50mg/ml (Ebedoxo) ساخت شرکت EBWE Pharma(AUSTRIA) را دریافت نمودند.

۴- گروه بیمار دوکسوروبیسین + تمرین Doxorubicin سرطانی شدن و دریافت داروی دوکسوروبیسین برنامه تمرین ورزشی را به مدت ۶ هفته روی نوار گردان ویژه جوندگان (ساخت گروه تجهیز گستر امید: ایران) اجرا کردند.

۵- گروه بیمار دوکسوروبیسین + مکمل نانوکورکومین یا Doxorubicin Disease Group and Nanocurcumin Supplement در این گروه حیوانات پس از سرطانی شدن و دریافت داروی دوکسوروبیسین، مکمل نانوکورکومین ساخت شرکت اکسیرنانوسینا (ایران) را به مدت ۶ هفته به صورت دهانی (گاواژ) روزانه به مقدار (100 mg/Kg/day) دریافت کردند.

۱- گروه کنترل سالم یا Healthy Control (CO): در این گروه حیوانات سالم بدون هیچ مداخله‌ای مورد بررسی قرار گرفتند.

۲- گروه بیمار کنترل یا Control disease: در این گروه از طریق القای سرطان پستان از رده سلولی 4T1 به وسیله تزریق یک میلیون سلول به صورت زیر جلدی به ناحیه پشت (برای جلوگیری از دسترسی و لمس تومور توسط حیوان) سلول‌های سرطانی در پشت بین دوکتف تزریق و پس از ۱۰ الی ۱۴ روز تومور سرطانی ایجاد شد.

۳- گروه بیمار + مصرف دوکسوروبیسین یا Disease group and doxorubicin consumption: در این گروه حیوانات پس از سرطانی شدن (2 mg/Kg/day)، به مدت ۶ هفته به صورت زیرصافی و در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱، ۲۸ و ۳۵ داروی

برنامه تمرین هوازی: پزشکان و متخصصان توصیه نموده اند شدت تمرین برای بیماران سرطانی باید موثر، ایمن و لذت بخش باشد و برنامه تمرینی که برای فرد سالم شدت کم یا متوسط دارد، ممکن است برای بیمار مبتلا به سرطان شدید تلقی شود، لذا در این پژوهش شدت تمرین، متوسط در نظر گرفته شد. پس از آشناسازی، پروتکل اصلی تمرین استقامتی اجرا شد. برنامه تمرین استقامتی به مدت شش هفته و پنج جلسه در هفته ۳۰ دقیقه‌ای که مجموعاً ۳۰ جلسه در گروه‌های مربوطه اجرا شد. در تحقیق حاضر جهت انجام تمرین استقامتی براساس مطالعه Lanari و همکاران (۲۰۰۱) و Ambers و همکاران (۲۰۰۴) با توجه به سرطانی بودن آزمودنی‌ها استفاده شد که به آزمودنی‌های سرطانی اختصاص داشت به این صورت که سرعت نوارگردان در دو هفته نخست ۱۴، دو هفته دوم ۱۶ و در دو هفته آخر ۱۸ متر بر دقیقه در نظر گرفته شده بود. مقادیر سرعت و مدت این روش تمرینی در جدول ۲ آمده است. طی دویدن روی نوارگردان سعی بر این بود که از شوک الکتریکی برای تحریک موش‌ها به دویدن استفاده نشود.

۶- گروه بیمار دوکسوروبیسین + تمرین + مکمل نانوکورکومین یا Doxorubicin Disease Group, Nanocurcumin Exercise and Supplement در این گروه حیوانات پس از سرطانی شدن و دریافت داروی دوکسوروبیسین به مدت ۶ هفته تمرین کردند و همزمان با تمرین روزانه به مقدار (100 mg/Kg/day) مکمل نانوکورکومین به صورت دهانی (گاواژ) دریافت کردند.

شیوه سرطانی کردن حیوانات: جهت القای سرطان پستان از رده سلولی 4T1 که از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران خریداری شده بود استفاده شد. سلول‌ها در محیط DMEM حاوی F12 ۱۰ درصد سرم جنین گاو، ۵ درصد اسیدهای آمینه غیرضروری و آنتی‌بیوتیک‌های پنسیلین و استرپتومایسین در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد حاوی CO<sub>2</sub> ۵ درصد کشت داده شدند. سپس پس از بی‌هوش نمودن موش‌ها یک میلیون سلول به صورت زیر جلدی به ناحیه پشت تزریق می‌شود. (برای جلوگیری از دسترسی و لمس تومور توسط حیوان، سلول‌های سرطانی در پشت بین دوکتف تزریق شد) پس از ۱۰ الی ۱۴ روز با پیدایش تومور سرطانی، موش‌ها به گروه‌های مدنظر تقسیم شدند (۱۳).

جدول ۲: سرعت، مدت و شیب مورد استفاده در پروتکل تمرینی

هفته	سرعت (m/min)	مدت (Min)	شیب
اول	۱۴	۳۰	۰
دوم	۱۴	۳۰	۰
سوم	۱۶	۳۰	۰
چهارم	۱۶	۳۰	۰
پنجم	۱۸	۳۰	۰
ششم	۱۸	۳۰	۰

و حلالیت بهتر و کاهش عوارض جانبی از مکمل نانوکورکومین استفاده شد. SinaCurcumin به صورت کپسول ژلاتینی حاوی ۴۰ میلی‌گرم نانوکورکومین در هر کپسول ساخت شرکت اکسیرنوسینا (ایران) خریداری شد که به موش‌های گروه‌های

روش دریافت مکمل نانوکورکومین: با توجه به اینکه متابولیسم، جذب و دسترسی زیست محیطی ضعیف کورکومین به عنوان مشکل اساسی بر سر استفاده از کورکومین شناخته شده است در این تحقیق بر خلاف تحقیقات قبلی جهت جذب

## تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS version 16 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج برای بیان ژن‌های GSH، SOD، MDA و Cat، به صورت "تعداد، حداقل، حداکثر، میانگین، انحراف معیار، میانه" گزارش شد. به منظور ارزیابی اثر تمرین هوازی، اثر مکمل کورکومین و اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین، بر بیان ژن‌های مورد بررسی در بعد از مداخله، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA)، استفاده گردید. نرمال بودن توزیع فراوانی میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه، با محاسبه شاخص‌های چولگی (Skewness) و کشیدگی (Kurtosis)، و همچنین با استفاده از آزمون ناپارامتریک کلموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) مورد ارزیابی قرار گرفت. آزمون بارتلت (Bartlett's test for homogeneity of variances) نیز به منظور ارزیابی همگنی واریانس میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه‌های مورد مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## ملاحظات اخلاقی

تحقیق حاضر از نوع کاربردی و از لحاظ کنترل متغیرها به صورت تجربی و از حیث مکان اجرا، آزمایشگاهی بود. با عنایت به اینکه از لحاظ محدودیت‌های مکانی، اخلاقی و زمانی دسترسی به آزمودنی‌های انسان مقدور نبود، لذا از آزمودنی‌های حیوان (موش نژاد بلب سی) استفاده شد. در ابتدا اقدام به کسب مجوزهای لازم شد و سپس مطابق با دستورالعمل انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی موش‌ها در قفس‌های به صورت جداگانه نگهداری می‌شوند. حیوانات در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی براساس پروتکل مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرنده تحت نظارت کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه (کد اخلاق IR.IAU.PIAU.REC.1400.005) انجام شد. در تمام مراحل آزمایش تلاش شد کمترین استرس و درد به حیوانات اعمال شود.

G5 و G6 روزانه ساعت ۱۶ بعدازظهر به مدت ۶ هفته پی در پی، ۱۰۰ میلی گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن از مایع داخل کپسول را به وسیله گاوژ دریافت کردند.

**تزریق داروی دکسوروبیسیلین:** داروی دکسوروبیسیلین Ebedoxo(Doxorubicin)50mg/ml شرکت EBEWE Pharma (AUSTRIA) خریداری شد، و سپس برای تهیه دوز موردنظر (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) با آب مقطر رقیق شد و به صورت زیرصفافی بر اساس تحقیق Shalazar و همکاران (۲۰۱۳) و Saalu و همکاران (۲۰۱۰) به تعداد ۶ مرتبه و در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱، ۲۸ و ۳۵ در گروه‌های G3 و G4 و G5 و G6 به موش‌ها تزریق شد. هم‌چنین با توجه به اثرات احتمالی ناشی از تزریق در گروه‌های دریافت‌کننده دکسوروبیسیلین و برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه روزی تمام تزریقات همگن و در ساعت ۱۲ ظهر در هفته تزریق شد.

**روش‌های اندازه‌گیری آزمایشگاهی شاخص‌ها:** پس از اتمام شش هفته مداخله، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و نگهداری، حیوانات به‌وسیله گاز CO2 بیهوش شدند و سپس بافت قلب برداشته و بلافاصله در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منجمد و تا زمان آزمون‌های بیوشیمیایی نگهداری شد و سپس فعالیت و بیان ژن کاسپاز ۳ و ۹ و میزان پروتئین‌های Bcl2 و Bax در بافت قلب اندازه‌گیری شد.

**استخراج RNA:** جهت بررسی تغییرات بیان ژن‌ها در سطح mRNA بافت قلب، لازم بود که RNA تام از نمونه‌ها استخراج شود تا در مراحل بعدی cDNA از روی این mRNAها سنتز و برای بررسی تغییرات بیان ژن توسط real-time PCR آماده شوند. پس از انجام واکنش سنتز cDNA، به منظور تکثیر قطعه مورد نظر و ارزیابی کمی بیان ژن‌ها، Real-time PCR انجام گرفت. میزان بیان ژن‌ها و ژن GAPDH به عنوان کنترل داخلی با استفاده از دستگاه real-time PCR و رنگ SYBR green تعیین شد. واکنش PCR در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر و بر اساس مقادیر نشان داده شده انجام شد (۱۳).

## نتایج

اثر اصلی تمرین هوازی بر بیان ژن GSH در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/398$ ). به عبارت دیگر، اثر تمرین هوازی به تنهایی بر روی بیان ژن GSH بی‌تأثیر بوده است. اما اثر اصلی مکمل کورکومین بر بیان ژن GSH در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/049$ ). به عبارت دیگر، صرف‌نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین به تنهایی منجر به افزایش بیان ژن GSH شده است. لذا اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن GSH در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/398$ ). به عبارت دیگر، اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن GSH بی‌تأثیر بوده است اما صرف‌نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین به تنهایی به طور معناداری منجر به افزایش بیان ژن GSH شده بود. همچنین اثر اصلی تمرین هوازی بر بیان ژن SOD در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/102$ ). به عبارت دیگر، اثر تمرین هوازی به تنهایی بر روی بیان ژن SOD بی‌تأثیر بوده است. اما اثر اصلی مکمل کورکومین بر بیان ژن SOD در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ). به عبارت دیگر، صرف‌نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین به تنهایی منجر به افزایش بیان ژن SOD شده است. بنابراین اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن SOD در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0/615$ ). به عبارت دیگر، اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن SOD بی‌تأثیر بوده است. اما مجدد صرف‌نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین به تنهایی منجر به افزایش بیان ژن SOD شده بود ( $P < 0/001$ ). اثر اصلی

تمرین هوازی بر بیان ژن Cat در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/010$ ). به عبارت دیگر، صرف‌نظر از مکمل کورکومین، تمرین هوازی به تنهایی منجر به افزایش بیان ژن Cat شده است. ضمناً اثر اصلی مکمل کورکومین بر بیان ژن Cat در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/041$ ). به عبارت دیگر، صرف‌نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین به تنهایی منجر به افزایش بیان ژن Cat شده است. بنابراین اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن Catalase در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ). به عبارت دیگر، در موش‌هایی که مکمل کورکومین مصرف کردند، بعد از تمرین هوازی، بیان ژن Catalase افزایش پیدا کرده، در حالیکه در موش‌هایی که مکمل کورکومین مصرف نمی‌کردند، بعد از تمرین هوازی، بیان ژن Cat کاهش نشان داده شده بود. همچنین نتایج نشان داد که اثر اصلی تمرین هوازی بر بیان ژن MDA در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/697$ ). به عبارت دیگر، اثر تمرین هوازی به تنهایی بر روی بیان ژن MDA بی‌تأثیر بوده است. اما اثر اصلی مکمل کورکومین بر بیان ژن MDA در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/049$ ). به عبارت دیگر، صرف‌نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین به تنهایی منجر به کاهش بیان ژن MDA شده است. بنابراین اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن MDA در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0/381$ ). به عبارت دیگر، اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن MDA بی‌تأثیر بوده است. اما صرف‌نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین به تنهایی منجر به کاهش بیان ژن MDA شده بود. لذا می‌توان

ب) آزمون بارتلت (Bartlett's test for homogeneity of variances) هم‌چنین نشان داد که واریانس میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه‌های مورد مطالعه همگن می‌باشند، به طوری که مقدار P آزمون بارتلت برای میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در محدوده ۰/۰۵۱ تا ۰/۷۱۶ قرار داشت و از آن جایی که  $P > 0/05$  نشان‌دهنده همگنی واریانس میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه‌های مورد مطالعه می‌باشد، لذا این پیش‌فرض نیز در داده‌ها برقرار بود. به منظور ارزیابی اثر تمرین هوازی، اثر مکمل کورکومین و اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین، بر میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در بعد از مداخله، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA)، استفاده گردید. لازم به ذکر است که برای انجام آنالیز واریانس دوطرفه، فقط گروه‌های G3 تا G6 در آنالیز مربوطه وارد شدند و گروه‌های G1 و G2 به دلیل عدم برخورداری از مداخله تمرین هوازی و یا مکمل کورکومین، مناسب آنالیز واریانس دوطرفه نبوده و لذا از این آنالیز کنار گذارده شدند. (جداول ۳، ۴، ۵، ۶)

اذعان داشت که صرف نظر از تمرین هوازی که تاثیر معناداری فقط در Cat داشت مکمل نانوکورکومین به تنهایی می‌تواند در طی درمان با داروی دوکسوروبیسین در موش‌های ماده بالغ سی، به‌طور مؤثری سبب پیشگیری از آپوپتوز و فیبروز سلول‌های سالم قلبی شود.

۱- یافته‌های توصیفی: جامعه‌ای آماری این پژوهش شامل موش نژاد Balb C با وزن  $20 \pm 2$ gr، با سن تقریبی ۶-۸ هفته که تعداد ۳۶ سر از انستیتو پاستور ایران خریداری شد.

۲- یافته‌های استنباطی: الف) نرمال بودن توزیع فراوانی بیان ژن‌های، GSH، SOD، MDA، و Catalase در هر یک از گروه‌های مورد بررسی، با محاسبه شاخص‌های چولگی (Skewness) و کشیدگی (Kurtosis) مورد ارزیابی قرار گرفت. مقدار چولگی (کجی) شاخص‌های مورد بررسی در محدوده ۱/۷۳۵- تا ۱/۹۵۲+ و کشیدگی شاخص‌های مورد بررسی در محدوده ۱/۹۴۱- تا ۱/۹۹۸+ قرار داشت. از آن جایی که مقدار چولگی (کجی) و کشیدگی در محدوده ۲- تا ۲+ نشان دهنده نرمال بودن توزیع یک متغیر است، لذا میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی از توزیع نرمال برخوردار بودند.

جدول ۳: ویژگی‌های توصیفی میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه کنترل سالم (G1) و (G2)

شاخص	تعداد	انحراف معیار $\pm$ میانگین (G2)	انحراف معیار $\pm$ میانگین (G1)
Peroxidase Glutathion	۶	۰/۲۴۲۴ $\pm$ ۰/۱۷۳۳	۰/۳۳۳۳ $\pm$ ۰/۱۷۴۸
Superoxide dismutase	۶	۰/۶۳۹۷ $\pm$ ۰/۴۲۷۲	۱/۰۰۰۰ $\pm$ ۰/۷۸۱۸
Malondialdehyde	۶	۲/۹۲۸۲ $\pm$ ۱/۲۵۴۶	۱/۰۰۰۰ $\pm$ ۰/۷۳۰۹
Catalase	۶	۱/۱۳۲۱ $\pm$ ۰/۸۶۴۶	۱/۰۰۰۰ $\pm$ ۰/۵۶۶۱

جدول ۴: ویژگی‌های توصیفی میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه کنترل بیمار تحت درمان دوکسوروبیسین (G3) و (G4)

شاخص	تعداد	انحراف معیار $\pm$ میانگین (G4)	انحراف معیار $\pm$ میانگین (G3)
Peroxidase Glutathion	۶	۰/۳۴۷۴ $\pm$ ۰/۳۲۱۵	۰/۲۳۴۴ $\pm$ ۰/۱۲۳
Superoxide dismutase	۶	۲/۴۵۹۳ $\pm$ ۱/۰۲۳۹	۰/۴۷۱۶ $\pm$ ۰/۳۰۱۵
Malondialdehyde	۶	۲/۶۹۹۳ $\pm$ ۰/۹۳۰۷	۲/۱۱۶۱ $\pm$ ۱/۵۷۴۶
Catalase	۶	۰/۳۲۵۱ $\pm$ ۰/۲۶۹۹	۰/۷۸۴۸ $\pm$ ۰/۳۸۰۱

جدول ۵: ویژگی‌های توصیفی میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه کنترل بیمار تحت درمان دوکسوروبیسین + مکمل کورکومین (G5) و (G6)

شاخص	تعداد	انحراف معیار ± میانگین (G6)	انحراف معیار ± میانگین (G5)
Peroxidase Glutathion	۶	۰/۵۵۰۳ ± ۰/۴۹۴۶	۰/۵۶۶۹ ± ۰/۶۴۲۵
Superoxide dismutase	۶	۱۵/۷۵۷۱ ± ۴/۴۶۴۹	۱۲/۰۷۶۶ ± ۶/۶۸۹۶
Malondialdehyde	۶	۱/۳۴۵۶ ± ۰/۹۹۰۶	۱/۵۷۲۱ ± ۰/۷۶۰۱
Catalase	۶	۲/۲۶۶۴ ± ۱/۳۷۱۹	۰/۱۳۴۸ ± ۰/۰۶۱۹

جدول ۶: اثرات اصلی و متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین

شاخص	اثر تمرین هوازی	اثر مکمل کورکومین	اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین
GSH	F = ۰/۷۴۵ df = ۱ P = ۰/۳۹۸	F = ۴/۳۹۳ df = ۱ P = ۰/۰۴۹*	F = ۰/۹۱۵ df = ۱ P = ۰/۳۵۰
SOD	F = ۲/۹۲۹ df = ۱ P = ۰/۱۰۲	F = ۵۶/۵۲۷ df = ۱ P < ۰/۰۰۱*	F = ۰/۲۶۱ df = ۱ P = ۰/۶۱۵
MDA	F = ۰/۱۵۶ df = ۱ P = ۰/۶۹۷	F = ۴/۴۰۵ df = ۱ P = ۰/۰۴۹*	F = ۰/۸۰۲ df = ۱ P = ۰/۳۸۱
Catalase	F = ۷/۹۷۳ df = ۱ P = ۰/۰۱۰*	F = ۴/۷۵۷ df = ۱ P = ۰/۰۴۱*	F = ۱۹/۱۵۵ df = ۱ P < ۰/۰۰۱*

\* نشان دهنده اثر معنی‌دار می‌باشد.

## بحث

از سمیت وجود ندارد اما به هر حال به دلیل اثرات بالقوه داروی دوکسوروبیسین در مبارزه با طیف وسیعی از سرطان‌ها مانند سرطان سینه، تومورهای بدخیم و سرطان‌های خونی، این دارو به‌طور گسترده‌ای در شیمی‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. شواهد روبه‌رشدی وجود دارد مبنی بر اینکه که این دارو می‌تواند به عنوان یک شمشیر دو لبه عمل نماید و به بافت‌های غیر هدف آسیب برساند (۱۲). اثرات سمیتی دوکسوروبیسین از قبیل سرکوب فعالیت خونسازی، تهوع و استفراغ، آلوشیا و به ویژه عارضه جانبی اصلی این دارو یعنی سمیت قلبی باعث شده تا معضلی جدی در استفاده موفقیت‌آمیز این دارو در درمان

سرطان به عنوان دومین علت اصلی مرگ و میر در جهان به شمار می‌رود. در حال حاضر درمان‌های رایج برای این بیماری جراحی، پرتو درمانی و شیمی‌درمانی هستند دوکسوروبیسین یک آنتی بیوتیک آنتراسیکلین است، که در درمان طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد متأسفانه، استفاده بالینی از این داروی بسیار کارآمد به دلیل سمیت و عوارض جانبی غیرقابل بازگشت، محدود شده است (۱۲). در حال حاضر هیچ ایده کلی در مورد بهترین روش برای جلوگیری



ویژه عوارض جانبی ناشی از درمان به وسیله دوکسوروبیسین می‌شود. با این وجود، مشکلات فارماکوکینتیک کورکومین نظیر جذب خوراکی و فراهم زیستی خیلی پایین در کنار غلظت پلاسمایی خیلی ناچیز (در حد نانوگرم یا نانومولار) و دفع سریع از طریق بافت‌هایی مانند موکوس معده و کبد (پیش از ورود به جریان خون عمومی)، به عنوان یک مانع چالش برانگیز در راستای استفاده دارویی از آن محسوب می‌شود (۱۴). از این رو، پژوهشگران سعی کرده‌اند که با استفاده از حامل‌های پلیمری و غیر پلیمری سامانه‌های دارویی در ابعاد نانو، این مشکل را مرتفع نمایند. یکی از انواع سامانه‌های نانو که در پژوهش‌های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته است، میسل‌ها هستند، که تاکنون توانایی آن‌ها در مورد تهیه سامانه دارورسانی بسیاری از داروها بررسی شده است. تهیه به نسبت ساده تر و غیر وابسته به دستگاه، انعطاف‌پذیری در طراحی پلیمرهای دوگانه دوست با در نظر گرفتن ویژگی‌های دارو و نحوه عملکرد سامانه دارورسانی از جمله ویژگی‌های این سامانه‌ها است. این سامانه‌ها سبب افزایش حضور دارو در محل اثر و هم‌چنین افزایش حلالیت داروهای دارای حلالیت آبی پایین می‌گردند. با عنایت به نتایج پژوهش‌های پیشین، در پژوهش کنونی از نانومیسل‌های حاوی کورکومین ساخت شرکت اکسیر نانو سینا ایران، استفاده شده است. این میسل‌ها انبوه‌هایی از مولکول‌های سورفاکتانت بوده که دارای سر آب دوست و انتهای آبگریز بوده و قادر به محلول‌سازی کورکومین هستند. نتایج پژوهش کنونی در تأیید نتایج پیشین و همسو با آن‌ها، نشان داد که استفاده از مکمل نانوکورکومین می‌تواند تا حدودی منجر به افزایش سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی گردد (۱۶). بنابراین ۶ هفته مصرف مکمل غذایی کورکومین در مرحله اول و تمرین ورزشی از نوع هوازی در مرحله دوم می‌تواند تا حد زیادی سبب کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از عوارض دوکسوروبیسین در بافت قلب از طریق افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد تمرین هوازی و مصرف نانوکورکومین به صورت جداگانه و یا با هم در طی درمان با داروی دوکسوروبیسین در موش‌های ماده بالغ سی می‌تواند، به طور

سرطان‌ها ایجاد شود علائم سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین (cardiotoxicity) شامل کاهش قدرت انقباضی و قدرت پمپاژ قلب، نارسایی احتقانی قلب، کاردیومیوپاتی، اتساع قلب و اختلالات بدون علامت ریتم قلبی است که متأسفانه پیش‌آگهی ضعیفی داشته و کشنده می‌باشد. مکانیسم ایجاد سمیت قلبی توسط دوکسوروبیسین با مکانیسم اثرات ضد توموری آن متفاوت بوده و عمدتاً شامل افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلبی است که افزایش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی تأییدکننده آن است (۱۵). تاکنون راهبردهای زیادی در مقابل عوارض قلبی مرتبط با درمان به وسیله دوکسوروبیسین، ارائه شده است. یکی از این راهبردها، اجرای تمرینات ورزشی و فعالیت بدنی است، که به عنوان یک راهکار غیردارویی در برابر آسیب قلبی توصیه شده است. پژوهش‌های اخیر، سودمندی اثرات پیشگیرانه تمرینات استقامتی حاد، طولانی‌مدت، میان مدت و کوتاه‌مدت را بر سمیت قلبی ناشی از درمان با دوکسوروبیسین گزارش نموده‌اند. این نتایج تا حدودی همسو با نتایج پژوهش کنونی است. هر چند بر اساس دانش کنونی ما، داده‌های پژوهشی راجع به اثرات تمرین ورزشی بر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین بر بافت قلب، بسیار اندک است. با این وجود در ارتباط با پاسخ آنزیم‌های ضداکسایشی نسبت به فعالیت‌های بدنی، پژوهش‌های پیشین چنین فرضیه‌ای را مطرح کرده‌اند؛ که به احتمالی همراه با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، سازگاری‌هایی در میزان تولید و فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانتی آنزیمی سلول‌ها رخ می‌دهد که آثار نامطلوب آن را خنثی می‌کند. هر چند که مسیر سیگنالینگ این وقایع تا حدودی ناشناخته باقی مانده است. از این رو به نظر می‌رسد که اجرای تمرینات ورزشی به احتمالی از طریق تنظیم مثبت آنزیم‌های ضد اکسایشی از عوارض ناشی از درمان به وسیله دوکسوروبیسین، جلوگیری می‌کند. (۱۲). از سوی دیگر، پژوهشگران راهبرد استفاده از مکمل‌های گیاهی همراه با شیمی درمانی را توصیه کرده‌اند. پژوهش‌ها نشان دادند که مصرف کورکومین موجب کاهش عوارض سوء شیمی‌درمانی به

مؤثری سبب پیشگیری از آپوپتوز و فیبروز سلول‌های سالم قلبی شده بود که نتایج این یافته همسو با پژوهش آسنساو و همکاران می‌باشد (۱۷) آن‌ها نشان دادند که دوکسوروبیسین باعث اختلال عملکرد تنفس میتوکندریایی، آسیب اکسیداتیو و ضایعات هیستوپاتولوژیک و راه انداختن آپوپتوز می‌شود. با این وجود تمرین استقامتی افزایش ناشی از DOX در پروتئین کربونیل، مالون دی آلدئید، Bax و فعالیت کاسپاز ۳ بافت را مهار کرد. نتایج مطالعه کاوازیس و همکاران (۱۸) نشان داد که تزریق DOX منجر به اختلال عملکرد میتوکندری قلب، فعال‌سازی پروتئازها و آپوپتوز می‌شود. در حالیکه تمرین ورزشی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان قلبی و پروتئین ۷۲ HSP را افزایش داد و از میوسیت‌های قلبی آسیب میتوکندری ناشی از DOX فعال‌سازی پروتئاز و آپوپتوز محافظت کرد بنابراین با نتایج این تحقیق همسو بود. ضمناً نتایج مطالعه مارکوس، آلکسو و همکاران (۱۹) نیز به مانند این تحقیق نشان داد که درمان DOX منجر به حساسیت افزایش یافته mPTP و سیگنالینگ آپوپتوز (کاسپازها ۸، ۳ و ۹ و نسبت ۲-Bax/Bcl) می‌شود اما ۱۲ هفته تمرین استقامتی بر روی نوارگردان و تمرین اختیاری چرخ دوار از عوارض ناشی از DOX که منجر به حساسیت mPTP و سیگنالینگ آپوپتوز می‌شود جلوگیری کردند. این نتایج با یافته‌های کاوازیس و همکاران، ویسوانتا و همکاران، آسنساو و همکاران، هنینگر و همکاران، این جاک و همکاران راسکوویک و همکاران، محمود و همکاران که گزارش‌هایی مبنی بر افزایش سمیت قلبی و کبدی ناشی از DOX و نقش حمایتی تمرینات استقامتی در جهت کاهش این عوارض بیان نموده اند، همسو است. مطالعات متعدد سلولی و پیش بالینی نشان داد که کورکومین با مهار رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن موجب مهار آسیب‌های DNA ناشی از عوامل اکسیداتیو مانند پرتوهای یونیزان می‌شود بنابراین ممکن است به عنوان یک عامل محافظتی بالقوه در برابر آپوپتوز ناشی از DOX در بافت قلب به کار رود. همچنین به تازگی نشان داده شده است کورکومین، اثر محافظتی در مقابل سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین دارد و دارای پتانسیل

درمانی برای بیماری‌های قلبی عروقی است. پژوهش ال-سید و همکاران (۲۰)، کاتمورا و همکاران (۲۱) و همچنین مطالعه حیدرزاده و همکاران (۲۲) همسو با یافته پژوهش حاضر هستند. ال-سید و همکاران (۲۰۱۱) از نتایج مطالعه خود استنتاج کردند که استفاده همزمان عصاره زردچوبه با دوکسوروبیسین در برابر سمیت قلبی حاد ناشی از DOX از طریق بهبود آنزیم‌های قلب و تنظیم مسیرهایی که آپوپتوز قلبی را به راه می‌اندازد مانند کاهش سطح گلووتاتیون (GSH) افزایش کلسیم و تولید بیش از حد رادیکال‌های اکسیدکننده و در نهایت، طبیعی، کردن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان محافظت می‌کند. کاتمورا و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند کورکومین از قلب در برابر سمیت قلبی ناشی از DOX به وسیله القاء اتوفاجی و کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها محافظت می‌کند که منجر به کاهش آپوپتوز می‌شود. همچنین مطالعه محمد و همکاران (۲۳) نشان داد که عصاره زردچوبه (کورکومین) به طور مستقیم از سمیت کلی DOX محافظت می‌کند نتایج آن‌ها نشان داد که DOX باعث کاهش معنی‌دار در میزان NO و آلبومین سرم می‌شود. در مقابل عصاره زردچوبه با فعالیت‌های درمانی متعدد اثر محافظتی و رفع مؤثر بر سمیت قلبی و کبدی ناشی از DOX و همچنین نفرز ناشی از آن دارد اثر محافظتی عصاره زردچوبه با خواص آنتی‌اکسیدانی و زدودن رادیکال آزاد آن همراه است. ضمناً مطالعات هایدن و همکاران (۲۰۱۹)، کلی و همکاران (۲۰۲۱) و نیز مطالعه مروری پابلو و همکاران (۲۰۲۱) با نتایج این پژوهش همسو هست تمامی این مطالعات اثرات ضد سمیت و مثبت فعالیت بدنی به عنوان یک عامل محافظتی در مقابله با مسمومیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین را بیان داشته اند. (۲۶-۲۳). علیرغم اینکه در پژوهش حاضر عوامل اثرگذار بر نتایج تحقیق از جمله: نژاد، سن، جنس، وزن، محیط نگهداری حیوانات، آب و غذا، چرخه روشنایی و تاریکی، سر و صدا، دما و رطوبت هوا کنترل شد؛ اما مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی که از کنترل محقق خارج بودند نیز مواجه بود. برخی از این عوامل عبارتند از: عدم کنترل فعالیت شبانه آزمودنی‌های پژوهش به ویژه گروه‌های بدون تمرین و تداخل احتمالی آن بر نتایج تحقیق. عدم کنترل تأثیر احتمالی شوک

وارد بر چرخ گردان اعمال شود. همچنین، از آنجا که شواهد پژوهشی اندکی در ارتباط با اثرات توأم این مداخلات بر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین در بافت قلب وجود دارد، پیشنهاد می‌شود که جهت حصول نتایج واضح‌تر پژوهش‌های بیشتری در این زمینه با استفاده از دوزها و دوره‌های مختلف مکمل درمانی در کنار تمرینات ورزشی با طول دوره تمرین و شدت متفاوت، انجام شود.

### سپاس‌گزاری

این مقاله بخشی از پایان‌نامه مقطع دکتری می‌باشد که با زحمات اساتید راهنما و مشاور تکمیل شده است که جا دارد از همه این عزیزان کمال تشکر و قدردانی را دارا باشم.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد

دستگاه، بر استرس در آزمودنی‌های تمرین نوارگردان استقامتی هرچند تا حد امکان سعی شد تا از طریق شرطی سازی آزمودنی با صدا، استفاده از شوک الکتریکی دستگاه به حداقل برسد و همچنین بافت برداری حداقل ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی انجام شد.

عدم کنترل تأثیر احتمالی ماده بیهوشی بر شاخص‌های مورد

آزمون

### نتیجه‌گیری

لذا مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مصرف نانوکورکومین به همراه تمرین هوازی در مدت زمان ۶ هفته ممکن است به عنوان یک کاندیدای بالقوه مفید برای محافظت سلول‌های قلب از سمیت ناشی از القای دوکسوروبیسین باشد. اما با این وجود پیشنهاد می‌شود جهت حصول نتایج واضح‌تر، در پژوهش‌های آتی تغییراتی در مقدار مکمل‌گیری، طول دوره تمرینی و شدت

### References:

- 1- El-Awady RA, Semreen MH, Saber MM, Cyprian F, Menon V, Al-Tel TH. *Modulation of DNA Damage Response and Induction of Apoptosis Mediates Synergism Between Doxorubicin and a New Imidazopyridine Derivative in Breast and Lung Cancer Cells*. DNA Repair 2016; 37: 1-11.
- 2- Ahmadian M, Dabidi Roshan V, Leicht AS. *Age-Related Effect of Aerobic Exercise Training on Antioxidant and Oxidative Markers in the Liver Challenged by Doxorubicin in Rats*. Free Radical Res 2018; 52(7): 775-82.
- 3- Xia P, Chen J, Liu Y, Fletcher M, Jensen BC, ZH Cheng. *Doxorubicin Induces Cardiomyocyte Apoptosis and Atrophy through Cyclin-Dependent Kinase 2-Mediated Activation of Forkhead Box O1*. J Biol Chem 2020; 295(13): P4265-76.
- 4- Alkuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-hussani HA. *Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanism and Protection by Conventional Drugs and Natural Products*. Inter J Clin Onco Can Res 2017; 2(2): 31-44.
- 5- Shirinbayan V, Dabidi Roshan V. *Pretreatment Effect of Running Exercise on HSP7 and DOX Induced Cardiotoxicity*. Asian Pacific J Cancer Prev 2012; 13(11): 5849-55.
- 6- Van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, and Voors AA. *Abnormal Liver Function in Relation to Hemodynamic Profile*

- Inheart Failure Patients*. J Card Fail 2010; 16: 84-90.
- 7- Mohajeri M, Sahebkar A. *Protective Effects of Curcumin against Doxorubicin-Induced Toxicity and Resistance: A Review*. Crit Rev in Oncol Hematol 2018; 122: 30-51.
- 8- Hashemi C SZ, Dabidiroshan V. *The Effect of Pretreatment of Aerobic Training on Some of the Pulmonary Stress Indices against the Toxicity of Doxorubicin*. Journal of Isfahan Medical School. 2020; 37(559): 1422-7.
- 9- Yap MY, Lo YL, Talbot K, Ong WY. **Oxidative Stress Reduces Levels of Dysbindin-1A Via Its PEST Domain**. Neurochem Int 2014; 79: 65-9.
- 10- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. *Cancer Statistics: Americancancer Society*. CA Cancer J Clin 2005; 55(1): 10-30.
- 11- Ataollahi MR, Sharifi J, Paknahad MR, Paknahad A. *Breast Cancer and Associated Factors: a Review*. J Med Life 2015; 8(Spec Iss 4): 6-11. [Persian]
- 12- Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V, ShojaeiShahrokhhababdi M. *Effects of Time Courses of Treadmill Training in Tissue Toxicity Induced by Different Doses of Doxorubicin in Multiple Organs*. RJMS 2017; 23(151): 31-42. [Persian]
- 13- Katsuhito N, Shuhei F, Ayano O, Hiroki K. *Protective Effects of Taurine on Doxorubicin-Induced Acute Hepatotoxicity Through Suppression of Oxidative Stress and Apoptotic Responses*. Anti-Cancer Drugs 2016; 27(1): 17-23.
- 14- Takemura G, Fujiwara H. *Doxorubicininduced Cardiomyopathy from the Cardiotoxic Mechanisms to Management*. Prog Cardiovasc Dis 2007; 49(5): 330-52.
- 15- Dasgupta A, Nomura M, Shuck R, Yustein J. *Cancer's Achilles' Heel: Apoptosis and Necroptosis to the Rescue*. Int J Mol Sci 2016; 18(1): 23.
- 16- Bishayee A, Mandal A, Bhattacharyya P, Bhatia D. *Pomegranate Exerts Chemoprevention of Experimentally Induced Mammary Tumorigenesis by Suppression of Cell Proliferation and Induction of Apoptosis*. Nutr cancer 2016; 68(1): 120-30.
- 17- Ascensão A, Magalhães J, Soares JMC, Ferreira R, Neuparth MJ, Marques F, et al. *Moderate endurance Training Prevents Doxorubicin-Induced in Vivo Mitochondriopathy and Reduces the Development of Cardiac Apoptosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289(2): 722-31.
- 18- Kavazis AN, Smuder AJ, Min K, Tümer N, Powers SK. *Short-Term Exercise Training Protects Against doxorubicin-Induced Cardiac Mitochondrial Damage Independent of HSP72*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299(5): H1515-24.
- 19- Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Torrella JR, Oliveira PJ, Magalhães J, Ascensão A. *Exercise and Doxorubicin Treatment Modulate Cardiac Mitochondrial Quality Control Signaling*. Cardiovasc Toxicol 2017; 18(1): 43-55.
- 20- El-Sayed EM, El-azeem ASA, Afify AA, Shabana MH, Ahmed HH. *Cardioprotective Effects of Curcuma Longa L. Extracts against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats*. Journal of Medicinal Plants Research 2011; 5(17): 4049-58.
- 21- Katamura M, Iwai-Kanai E, Nakaoka M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, et al. *Curcumin Attenuates*

- Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Inducing Autophagy Via the Regulation of JNK Phosphorylation.* Clinical & Experimental Cardiology 2014; 5: 9.
- 22- Heidarzadeh A, Ahadi AM, Panahi A, Sadeghizadeh M. *Tumor Suppressor P53 Can Protect Normal Cells Against Dendrosomal Curcumin-Induced Apoptosis.* Biomacromol J 2015; 1(2): 220-9.
- 23- Duarte JA, Le Nguyen B, Hyatt H. *Endurance Exercise Protects Skeletal Muscle against both Doxorubicin-Induced and Inactivity-Induced Muscle Wasting.* Pflügers Archiv - European Journal of Physiology 2019; 471(3): 441-53.
- 24- Ryan N Montalvo, Vivian Doerr, Branden L Nguyen, Rachel C Kelley, Ashley J Smuder. *Consideration of Sex as a Biological Variable in the Development of Doxorubicin Myotoxicity and the Efficacy of Exercise as a Therapeutic Intervention.* Antioxidants 2021; 10(3): 343.
- 25- Wakefield ZR, Tanaka M, Pampo C, Lepler S, Rice L, Guingab-Cagmat J, et al. *Normal Tissue and Tumor Microenvironment Adaptations to Aerobic Exercise Enhance Doxorubicin Anti-Tumor Efficacy and Ameliorate Its Cardiotoxicity in Retired Breeder Mice.* Oncotarget 2021; 12(18): 1737-48.
- 26- Ghignatti PVDC, Russo MKB, Becker T, Guecheva TN, Teixeira LV, Lehnen AM, et al. *Preventive Aerobic Training Preserves Sympathovagal Function and Improves DNA Repair Capacity of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Rats with Cardiomyopathy.* Sci Rep 2022; 12(1): 6422.

## Effect of Aerobic Training and Use of Nanomicelle Curcumin on Gene Expression of GPX, Cat, SOD and MDA Enzymes in Heart Tissue of Balb C Female Mice with Induced Breast Cancer in Treatment Phase with Doxorubicin

Majid Moghiseh<sup>1</sup>, Sanaz Mirzayan Shanjani<sup>1\*</sup>, Abdul Ali Banaifar<sup>2</sup>, Yaser Kazemzadeh<sup>1</sup>

### Original Article

**Introduction:** Doxorubicin is a universal drug in treatment of all types of cancers, which is limited in its use due to various side effects in body tissues, so the present study investigated effect of aerobic exercise and use of curcumin nanomicelles on gene expression of the enzymes (Glutathione Peroxidase) GPX, (Catalase) Cat (Superoxide Dismutase) SOD and (Malondialdehyde) MDA was investigated in the heart tissue of BalbC female mice with induced breast cancer in the treatment phase of doxorubicin.

**method:** This research was practical, it was experimental in terms of control of variables and it was a laboratory in terms of place of implementation. Thirty-six BalbC mice were randomly divided into 6 groups (n=6): healthy, patient, doxorubicin patient, doxorubicin patient and aerobic exercise, doxorubicin patient and nanocurcumin supplement, and doxorubicin patient, aerobic exercise and supplementation. Breast cancer induction was done with MC4-L2 cells. Doxorubicin 2mg/kg was injected subcutaneously 6 times on days 1,7,14,21,28 and 35. Aerobic program consisted of 5 sessions per week for 42 days with an increase in the speed of the treadmill every two weeks, including 14, 16 and 18 meters per minute and the use of nanocurcumin at a dose of 100mg/kg. The data collected with SPSS version 16 and two-way analysis of variance and for the normality of the frequency distribution with skewness and non-parametric Kolmogorov-Smirnov test were performed with a significance level of  $P \leq 0.05$ .

**Results:** Six weeks of aerobic training had no effect on the expression of GPX, MDA and SOD genes in the target groups, but it significantly increased the expression of Cat gene ( $P \leq 0.05$ ). The use of nanocurcumin supplement for 6 weeks decreased the expression of MDA gene and significantly increased the expression of GPX, SOD and Cat genes. Six weeks of aerobic training along with nanocurcumin supplementation significantly increased Cat gene expression ( $P \leq 0.05$ ), but had no effect on GPX, MDA and SOD gene expression.

**Conclusion:** Aerobic exercises and the use of nanocurcumin supplement separately or at the same time can be effective in reducing the cardiac toxicity of doxorubicin in the patients with breast cancer.

**Keywords:** Aerobic exercise, Doxorubicin, Breast cancer, Curcumin nanomicelle breast cancer

**Citation:** Moghiseh M, Mirzayan Shanjani S, Banaifar A.A, Kazemzadeh Y. **Effect of Aerobic Training and Use of Nanomicelle Curcumin on Gene Expression of GPX, Cat, SOD and MDA Enzymes in Heart Tissue of Balb C Female Mice with Induced Breast Cancer in Treatment Phase with Doxorubicin.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 31(1): 6313-26

<sup>1</sup>Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran.

<sup>2</sup>Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

<sup>3</sup>Kharazmi University, Tehran, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 02156152560, email: : san\_mir2000@yahoo.com