

Original Article

Study of Progressive Swimming Training along with Curcumin on Angiogenesis Markers in Lung Tissue in Mice Exposed to Benzo[A]Pyrene

Mojtaba Eskandari¹ , Mehrzad Moghadasi¹ , Sheida Azarnushan² 

¹ Department of Sport Sciences, Shi.C., Islamic Azad University, Shiraz, Iran

² Department of Sport Sciences, Zand Higher Education Institute, Shiraz, Iran

✉ **Corresponding author:**

Department of Sport Sciences,
Shi.C., Islamic Azad
University, Shiraz, Iran

Email:

mehrzad.moghadasi@iau.ac.ir

Tel:+98 71-36412715

Postal Code: 774731-71987

Received: December 03, 2025

Revised: May 12, 2026

Accepted: June 10, 2026

Citation:

Eskandari M, Moghadasi M, Azarnushan sh. Study of Progressive Swimming Training along with Curcumin on Angiogenesis Markers in Lung Tissue in Mice Exposed to Benzo[A]Pyrene. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2026; 34(5): 10235-245.

Introduction: Angiogenesis plays a crucial role in lung cancer progression by stimulating tumor growth, enhancing tumor invasion, contributing to metastasis, and modifying immune system responses within the tumor microenvironment. However, the effects of physical exercise and antioxidant consumption on the process of angiogenesis in lung cancer remain unclear. Therefore, this study aimed to investigate the study of progressive swimming training along with curcumin on angiogenesis markers in lung tissue in mice exposed to benzo[a]pyrene.

Methods: In this experimental study, 36 male BALB/c mice (aged 8 to 10 weeks) were randomly assigned to healthy (n=6) and experimental groups (n=30). Following the induction of lung cancer via an injection of 100 mg/kg of benzo[a]pyrene, the experimental group of mice were further subdivided into five equal groups (n=6 each): benzo[a]pyrene, sham, swimming training, curcumin, and combined training + curcumin. Mice in the training and combined training + curcumin groups underwent a 12-week swimming exercise protocol three times a week, following the principle of overload. Groups 4 and 5 received 100 mg/kg of curcumin intraperitoneally daily for 12 weeks. Forty-eight hours after the final training session, the gene expression levels of VEGF and ET-1 in lung tissue was measured using Real-Time PCR. Gene expression differences between study groups were compared using one-way analysis of variance (ANOVA); where significant differences were observed, Tukey's post-hoc test was employed to identify the specific differences. Additionally, the interactive effects of exercise and curcumin supplementation were examined using two-way ANOVA, followed by the Bonferroni post-hoc test. Data analysis was performed using SPSS software (version 16), with the threshold for statistical significance level set at $p < 0.05$.

Results: The results indicated that swimming training, curcumin supplementation, and the combined training + curcumin significantly reduced the expression of VEGF and ET-1 genes compared to the benzopyrene group ($p < 0.05$), and the greatest reduction in the expression of VEGF and ET-1 genes was observed in the training + curcumin group ($p < 0.001$).

Conclusion: Based on the obtained results, although swimming exercise and curcumin supplementation—when administered individually—reduce the expression of genes associated with lung tissue angiogenesis in benzo[a]pyrene-exposed mice, the combined use of curcumin and swimming exercise exerts a significantly greater inhibitory effect on the angiogenic process in the lung tissue of samples with lung cancer. Further studies are needed to generalize the results to human population.

Keywords: Swimming training, Curcumin, Angiogenesis, Lung cancer.

اثر یک دوره تمرین شنای فزاینده همراه با مصرف کورکومین بر نشانگرهای رگ‌زایی بافت ریه در

موش‌های در معرض بنزوپیرن

مجتبی اسکندری^۱، مهرزاد مقدسی^{۱*}، شیدا آذرنیوشان^۲

^۱ گروه علوم ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

^۲ گروه علوم ورزشی، مؤسسه آموزش عالی زند شیراز، ایران

✉ نویسنده مسئول:

مهرزاد مقدسی

گروه علوم ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه

آزاد اسلامی، شیراز، ایران

پست الکترونیک:

mehrzad.moghadasi@iau.ac.ir

تلفن: ۰۹۱۷۷۳۲۰۰۴۳

صندوق پستی: ۷۷۴۷۳۱-۷۱۹۸۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۹/۱۲

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۲/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۳/۲۰

ارجاع:

اسکندری مجتبی، مقدسی مهرزاد، آذرنیوشان شیدا. اثر یک دوره تمرین شنای فزاینده همراه با مصرف کورکومین بر نشانگرهای رگ‌زایی بافت ریه در موش‌های در معرض بنزوپیرن. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۵؛ ۳۴ (۵): ۲۴۵-۱۰۲۳۶.

مقدمه: رگ‌زایی با تحریک رشد تومور، تشدید تهاجم تومور، کمک به متاستاز و تغییر پاسخ‌های سیستم ایمنی در ریزمحیط تومور، موجب پیشرفت سرطان ریه می‌شود. اثر تمرین ورزشی و مصرف آنتی اکسیدان‌ها بر فرآیند رگ‌زایی در سرطان ریه به درستی مشخص نیست. این مطالعه به بررسی اثر یک دوره تمرین شنای فزاینده همراه با مصرف کورکومین بر نشانگرهای رگ‌زایی بافت ریه در موش‌های در معرض بنزوپیرن پرداخت.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی و بنیادی، تعداد ۳۶ سر موش نر نژاد 8 BALB/c تا ۱۰ هفته‌ای به‌طور تصادفی در دو گروه کنترل سالم ($n=6$) و آزمایش ($n=30$) قرار گرفتند. موش‌های گروه آزمایش پس از القای سرطان ریه (تزریق 100 mg/kg بنزوپیرن) به گروه‌های ۶ تایی بنزوپیرن، شم، تمرین شنا، کورکومین و تمرین + کورکومین تقسیم شدند. گروه‌های تمرین شنا و تمرین + کورکومین، سه بار در هفته، به مدت ۱۲ هفته و با رعایت اصل اضافه بار شنا کردند. در گروه‌های کورکومین و تمرین + کورکومین به مدت ۱۲ هفته روزانه 100 mg/kg کورکومین تزریق درون صفاقی شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، بیان ژن‌های VEGF و ET-1 بافت ریه با استفاده از روش Real-Time PCR سنجیده شد. مقایسه بیان ژن‌ها بین گروه‌های مختلف با تحلیل واریانس یک طرفه ارزیابی و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار، از آزمون تعقیبی توکی برای تعیین محل اختلاف استفاده شد. هم‌چنین اثر تعاملی تمرین و کورکومین، با آزمون آنالیز واریانس دو طرفه همراه با آزمون تعقیبی یونفرونی بررسی گردید. تحلیل داده‌ها در محیط نرم‌افزار SPSS version 16 انجام و سطح معنی‌داری $p<0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج مطالعه حاضر نشان داد بیان ژن‌های VEGF و ET-1 در بافت ریه موش‌های گروه بنزوپیرن و شم نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشت ($p<0.001$). هم‌چنین نتایج حاکی از آن بود که تمرین شنا، کورکومین و تمرین + کورکومین موجب کاهش بیان ژن‌های VEGF و ET-1 در مقایسه با گروه بنزوپیرن شده است ($p<0.05$) و بیشترین کاهش بیان ژن‌های VEGF و ET-1 در گروه تمرین + کورکومین مشاهده شد ($p<0.001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده اگرچه تمرین شنا و مصرف کورکومین به تنهایی موجب کاهش بیان ژن‌های نشانگرهای رگ‌زایی بافت ریه در موش‌های در معرض بنزوپیرن می‌شود اما مصرف هم‌زمان کورکومین و تمرین شنا تأثیر بسیار بیشتری در مهار فرآیند رگ‌زایی بافت ریه نمونه‌های مبتلا به سرطان ریه دارد. برای تعمیم نتایج به نمونه‌های انسانی نیازمند مطالعات بیشتری است.

واژه‌های کلیدی: تمرین شنا، کورکومین، رگ‌زایی، سرطان ریه

مقدمه

سرطان ریه یک تهدید بزرگ برای سلامت است، زیرا میزان بروز و مرگ و میر آن با سرعت نگران کننده‌ای رو به افزایش است (۱). بر اساس داده‌های جهانی در سال ۲۰۲۰، سرطان ریه در میان شایع‌ترین بدخیمی‌ها قرار دارد و بالاترین میزان مرگ و میر را در میان همه سرطان‌های اصلی نشان می‌دهد (۲). سرطان تا قبل از مرحله پیشرونده آن که متاستاز است، به‌عنوان یک بیماری قابل درمان محسوب می‌شود، اما با شروع متاستاز، پاسخ‌های درمانی کند و حتی در مواقعی بدون تأثیر می‌باشند (۳). بیشتر تومورها در انسان بدون تولید رگ‌های جدید برای ماه‌ها و سال‌ها خاموش می‌مانند. در این مرحله یعنی مرحله پیش رگ‌زایی ابعاد تومور به ندرت به بیشتر از ۲ تا ۳ میلی‌متر می‌رسد. بدون رشد رگ‌های عملکردی، سرعت و تکثیر سلول‌های توموری با مقدار مرگ آنها برابر است (۴). آنژیوژنز یا رگ‌زایی فرآیندی زیستی است که طی آن، رگ‌های خونی جدید از عروق قبلی منشأ می‌گیرند (۵). فرآیند رگ‌زایی در چند مرحله رخ می‌دهد. در مرحله نخست، سلول‌های اندوتلیال رگ‌های خونی موجود در پاسخ به فاکتورهای همچون فاکتور رشد اندوتلیال (VEGF) و آندوتلین-۱ (ET-1) تحریک می‌شوند. در مرحله بعد، این سلول‌ها با استفاده از آنزیم‌های تخریب‌کننده ماتریکس خارج سلولی، به‌ویژه ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs)، غشای پایه رگ‌ها را تجزیه می‌کنند. پس از آن، سلول‌های اندوتلیال به سمت ناحیه فاقد خون‌رسانی مهاجرت کرده و تکثیر می‌یابند. در ادامه، این سلول‌ها لوله‌هایی تشکیل می‌دهند که به مویرگ‌های جدید تبدیل می‌شوند. در نهایت، عروق تازه تشکیل یافته با کمک سلول‌های حمایتی مانند پری‌سیت‌ها و سلول‌های عضله صاف بالغ شده و پایدار می‌گردند (۶). این فرآیند به‌طور طبیعی در مراحل مختلفی از رشد و ترمیم بدن از جمله جنین‌زایی، ترمیم زخم‌ها و سیکل قاعدگی رخ می‌دهد. با این حال، در بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان، رگ‌زایی به شکل غیرطبیعی و خارج از کنترل انجام می‌شود (۷). در تومورها، رشد سلول‌های سرطانی نیازمند دسترسی به اکسیژن و مواد غذایی از طریق خون‌رسانی مناسب است. به همین دلیل، سلول‌های سرطانی با افزایش ترشح فاکتورهای نظیر VEGF و ET-1 فرآیند رگ‌زایی را فعال می‌کنند تا عروق خونی جدیدی به درون توده توموری نفوذ کرده و نیازهای متابولیکی آن را تأمین کنند (۸). این توانایی برای تحریک رگ‌زایی، یکی از ویژگی‌های

اساسی سلول‌های سرطانی محسوب می‌شود (۸). امروزه به خوبی مشخص شده است که فعالیت بدنی و ورزش با خطر کمتر سرطان‌های مختلف از جمله سرطان‌های کولورکتال، پستان، مری، پانکراس، آندومتر و تخمدان مرتبط است (۹)؛ به‌طوری‌که آنکولوژی ورزشی (کاربرد پزشکی ورزشی در سرطان)، یک زیرشاخه به سرعت در حال رشد در حوزه آنکولوژی بالینی بوده و کمیت و کیفیت تحقیقات در این زمینه در حال افزایش است (۱۰). در گذشته تصور می‌شد بیماران مبتلا به سرطان ریه به دلیل شرایط تنفسی و ضعف عمومی نباید فعالیت فیزیکی داشته باشند، اما مطالعات اخیر خلاف این را نشان داده‌اند. ورزش منظم در بیماران مبتلا به سرطان ریه موجب بهبود ظرفیت تنفسی، افزایش کیفیت زندگی، کاهش عوارض جانبی درمان، و حتی کاهش نرخ بازگشت تومور در برخی مطالعات شده است (۱۱، ۱۲). با این حال، مکانیسم‌های مولکولی زیربنای عملکرد ورزش در پیشگیری و درمان سرطان ریه مبهم باقی مانده است. هم‌چنین، اثر فعالیت ورزشی بر تغییرات VEGF و ET-1 در بیماران مبتلا به سرطان ریه به درستی مشخص نیست. برای نمونه عدم تغییر در مقدار VEGF در موش‌های مبتلا به سرطان ریه پس از یک دوره تمرین هوازی توسط توسط Pedersen و همکاران در سال ۲۰۱۶ (۱۳) و عدم تغییر در بیان ژن VEGF در موش‌های مبتلا به سرطان ریه پس از اجرای هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط توسط Martín-Ruiz و همکاران در سال ۲۰۲۰ گزارش شده است (۱۴). کورکومین، که با نام دی فرولویل متان نیز شناخته می‌شود، یک پلی‌فنول طبیعی است که از زردچوبه، به دست می‌آید و قرن‌ها است که در طب سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۵). مشخص شده است که کورکومین در پیشگیری و درمان سرطان‌های مختلفی نقش دارد. کورکومین با خاصیت ضد رگ‌زایی، ضد آپوپتوزی و ممانعت از تکثیر چرخه سلولی می‌تواند اثرات مثبت خود را در سرطان‌های مختلف اعمال نماید (۱۶). نشان داده شده است که کورکومین فعالیت ضد رگ‌زایی مستقیمی در شرایط *In vivo* و *In vitro* دارد (۱۷). کورکومین از طریق مهار مبدل‌های سیگنال و فعال‌کننده‌های رونویسی ۳ (STAT3)، رگ‌زایی به واسطه VEGF را در سلول‌های سرطانی ریه مهار می‌کند (۱۸). بر اساس اطلاعات ما، اگرچه مطالعاتی محدود به‌طور جداگانه به بررسی اثر تمرینات ورزشی و کورکومین بر بهبود سرطان ریه به واسطه تغییر در رگ‌زایی بافت تومور پرداخته‌اند، اما تاکنون اثر

تمرینات ورزشی بر این مسیر بی نتیجه بوده و اثر همزمان این دو نوع مداخله نیز مورد بررسی قرار نگرفته است. ممکن است یکی از دلایل عدم نتیجه‌گیری تمرینات ورزشی، نوع تمرینات به کار رفته باشد. بررسی مطالعات نشان می‌دهد که تمرین شنا به عنوان یک تمرین کاربردی در بیماران سرطانی معرفی شده است. این نوع تمرین علاوه بر افزایش کیفیت زندگی، منجر به کاهش حجم تومور در بیماران مبتلا به سرطان شده (۱۹) و همچنین تمرینات شنا به دلیل ویژگی هیدرودینامیکی و ایجاد شرایط بی‌وزنی، نسبت به دیگر تمرینات آسیب‌ها و تروماها را به حداقل می‌رساند (۲۰). بنابراین؛ با توجه ویژگی‌های خاص تمرین شنا در مقایسه با دیگر انواع تمرینات ورزشی و عدم اطلاعات کافی در خصوص اثر همزمان این شیوه تمرینی در کنار مصرف کورکومین بر فرآیند رگ‌زایی در نمونه‌های مبتلا به سرطان ریه، تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر یک دوره تمرین شنای فزاینده همراه با مصرف کورکومین بر نشانگرهای رگ‌زایی بافت ریه در موش‌های در معرض بنزوپیرن انجام شد.

روش بررسی

نمونه‌های پژوهش

تعداد ۴۲ سر موش آزمایشگاهی نر نژاد BALB/c با سن ۸ تا ۱۰ هفته با وزن بین ۱۸ تا ۲۵ گرم برای اجرای این مطالعه بنیادی و تجربی از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات انستیتو پاستور تهران خریداری شد. تعداد نمونه با استفاده از نرم‌افزار G^*Power ، آزمون آماری آنووا، اندازه اثر ۰/۴۹ و توان آماری ۰/۶ محاسبه شد. نمونه‌های خریداری شده به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانی مؤسسه آموزش عالی پیش‌تازان شیراز منتقل و به منظور سازگاری با محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته درون قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات پوشیده شده با خاک اره در شرایط آزمایشگاهی (دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴۵ درصد) با چرخه ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و آب و غذای ویژه جوندگان به‌طور آزادانه در اختیار آنها قرار می‌گرفت. پیش از آغاز مرحله اصلی پژوهش، به منظور اطمینان از موفقیت‌آمیز بودن فرآیند القای سرطان ریه با بنزوپیرن، یک مطالعه مقدماتی (پایلوت) روی ۸ سرموش طراحی و اجرا شد. به چهار سر موش مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بنزوپیرن به صورت درون صفاقی تزریق گردید (۲۱) و چهار موش دیگر به عنوان گروه کنترل (بدون دریافت بنزوپیرن) در نظر گرفته شدند. پس از گذشت ۱۴ روز از القای سرطان، تمامی موش‌های

هر دو گروه بیهوش و نمونه‌برداری از بافت ریه آنها انجام شد. نمونه‌های به دست آمده جهت بررسی هیستوپاتولوژیک به آزمایشگاه تخصصی ارسال شدند. علاوه بر این، طبق مشاهدات صورت گرفته موش‌های مبتلا به سرطان ریه در مقایسه با گروه کنترل، کاهش وزن قابل توجهی داشتند و رفتارهایی مانند کاهش اشتها و تمایل به قرارگیری در محیط‌های تاریک از خود نشان دادند. در مقابل، موش‌های گروه کنترل از نظر ظاهری حجم بدنی بزرگ‌تر و فعالیت بیشتری داشتند. با تأیید تشکیل تومور در مطالعه مقدماتی، اطمینان حاصل شد که پروتکل القای سرطان با بنزوپیرن پس از ۱۴ روز منجر به ایجاد تومور در ریه موش‌ها می‌شود. بر این اساس، پژوهش اصلی با استفاده از همین پروتکل و با حجم نمونه تعیین شده آغاز گردید. این مرحله مقدماتی نقش مهمی در بهینه‌سازی روش‌های آزمایشی و اطمینان از صحت مدل سرطان مورد استفاده در مطالعه داشت. پس از اجرای طرح مطالعه مقدماتی، ۳۶ سرموش باقی‌مانده به صورت تصادفی به دو گروه کنترل سالم ($n=6$) و آزمایش ($n=30$) تقسیم شدند. موش‌های گروه آزمایش تحت القای سرطان قرار گرفته و سپس به پنج زیر گروه شامل بنزوپیرن ($n=6$)، شم ($n=6$)، تمرین شنا ($n=6$)، کورکومین ($n=6$) و تمرین + کورکومین ($n=6$) تقسیم شدند.

القاء سرطان ریه: در این پژوهش، القای سرطان ریه از طریق تزریق تک دوز ماده بنزوپیرن (ساخت شرکت سیگما آلدريج آلمان) به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها انجام شد؛ بدین منظور، ابتدا ۷۲ میلی‌گرم بنزوپیرن در ۳/۶ میلی لیتر روغن ذرت حل شد. سپس، محلول حاصل به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی به موش‌ها تزریق گردید (۲۱). لازم به ذکر است که در گروه شم سرطان القاء شد اما به جای بنزوپیرن از حلال آن یعنی روغن ذرت استفاده گردید.

پروتکل تمرین: تمرینات شنا در استخر مخصوص حیوانات با ابعاد $80 \times 80 \times 45$ سانتی‌متر که تا ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از آب 35 ± 1 درجه پر شده بود اجرا شد. قبل از اجرای پروتکل تمرینی، موش‌ها به مدت ۱۰ روز با محیط آبی و فعالیت شنا آشنا شدند. سپس مرحله اصلی پروتکل تمرینی بر اساس مطالعات قبلی و با ایجاد مقداری اصلاحات به مدت ۱۲ هفته، ۳ جلسه در هفته و به صورت یک روز در میان اجرا شد. مدت زمان انجام تمرینات از ۵ دقیقه در هفته اول به تدریج افزایش و در هفته دوازدهم به ۳۸ دقیقه

رسید. برای رعایت اصل اضافه بار، در هفته‌های اول تا چهارم از هیچ وزنه‌ای استفاده نشد. در هفته پنجم تا هشتم، وزنه‌ای معادل ۲ درصد وزن بدن و در هفته‌های نهم تا دوازدهم، وزنه‌ای معادل ۵ درصد وزن بدن به دم موش‌ها متصل شد (۲۲). تمام جلسات تمرینی در ساعت ۹ تا ۱۲ صبح در زمان ثابتی از روز برگزار گردید. جزئیات برنامه تمرینی در (جدول ۱) ارائه شده است. مکمل کورکومین: کورکومین از شرکت سیگما آلدریج با کد اقتصادی C1386 تهیه شد. بر اساس پیشینه تحقیق (۲۳) که دوز mg/kg ۱۰۰ کورکومین را در مدل سرطانی در موش‌های BALB/c القاء کرده بودند استفاده شد. در این تحقیق روزانه ۳۲ میلی‌گرم کورکومین با مقدار $1/6$ سی‌سی روغن زیتون حل شد. سپس به هر نمونه مقدار ۱۰ واحد بین المللی (۰/۱ سی‌سی) از محلول تزریق گردید (۲۳).

نمونه‌برداری و اندازه‌گیری بیان ژن: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین موش‌ها با تزریق زیر صفاقی کتامین (۵۰-۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵-۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. پس از اطمینان از بی‌هوشی (با عدم واکنش پا به تحریک لمسی)، ابتدا برشی در ناحیه قفسه‌سینه ایجاد شد و بافت ریه جدا گردید. سپس بافت ریه با سالین شستشو داده شد و در نیتروژن مایع فریز شد. نمونه‌ها تا زمان استخراج RNA در فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای بررسی بیان ژن

$$\Delta\Delta C_t = \Delta C_t \text{ Treat} - \Delta C_t \text{ Un Treat}$$

توالی پرایمرها در (جدول ۲) ارائه شده است

تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. مقایسه بیان ژن‌ها بین گروه‌های مختلف با تحلیل واریانس یک طرفه ارزیابی و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار، از آزمون تعقیبی توکی برای تعیین محل اختلاف استفاده شد. هم‌چنین اثر تعاملی تمرین و کورکومین، با آزمون آنالیز واریانس دو طرفه همراه با آزمون تعقیبی بونفرونی بررسی گردید. تحلیل داده‌ها در محیط نرم‌افزار SPSS version 22 انجام و سطح معنی‌داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

جدول ۱: پروتکل ۱۲ هفته‌ای تمرین شنا

هفته	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲
مدت زمان (دقیقه)	۵	۸	۱۱	۱۴	۱۷	۲۰	۲۳	۲۶	۲۹	۳۲	۳۵	۳۸
میزان اضافه بار (وزن وزنه)	بدون وزنه	۲ درصد وزن بدن	۵ درصد وزن بدن									

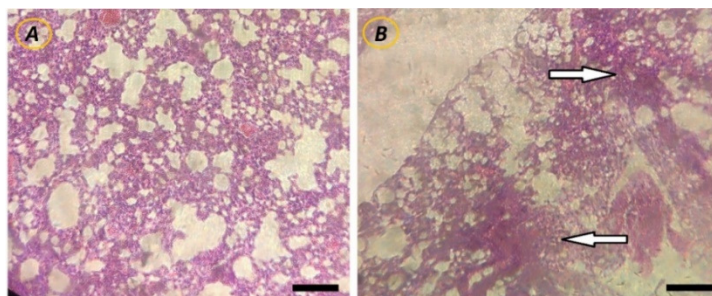
جدول ۲: ویژگی پرایمرهای به‌کار رفته

اندازه (bp)	توالی آغازگر	ژن
219	Forward: 5'- CTGTCGAGTCGCGTCCACC-3' Reverse: 5'- ATTCCCACCATCACACCCTGG-3'	ACTB
271	Forward: 5'- CGAGCTCATGGACGGGTGA-3' Reverse: 5'- GCCTGGGACCACTTGGCAT-3'	VEGF
275	Forward: 5'- GGAAACTACGAAGGTTGGAGG-3' Reverse: 5'- GGATCAAGGATGCTGGTCCT-3'	ET-1

نتایج

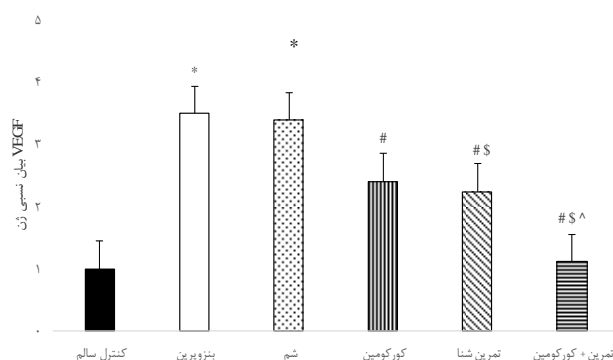
نیست ($P=0/58$ ، $F=0/30$ و اندازه اثر $0/15$) (شکل ۲). نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد تفاوت معنی داری در بیان ژن ET-1 بافت ریه نمونه‌ها در گروه‌های تحقیق وجود دارد ($P=0/001$ و $F=53/9$). نتایج آزمون تعقیبی توکی مشخص کرد بیان ژن ET-1 در بافت ریه در گروه بنزوپیرن و شم به‌طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل سالم بود ($P=0/001$). تفاوت معنی داری بین گروه‌های بنزوپیرن و شم مشاهده نشد ($P=0/34$). اما بیان ژن ET-1 در گروه‌های کورکومین ($P=0/001$ ، تمرین شنا ($P=0/001$) و تمرین + کورکومین ($P=0/001$) به طور معنی داری کمتر از گروه بنزوپیرن بود. همچنین بیان ژن ET-1 در گروه تمرین ($P=0/001$) و کورکومین + تمرین ($P=0/001$) به‌طور معنی داری کمتر از گروه کورکومین و در گروه تمرین + کورکومین به‌طور معنی داری کمتر از گروه تمرین ($P=0/001$) بود. برای بررسی اثر تعاملی و همزمان این دو مداخله بر یکدیگر از آزمون آنالیز واریانس دو راهه استفاده شد. نتایج این آزمون نشان داد تمرین ($P=0/001$ ، $F=15/92$ و اندازه اثر $0/98$) و کورکومین ($P=0/001$ ، $F=43/92$ و اندازه اثر $0/95$) اثر معنی داری بر کاهش بیان ژن ET-1 بافت ریه نمونه‌های مبتلا به سرطان ریه دارند. همچنین تعامل تمرین و کورکومین بر کاهش بیان ژن ET-1 معنی دار است ($P=0/017$ ، $F=6/73$ و اندازه اثر $0/25$). کمترین مقدار بیان ژن ET-1 متعلق به گروه تمرین + کورکومین ($1/26$) و پس از آن به ترتیب گروه تمرین ($1/82$) و کورکومین ($2/15$) قرار دارند. بنابراین این دو مداخله‌گر با داشتن اثر هم‌افزایی منجر به کاهش بیان ژن ET-1 در بافت ریه شده‌اند (شکل ۳).

نتایج بررسی‌های میکروسکوپی مربوط به تأیید القاء سرطان ریه در (شکل ۱) نشان داده شده است. این شکل نشان دهنده مقاطع پارافینی ریه موش به روش رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین در موش‌های سالم و تحت القاء سرطان ریه است. بافت ریه سالم در شکل A و بافت سرطانی در شکل B مشخص است. تصاویر به‌دست آمده با میکروسکوپ نوری Olympus ساخت ژاپن با بزرگ‌نمایی $100\times$ مورد بررسی قرار گرفتند و نوارهای مقیاس نشان دهنده ۱ میکرومتر است. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد تفاوت معنی داری در بیان ژن VEGF بافت ریه نمونه‌ها در گروه‌های تحقیق وجود دارد ($P=0/001$ و $F=15/3$). نتایج آزمون تعقیبی توکی مشخص کرد بیان ژن VEGF بافت ریه در گروه بنزوپیرن و شم به‌طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل سالم بود ($P=0/001$). تفاوت معنی داری بین گروه‌های بنزوپیرن و شم مشاهده نشد ($P=0/99$). اما بیان ژن VEGF در گروه‌های کورکومین ($P=0/001$ ، تمرین شنا ($P=0/001$) و تمرین + کورکومین ($P=0/001$) به‌طور معنی داری کمتر از گروه بنزوپیرن بود. همچنین بیان ژن این پروتئین در گروه تمرین ($P=0/014$) و کورکومین + تمرین ($P=0/001$) به‌طور معنی داری کمتر از گروه کورکومین و در گروه تمرین + کورکومین به‌طور معنی داری کمتر از گروه تمرین ($P=0/001$) بود. علاوه بر این برای بررسی اثر تعاملی و همزمان این دو مداخله بر یکدیگر از آزمون آنالیز واریانس دو راهه استفاده شد. نتایج این آزمون نشان داد تمرین ($P=0/001$ ، $F=15/67$ و اندازه اثر $0/98$) و کورکومین ($P=0/001$ ، $F=44/37$ و اندازه اثر $0/97$) اثر معنی داری بر کاهش بیان ژن VEGF در بافت ریه موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به سرطان ریه دارند؛ اما تعامل تمرین و کورکومین بر کاهش بیان ژن VEGF معنی دار



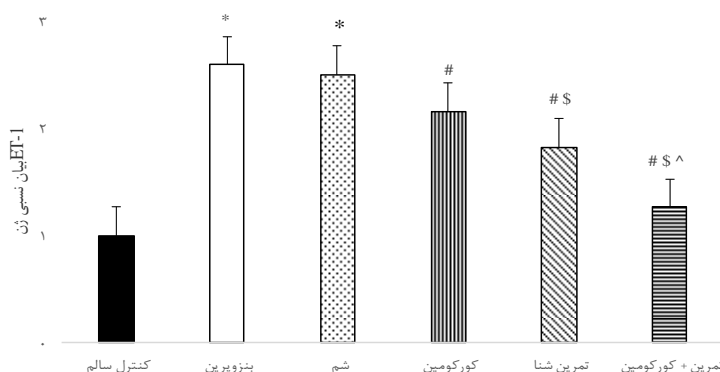
شکل ۱. ارزیابی هیستوپاتولوژیک القا سرطان ریه. مقاطع پارافینی ریه موش به روش رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین در موش‌های سالم و تحت القاء سرطان ریه انجام شده است.

شکل (A): بافت ریه در گروه کنترل. شکل (B): بافت ریه در گروه بیمار. نوک پیکان نشان دهنده تومور بوده که تصاویر به‌دست آمده با بزرگ‌نمایی $100\times$ و نوارهای مقیاس نشان دهنده ۱ میلی‌متر است



شکل ۲: بیان ژن VEGF در بافت ریه موش‌ها در گروه‌های مورد مطالعه

* ($P=0/001$) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم؛ # ($P=0/001$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه بنزوپیرن و شم؛ \$ ($P=0/05$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کورکومین؛ ^ ($P=0/01$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه تمرین



شکل ۳: مقدار ET-1 در بافت ریه موش‌های آزمایشگاهی در گروه‌های مورد مطالعه

* ($P=0/001$) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم؛ # ($P=0/001$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه بنزوپیرن و شم؛ \$ ($P=0/001$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کورکومین؛ ^ ($P=0/001$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه تمرین.

بحث

تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر یک دوره تمرین شنای فزاینده همراه با مصرف کورکومین بر نشانگرهای رگ‌زایی بافت ریه در موش‌های در معرض بنزوپیرن انجام شد. نتایج نشان داد با القاء سرطان، بیان ژن‌های ET-1 و VEGF در گروه بنزوپیرن به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم افزایش یافته است. این یافته نشان‌دهنده فعال شدن مسیرهای رگ‌زایی و التهاب در بافت ریه تحت تأثیر سرطان القاشده با بنزوپیرن است. این نتایج با مطالعات پیشین هم‌راستا هستند؛ به‌ویژه یافته‌های Hu و همکاران در سال ۲۰۲۵ که نشان دادند ET-1 با تحریک مسیرهای MAPK/ERK و PI3K/AKT موجب افزایش

تکثیر سلولی، مهار آپوپتوز و تقویت رگ‌زایی در سلول‌های توموری ریه می‌شود (۲۴). هم‌چنین، عنوان شده است که سطح بالای ET-1 در بیماران مبتلا به سرطان‌های ریه، پستان و کولورکتال با پیشرفت سریع‌تر بیماری و کاهش بقاء مرتبط است (۲۵). از سوی دیگر، Wu و همکاران در سال ۲۰۲۲ نیز افزایش سطح VEGF-A را در سرطان‌های ریه، پستان و کبد با شدت بیماری و پیش‌آگهی ضعیف مرتبط دانستند (۲۶). این موارد نشان می‌دهند که در شرایط بیماری مانند سرطان ریه، مسیرهای مولکولی مرتبط با رگ‌زایی به‌طور فعال تحریک می‌شوند و موجب رشد ناهنجار عروق، هایپوکسی بافتی و تسهیل متاستاز می‌گردند (۲۷). از منظر سلولی و مولکولی،

افزایش ET-1 در گروه بیمار می‌تواند ناشی از ترشح بیش‌فعال سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیالی در پاسخ به آسیب ناشی از بنزوپیرن باشد؛ این پپتید با فعال‌سازی گیرنده‌های ETA و ETB موجب تحریک مستقیم سلول‌های اندوتلیال و افزایش بیان VEGF و FGF-2 می‌شود که در نهایت منجر به نئوواسکولاریزاسیون نابهنجار و تسهیل رشد تومور می‌گردد (۲۴). هم‌چنین، VEGF به عنوان محرک اصلی فرآیند رگ‌زایی، در پاسخ به هایپوکسی ناشی از رشد تومور و نکروز مرکزی، از سوی سلول‌های توموری ترشح شده و موجب افزایش چگالی میکروواسکولار و تسهیل متاستاز می‌شود (۲۶). هم‌چنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیان ژن‌های ET-1 و VEGF در گروه تمرین شنا به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه بنزوپیرن بود؛ این یافته نشان‌دهنده اثرات ضداالتهابی و ضدآنژیوژنیک کورکومین در بافت ریه مبتلا به سرطان الفاء شده با بنزوپیرن است. هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، Fu و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان داد که کورکومین با مهار مسیر سیگنالینگ VEGF-VEGFR2، تراکم رگ‌های توموری را کاهش داده و ساختارهای عروقی را طبیعی می‌سازد (۱۷). Wang و Chen در سال ۲۰۱۹ نیز اظهار داشته‌اند که کورکومین با مهار رگ‌زایی، رشد تومور ریه را به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌دهد (۳۱). این محققین عنوان کرده‌اند که کورکومین مسیر IL-6/JAK/STAT3 را مهار و بیان پروتئین‌های تهاجمی مانند VEGF، MMP-2 و ICAM-1 را سرکوب کرده و از رگ‌زایی و مهاجرت سلول‌های کوچک کارسینوما جلوگیری می‌کند. با توجه به مطالب ذکر شده، به‌نظر می‌رسد کورکومین از طریق مکانیسم‌های چندگانه شامل مهار مسیرهای التهابی، تنظیم آپوپتوز، کاهش استرس اکسایشی و مهار سیگنالینگ فرآیند رگ‌زایی، می‌تواند به‌طور مؤثری فرآیند رگ‌زایی بیمارگونه را در بافت‌های سرطانی مهار کند. در نهایت نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مقادیر ET-1 و VEGF در گروه تمرین + کورکومین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه بنزوپیرن بود؛ هم‌چنین، کاهش ET-1 در گروه ترکیبی تمرین و کورکومین نسبت به هر یک از مداخلات منفرد (تمرین یا کورکومین) نیز معنی‌دار بود. این یافته‌ها نشان‌دهنده اثر هم‌افزایی دو مداخله زیستی - تمرین و کورکومین - در مهار مسیرهای رگ‌زایی در بافت ریه است. اگرچه اثر ترکیبی این دو نوع مداخله بر مسیر رگ‌زایی در سرطان ریه بررسی نشده است اما پیش از این دریانوش و همکاران در سال ۲۰۲۵ نشان دادند

افزایش ET-1 در گروه بیمار می‌تواند ناشی از ترشح بیش‌فعال سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیالی در پاسخ به آسیب ناشی از بنزوپیرن باشد؛ این پپتید با فعال‌سازی گیرنده‌های ETA و ETB موجب تحریک مستقیم سلول‌های اندوتلیال و افزایش بیان VEGF و FGF-2 می‌شود که در نهایت منجر به نئوواسکولاریزاسیون نابهنجار و تسهیل رشد تومور می‌گردد (۲۴). هم‌چنین، VEGF به عنوان محرک اصلی فرآیند رگ‌زایی، در پاسخ به هایپوکسی ناشی از رشد تومور و نکروز مرکزی، از سوی سلول‌های توموری ترشح شده و موجب افزایش چگالی میکروواسکولار و تسهیل متاستاز می‌شود (۲۶). هم‌چنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیان ژن‌های ET-1 و VEGF در گروه تمرین شنا به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه بنزوپیرن بود؛ این یافته نشان‌دهنده اثرات ضداالتهابی و ضدآنژیوژنیک کورکومین در بافت ریه مبتلا به سرطان الفاء شده با بنزوپیرن است. هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، Fu و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان داد که کورکومین با مهار مسیر سیگنالینگ VEGF-VEGFR2، تراکم رگ‌های توموری را کاهش داده و ساختارهای عروقی را طبیعی می‌سازد (۱۷). Wang و Chen در سال ۲۰۱۹ نیز اظهار داشته‌اند که کورکومین با مهار رگ‌زایی، رشد تومور ریه را به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌دهد (۳۱). این محققین عنوان کرده‌اند که کورکومین مسیر IL-6/JAK/STAT3 را مهار و بیان پروتئین‌های تهاجمی مانند VEGF، MMP-2 و ICAM-1 را سرکوب کرده و از رگ‌زایی و مهاجرت سلول‌های کوچک کارسینوما جلوگیری می‌کند. با توجه به مطالب ذکر شده، به‌نظر می‌رسد کورکومین از طریق مکانیسم‌های چندگانه شامل مهار مسیرهای التهابی، تنظیم آپوپتوز، کاهش استرس اکسایشی و مهار سیگنالینگ فرآیند رگ‌زایی، می‌تواند به‌طور مؤثری فرآیند رگ‌زایی بیمارگونه را در بافت‌های سرطانی مهار کند. در نهایت نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مقادیر ET-1 و VEGF در گروه تمرین + کورکومین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه بنزوپیرن بود؛ هم‌چنین، کاهش ET-1 در گروه ترکیبی تمرین و کورکومین نسبت به هر یک از مداخلات منفرد (تمرین یا کورکومین) نیز معنی‌دار بود. این یافته‌ها نشان‌دهنده اثر هم‌افزایی دو مداخله زیستی - تمرین و کورکومین - در مهار مسیرهای رگ‌زایی در بافت ریه است. اگرچه اثر ترکیبی این دو نوع مداخله بر مسیر رگ‌زایی در سرطان ریه بررسی نشده است اما پیش از این دریانوش و همکاران در سال ۲۰۲۵ نشان دادند

سپاس‌گزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد دانشجو است. از کلیه پرسنل آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانی مؤسسه آموزش عالی پیشتازان شیراز که در پیشبرد این مطالعه به نویسندگان کمک کردند تشکر و قدردانی می‌گردد.

حامی مالی

ندارد.

تعارض در منافع

وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

نگهداری حیوانات و کار با حیوانات بر اساس راهنمای اخلاقی پژوهش در حیوانات و مطابق با اصول استاندارد کار با حیوانات معاهده هلسینکی و با کد اخلاق IR.IAU.SHIRAZE.REC.1404.250 انجام شد.

مشارکت نویسندگان

مهرزاد مقدسی در ارائه ایده، مهرزاد مقدسی، مجتبی اسکندری و شیدا آذرنيوشان در طراحی مطالعه، مجتبی اسکندری و شیدا آذرنيوشان در جمع‌آوری داده‌ها، مهرزاد مقدسی در تجزیه و تحلیل داده‌ها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

تمرین هوازی همراه با مصرف مکمل کورکومین به‌صورت سینرژیک موجب کاهش شاخص‌های التهابی در بیماران مبتلا به سرطان پستان شده و کیفیت زندگی آنان را ارتقا داده است (۳۲). هم‌چنین، Guo و همکاران در سال ۲۰۲۴ گزارش داده‌اند که درمان ترکیبی کورکومین و ورزش شنا در مدل حیوانی سرطان پستان موجب فعال‌سازی مسیرهای ضد سرطانی متعددی از جمله IL-17، Wnt، PI3K/Akt و مسیر سیگنالینگ کلسیم شده است (۳۳). این موارد نشان می‌دهد ترکیب تمرین هوازی و کورکومین می‌تواند از طریق تنظیم چندین مسیر مولکولی، اثرات ضدتوموری قوی‌تری نسبت به هر یک از مداخلات منفرد داشته باشد. مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی از جمله مسیرهای سیگنالینگ بالادستی منتج به VEGF و ET-1 و هم‌چنین اندازه تومور اندازه‌گیری نشد که توصیه می‌شود در مطالعات آینده مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد با اجرای تمرین شنای فزاینده و مصرف کورکومین، بیان ژن ET-1 و VEGF در بافت ریه نمونه‌های حیوانی مبتلا به سرطان ریه کاهش معنی‌داری پیدا می‌کند و ترکیب این دو مداخله تأثیر بیشترین اثر را در کاهش این نشانگرها به‌عنوان نشانگرهای رگ‌زایی بافت تومور دارد. این مطالعه بنیادی می‌تواند زیربنای مطالعات بیشتر و به‌خصوص انسانی در حوزه سرطان ریه باشد.

References:

1. Voorn MJJ, Driessen EJM, Reinders RJEF, van Kampen-van den Boogaart VEM, Bongers BC, Janssen-Heijnen MLG. *Effects of exercise prehabilitation and/or rehabilitation on health-related quality of life and fatigue in patients with non-small cell lung cancer undergoing surgery: a systematic review*. Eur J Surg Oncol 2023; 49(10): 106909.
2. Smolarz B, Łukasiewicz H, Samulak D, Piekarska E, Kołaciński R, Romanowicz H, et al. *Cancer epidemiology, pathogenesis, treatment and molecular aspect (review of literature)*. Int J Mol Sci 2025; 26(5): 2049.
3. Alečković M, McAllister SS, Polyak K. *Metastasis as a systemic disease: molecular insights and clinical implications*. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2019; 1872(1): 89-102.
4. Li Y, Liu F, Cai O, Deng L, Ouyang Q, Zhang X, et al. *Invasion and metastasis in cancer: molecular insights and therapeutic targets*. Signal Transduct Target Ther. 2025; 10: 1-38.
5. Sharma R. *Angiogenesis: mechanisms, roles, and implications in health and disease*. Clin Invest (Lond). 2024; 14(4): 551-553.
6. Zhao Y, Yu B, Wang Y, Tan S, Xu Q, Wang Z, et al. *Ang-1 and VEGF: central regulators of angiogenesis*. Mol Cell Biochem. 2025; 480(2): 621-637.

7. Liu ZL, Chen HH, Zheng LL, Sun LP, Shi L. *Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer*. Signal Transduct Target Ther. 2023; 8(1): 198.
8. Ghalehbandi S, Yuzugulen J, Islam Pranjol MZ, Pourgholami MH. *The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF*. Eur J Pharmacol. 2023; 949: 175586.
9. Luo Z, He Z, Qin H, Chen Y, Qi B, Lin J, et al. *Exercise-induced IL-15 acted as a positive prognostic implication and tumor-suppressed role in pan-cancer*. Front Pharmacol. 2022; 13: 1053137.
10. Watson G, Coyne Z, Houlihan E, Leonard G. *Exercise oncology: an emerging discipline in the cancer care continuum*. Postgrad Med. 2022; 134(1): 26-36.
11. Hu Y, Gu S, Bu Z, Liu Z, Dong J, Shi J, et al. *Effect of exercise for patients with advanced lung cancer and cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis*. J Sport Health Sci. 2024; 14: 101017.
12. Chen X, Li J, Chen C, Zhang Y, Zhang S, Zhang Y, et al. *Effects of exercise interventions on cancer-related fatigue and quality of life among cancer patients: a meta-analysis*. BMC Nurs. 2023; 22: 200.
13. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. *Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution*. Cell Metab. 2016; 23: 554-562.
14. Martín-Ruiz A, Fiuza-Luces C, Rincón-Castanedo C, Fernández-Moreno D, Gálvez BG, Martínez-Martínez E, et al. *Benefits of exercise and immunotherapy in a murine model of human non-small-cell lung carcinoma*. Exerc Immunol Rev. 2020; 26: 100-115.
15. Roshanfekr A, Mahlouji M, Seyedarabi A. *Investigating the antioxidant strength and mechanism of action of polyphenolic compounds taxifolin, morin and curcumin*. Cell Mol Res. 2022; 35: 375-385.
16. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. *Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back*. Biotechnol Adv. 2014; 32(6): 1053-1064.
17. Fu Z, Chen X, Guan S, Yan Y, Lin H, Hua ZC. *Curcumin inhibits angiogenesis and improves defective hematopoiesis induced by tumor-derived VEGF in tumor model through modulating VEGF-VEGFR2 signaling pathway*. Oncotarget. 2015; 6(23): 19469-19482.
18. Xu X, Zhu Y. *Curcumin inhibits human non-small cell lung cancer xenografts by targeting STAT3 pathway*. Am J Transl Res. 2017; 9(8): 3633-3641.
19. Nissim M, Rottenberg Y, Karniel N, Ratzon NZ. *Effects of aquatic exercise program versus on-land exercise program on cancer-related fatigue, neuropathy, activity and participation, quality of life, and return to work for cancer patients: study protocol for a randomized controlled trial*. BMC Complement Med Ther. 2024; 24(1): 74.
20. Nagle EF, Sanders ME, Franklin BA. *Aquatic high intensity interval training for cardiometabolic health: benefits and training design*. Am J Lifestyle Med. 2017; 11(1): 64-76.
21. Abekova A, Islamov R. *Chemoprotective effects of new iodine coordinated compound in benzo[a]pyrene-induced lung cancer in BALB/c mice*. BIO Web Conf. 2024; 100: 3001.
22. Mirdar Harijani S, Musavi N. *The effect of 12 weeks of submaximal swimming training on immunoreactivity of Ras and Raf-1 in lung epithelial cells of Wistar rats exposed to carcinogen NN*. Res Sport Med Technol. 2020; 18(19): 113-126.
23. Li Y, Zhang T. *Targeting cancer stem cells by curcumin and clinical applications*. Cancer Lett. 2014; 346(2): 197-205.
24. Hu YF, Chen AY, Chang J, Chen S, Li C, Chou R, et al. *GKB202 suppresses endothelin-1/ERK signaling in pancreatic cancer cells: potential implications for circulating tumor cell regulation*. Biomed Pharmacother. 2025; 189: 118341.
25. Harrison M, Zinovkin D, Pranjol MZ. *Endothelin-1 and its role in cancer and potential therapeutic opportunities*. Biomedicines. 2024; 12(3): 511.

26. Wu H, Ma T, Li D, He M, Wang H, Cui Y. *Circulating vascular endothelial growth factor and cancer risk: a bidirectional mendelian randomization*. Front Genet. 2022; 13: 981032.
27. Ge Z, Wu S, Qi Z, Ding S. *Compared with high-intensity interval exercise, moderate intensity constant load exercise is more effective in curbing the growth and metastasis of lung cancer*. J Cancer. 2022; 13: 1468-1479.
28. Carmeliet P, Jain RK. *Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis*. Nature. 2011; 473(7347): 298-307.
29. Jalali Z, Shahidi F. *Interactive effect of 6 weeks of aerobic exercise and quercetin supplementation on TIE-2 and VEGF-A expression in tumor tissue of female mice with breast cancer*. Iran J Breast Dis. 2021; 14(3): 46-56.
30. Loureiro G, Bahia DM, Lee MLM, de Souza MP, Kimura EYS, Rezende DC, et al. *MAPK/ERK and PI3K/AKT signaling pathways are activated in adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia*. Cancer Rep (Hoboken). 2023; 6(12): e1912.
31. Wang TY, Chen JX. *Effects of curcumin on vessel formation insight into the pro- and antiangiogenesis of curcumin*. Evid Based Complement Alternat Med. 2019; 2019: 1390795.
32. Daryanoosh F, Zolfaghari M, Hashemi SM, Jahromi MK, Jalili A, Khazaei H, et al. *Synergistic effect of exercise training and curcumin supplementation on inflammation indices in overweight breast-cancer patients after adjuvant chemotherapy and/or radiation therapy: a randomized controlled trial study*. Sport Sci Health. 2025; 21(1): 251-259.
33. Guo Y, Su J, Jiang S, Xu Y, Dou B, Li T, et al. *Transcriptomics and metabonomics study on the effect of exercise combined with curcumin supplementation on breast cancer in mice*. Heliyon. 2024; 10(7): e28807.