

The Effect of Aerobic Exercise Training and Micelles on the Consumption of Curcumin Nano Expression Level of CASP3, CASP9, Bax and BCL2 with Genes on Cardiac Tissues of Balb/C Mice Induced Breast Cancer Treated with Doxorubicin

Majid Moghiseh¹, Sanaz Mirzayan Shanjani^{2*}, Abdul Ali Banaifar³, Yaser Kazemzadeh⁴

¹Sports Physiology Doctoral Student, Department of Sports Physiology, Islamshahr Branch, Islamic Azad

University, Islamshahr, Iran

²Responsible author: Assistant Professor, Sports Physiology Department, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

³Associate Professor, Sports Physiology Department, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

⁴Graduated in Sports Physiology from Kharazmi University - Tehran - Iran

Abstract

Background: Doxorubicin is a pervasive drug in cancer treatment, but its consumption is restricted due to various side effects in the body tissues. Therefore, this research aimed to reduce the side effects of this drug through the impact of a period of aerobic training along with the consumption of curcumin nano micelles on the expression level of CAS3, CAS9, BCL2, and BAX genes in cardiac tissues of Balb C mice with breast cancer induced by 4T1 cell line.

Materials and Methods: 24 female Balb/C mice were randomly assigned to four control groups: treated with doxorubicin, treated with doxorubicin and aerobic exercise training, treated with doxorubicin and nanocurcumin and bimardoxorubicin supplement, aerobic exercise training, and supplement. The 4T1 cell line, arising mouse mammary tumor, was used in this study. Doxorubicin (2mg/kg) was injected subcutaneously six times on days 28, 21, 14, 7, 1, and 35.

Results: Aerobic exercise training significantly decreased the expression level of CAS3, CAS9 and BAX genes, while it had no significant effect on the level of BCL2 ($P \leq 0/05$). Nanomicelle curcumin supplement caused a significant decrease in the expression of CAS3 and CAS9 genes, but it had no significant effect on the BAX gene expression. However, it caused a significant increase in BCL2 gene expression ($P \leq 0/05$).

Conclusion: It can be concluded that aerobic exercise training and consumption of Nano micelles containing curcumin as a therapeutic supplement alone or simultaneously reduced sensitivity to cardiac apoptosis and protected non-target tissues in the heart during doxorubicin therapy. Doxorubicin (DOX) inhibits the growth of tumor cells and improves the effectiveness of cancer treatment.

Keywords

Aerobic Exercise, Doxorubicin, Breast Cancer, Curcumin Nanomicelle Breast Cancer

Received: 2023/02/26

Accepted: 2023/05/19

*Corresponding Author:
san_mir2000@yahoo.com

Ethics Approval:
IR.IAU.PIAU.REC.1400.005

Introduction

Copyright © 2023 Moghiseh et al. Published by Breast Cancer Research Center, ACECR



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Cancer is the second leading cause of death worldwide. Breast cancer is one of the most common cancers diagnosed among women. Chemotherapy is commonly used to treat breast cancer. Doxorubicin has been widely used in chemotherapy for the treatment of various types of cancers for more than 30 years. However, due to its toxic side effects, its therapeutic use is limited. The main adverse effect of this drug is cardiotoxicity. Various strategies, such as herbal medicine use, diet, and different types of long-term exercise training, have been investigated to reduce the toxic effects of doxorubicin on non-target tissues and increase antioxidant levels. However, no specific method currently exists to prevent DOX-induced cytotoxicity.

Therefore, the present study attempts to investigate the effect of aerobic exercise training as and curcumin nanomicelle supplement on the expression level of CASP3, CASP9, Bax and BCL2 genes on cardiac tissues of Balb / C Mice with breast cancer treated with Doxorubicin.

Materials and Methods

In the applied study, researchers used experimental and laboratory designs in terms of controlling variables and setting, respectively, to collect data. In this research, 24 female Balb/c mice aged six to seven weeks, with a body weight of 20 ± 2 grams were randomly divided into four groups, as follows (Table 1):

Table 1: Description of study groups

The name of the group	Number (head)	gender	Title
G1	6	Female	Patient + Doxorubicin
G2	6	Female	Patient + Doxorubicin + Aerobic Exercise
G3	6	Female	Patient + Doxorubicin + Curcumin Supplement
G4	6	Female	Patient + Doxorubicin + Curcumin Supplement + Aerobic Exercise

The 4T1 cell line, arising mouse mammary tumor, was purchased from the National Cell Bank of Pasteur Institute of Iran (NCBI). Each group performed the endurance-training program five sessions per week for six weeks.

The length of the sessions was 30 minutes in this study. The treadmill speed started at 14m/min and gradually increased to 16m/min and then 18 m/min every two weeks (Table 2).

Table 2: Training protocol

Week	Speed (m/min)	Period (Min)	Slope
1	14	30	0
2	14	30	0
3	16	30	0
4	16	30	0
5	18	30	0
6	18	30	0

Due to the metabolism, poor absorption, and bioavailability of curcumin, a nano-curcumin supplement was used in this research. SinaCurcumin®, a soft gelatin capsule containing 40mg nano-curcumin, was purchased from Exir Nano Sina Company. The mice in the groups G3 and G4 received curcumin nanomicelle capsules (100mg/kg) daily at 4 PM by gavage for six consecutive

weeks. Ebedoxo hydrochloride (Doxorubicin) purchased from EBEWE Pharma, AUSTRIA, was diluted with distilled water to prepare the desired dose (2 mg/kg of body weight). Doxorubicin 2mg/kg was subsequently injected to mice six times on days 1,7,14,21,28, and 35. After the completion of six weeks of the intervention, the mice were anesthetized by CO₂ gas, and cardiac tissues

were taken to measure the expression level of CASP3, CASP9, BCL2, and BAX. A Two-way ANOVA test was used to evaluate the effect of aerobic exercise and curcumin supplement, alone or in combination, on the expression level of CASP3, CASP9, BCL2, and BAX after intervention.

Results

The main effect of aerobic exercise ($p=0.537$) and curcumin supplement ($p=0.694$) was to increase the expression level of BAX in female Balb/C mice receiving doxorubicin treatment after breast cancer induced by 4T1 cell line. However, their effect was not significantly different. Moreover, the interaction effect of aerobic exercise and curcumin supplement increased the expression level of BAX in female Balb/C mice receiving doxorubicin treatment after breast cancer induced by 4T1 cell line. However, their effect was not statistically significant ($P = 0.297$).

Aerobic exercises mainly increased the expression level of BCL2 in female Balb/C mice receiving doxorubicin treatment after breast cancer induced by 4T1 cell line ($p=0.035$). The study showed a statistically significant difference, meaning that aerobic exercise can increase the expression level of BCL2 individually. The intervention effect of aerobic exercise and curcumin supplement was to increase the expression level of BCL2 in female Balb/C mice receiving doxorubicin

treatment after breast cancer induced by 4T1 cell line. However, the intervention effect was not statistically significant ($p=0.903$).

The main effect of aerobic exercise ($p=0.579$) in combination with curcumin ($p=0.165$) was to increase the expression level of CAS3 in female Balb/C mice receiving doxorubicin treatment after breast cancer induced by 4T1 cell line. However, the effect of aerobic exercise ($p=0.579$) in combination with curcumin was not statistically significant. Moreover, the intervention effect of aerobic exercise and curcumin supplement increased the expression level of CAS3 in female Balb/C mice receiving doxorubicin treatment after breast cancer induced by 4T1 cell line; however, their effect was not statistically significant ($p=0.806$).

The main effect of aerobic exercise ($p=0.118$) and curcumin supplement ($p=0.512$) was to increase the expression level of CAS9 in female Balb/C mice receiving doxorubicin treatment after breast cancer induced by 4T1 cell line. However, their effect was not statistically significant. In addition, the intervention effect of aerobic exercise and curcumin supplement increased the expression level of CAS9 in female Balb/C mice receiving doxorubicin treatment after breast cancer induced by 4T1 cell line; however, their effect was not statistically significant ($p=0.920$)(Table 3).

Table 3: The results of a two-way analysis of variance

Indicator	Effect Aerobic Exercise	Effect Curcumin supplement	reaction Aerobic exercise and curcumin supplementation
CAS3	F = 0/318 df = 1 P = 0/579	F = 2/081 df = 1 P = 0/165	F = 0/062 df = 1 P = 0/806
CAS9	F = 2/662 df = 1 P = 0/118	F = 0/446 df = 1 P = 0/512	F = 0/010 df = 1 P = 0/920
BAX	F = 0/394 df = 1 P = 0/537	F = 0/160 df = 1 P = 0/694	F = 1/148 df = 1 P = 0/297
BCL2	F = 5/112 df = 1 P = 0/035*	F = 0/313 df = 1 P = 0/582	F = 0/015 df = 1 P = 0/903

Discussion

The results of the present study showed that aerobic exercise and the use of nano-curcumin

individually or in combination in female Balb/C mice receiving doxorubicin treatment could

effectively prevent apoptosis and fibrosis of healthy heart cells.

Exercise training increases cardiac antioxidant enzymes and 72HSP protein and protects cardiac myocytes from mitochondrial damage caused by DOX, protease activation, and apoptosis.

Previous studies have shown that exercise training weakens cardiac disease and cardiomyocyte apoptosis during DOX injection. It seems that exercise training increases antioxidant enzyme activities in the mitochondria of the heart, which can play a vital role in preventing DOX-induced ROS and DOX-induced proteases.

Thus, according to previous studies, exercise training weakens cardiac disease and cardiomyocyte apoptosis during DOX injection and prevents cardiotoxicity and apoptosis. Therefore, exercise training and physical activity affect DOX-related complications. Curcumin prevents DNA damage through inhibition of free radicals and reactive oxygen species.

Curcumin and physical activity increase the level of mitochondrial antioxidant enzymes against DOX-induced cardiotoxicity, which can play a vital role in preventing the release of DOX-induced mitochondrial ROS and DOX-induced protease activation.

Although factors such as race, age, gender, weight, environment, water, food, noise, light-dark cycle, temperature, and humidity were controlled, the present study had certain limitations, such as the lack of control over the nocturnal activity of the research subjects, especially the groups received no training and their possible interference on the research results.

Conclusion

The results of the present study have shown that aerobic exercise training and the consumption of nano-curcumin, alone or in combination, during treatment with DOX, can effectively prevent cardiac apoptosis and cardiac fibrosis.

References

1. 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;5:4049-58.

2. RH, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-said MGAM, Aly SS, et al. The Role of *Curcuma longa* Against Doxorubicin (Adriamycin)-Induced Toxicity in Rats. *Journal of Medicinal Food* 2009;12 (2):394–402.
3. Duarte JA, Le Nguyen B, Hyatt H. Pflugers Arch Hayden Hyat Endurance exercise protects skeletal muscle against both doxorubicin-induced and inactivity-induced muscle wasting. 2019;471(3):441-53
4. Doerr V, Nguyen BL, Kelley RC, Smuder AJ. Antioxidants (Basel). Consideration of Sex as a Biological Variable in the Development of Doxorubicin Myotoxicity and the Efficacy of Exercise as a Therapeutic Intervention. 2021, 25;10(3):343.
5. Tanaka M, Pampo C, Lepler S, Rice L, Guingab-Cagmat J, Garrett TJ, Siemann DW. Normal tissue and tumor microenvironment adaptations to aerobic exercise enhance doxorubicin anti-tumor efficacy and ameliorate its cardiotoxicity in retired breeder mice. *Oncotarget*. 2021 Aug 31;12(18):1737-48.
- 6- Russo MKB, Becker T, Guecheva TN, Teixeira LV, Lehnen AM, Schaun MI, Leguisamo NM Preventive aerobic training preserves sympathovagal function and improves DNA repair capacity of peripheral blood mononuclear cells in rats with cardiomyopathy. . *Sci Rep*. 2022 Apr 19;12(1):6422.

تأثیر تمرین هوازی و مصرف نانومیسل کورکومین بر بیان ژن *casp3*، *bax* و *bcl2* بافت قلبی موش های بلب سی با سرطان پستان القای در فاز درمانی با دوکسوروبیسین

مجید مقیسه^۱، ساناز میرزاییان شانجانی^{۱*}، عبدالعلی بنائی فر^۲، یاسر کاظم زاده^۳

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، اسلامشهر، ایران

^۲ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران

^۳ دانش آموخته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: دوکسوروبیسین دارویی فراگیر در درمان انواع سرطان ها است که به دلیل عوارض مختلف در بافت های بدن مصرف آن محدود شده است. لذا هدف از پژوهش حاضر در راستای کاهش عوارض این دارو، از طریق تأثیر یک دوره تمرین هوازی به همراه مصرف نانومیسل کورکومین بر بیان ژن های *CAS9*، *CAS3*، *BCL2* و *BAX* بافت قلبی موش های بلب سی با سرطان پستان القایی است.

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۱۲/۰۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۲۹

* نویسنده مسئول:

san_mir2000@yahoo.com

روش بررسی: ۲۴ سر موش ماده بلب سی به طور تصادفی به ۴ گروه کنترل بیمار دوکسوروبیسین، بیمار دوکسوروبیسین و تمرین، بیمار دوکسوروبیسین و مکمل نانوکورکومین و بیمار دوکسوروبیسین، تمرین هوازی و مکمل تقسیم شدند. القای سرطان پستان با سلول های MC4-L2 انجام شد. دوکسوروبیسین 2 mg/kg به صورت زیرصفافی به تعداد ۶ مرتبه و در روزهای ۲۸، ۲۱، ۱۴، ۷، ۱ و ۳۵ تزریق شد. برنامه هوازی ۶ هفته، هفته ای ۵ روز با افزایش سرعت نوارگردان در هر دو هفته و مصرف نانومیسل کورکومین با دوز 100 mg/kg بود، داده های جمع آوری شده با آنالیز واریانس دوطرفه در سطح معنی داری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: تمرین هوازی سبب کاهش معنادار بیان ژن *CAS3*، *CAS9* و *BAX* شد ولی تأثیر معناداری بر *BCL2* نداشت ($P \leq 0/05$). مصرف مکمل نانومیسل کورکومین سبب کاهش معناداری در بیان ژن *CAS9*، *CAS3* شد اما تأثیر معناداری بر بیان ژن *BAX* نداشت اگرچه سبب افزایش معنادار بیان ژن *BCL2* شد. ($P \leq 0/05$)

نتیجه گیری: احتمالاً تمرین منتخب هوازی و مصرف مکمل نانو میسل کورکومین مجزا و یا همزمان می تواند در کاهش حساسیت به آپوپتوز و محافظت از قلب به عنوان بافت غیرهدف در زمان درمان با داروی دوکسوروبیسین که به منظور جلوگیری از رشد و پیشرفت سلول های سرطانی در بیماران استفاده می شود موثر واقع شود.

واژه های کلیدی: تمرین هوازی، دوکسوروبیسین، سرطان پستان، نانو میسل کورکومین، شاخص های آپوپتوزی

مقدمه

امروزه سرطان به عنوان یکی از بزرگترین مشکلات سلامت عمومی و دومین عامل مرگ و میر در جهان شناخته شده است. در حال حاضر درمان‌های رایج برای این بیماری، جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی هستند. شیمی درمانی، به عنوان یکی از رایج‌ترین روش‌های درمان این بیماری شناخته می‌شود. اما متأسفانه یافته‌های پیشین پژوهشگران، حاکی از آن است که اغلب داروهای شیمی درمانی، 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 پستان است. عوامل خطر سرطان پستان عبارتند از: سن، سابقه خانوادگی و اختلالات ژنتیکی، مانند جهش در ژن‌های سرکوب‌کننده تومور؛ سایر عوامل خطر مرتبط با هورمون‌ها است، از جمله شروع زودرس یائسگی، زایمان زودرس، ناباروری و استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی و هورمونی. علاوه بر این، عوامل مرتبط با سبک زندگی مانند مصرف الکل، چاقی و شرایط بیماری (مانند دیابت) نیز به بروز این سرطان کمک می‌کنند (۲).

همانطور که ذکر شد 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 شیمی درمانی هستند. از جمله داروهایی که بیش از ۳۰ سال است برای درمان انواع سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد، دوکسوروبیسین ۱ (DOX) یا آدریامایسین به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین و مؤثرترین داروهای این خانواده شناخته شده است متأسفانه استفاده بالینی از این داروی بسیار کارآمد به دلیل سمیت و عوارض جانبی غیرقابل بازگشت، محدود شده است (۲). در حال حاضر هیچ ایده کلی در مورد بهترین روش برای جلوگیری از سمیت این دارو وجود ندارد اما به هر حال به دلیل اثرات

بالقوه داروی دوکسوروبیسین در مبارزه با طیف وسیعی از سرطان‌ها مانند سرطان سینه، تومورهای بدخیم و سرطان‌های خونی، این دارو به‌طور گسترده‌ای در شیمی درمانی مورد استفاده 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 غیرهدف آسیب برساند (۳).

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 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 است. مکانیسم ایجاد سمیت قلبی توسط دوکسوروبیسین با مکانیسم اثرات ضدتوموری آن متفاوت بوده و عمدتاً شامل افزایش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در بافت قلبی است که افزایش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی تأیید کننده آن است (۴).

آپوپتوز ناشی از القاء DOX مکانیزم رایج در سلول‌های سرطانی است که همزمان با مصرف دوکسوروبیسین، مسمومیت در سلول‌های سالم نیز ممکن است رخ دهد. لذا حذف و کاهش این عوامل مخرب، توسط یک ساز و کار محافظتی به نام سیستم دفاع ضداکسایشی صورت می‌گیرد؛ که ترکیبی از آنتی‌اکسیدانت‌های آنزیمی و غیرآنزیمی نظیر گلووتاتیون پراکسیداز^۲ (GPX)، کاتالاز^۳ (Cat) و سوپراکسید دیسموتاز^۴ (SOD) است که با همدیگر با اثرات مسمومیت ناشی از داروی دوکسوروبیسین مقابله می‌کنند (۵-۷) مشخص شده است که دوکسوروبیسین، عمدتاً از مسیر داخلی سبب

² -Glutathione peroxidase

³ -Catalase

⁴ -Superoxide dismutase

¹ - Doxorubicin

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر کاربردی و از لحاظ کنترل متغیرها از نوع تجربی و از حیث مکان اجراء، آزمایشگاهی بوده است. در ابتدا پس از کسب مجوزهای لازم در همه مراحل اجرای این پژوهش، قواعد مربوط به اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی با کد مصوبه اخلاق در پژوهش (IR.IAU.PIAU.REC.1400.005) رعایت شد و سپس مطابق با دستورالعمل انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی موش‌ها در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. در این پژوهش ۲۴ موش ماده بلب سی Balb /c با سن شش تا هفت هفته از حیوان‌خانه انستیتو پاستور ایران خریداری شد و در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی با دسترسی آزاد به آب و غذا بودند. 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 ۵ روز در هفته راه رفتند. پس از این دوره، حیوانات به صورت تصادفی در یکی از ۴ گروه به طور مساوی به ترتیب زیر قرار گرفتند:

جدول ۱: گروه‌های حاضر در تحقیق

نام گروه	تعداد (سر)	جنسیت	عنوان
G1	۶	ماده	بیمار + دوکسوروبیسین
G2	۶	ماده	بیمار + دوکسوروبیسین + تمرین هوازی
G3	۶	ماده	بیمار + دوکسوروبیسین + مکمل نانو میسل کورکومین
G4	۶	ماده	بیمار + دوکسوروبیسین + مکمل نانو میسل کورکومین + تمرین هوازی

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

القای آپوپتوز می‌شود. مسیر داخلی، از طریق سیگنال‌هایی - همچون رادیکال‌های آزاد، در درون سلول آغاز شده و به واسطه پروتئین‌های خانواده Bcl-2 موجود در غشای خارجی میتوکندری، اتفاق می‌افتد (۸).

استراتژی‌های مختلفی جهت کاهش اثرات سمی دوکسوروبیسین بر بافت‌های غیرهدف 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 کسیدانی بافت اشاره کرد. نتایج حاصل از این پژوهش‌ها به‌طور کلی دو راهبرد استفاده از تمرینات ورزشی و دارو درمانی 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 (۹، ۱۰).

از این‌رو، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی به‌عنوان یک روش و کورکومین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان خارجی موثر بر میزان مسمومیت قلبی ناشی از مصرف دوکسوروبیسین در طی درمان سرطان پستان بر بیان ژن پروتئین‌های آپوپتوزی casp3، casp9، bax و bcl2 است.

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

شدند. پس از بی‌هوش نمودن موش‌ها یک میلیون سلول به‌صورت زیر جلدی به ناحیه پشت تزریق شد. (برای جلوگیری از دسترسی و لمس تومور توسط حیوان، سلول‌های سرطانی در پشت بین دوکتف تزریق شد) پس از ۱۰ الی ۱۴ روز با پیدایش تومور سرطانی، موش‌ها به گروه‌های مدنظر تقسیم شدند (۱۲،۱۳).

برنامه تمرین هوازی

پزشکان و متخصصان توصیه نموده‌اند شدت تمرین برای بیماران سرطانی باید موثر، ایمن و لذت‌بخش باشد و برنامه تمرینی که برای فرد سالم شدت کم یا متوسط دارد، ممکن است برای بیمار مبتلا به سرطان شدید تلقی شود، لذا در این پژوهش شدت تمرین متوسط براساس مطالعه شریفی و همکاران (۲۰۱۷) 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 مجموعاً ۳۰ جلسه در گروه‌های مربوطه اجرا شد. در تحقیق حاضر تمرین استقامتی براساس مطالعه Ambers و همکاران (۲۰۰۴) و Lanari و همکاران (۲۰۰۱) 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.

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

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

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

شیوه سرطانی کردن حیوانات

جهت القای سرطان پستان از رده سلولی 4T1 که از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران خریداری شده بود استفاده شد. سلول‌ها در محیط DMEM F12 حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاو، ۵ درصد اسیدهای آمینه غیرضروری و آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین و استرپتومایسین در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد حاوی CO2 5 درصد کشت داده

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

هفته	(دقیقه / متر) سرعت	(دقیقه) مدت	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 نانو کورکومین

با توجه به متابولیسم، جذب و دسترسی زیست محیطی ضعیف کورکومین در این تحقیق برخلاف تحقیقات قبلی جهت جذب، حلالیت بهتر و کاهش عوارض جانبی از مکمل نانو کورکومین استفاده شد.

SinaCurcumin به صورت کپسول ژلاتینی حاوی ۴۰ میلی گرم نانو کورکومین در هر کپسول ساخت شرکت اکسیرنانوسینا (ایران) خریداری شد که به موش های گروه های G3 و G4 روزانه ساعت ۱۶ بعد از ظهر به مدت ۶ هفته پی در پی، ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از مایع داخل کپسول را به وسیله گاوآژ دریافت کردند (۱۳، ۱۲).

تزریق داروی دکسوروبیسن

داروی دوکسوروبیسن Ebedoxo (Doxorubicin) ساخت شرکت EBEWE Pharma (AUSTRIA) خریداری شد، و سپس برای تهیه دوز مورد نظر (۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) با آب مقطر رقیق شد و به صورت زیرصفافی بر اساس تحقیق Shalazar و همکاران (۲۰۱۳) و Saalu و همکاران (۲۰۱۰) به تعداد ۶ مرتبه و در روزهای ۳۵، ۲۸، ۲۱، ۱۴، ۷، ۱ به موش ها تزریق شد. همچنین با توجه به اثرات احتمالی ناشی از تزریق در گروه های دریافت کننده دوکسوروبیسن و برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه روزی تمام تزریقات همگن و در ساعت ۱۲ ظهر در هفته تزریق شد.

روش های اندازه گیری آزمایشگاهی شاخص ها

پس از اتمام شش هفته مداخله، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، حیوانات به وسیله گاز CO₂ بیهوش شدند و سپس بافت قلب برداشته و بلافاصله در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد منجمد و تا زمان آزمون های بیوشیمیایی نگه داری شد و سپس بیان ژن casp3، casp9 و پروتئین های Bcl2 و Bax در بافت قلب اندازه گیری شد.

استخراج RNA

جهت بررسی تغییرات بیان ژن ها در سطح mRNA بافت قلب، لازم بود که RNA تام از نمونه ها استخراج شود تا در مراحل بعدی cDNA از روی این mRNA 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 ژن ها، Real-time PCR انجام گرفت.

یافته ها تجزیه و تحلیل آماری

داده های جمع آوری شده توسط نرم افزار version 16 SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج برای بیان ژن های CAS3، CAS9، BCL2 و BAX 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 ژن های مورد بررسی در بعد از مداخله، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA)، استفاده شد. نرمال بودن توزیع فراوانی بیان ژن های CAS3 و CAS9 و BCL2 و BAX در هر یک از گروه های مورد بررسی، با محاسبه شاخص های چولگی (Skewness) و کشیدگی (Kurtosis) همچنین با استفاده از آزمون ناپارامتریک کلموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) مورد ارزیابی قرار گرفت. مقدار چولگی (کجی) شاخص های مورد بررسی در محدوده ۱/۷۳۵- تا ۱/۹۵۲+ و کشیدگی شاخص های مورد بررسی در محدوده ۱/۹۴۱- تا ۱/۹۹۸+ قرار داشت. از آن جایی که مقدار چولگی (کجی) و کشیدگی در محدوده ۲- تا ۲+ نشان دهنده نرمال بودن توزیع یک متغیر است، لذا بیان ژن های مورد بررسی از توزیع نرمال برخوردار بودند. از آزمون بارتلت (Bartlett's test for homogeneity of variances) برای ارزیابی همگنی واریانس بیان ژن ها در گروه های مورد مطالعه استفاده شد. به طوری که مقدار P آزمون بارتلت برای بیان ژن های مورد بررسی در محدوده

۰/۰۵۱ تا ۰/۷۱۶ قرار داشت و از آن جایی که $P > ۰/۰۵$ نشان‌دهنده همگنی واریانس بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه‌های مورد مطالعه است، لذا این پیش‌فرض نیز در داده‌ها برقرار بود و به منظور ارزیابی اثر تمرین هوازی، اثر مکمل کورکومین و اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین، بر بیان ژن متغیرهای مورد بررسی در بعد از مداخله، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA)، استفاده شد.

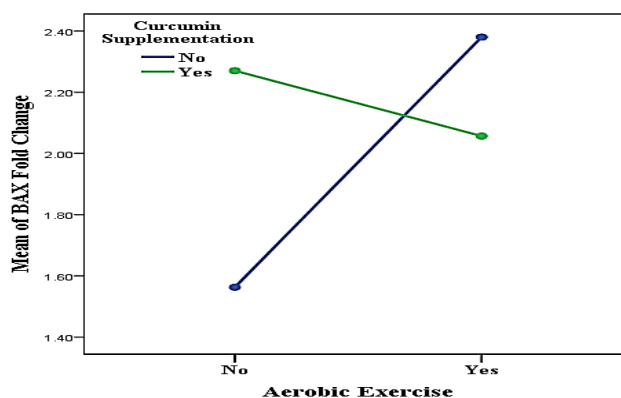
ملاحظات اخلاقی

با توجه به اینکه از لحاظ محدودیت‌های مکانی و اخلاقی در زمان پری کرونا دسترسی به آزمودنی‌های انسانی مقدور نبود، لذا از آزمودنی‌های حیوان (موش نژاد بالب

سی) استفاده شد. در ابتدا پس از کسب مجوزهای لازم مطابق با دستورالعمل انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی موش‌ها در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. حیوانات در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. در تمام مراحل آزمایش تلاش شد کمترین استرس و درد به حیوانات اعمال شود.

یافته‌ها

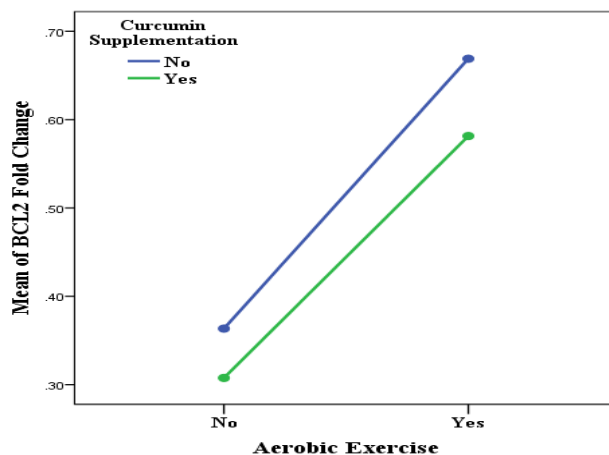
جامعه آماری این پژوهش شامل ۲۴ سر موش نژاد Balb C با وزن 20 ± 2 gr، با سن تقریبی ۶-۸ هفته خریداری شده از انستیتو پاستور ایران بود.



نمودار ۱: اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن BAX در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین

افزایش بیان ژن BAX در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین شدند، هرچند تأثیر آن‌ها نیز از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P = ۰/۲۹۷$).

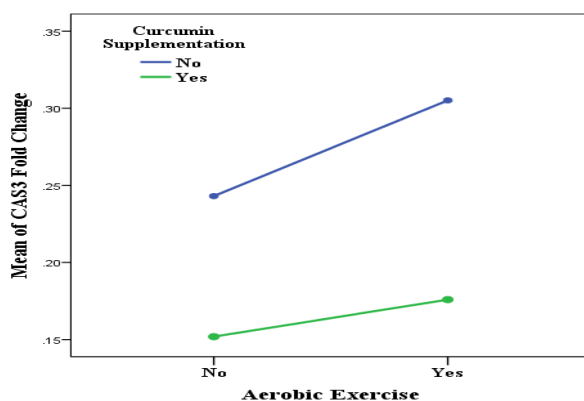
مطابق نمودار ۱، اثر اصلی تمرین هوازی ($P = ۰/۵۳۷$) و اثر اصلی مکمل کورکومین ($P = ۰/۶۹۴$) موجب افزایش بیان ژن BAX در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین شدند، هر چند تأثیر آن‌ها از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد همچنین اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین موجب



نمودار ۲: اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن BCL2 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین

پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین شدند هر چند تأثیر آنها از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P=0/582$). همچنین اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین موجب افزایش بیان ژن BCL2 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین شد هر چند تأثیر آنها از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P=0/903$).

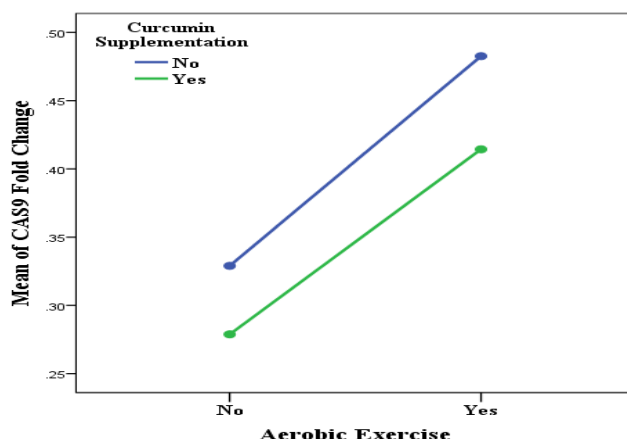
مطابق نمودار ۲، اثر اصلی تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن BCL2 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین شدند، و از نظر آماری نیز معنی‌دار است. ($P=0/035$). به عبارت دیگر، صرف‌نظر از مکمل کورکومین، تمرین هوازی به تنهایی منجر به افزایش بیان ژن BCL2 شده است. اثر اصلی مکمل کورکومین موجب افزایش بیان ژن BCL2 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان



نمودار ۳: اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن CAS3 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین

هوازی و مکمل کورکومین موجب افزایش بیان ژن CAS3 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین شدند، هر چند تأثیر آنها نیز از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P=0/806$).

مطابق نمودار ۳، اثر اصلی تمرین هوازی ($P=0/579$) و کورکومین ($P=0/165$) موجب افزایش بیان ژن CAS3 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین شدند، هر چند تأثیر آنها از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. همچنین اثر متقابل تمرین



نمودار ۴: اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن CAS9 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین

تمرین هوازی و مکمل کورکومین موجب افزایش بیان ژن CAS9 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین شدند، هر چند تأثیر آنها نیز از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P = 0/920$). نتایج آنالیز واریانس دوطرفه، در زیر آورده شده است:

مطابق نمودار ۴، اثر اصلی تمرین هوازی ($P = 0/118$) و مکمل کورکومین ($P = 0/512$) موجب افزایش بیان ژن CAS9 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین شدند، هر چند تأثیر آنها از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. همچنین اثر متقابل

جدول ۱: اثرات اصلی و متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن‌های مورد بررسی در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین

شاخص	اثر تمرین هوازی	اثر مکمل کورکومین	اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین
CAS3	$F = 0/318$ $df = 1$ $P = 0/579$	$F = 2/081$ $df = 1$ $P = 0/165$	$F = 0/062$ $df = 1$ $P = 0/806$
CAS9	$F = 2/662$ $df = 1$ $P = 0/118$	$F = 0/446$ $df = 1$ $P = 0/512$	$F = 0/010$ $df = 1$ $P = 0/920$
BAX	$F = 0/394$ $df = 1$ $P = 0/537$	$F = 1/160$ $df = 1$ $P = 0/694$	$F = 1/148$ $df = 1$ $P = 0/297$
BCL2	$F = 5/112$ $df = 1$ $P = 0/035^*$	$F = 0/313$ $df = 1$ $P = 0/582$	$F = 0/015$ $df = 1$ $P = 0/903$

* نشان دهنده اثر معنی‌دار می‌باشد.

کورکومین مجزا و یا همزمان می‌تواند در کاهش حساسیت به آپوپتوز در بافت قلب و محافظت از قلب به عنوان بافت

لذا می‌توان ادعان داشت با توجه به نتایج بدست آمده احتمالاً تمرین منتخب هوازی و مصرف مکمل نانومیسل

موجب تضعیف اختلال قلب و آپوتوز کاردیومیوسیت‌ها در طی تزریق DOX می‌شود که البته مکانیزم دقیق آن هنوز معلوم نیست اما به نظر می‌رسد در میان مکانیزم‌هایی که تمرین ورزشی، آپوتوز ناشی از DOX را در قلب موش محدود می‌کند همان‌طور که ذکر شد می‌توان به افزایش بیان HSP و فعالیت در اثر تمرین، اشاره کرد زیرا نقش محافظتی این پروتئین‌های مهم به وسیله پیشگیری از مرگ سلولی آپوتوزی مشخص شده است.

همچنین نتایج این تحقیق با یافته‌های کاوازیس و همکاران، ویسوانتا و همکاران، آسنساو و همکاران، هنینگر و همکاران، این جاک و همکاران راسکوویک و همکاران، محمود و همکاران که گزارش‌هایی مبنی بر افزایش سمیت قلبی و کبدی ناشی از DOX و نقش حمایتی تمرینات استقامتی در جهت کاهش این عوارض بیان نموده‌اند، همسو است.

در اینجا نیز به نظر می‌رسد که تمرینات ورزشی موجب افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان میتوکندری قلبی می‌شود که می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از انتشار ROS میتوکندریایی ناشی از DOX ایجاد کند و بنابراین از فعال شدن پروتئازهای قلب ناشی از DOX که باعث آسیب قلبی و آپوتوز می‌شود جلوگیری کند مکانیزم‌های احتمالی که پروتئین‌های شوک گرمایی می‌توانند از کاردیومیوسیت‌ها محافظت کنند شامل کنترل تاخوردن پروتئین، جلوگیری از دنا توره شدن و تجمع پروتئین‌های داخل سلولی و شتاب شکست پروتئین‌های آسیب دیده است. از سوی دیگر، ورزش محدودیت‌های خاصی را به بافت قلبی تحمیل می‌کند که در نتیجه استرس مکانیکی و متابولیک ناشی از تقاضای انرژی و عملکرد افزایش یافته است.

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 به‌عنوان یک عامل محافظتی را بیان داشته‌اند (۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۷).

غیرهدف در زمان درمان با داروی دوکسوروبیسین که به منظور جلوگیری از رشد و پیشرفت سلول‌های سرطانی در بیماران استفاده می‌شود موثر واقع شود.

بحث

۶ هفته مصرف مکمل غذایی کورکومین در مرحله اول و تمرین ورزشی از نوع هوازی در مرحله دوم توانست 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 نانو کورکومین به صورت جداگانه و یا با هم در طی درمان با داروی دوکسوروبیسین در موش‌های ماده بالغ سی می‌تواند، به طور مؤثری سبب پیشگیری از آپوتوز و فیبروز سلول‌های سالم قلبی شود که نتایج این یافته همسو با پژوهش آسنساو و همکاران است (۱۷). آن‌ها نشان دادند که دوکسوروبیسین باعث اختلال عملکرد تنفس میتوکندریایی، آسیب اکسیداتیو و ضایعات هیستوپاتولوژیک و راه انداختن آپوتوز می‌شود. با این وجود تمرین استقامتی افزایش ناشی از DOX در پروتئین کربونیل، مالون دی آلدئید، Bax و فعالیت کاسپاز ۳ بافت را مهار کرد.

لذا به نظر می‌رسد به این دلیل نتایج با این تحقیق همسو بوده است که تمرین ورزشی آنزیم‌ها آنتی‌اکسیدان قلبی و پروتئین ۷۲ HSP را افزایش می‌دهد و از میوسیت‌های قلبی آسیب میتوکندری ناشی از DOX فعال‌سازی پروتئاز و آپوتوز محافظت می‌نماید ضمناً نتایج مطالعه‌ی مارکوس، آلیکسو و همکاران (۱۹) نیز نشان داد که درمان با DOX منجر به حساسیت افزایش یافته mPTP و سیگنالینگ آپوتوز (کاسپازها ۳، ۸، 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 آپوتوز می‌شود جلوگیری کردند. با این توضیحات بیشتر مطالعات قلبی نشان داده که ورزش

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.

همچنین مطالعه‌ی محمد و همکاران (۲۳)، نشان داد که عصاره زردچوبه (کورکومین) به‌طور مستقیم از سمیت کلی DOX محافظت می‌کند نتایج آنها نشان داد که DOX باعث کاهش معنی‌دار در میزان NO و آلبومین سرم می‌شود. در مقابل عصاره زردچوبه با فعالیت‌های درمانی متعدد اثر محافظتی و رفع مؤثر بر سمیت قلبی و کبدی ناشی از DOX و همچنین نفوذ ناشی از آن دارد. اثر محافظتی عصاره زردچوبه با خواص آنتی‌اکسیدانی و زدودن رادیکال آزاد آن همراه است.

لذا مطالعات متعدد سلولی و پیش بالینی نشان داده که به احتمال زیاد این نقش کورکومین از طریق مهار رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن است که 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 بکار 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.

همانطور که ذکر شد مصرف کورکومین می‌تواند موجب کاهش عوارض سوء شیمی درمانی به ویژه عوارض جانبی ناشی از درمان به وسیله دوکسوروبیسین شود. 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. لذا با عنایت به نتایج پژوهش‌های پیشین، در پژوهش کنونی از نانو میسل‌های حاوی کورکومین ساخت شرکت

اینجا هم به نظر می‌رسد افزایش فشارهای فیزیولوژیک، همراه با پاسخ التهابی سیستمیک ناشی از ورزش، باعث فعال شدن آبشارهای سیگنالینگ داخل سلولی می‌شود، بنابراین برخی از مکانیزم‌های واسطه میتوکندری در این فرایند را مورد هدف قرار می‌دهند که شامل سیگنالینگ مرتبط به اکسایش-کاهش و یا آسیب سلولی و حوادث بخش بخش زیرسلولی، مسیرهای مرگ و نوسازی همچنین سیگنالینگ کنترل کیفیت و پویایی است که در این پدیده تحمل متقابل ورزش که رهایی دهنده از سمیت DOX است، شبکه‌های میتوکندری را درگیر می‌کند علاوه بر این نقش پیشگیری کننده مشاهده شده ورزش مزمن، می‌تواند مرتبط با افزایش مقاومت میتوکندری‌ها باشد؛ که دستخوش تحول نفوذپذیری و فعال شدن سیگنالینگ آپوپتوز می‌شود.

بنابراین با توجه به نتایج بدست آمده و نیز تحقیقات گذشته یکی از راهبردهای مقابله با عوارض قلبی مرتبط با درمان به وسیله دوکسوروبیسین 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، میان‌مدت و کوتاه مدت را بر سمیت قلبی ناشی از درمان با دوکسوروبیسین گزارش نموده‌اند که این نتایج تا حدودی همسو با نتایج پژوهش کنونی است.

اما در خصوص مصرف کورکومین کاتمورا و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند کورکومین از قلب در برابر سمیت قلبی ناشی از DOX به وسیله القاء اتوفاژی و کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها محافظت می‌کند که منجر به کاهش آپوپتوز می‌شود همچنین پژوهش ال-سید و همکاران (۲۰)، کاتمورا و همکاران (۲۱) و مطالعه حیدرزاده و همکاران (۲۲) همسو با یافته پژوهش حاضر هستند. ال-سید و همکاران (۲۰۱۱) از نتایج مطالعه خود استنتاج کردند که استفاده همزمان عصاره زردچوبه با دوکسوروبیسین در برابر سمیت قلبی حاد ناشی از DOX از طریق بهبود آنزیم‌های قلب و تنظیم مسیرهایی که

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.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان نامه 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.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تعارض منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. El-Awady RA, Semreen MH, Saber-Ayad 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 (Amst)*. 2016;37:1-11. doi:10.1016/j.dnarep.2015.10.004
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 Radic Res*. 2018;52(7):775-82.
3. Xia P, Chen J, Liu Y, Fletcher M, Jensen BC, Cheng Z. Doxorubicin induces cardiomyocyte apoptosis and atrophy through cyclin-dependent kinase 2-mediated activation of forkhead box O1. *J Biol Chem*. 2020;295(13):4265-76.
4. Alkuraishy H M., Al-Gareeb A I, Al-hussani H A. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanism and Protection by Conventional Drugs and Natural Products *International Journal of Clinical*

اکسیر نانو سینا ایران، استفاده شده است. این میسل‌ها انبوه‌هایی از مولکول‌های سورفکتانت بوده که دارای سر آب‌دوست 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 شود و به‌عنوان راهبردی غیردارویی به همراه شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان توصیه می‌شود.

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 مانند: عدم کنترل فعالیت شبانه آزمودنی‌های پژوهش به ویژه گروه‌های بدون تمرین و تداخل احتمالی آن بر نتایج تحقیق. عدم کنترل تأثیر احتمالی شوک دستگاه، بر استرس در آزمودنی‌های تمرین نوارگردان استقامتی هرچند تا حد امکان سعی شد تا از طریق شرطی‌سازی آزمودنی با صدا، استفاده از شوک الکتریکی دستگاه به حداقل برسد و همچنین بافت برداری حداقل ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی انجام شد. عدم کنترل تأثیر احتمالی ماده بیهوشی بر شاخص‌های مورد آزمون.

نتیجه‌گیری

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

- 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 [Persian].
 16. Bishayee A, Mandal A, Bhattacharyya P, Bhatia D. Pomegranate exerts chemoprevention of experimentally induced mammary tumorigenesis by suppression of cell proliferation and induction of apoptosis. *Nutr Cancer*. 2016;68(1):120-30.
 17. Ascensão A, Magalhães J, Soares JM, et al. Moderate endurance training prevents doxorubicin-induced in vivo mitochondriopathy and reduces the development of cardiac apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(2):H722-H731.
doi:10.1152/ajpheart.01249.2004
 18. Kavazis AN, Smuder AJ, Min K, Tümer N, Powers SK. Short-term exercise training protects against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial damage independent of HSP72. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(5):H1515-24.
 19. Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Torrella JR, Oliveira PJ, Magalhães J, Ascensão A. Exercise and Doxorubicin Treatment Modulate Cardiac Mitochondrial Quality Control Signaling. *Cardiovasc Toxicol*. 2018;18(1):43-55.
 20. El-Sayed EM, El-azeem ASA, Afify AA, Shabana MH, Ahmed HH. Cardioprotective effects of Curcuma longa L. extracts against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(17):4049-58.
 21. Katamura M, Iwai-Kanai E, Nakaoka M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, et al. Curcumin Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Inducing Autophagy via the Regulation of JNK Phosphorylation. *Clinical & Experimental Cardiology* 2014;5(9):1-8.
 22. Heidarzadeh A, Ahadi AM, Panahi A, Sadeghizadeh M. Tumor Suppressor p53 Can Protect Normal Cells Against Oncology and Cancer Research. 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, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail*. 2010;16(1):84-90.
 7. Mohajeri M, Sahebkar A. Protective effects of curcumin against doxorubicin-induced toxicity and resistance: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:30-51.
 8. Hashemi-Chashmi, S. Z., 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: American Cancer 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.
 12. Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V, ShojaeiShahrokhbabdi 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.
 13. Nagai K, Fukuno S, Oda A, Konishi H. Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses. *Anticancer Drugs*. 2016;27(1):17-23.
 14. akemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the

- 26- 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.
- 27- Ghignatti PVDC, Russo MKB, Becker T, Guecheva TN, Teixeira LV, Lehn 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.
- Dendrosomal Curcumin-Induced Apoptosis. *Biomacromol J*. 2015;1(2):220-9.
23. Mohamad RH, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-said MGAM, Aly SS, et al. The Role of Curcuma longa Against Doxorubicin (Adriamycin)-Induced Toxicity in Rats. *Journal of Medicinal Food*. 2009;12(2):394-402.
- 24- Powers SK, Duarte JA, Le Nguyen B, Hyatt H. Endurance exercise protects skeletal muscle against both doxorubicin-induced and inactivity-induced muscle wasting. *Pflugers Arch*. 2019 Mar;471(3):441-53.
- 25- Montalvo RN, Doerr V, Nguyen BL, Kelley RC, Smuder AJ. Consideration of Sex as a Biological Variable in the Development of Doxorubicin Myotoxicity and the Efficacy of Exercise as a Therapeutic Intervention. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):343.