مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و نهم، شماره چهار، تیر ۱۴۰۰
تاریخ دریافت:۱۳۹۹/۱۰/۲۶
تاریخ پذیرش:۱۴۰۰/۰۱/۰۷

اثر هم‌افزایی موثر ترکیب تمرین استقامتی و مکمل یاری کورکومین بر سرعت رشد سرطان پستان از طریق مهار مسیر التهابی در موش‌های ماده بالب سی

مریم دلفان*[۱]، فاطمه رمزی[۲]

مقاله پژوهشی

مقدمه: مسیر پیام‌دهی TNF-α/NF-kβ در توسعه فرآیندهای التهابی درون تومور و رشد آن نقش مهمی را ایفا می‌کند. بر این اساس، هدف از این پژوهش بررسی اثر ترکیبی هم‌افزائی تمرین هوازی به همراه مکمل یاری کورکومین بر رشد تومور از طریق محور پیام‌دهی TNF-α/ NF-kβ در بافت سرطان موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بود.

روش بررسی: مدل مطالعه حاضر از نوع تجربی بود. در این مطالعه ۴۰ سر موش بالب سی ماده پس از پیوند سرطان پستان از نوع 4T1 به پهلوی راست، به‌طور تصادفی به ۴ گروه تمرین (E)، تمرین استقامتی-کورکومین (EC)، کورکومین(CC) و کنترل (C) تقسیم شدند. گروه‌های E و EC به مدت پنج هفته (۵ روز در هفته) به تمرین پرداختند. گاواژ کورکومین (۶ روز در هفته) در طول مطالعه بر روی گروه‌های EC و CC انجام گرفت. میزان بیان ژن‌های NF-kβ و TNF-α به روش qRT-PCR اندازه‌گیری شد. تجزیه تحلیل آماری پژوهش با آزمون تحلیل واریانس یک سویه و آزمون تعقیبی LSD و با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 16 انجام شد. سطح معناداری P<۰/۰۵ بود.

نتایج: در هر سه گروه CC،E و EC میزان رشد سرطان پستان و بیان ژن‌های NF-kβ و TNF-α کاهش معناداری نسبت به گروه C داشت (P=۰/۰۰۱). هم‌چنین میزان کاهش بیان هر دو ژن در گروه EC نسبت به گروه E معنادار بود (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین استقامتی همراه با مکمل یاری کورکومین با ایجاد یک اثر برآیندی، نقش مؤثرتری در کاهش TNF-α و NF-kβ و کند کردن رشد سلول‌های سرطان پستان نسبت به هر مداخله به تنهایی دارد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، تمرین استقامتی، کورکومین، TNF-α، NF-kβ

ارجاع: دلفان مریم، رمزی فاطمه. **اثر هم‌افزایی موثر ترکیب تمرین استقامتی و مکمل یاری کورکومین بر سرعت رشد سرطان پستان از طریق مهار مسیرالتهابی در موش‌های ماده بالب‌سی.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۰؛ ۲۹ (۴): ۵۷-۳۶۴۸.

۱و۲-گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۸۵۶۹۲۶۶۸-۰۲۱، پست الکترونیکی: m.delfan@alzahra.ac.ir، صندوق پستی :۱۹۹۳۸۹۳۹۷۳

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i4.6497]

مقدمه

سرطان دومین عامل شایع مرگ و میر پس از بیماری‌های قلبی-عروقی در سراسر جهان و کشورهای توسعه یافته و سومین عامل در کشورهای کمتر توسعه یافته به‌شمار می‌رود (۱). هرچند الگوی شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان در حال تغییر است اما سرطان پستان همچنان علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان است (۲). در ایران نیز سرطان پستان ۳۲٪ از موارد سرطان‌های زنان و اولین علت مرگ زنان ۴۰ تا ۴۵ ساله را تشکیل می‌دهد (۳). به نحوی که این بیماری به‌عنوان مهم‌ترین عامل نگران‌کننده سلامتی در زنان به‌شمار می‌رود (۴). اولین عارضه ایجاد شده در فرد مبتلا به سرطان پستان التهاب در ناحیه تشکیل تومور و بافت‌های سرطانی می‌باشد (۵) و با تاثیر بر تکثیر بی‌رویه سلول‌های توموری، آنژیوژنز، متاستاز و مقاومت به درمان، نقش کلیدی در توسعه تومور در سرطان ایفا می‌کند (۶). ویژگی اصلی التهاب وابسته به سرطان شامل نفوذ لکوسیت‌ها، تولید سایتوکاین‌ها، تغییر ساختار بافت و آنژیوژنز می‌باشد. لکوسیت‌ها موجب ترشح چندین سایتوکاین مانند عامل آلفا نکروز توموری (TNF-α)، اینترفرون (IFN) آلفا و گاما، اینترلوکین‌های IL-2، IL-8 و IL-10 شده که نقش مهمی در کارسینوژنز پستان دارند. در این میان TNF-α از مهم‌ترین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی است که با تحت شعاع قرار دادن آپوپتوز، بقای سلول، التهاب و ایمنی سلول (۷) در رشد، تمایز، عملکرد و بقای سلول نقش و اهمیت دارد (۸). از سوی دیگر، NF-kβ یکی از عوامل موثر در شروع تومور و پیشرفت سرطان NF-kβ است. به‌گونه‌ای که بیان ژن‌های ضد آپوپتوزی را تنظیم کرده و کموکاین‌ها و سایتوکاین‌های پیش التهابی را فعال می‌کند (۹). از این‌رو، مسیر پیام‌دهی مذکور به‌عنوان یک مسیر کلیدی و مورد هدف در پیشگیری و درمان سرطان شناخته شده است (۱۰). علاوه بر این، نشان داده شده است یکی از عوامل خطرزای بروز سرطان پستان شیوه زندگی غیرفعال است (۱۱). از طرفی، رژیم غذایی با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط است، که در این میان، مواد گیاهی به دلیل عوارض کمتر نسبت به داروهای شیمیایی در دهه‌های اخیر مورد بررسی و کنترل قرار گرفته است تا جایگزین داروهای شیمیایی شود. کورکومین از جمله این مواد گیاهی می‌باشد که به‌عنوان یک عامل ضدسرطانی موثر عمل می‌کند (۱۲). به نحوی که، اثرات ضدسرطانی کورکومین شامل مهار شکل‌گیری سلول سرطانی، مهار آنژیوژنز و مهار رشد تومور می‌باشد. در رابطه با نقش ورزش در کیفیت زندگی، این مهم نشان داده شده است که فعالیت بدنی با شدت متوسط منجر به کاهش میزان مرگ و میر ناشی از سرطان می‌شود (۱۳). محققان با بررسی تاثیر تمرینات استقامتی منظم بر عملکرد زنان مبتلا به سرطان پستان، به این نتیجه رسیدند که این نوع تمرینات به درمان سرطان پستان کمک کند. به‌طوری که تمرینات استقامتی باعث کاهش سلول‌های سرطانی پستان می‌شوند. بنابراین، فعالیت بدنی می‌تواند یک راه کار مفید و بی‌خطر در پیشگیری و درمان سرطان باشد. عملکرد ضدالتهابی کورکومین از مسیرهای متعددی ایجاد می‌شود. با توجه به اینکه سرطان پستان در ایران نیز یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامتی زنان محسوب شده و برخلاف دیگر کشورها سن ابتلا به این بیماری پایین‌تر است، تشخیص، بررسی، کنترل و درمان این بیماری ضروری به‌نظر می‌رسد (۱۴). عدم انجام مطالعات پیش‌بالینی و بالینی به بررسی تاثیر ترکیبی کورکومین و تمرین استقامتی بر فاکتورهای اینتراتوموری التهابی مانند TNF-α و NF-kβ و هم‌چنین اثر برآیندی این دو مداخله بر روند رشد و توسعه سرطان پستان از مسائلی به‌شمار می‌رفت که محققین پژوهش حاضر را بر آن داشت تا به بررسی در این حوزه بپردازند. بر این اساس، محققان این پژوهش به دنبال پاسخ به این سوال بودند که آیا تمرین استقامتی در ترکیب با کورکومین اثر هم‌افزایی بر بیان ژن‌های NF-kβ و TNF-α در بافت سرطان پستان نسبت به هر مداخله به تنهایی دارد؟ از این‌رو هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر پنج هفته تمرین هوازی به همراه مکمل یاری کورکومین بر بیان ژن NF-kβ و TNF-α در بافت تومور موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بود.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i4.6497]

روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی و بنیادی است. ۴۰ سر موش ماده نژاد بالب سی در دامنه سنی ۵-۴ هفته و دامنه وزن ۱۴ تا ۱۶ گرم از موسسه پژوهشی انستیتو پاستور تهیه شد. حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای ۲۵-۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰ تا ۵۰ درصد و سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲) نگهداری شدند. همه موش‌ها به شکل آزادانه به غذا و آب دسترسی داشتند. القاء تومور، عدم عفونت تومور و عدم انجام تمرین ورزشی بیش از دو بار در کل دوره پژوهش به عنوان معیار ورود، و عدم تحقق هر یک از موارد ذکر شده به عنوان معیار خروج از پژوهش در نظر گرفته شد.

پیوند توده سرطان (ایمپلنت توده سرطان)

ابتدا بافت تومور سرطان پستان از نوع 4T1 در چهار موش ماده بالب سی ایجاد شد، سپس بافت تومور جداسازی و در ابعاد ۳ در ۴ میلی‌متر تقسیم شدند، سپس موش‌های پژوهش با تزریق کتامین و زایلازین بیهوش شده و توده‌های سرطان پستان به صورت زیر پوستی و در ناحیه پهلوی راست ایمپلنت شدند (۱۵). پس از ایمپلنت، محل جراحی با دستگاه بخیه فوری بخیه شد و توده سرطان ایمپلنت شده با چسب بخیه فیکس شد.

گروه‌های مورد پژوهش

سه روز پس از ایمپلنت توده سرطان پستان، در هر موشی که با دست توده قابل لمس بوده و در پهلوی راست ثابت شده باشد نشان از القاء موفق تومور دارد، سپس موش‌ها به‌صورت تصادفی به ۴ گروه ۱۰ تایی شامل: ۱. گروه تمرین (E)، ۲. گروه تمرین استقامتی-کورکومین (EC)، ۳. گروه کورکومین (CC)، و ۴. گروه کنترل (C) تقسیم شدند. سپس آشناسازی موش‌های گروه E و EC با پروتکل ورزشی به مدت یک هفته (۵ جلسه) انجام شد. در این مرحله و در روز اول موش‌ها با سرعت بسیار پایین و یکنواخت (۶ متر در دقیقه) شروع به تمرین کردند و جهت آشنایی با پروتکل ورزشی مورد نظر با سرعت‌های کمتر از تمرین استقامتی تمرین انجام شد. پس از ارزیابی و تعیین توان هوازی و شدت تمرین استقامتی velocity at maximal oxygen uptake (vVo_2max) (۱۶)، به مدت پنج هفته پروتکل تمرین استقامتی را به‌صورت پنج روز در هفته انجام دادند. این پروتکل شامل ۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۵-۶۰ درصد vVo2max بر روی تردمیل مخصوص جوندگان دویدند. پنج دقیقه گرم کردن (شدت ۴۰-۳۵ درصد vVo2max) قبل از شروع پروتکل و پنج دقیقه سردن کردن (شدت ۴۰-۳۵ درصد vVo2max) پس از پایان پروتکل در نظر گرفته شد. همزمان با اجرای پروتکل ورزشی در موش‌های گروه CC و EC گاواژ کورکومین (ساخت سیگما امریکا) با غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم به ازا هر کیلوگرم از وزن بدن به شکل محلول در حلال آن، کربوکسی‌متیل‌سلولاز carboxymethyl cellulose انجام شد (۱۷). جهت یکسان‌سازی تمام گروه‌ها به استرس گاواژ، در این مدت در گروه‌های C و E گاواژ آب انجام شد. هم‌چنین جهت یکسان‌سازی شرایط محیطی موش‌های گروه کنترل در معرض صدای تردمیل و هم‌چنین به مدت ۵ دقیقه بر روی تردمیل خاموش قرار گرفتند.

اندازه‌گیری ابعاد توده سرطان و محاسبه حجم آن

حجم توده سرطان هفته‌ای دو بار، با استفاده از کولیس دیجیتال (ساخت کشور آمریکا) در دو بعد طول [L] (بزرگترین بعد توده سرطان) و عرض [W] (بعد دیگر با ۹۰ درجه زاویه نسبت به طول) اندازه‌گیری و با فرمول [$V=1/2(L2 \times W)$] حجم تومور محاسبه شد (۱۶).

استخراج توده سرطان

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی موش‌ها ابتدا به‌وسیله تزریق درون صفاقی زایلازین [10 mg/kg] در ترکیب با کتامین [90 mg/kg] بی‌هوش شدند. پس از استخراج توده سرطان پستان بلافاصله در تانک نیتروژن قرار داده شد. سپس همه نمونه‌ها برای تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی به فریزر ۸۰- منتقل شدند.

qReal-Time PCR

در مطالعه حاضر به منظور بررسی تغییرات بیان ژن NF-kβ و TNF-α از روش qReal time-PCR با دستگاه Rotrogene 6000, Corbet ساخت کشور آلمان انجام شد. پس از آنکه

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i4.6497]

استخراج RNA بافت تومور با استفاده از ترایزول (ساخت کیاژن آلمان) انجام گرفت، جهت حذف هر گرونه DNA اضافی در نمونه‌ها، طی مراحلی به نام DNase treatment (ساخت فرمنتاز آلمان) تیمار شدند. سنتز cDNA با کیت Transcriptor first strand cDNA synthesis kit (Roche، آلمان) و طبق دستورالعمل کیت صورت گرفت. واکنش‌های تکثیر در طی ۴۰ سیکل بر اساس دستورالعمل سازنده کیت به شکل دابلیکیت (دوتایی) انجام شد. بدین صورت که این واکنش‌ها در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه انجام گرفتند. لازم به ذکر است که دما و زمان دناتوراسیون اولیه به‌ترتیب ۹۵ درجه سانتی‌گراد و ۱۵ دقیقه بود. برای اطمینان از اختصاصی بودن محصول واکنش منحنی دمای ذوب (Melting Curve) بررسی شد. ژن خانه‌داری GAPDH به عنوان کنترل داخلی مورد استفاده قرار گرفت و جهت کنترل کیفی، محصول واکنش GAPDH مربوط به نمونه بر روی ژل ۲ درصد منتقل گردید تا از نظر وجود و یا عدم وجود محصول بررسی شود. پرایمرها توسط شرکت نیکا زیست ژن طراحی شد. از فرمول ۲ به توان منفی ΔΔct ($2^{-\Delta\Delta ct}$) جهت کمی سازی مقادیر بیان ژن استفاده گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

در بخش آمار توصیفی از میانگین، انحراف معیار استفاده شد. از آزمون کولموگروف اسمیرنوف (K-S) برای بررسی نرمال بودن داده‌ها استفاده گردید. با توجه به معنادار نبودن این آزمون (P>۰/۰۵)، جهت ارزیابی تعیین اثر تمرین و مکمل کورکومین از روش One Way ANOVA استفاده شد. آزمون تعقیبی LSD (در سطح معنی‌داری ۰/۰۵) نیز جهت تعیین جایگاه معناداری مورد استفاده قرار گرفت. برای رسم نمودارها از نرم‌افزار Microsoft Excel 2007 و برای تجزیه تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS version 16 استفاده گردید.

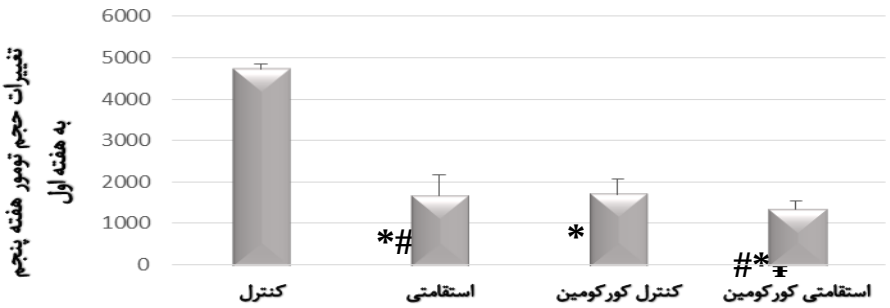
ملاحظات اخلاقی

کلیه اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران و با دریافت کد اخلاق (IR.SSRI.REC.1398.620) از پژوهشگاه علوم ورزشی در طول دوره پژوهش توسط پژوهشگران رعایت گردید.

نتایج

رشد توده سرطان پستان

همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که میانگین رشد توده سرطانی و تغییرات آن در هفته پنجم نسبت به هفته اول در همه گروه‌های پژوهش نسبت به گروه کنترل کمتر بود (P<۰/۰۵). علاوه بر این، بین دو گروه تمرینی در میزان رشد تومور تفاوت معناداری مشاهده شد به‌طوری که این کاهش در گروه EC بیشتر از گروه E بود (P=۰/۰۴۱).



نمودار ۱: تغییرات رشد توده سرطان هفته پنجم به هفته اول موش‌ها در گروه‌های پژوهش

* نشانه معناداری نسبت به گروه کنترل، # نشانه معناداری نسبت به گروه کنترل کورکومین،

¥ نشانه معناداری نسبت به گروه تمرین استقامتی سطح معناداری (P<۰/۰۵)

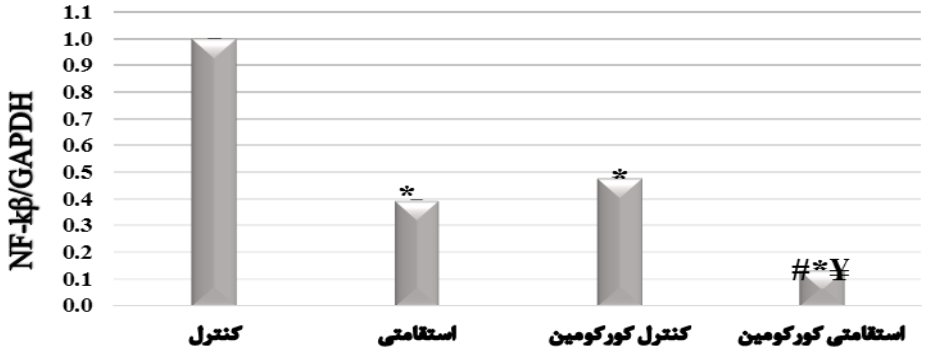
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i4.6497]

بیان ژن‌های **NF-Kβ** و **TNF-α**

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه، وجود اختلاف معنی‌دار در بیان ژن NF-Kβ بین گروه‌ها را نشان داد (P =۰/۰۰۱). هم‌چنین کاهش معنادار بیان ژن NF-Kβ در گروه‌های EC (P=۰/۰۰۱) و E (P=۰/۰۰۱) و CC (P=۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل (C) مشاهده شد. هم‌چنین بین دو گروه تمرینی در میزان بیان این ژن تفاوت معناداری مشاهده شد به‌طوری که در گروه EC این کاهش بیشتر از گروه E بود (P=۰/۰۰۵) (نمودار ۲).

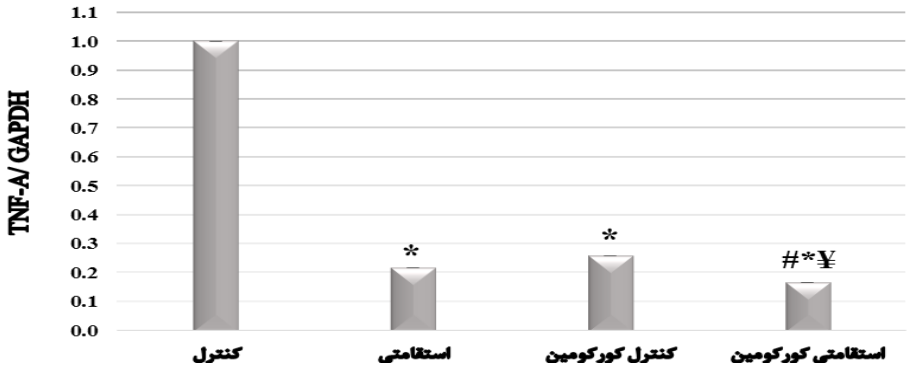
از سوی دیگر، همان‌طور که در نمودار ۳ مشاهده می‌شود، نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه وجود اختلاف معنی‌دار در بیان ژن TNF-α بین گروه‌های پژوهش را نشان داد (P =۰/۰۰۱). به نحوی که کاهش معنادار بیان ژن TNF-α در گروه EC (p=۰/۰۰۱)، E (P =۰/۰۰۱) و CC (P=۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. هم‌چنین در گروه EC این کاهش نسبت به گروه E بیشتر بود (P =۰/۰۴۲) (نمودار ۳).



نمودار ۲: تغییرات بیان ژن NF-kβ در گروه‌های پژوهش

* نشانه معنادار ی نسبت به گروه کنترل، # نشانه معناداری نسبت به گروه کنترل کورکومین،

¥ نشانه معناداری نسبت به گروه تمرین استقامتی سطح معناداری (P<۰/۰۵)



نمودار ۳: تغییرات بیان ژن TNF-α در گروه های پژوهش

* نشانه معناداری نسبت به گروه کنترل، # نشانه معناداری نسبت به گروه کنترل کورکومین،

¥ نشانه معناداری نسبت به گروه تمرین استقامتی سطح معناداری (P<۰/۰۵)

بحث

نتایج مطالعه حاضر کاهش معنادار بیان ژن‌های TNF-α و NF-kβ در موش‌های ماده بالب سی مبتلا به سرطان پستان بر اثر تمرین استقامتی، کورکومین و ترکیبی از هر دو مداخله را نشان داد. این نتایج در رابطه با تاثیر هر مداخله به تنهایی بر متغیرهای مذکور، همسو با نتایج مطالعات پیشین بود. به نحوی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i4.6497]

که در راستای تاثیرات مداخله ورزشی، عیسی‌نژاد و همکارانش در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که پنج هفته تمرینات اینتروال هوازی باعث کاهش معنادار بیان اینتراتوموری TNF-α در موش‌های مبتلا به سرطان پستان شد (۱۸). علاوه بر این، نشان داده شده است که ۸ هفته تمرین استقامتی دویدن با شدت متوسط باعث کاهش معنادار بیان اینتراتوموری NF-kβ در رت‌های مبتلا به سرطان پروستات شد (۱۹). از سوی دیگر، نتایج مطالعه حاضر بیانگر کاهش معنادار اینتراتوموری TNF-α و NF-kβ ناشی از گاواژ کورکومین در موش‌های گروه کورکومین شد. در این راستا، مطالعات گذشته نیز تائیدکننده این نتایج بودند. به نحوی که نشان داده شده است کورکومین باعث کاهش معنادار سطوح پروتئینی NF-kβ در سلول‌های سرطان پستان می‌شود و از این طریق تکثیر و توسعه سلول‌های سرطان پستان را مهار می‌کند (۲۰). هم‌چنین کاهش سطوح سرمی TNF-α در مبتلایان به سرطان کولون و رکتال ناشی از تاثیر کورکومین و متعاقب آن کاهش بیان ژن اینتراتوموری p53 مکنترله شده است (۲۱). این مطالعات به همراه مطالعات ورزشی ذکر شده به نحوی تاکیدی بر نتایج مطالعه حاضر و نقش ضد سرطانی کورکومین و تمرین استقامتی هر کدام به تنهایی در کند کردن رشد سرطان پستان می‌باشند. علاوه بر این، نتایج مطالعه حاضر در رابطه با نقش ترکیبی دو مداخله تمرین استقامتی و کورکومین با هم نشان داد که ترکیب تمرین استقامتی و کورکومین با ایجاد یک اثر فزآینده مهاری و هم‌افزایی موثر در کاهش بیان TNF-α و NF-kβ در بافت سرطان منجر به کندتر شدن رشد سرطان در موش‌های مبتلا به سرطان پستان نسبت به هر یک از مداخله‌ها به تنهایی می‌شود. با این وجود، محدودیت مطالعات در رابطه با تاثیر هم‌افزایی تمرین استقامتی بر نقش ضد سرطانی کورکومین در حیطه انکولوژی ورزشی، تفسیر دقیق مکانیزمی چگونگی این تاثیرات را مقداری دشوار کرده است. اما مطالعات دیگر در خارج از حیطه سرطان تائید کننده نقش موثر تمرین استقامتی در افزایش اثر مهاری کورکومین بر بیان ژن‌های مذکور شده است. به نحوی که نشان داده شده است ۶ هفته تمرین استقامتی هوازی راه رفتن و دویدن با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه به همراه مکمل یاری کورکومین باعث کاهش چشمگیرتر التهاب و عوامل التهابی از جمله TNF-α، IL-6 و CRP نسبت به هر یک از مداخله‌ها به تنهایی در زنان مبتلا به سندرم متابولیکی می‌شود (۲۲). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است که دو هفته تمرین ورزشی شنا (۵ بار در هفته) باعث هم‌افزایی اثرات کورکومین در کاهش عوارض ناشی مصرف الکل در رت‌ها می‌شود. به نحوی که بیان ژن PON-1 (کاهش این مارکر نشانگر بیماری‌های کبدی و دیابت می‌باشد) در گروه شنا-کورکومین نسبت به گروه کورکومین به صورت معناداری بالاتر بود، هر چند که کورکومین به تنهایی تاثیری بر این مارکر نداشت. از طرفی آن‌ها نشان دادند که شنا به تنهایی تاثیری بر بیان ژن NF-kβ نداشته، در صورتیکه کورکومین باعث کاهش معنادار این ژن شد. اما این محققین نشان دادند که ترکیب این دو مداخله با هم یک اثر برآیندی در کاهش بیان NF-kβ به‌وجود آورده است (۲۳). هم‌چنین در مبحث مکانیزمی، مطالعات نشان داده‌اند TNF-α با القاء التهاب از طریق فعال‌سازی NF-kβ باعث افزایش تکثیر سلولی و خصوصیت تهاجمی سرطان پستان می‌شود (۲۴). به نحوی‌که TNF-α از طریق مسیر NF-kβ عمل کرده و باعث افزایش مقاومت به مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی می‌شود (۲۵). در بسیاری از موارد اتصال TNF-α به TNFR2 مسیر رونویسی NF-kβ را فعال می‌کند (۲۶). این فعال‌سازی باعث مهار آپوپتوز از طریق فراخوانی پروتئین سلولی بازدارنده آپوپتوز می‌شود. بدین ترتیب، NF-kβ ژن‌هایی را فعال می‌کند که بقای سلول، تکثیر، رشد و هم‌چنین رگ‌زایی، تهاجم، تحرک، تولید کموکاین‌ها و سایتوکاین‌ها را کنترل می‌کنند. بر این اساس، سرکوب فعالیت TNF-α و NF-kβ تا حدی منجر به افزایش حساسیت سلولی نسبت به القای آپوپتوز می‌شود. از این‌رو، بر اساس یافته‌های مذکور، احتمالاً تمرین استقامتی و کورکومین با مهار مسیر پیام‌دهی مذکور رشد سلول‌های سرطان پستان را کند می‌کنند. از طرفی، ما نشان دادیم که احتمالاً ترکیب این دو مداخله با هم، اثر

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i4.6497]

مهاری‌شان در رشد سرطان پستان را چشمگیرتر می‌کند و می‌توانند یک پتانسیل مؤثرتر برای مهار عوامل و مکانیزم‌های التهابی از جمله محور TNF-α/NF-kB در درون بافت سرطان پستان را فراهم کنند. در نهایت، نتایج ما شواهد مربوط به مزایای استفاده از تمرین استقامتی به همراه مکمل‌یاری کورکومین در نقش کمک درمانی در درمان سرطان پستان در مطالعات حیوانی را نشان می‌دهد. هرچند که تا قطعی شدن این نتایج انجام مطالعات آینده ضروری می‌باشد.

نتیجه‌گیری

احتمالاً تمرین استقامتی منظم، کورکومین و هم‌چنین ترکیبی از این دو مداخله می‌تواند نقش موثری در مهار و یا کندکردن رشد سرطان پستان از طریق مهار محور TNF-α/NF-kB در موش‌های مبتلا به سرطان پستان داشته باشد. تمرین استقامتی در ترکیب با کورکومین احتمالاً باعث افزایش چشمگیرتر تاثیرات مهاری در کند و مهار کردن رشد سرطان داشته باشد. بر این اساس به‌نظر می‌رسد این دو مداخله در ترکیب با همدیگر می‌تواند به عنوان یک استراتژی کمکی و تکمیل کننده با پتانسیل مؤثر برای سرکوب محور TNF-α/NF-kB و رشد سرطان در مطالعات پیش‌بالینی را فراهم کنند. با این وجود انجام مطالعات بیشتر در این خصوص جهت فهم مکانیزمی کامل‌تر و جامع‌تر ضروری به‌نظر می‌رسد.

سپاس‌گزاری

این مقاله مستخرج از رساله کارشناسی ارشد مصوب گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه الزهرا می‌باشد، از تمامی افرادی که در انجام این پژوهش ما را یاری نموده‌اند تشکر می‌شود.

حامی مالی: ندارد.

تعارض منافع: وجود ندارد.

References:

1-Sabatino SA, Lawrence B, Elder R, Mercer SL, Wilson KM, Devinney B, et al. ***Effectiveness of Interventions to Increase Screening for Breast, Cervical, And Colorectal Cancers: Nine Updated Systematic Reviews for the Guide to Community Preventive Services.*** Am J Prev Med 2012; 43(1): 97-118.

2-Mocellin S, Goodwin A, Pasquali S. ***Risk-Reducing Medications for Primary Breast Cancer: A Network Meta-Analysis.*** Cochrane Database Syst Rev 2019; 4(4): CD012191.

3-Kruk J, Aboul-Enein HY. ***Psychological Stress and the Risk of Breast Cancer: A Case–Control Study***. Cancer Detect Prev 2004; 28(6): 399-408.

4-Karimi F, Behboudi T. ***The Effects of Six Weeks of Aerobic Training on the Tumor Volume and Oncostatin-M Serum Level in Mice with Breast Cancer***. JRUMS 2018; 17(2): 105-14. [Persian]

5-Lu H, Ouyang W, Huang C. ***Inflammation, A Key Event in Cancer Development***. Mol Cancer Res 2006; 4(4): 221-33.

6-Himbert C, Delphan M, Scherer D, Bowers LW, Hursting S, Ulrich CM. ***Signals from the Adipose Microenvironment and the Obesity–Cancer Link—A Systematic Review.*** Cancer Prev Res 2017; 10(9): 494-506.

7-Yeh SS, Schuster MW. ***Geriatric Cachexia: The Role of Cytokines***. The American J Clinical Nutrition 1999; 70(2): 183-97.

8-Vanaky B, Shakeri N, Nikbakht H, Farzanegi P. ***The Effect of 6 Weeks Swimming and Consumption of Zingiber Officinale Roscoe Extract on Some***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i4.6497]

Inflammatory and Anti-Inflammatory Factors in Heart Tissue of Mice Induced by Breast Cancer. J Medicinal Plants 2018; 4(68): 32-40.

9-Dolcet X, Llobet D, Pallares J, Matias-Guiu X. ***NF-Kb in Development and Progression of Human Cancer***. Virchows Arch 2005; 446(5): 475-82.

10-Greten FR, Karin M. ***The IKK/NF-Kb Activation Pathway—A Target for Prevention and Treatment of Cancer.*** Cancer Lett 2004; 206(2): 193-9.

11-Tisdale MJ. ***Mechanisms of Cancer Cachexia***. Physiological Rev 2009; 89(2): 381-410.

12-Hashemzehi M, Avan A, Hasanzadeh M, Shahid Sales S, Yousefi Z, Kadkhodayan S, et al. ***Effects of the Novel Formulated Forms of Curcumin on Tumor Growth Inhibition in Breast Cancer.*** The Iranian J Obstetrics, Gynecology And Infertility 2018; 21(2): 75-84. [Persian]

13-Banfi G, Dolci A, Verna R, Corsi MM. ***Exercise Raises Serum Heat-Shock Protein 70 (Hsp70) Levels.*** Clin Chem Lab Med(CCLM) 2004; 42(12): 1445-6.

14-Kazemi A, Aghaalinejad H, Alizade Sh, Shahbazi Sh, Amani Shalamzari S, Mahdian R. ***the Effect of Endurance Training on Mir155 Expression and SOCS1 Gene Expression of Tumor in Female Mice with Breast Cancer***. IJBD 2014, 6(2): 7-14. [Persian]

15-Ashrafi S, Shapouri R, Shirkhani A, Mahdavi M. ***Anti-Tumor Effects of Propranolol: Adjuvant Activity on a Transplanted Murine Breast Cancer Model***. Biomed Pharmacother 2018; 104: 45-51.

16-Delphan M, Agha Alinejad H, Delfan M, Dehghan S. ***Intratumoral Effects of Continuous Endurance Training and High Intensity Interval Training on Genes Expression of Mir-21 and Bcl-2 in Breast Cancer Bearing Female Mice.*** IQJBD 2017; 10(2): 49-57. [Persian]

17-Ung VY, Foshaug RR, Macfarlane SM, Churchill TA, Doyle JS, Sydora BC, et al. ***Oral Administration of Curcumin Emulsified in Carboxymethyl Cellulose Has a Potent Anti-Inflammatory Effect in the IL-10 Gene-Deficient Mouse Model of IBD***. Dig Dis Sci 2010; 55(5): 1272-7.

18-Isanejad A, Alizadeh AM, Shalamzari SA, Khodayari H, Khodayari S, Khori V, et al. ***Microrna-206, Let-7a And Microrna-21 Pathways Involved in the Anti-Angiogenesis Effects of the Interval Exercise Training and Hormone Therapy in Breast Cancer***. Life Sci 2016; 151: 30-40.

19- Saedmocheshi S, Saghebjoo M, Vahabzadeh Z, Sheikholeslami-Vatani D***. Aerobic Training and Green Tea Extract Protect Against NMU-Induced Prostate Cancer***. Med Sci Sports Exerc 2019; 51(11): 2210-16.

20- Liu JL, Pan YY, Chen O, Luan Y, Xue X, Zhao JJ, et al. ***Curcumin Inhibits MCF -7 Cells by Modulating the NF -Kb Signaling Pathway.*** Oncol Lett 2017; 14(5): 5581-4.

21- He ZY, Shi CB, Wen H, Li FL, Wang BL, Wang J. ***Upregulation of P53 Expression in Patients with Colorectal Cancer by Administration of Curcumin***. Cancer Invest 2011; 29(3): 208-13.

22-Osali A. ***Aerobic Exercise and Nano-Curcumin Supplementation Improve Inflammation in Elderly Females with Metabolic Syndrome***. Diabetol Metab Syndr 2020; 12(1): 26.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i4.6497]

23-Fatolahi H, Azarbayjani MA, Peeri M, Matinhomaei H. ***The Effect of Curcumin and Exercise Rehabilitation on Liver Paraoxonase-1 and NF-Kβ Gene Expression in the Rat Induced by Forced Drinking of Ethanol.*** Clin Exp Hepatol 2020; 6(1): 49-54.

24-Kim EY, Kim JE, Choi B, Kweon J, Park SO, Lee HS, et al. ***AWP1 Restrains the Aggressive Behavior of Breast Cancer Cells Induced by TNF-A.*** Front Oncol 2021; 11: 631469.

25-Xia Y, Shen SH, Verma IM. ***NF-Kb, An Active Player in Human Cancers***. Cancer Immunol Res 2014; 2(9): 823-30.

26-Roh KH, Choi EJ. ***TRAF2 Functions as an Activator Switch in the Reactive Oxygen Species-Induced Stimulation of MST1.*** Free Radic Biol Med 2016; 91: 105-13.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i4.6497]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 29| NO 4 | July 2021

Received: 15 Jan 2021
Accepted: 27 Mar 2021

Efficient Synergistic Combination Effect of Endurance Exercise with Curcumin on Breast Cancer Progression Through Inflammatory Pathway Inhibition in BALB/C Mice

Maryam Delfan[†1], Fatemeh Ramzi[2]

Original Article

Introduction: TNF-α/NF-kB signaling pathway plays an important role in promoting the inflammatory process and growth of breast cancer. Accordingly, the aim of the present study was to investigate the synergistic combination effect of endurance exercise with curcumin on breast cancer progression through TNF-α/NF-kB signaling axes in female BALB/c mice with breast cancer.

Methods: The design of the present study was experimental. After transplanting 4T1 breast cancer into the right flank of 40 BALB/c mice, all mice were randomly divided into four groups, including endurance training (E), endurance training-curcumin (EC), curcumin (CC), and control (C). Then, E and EC groups (5 days per week) were performed for 5 weeks. Curcumin (6 times per week) was given by gavage to EC and CC groups for five weeks. The intratumoral expression of TNF-α and NF-kβ were measured using the qRT-PCR method. One-way analysis of variance and LSD post hoc test with SPSS version 16 were used for statistical analysis. $P< 0.05$ was considered statistically significant.

Results: A significant decline in cancer growth and the gene expression of NF-kβ and TNF-α was observed in E, CC, and EC compared to the C group ($P =0.001$). Furthermore, a significant decline in expression of both genes was observed in EC compared with E.

Conclusion: Endurance training combined with curcumin supplementation has a more effective role in reducing TNF-α and NF-κβ, and slowing the growth of breast cancer cells when compared with either of other interventions alone.

Keywords: Breast Cancer, Endurance Training, Curcumin, TNF- α, NF-k.

Citation: Delfan M, Ramzi F. **Efficient synergistic combination effect of endurance exercise with curcumin on breast cancer progression through inflammatory pathway inhibition in BALB/c mice.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2021; 29(4): 3648-57.

[1,2]Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 021-85692668**, email:** m.delfan@alzahra.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i4.6497]