مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و یک، شماره یک، فروردین ۱۴۰۲
تاریخ دریافت:۱۴۰۱/۰۹/۰۶
تاریخ پذیرش:۱۴۰۱/۱۰/۱۷

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

مجید مقیسه[۱]، ساناز میرزایان شانجانی[*۱]، عبدالعلی بنائی‌فر[۲]، یاسر کاظم‌زاده[۳]

مقاله پژوهشی

مقدمه: دوکسوروبیسین دارویی فراگیردردرمان انواع سرطان‌ها است که به دلیل عوارض مختلف دربافت‌های بدن مصرف آن محدود شده است لذا پژوهش حاضر اثرهمزمان تمرین هوازی ومصرف نانومیسل کورکومین را بربیان ژن آنزیم‌های GPX(GlutathionPeroxidase)،Cat(Catalase)SOD (Superoxide dismutase) وMDA(Malondialdehyde)دربافت قلب موش‌های ماده بالب سی با سرطان پستان القایی درفاز درمانی بادوکسوروبیسین مورد تحقیق قرارگرفت.

روش بررسی: دراین پژوهش که از نوع کاربردی و از نظرکنترل متغیرها به صورت تجربی واز حیث مکان اجرا، آزمایشگاهی بود ۳۶سر موش بالب سی به‌طور تصادفی به ۶ گروه سالم، بیمار، بیمار دوکسوروبیسین، بیمار دوکسوروبیسین و تمرین، بیمار دوکسوروبیسین و مکمل نانوکورکومین و بیمار دوکسوروبیسین، تمرین هوازی و مکمل تقسیم شدند. القای سرطان پستان با سلول‌های MC4- L2 انجام شد. دوکسوروبیسین۲ mg/kg به صورت زیرصفافی به تعداد ۶ مرتبه و در روزهای ۱،۷،۱۴،۲۱،۲۸ و۳۵ تزریق، برنامه هوازی ۵جلسه در هفته به مدت۴۲روز با افزایش سرعت نوارگردان در هر دو هفته شامل ۱۴، ۱۶و۱۸متر 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 باسطح معنی‌داری درآزمون‌ها ۰/۰۵انجام شد.

نتایج: شش هفته تمرین هوازی تاثیری دربیان ژن‌های GPX، MDA و SOD در گروه‌های هدف نداشت ولی به‌طور معناداری سبب افزایش بیان ژن Cat شد ($P\leq 0/05$). مصرف مکمل نانوکورکورمین به مدت ۶ هفته سبب کاهش بیان ژنMDA و به‌طور معناداری سبب افزایش بیان ژن‌های GPX، SODو Cat شد.۶ هفته تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل نانوکورکورمین 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 ومصرف مکمل نانوکورکورمین مجزا و یا همزمان می‌تواند در کاهش عوارض سمیت قلبی داروی دوکسوروبیسین در بیماران مبتلا به سرطان پستان موثر باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، دوکسوربیسین، سرطان پستان، نانومیسل کورکومین سرطان پستان

ارجاع: مقیسه مجید، میرزایان شانجانی ساناز، بنائی‌فر عبدالعلی، کاظم‌زاده یاسر. **تاثیر تمرین هوازی و مصرف نانومیسل کورکومین بر بیان ژن آنزیم‌های GPX، Cat، SOD و MDA در بافت قلب موش‌های ماده بالب سی با سرطان پستان القایی در فاز درمانی با دوکسوروبیسین**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۱ (۱): ۲۶-۶۳۱۳.

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

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

مقدمه

سرطان به عنوان یکی از بزرگترین مشکلات سلامت عمومی و دومین عامل مرگ ومیر در جهان شناخته شده است. در حال حاضر درمان‌های رایج برای این بیماری، جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی 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 داوری 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 پراکسید اسیون لیپید، تخریب گسترده غشاء، شبکه اندوپلاسمیک و اسیدنوکلئیک میتوکندری می‌شود (۷،۶). مکانیسم ایجاد سمیت قلبی توسط DOXبا 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 ضداکسایشی صورت می‌گیرد؛ که ترکیبی از آنتی‌اکسیدانت‌های آنزیمی و غیرآنزیمی نظیر گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)، کاتالاز (Cat) و سوپراکسیددیسموتاز (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 و برداشت گونه‌های فعال اکسیژن مانند سوپراکسید و هیدروژن پراکسید (H2O2) 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، گلوتاتیون و مالون دی آلدئید و پروتئین‌های آپوپتوزی که بسیار مورد توجه بوده می‌باشد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

روش بررسی

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 بالب سی Balb /c با سن شش تا هفت هفته از حیوانخانهٔ انستیتو پاستور ایران (کرج) خریداری شدند. حیوانات در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنائی 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 به‌مدت ۵ روزدر هفته راه رفتند. پس از این دوره، حیوانات به صورت تصادفی در یکی از ۶ گروه به‌طور مساوی ترتیب زیر قرار گرفتند: (جدول ۱)

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 + مکملCurcumin
G6	۶	ماده	بیمار + Doxorobisin + مکملCurcumin + تمرین هوازی

۱- گروه کنترل سالم یاHealthy 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 ردهٔ 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 ۱۴روز تومور سرطانی ایجاد شد.

۳- گروه بیمار + مصرف دوکسوربیسین یا Disease group and doxorbicin consumptionدر این گروه حیوانات پس از سرطانی شدن (2 mg/Kg/day)، به مدت ۶ هفته به صورت زیرصفافی و در روزهای ۱،۷،۱۴،۲۱،۲۸و۳۵ داروی دوکسوروبیسین50mg/ml (Doxorubicin) Ebedoxo ساخت شرکت EBEWE Pharma(AUSTRIA) را دریافت نمودند.

۴- گروه بیمار دوکسوروبیسین + تمرین Doxorubicin disease group and exercise در این گروه حیوانات پس از سرطانی شدن و دریافت داروی دوکسوربیسین برنامه تمرین ورزشی را به مدت ۶ هفته روی نوار گردان ویژه جوندگان (ساخت گروه تجهیز گستر امید: ایران) اجراکردند.

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

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

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 دوکسوربیسین 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 ردهٔ سلولی 4T1 که از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران خریداری شده بود استفاده شد. سلول‌ها در محیط DMEM F12 حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاو، ۵ درصد اسیدهای آمینهٔ غیرضروری و آنتی‌بیوتیک‌های پنیسیلین و استرپتومایسین در انکوباتور ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد حاوی CO2 5درصد کشت داده شدند. سپس پس از بی هوش 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 ۱۴روز با پیدایش تومور سرطانی، موش‌ها به گروه‌های مدنظر تقسیم شدند (۱۳).

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، لذادر 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.

جدول ۲: سرعت، مدت و شیب مورد استفاده درپروتکل 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

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

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

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

تزریق داروی دکسوربیسین: داروی دوکسوروبیسین Ebedoxo(Doxorubicin)50mg/ml ساخت 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 Shalizar و همکاران (۲۰۱۳) و Saalu و همکاران (۲۰۱۰) به تعداد ۶ مرتبه و در روزهای ۲۸،۲۱،۱۴،۷،۱ 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 دوکسوروبیسین 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 c02 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 کاسپاز۳ 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 GAPDHبه عنوان کنترل داخلی با استفاده از دستگاه-real time PCRو رنگ SYBR green تعیین شد. واکنش PCR در حجم نهایی۱۰ میکرولیتر و بر اساس مقادیر نشان داده شده انجام شد (۱۳).

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 وCat، 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، ازمایشگاهی بود. با عنایت به اینکه از لحاظ محدودیت‌های مکانی، اخلاقی و زمانی دسترسی به آزمودنی‌های انسان مقدور نبود، لذا از آزمودنی‌های حیوان (موش نژاد بالب 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 روشنائی نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی براساس پروتکل مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرندرو 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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

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=۰/۳۹۸). 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=۰/۰۴۹). 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=۰/۳۹۸). 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=۰/۱۰۲). 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 <۰/۰۰۱). 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 = ۰/۶۱۵). 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<۰/۰۰۱). 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=۰/۰۱۰). 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=۰/۰۴۱). 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<۰/۰۰۱). 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 =۰/۶۹۷). 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 =۰/۰۴۹). 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 =۰/۳۸۱). 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 می توان

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

اذعان داشت که صرف نظر از تمرین هوازی کـه تـاثیر معنـاداری فقط در Cat داشت مکمل نانوکورکورمین به تنهایی می‌توانـد در طی درمان با داروی دوکسوروبیسـین در مـوش‌هـای مـاده بالـب سی، به‌طور مؤثری سبب پیشگیری از آپوپتوز و فیبروز سلول‌های سالم قلبی شود.

۱- یافته‌های توصیفی: جامعه‌ای آمـاری ایـن پـژوهش شـامل موش نژاد Balb C با وزن 20±2gr، با سـن تقریبـی ۸-۶ هفتـه که تعداد ۳۶ سر از انستیتو پاستور ایران خریداری شد.

۲- یافته‌های استنباطی: الف) نرمال بودن توزیع فراوانی بیـان ژن‌هـای، GSH، SOD، MDA، و Catalase در هـر یـک از گـروه‌هـای مـورد بررسـی، بـا محاسـبه شـاخص‌هـای چـولگی (Skewness) و کشیدگی (Kurtosis) مورد ارزیابی قرار گرفـت. مقدار چولگی (کجـی) شـاخص‌هـای مـورد بررسـی در محـدوده ۱/۷۳۵- تا ۱/۹۵۲+ و کشیدگی شـاخص‌هـای مـورد بررسـی در محدوده ۱/۹۴۱- تا ۱/۹۹۸+ قرار داشت. از آن جـایی کـه مقـدار چولگی (کجی) و کشیدگی در محـدوده ۲- تـا ۲+ نشـان دهنـده نرمال‌بودن توزیع یک متغیـر اسـت، لـذا میـزان فعالیـت و بیـان ژن‌های مورد بررسی از توزیع نرمال برخوردار بودند.

ب) آزمون بارتلت (Bartlett's test for homogeneity of variances) هم‌چنین نشان داد که واریـانس میـزان فعالیـت و بیان ژن‌های مورد بررسی در گـروه‌هـای مـورد مطالعـه همگـن می‌باشند، به طوری‌کـه مقـدار P آزمـون بارتلـت بـرای میـزان فعالیت و بیـان ژن‌هـای مـورد بررسـی در محـدوده ۰/۰۵۱ تـا ۰/۷۱۶ قرار داشـت و از آن جـایی کـه P>۰/۰۵ نشـان‌دهنـده همگنی واریانس میزان فعالیت و بیان ژن‌های مـورد بررسـی در گروه‌های مورد مطالعه می‌باشـد، لـذا ایـن پـیش‌فـرض نیـز در داده‌ها برقرار بود. به منظور ارزیابی اثر تمرین هوازی، اثر مکمل کورکومین و اثر متقابل تمرین هوازی و مکمـل کورکـومین، بـر میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در بعد از مداخلـه، از آنـالیز واریـانس دوطرفـه (Two-way ANOVA)، اسـتفاده گردید. لازم به ذکر است که برای انجام آنالیز واریانس دوطرفـه، فقـط گـروه‌هـای G3 تـا G6 در آنـالیز مربوطـه وارد شـدند و گروه‌های G1 و G2 به دلیل عدم برخورداری از مداخله تمـرین هوازی و یا مکمل کورکومین، مناسب آنـالیز واریـانس دوطرفـه نبوده و لذا از این آنالیز کنار گذارده شدند. (جداول ۳،۴،۵،۶)

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

شاخص	تعداد	انحراف معیار±میانگین (G2)	انحراف معیار±میانگین(G1)
Peroxidase Glutathion	۶	۰/۲۴۲۴±۰/۱۷۳۳	۰/۳۳۳۳±۰/۱۷۴۸
Superoxide dismutase	۶	۰/۶۳۹۷±۰/۴۲۷۲	۱/۰۰۰۰±۰/۷۸۱۸
Malondialdehyde	۶	۲/۹۲۸۲±۱/۲۵۴۶	۱/۰۰۰۰±۰/۷۳۰۹
Catalase	۶	۱/۱۳۲۱±۰/۸۶۴۶	۱/۰۰۰۰±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±میانگین (G4)	انحراف معیار±میانگین(G3)
Peroxidase Glutathion	۶	۰/۳۴۷۴±۰/۳۲۱۵	۰/۰۲۳۴±۰/۰۱۲۳
Superoxide dismutase	۶	۲/۴۵۹۳±۱/۰۲۳۹	۰/۴۷۱۶±۰/۳۰۱۵
Malondialdehyde	۶	۲/۶۹۹۳±۰/۹۳۰۷	۲/۱۱۶۱±۱/۵۷۴۶
Catalase	۶	۰/۳۲۵۱±۰/۲۶۹۹	۰/۷۸۴۸±۰/۳۸۰۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

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 بیان ژن	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

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 از سمیت وجود ندارد اما به هر حال به دلیل اثرات بالقوه داروی دوکسوربیسین در مبارزه با طیف وسیعی از سرطان‌ها مانند سرطان سینه، تومورهای بدخیم و سرطان‌های خونی، این دارو به‌طور گسترده‌ای در شیمی‌درمانی مورداستفاده قرار می‌گیرد. شواهد روبه رشدی 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، آلوپشیا و به ویژه عارضه جانبی اصلی این دارو یعنی سمیت قلبی باعث شده تا معضلی جدی در استفاده موفقیت‌آمیز این دارو در درمان

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

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 عمدتا 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. ازاین‌رو 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 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 این‌رو، 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). بنابراین۶ هفته مصرف مکمل غذایی کورکومین در مرحله اول و تمرین ورزشی از نوع هوازی در مرحله دوم می تواند 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 نانوکورکورمین به صورت جداگانه و یا با هم در طی درمان با داروی دوکسوروبیسین در موش‌های ماده بالب سی می‌تواند، به طور

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

مؤثری سبب پیشگیری از آپوپتوز وفیبروز سلول‌های سالم قلبی شده بودکه نتایج این یافته همسو با پژوهش آسنسائو و همکاران می‌باشد (۱۷) آن‌ها نشان دادن که دوکسوربیسین 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 مهارکرد. 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 HSP ۷۲ 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، آلیکسو 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 Bax/Bcl-۲) 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 برافزایش 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 به‌کار 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 ازDOX از طریق بهبود آنزیم‌های قلب و تنظیم مسیرهایی که آپوپتوز قلبی را به راه می‌اندازند مانند کاهش سطح گلوتاتیون (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 اتوفاگی 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 کهDOX 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 ازDOX 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 دوکسوربیسین 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

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

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

نتیجه گیری

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 وارده 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

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***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

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, ShojaeiShahrokhababdi 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, Magalha˜es J, Soares JMC, Ferreira R, Neuparth MJ, Marques F, et al. ***Moderateendurance 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 Againstdoxorubicin-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, Magalha˜es J, Ascensa˜o 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***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 31| Nov 1 | Apr 2023

Received: 27 Nov 2022
Accepted: 7 Jan 2023

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[1], Sanaz Mirzayan Shanjani[†1], Abdul Ali Banaifar[2], Yaser Kazemzadeh[1]

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 (GlutathionePeroxidase) GPX, (Catalase) Cat (Superoxidedismutase) SOD and (Malondialdehyde) MDA was investigated in the heart tissue of BalbC female rats 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 18meters per minute and the use of nanocurcumin at a dose of 100mg/kg.The data collected with SPSS version16 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 Catgene ($P \leq 0.05$). The use of nanocurcurmin supplement for 6 weeks decreased the expression of MDA gene and significantly increased the expression of GPX, SOD and Catgenes. Six weeks of aerobic training along with nanocorcurmin 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 nanocurcurmin 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

[1]Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran.
[2]Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
[3]Kharazmi University, Tehran, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 02156152560**, email:** : san_mir2000@yahoo.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12334]