

## مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ۲۱، تیر ۱۴۰۱، ۴۴۸-۴۳۳

# تأثیر تمرین هوازی به همراه مصرف کورکومین بر بیان ژن شاخص‌های آپوپتوزی بافت کبد موش‌های سرطانی القایی پستان در فاز درمان با دوکسوروبیسین: یک مطالعه تجربی

سولماز صادقیان<sup>۱</sup>، یاسر کاظم‌زاده<sup>۲</sup>، یحیی محمدنژاد پناه‌کندی<sup>۳</sup>، ساناز میرزایان شانجانی<sup>۳</sup>، سعید صدقاتی<sup>۳</sup>

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۲/۳۱ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۱۴۰۱/۰۳/۲۹ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۱۴۰۱/۰۴/۱۸ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۴/۲۰

### چکیده

زمینه و هدف: شیمی‌درمانی عوارض زیادی بر بافت‌هایی مثل کبد دارد. هدف تحقیق حاضر تعیین تأثیر تمرین هوازی و کورکومین بر بیان ژن شاخص‌های آپوپتوزی بافت کبد موش‌های سرطانی در فاز درمان با دوکسوروبیسین بود.

مواد و روش‌ها: تحقیق حاضر از نوع تجربی می‌باشد. ۳۶ سر موش ماده Balb/c با وزن  $20 \pm 2$  گرم به صورت تصادفی به شش گروه تقسیم شدند. کنترل سالم G1، گروه کنترل سرطانی G2، گروه بیمار+تیمار (مصرف داروی دوکسوروبیسین) G3، بیمار+تیمار+تمرین هوازی G4، گروه بیمار+تیمار+مکمل G5 و گروه بیمار+تیمار+مکمل+تمرین هوازی G6. جهت القاء سرطان پستان، رده سلولی 4T1 استفاده شد. دوکسوروبیسین به صورت داخل صفاقی در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ تزریق شد و کورکومین، به حیوانات خوراندن شد. تمرین هوازی شامل ۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۰-۴۰ درصد بیشینه سرعت، پنج روز در هفته به مدت ۶ هفته بود. تمرینات در هفته اول با سرعت ۱۴ متر در دقیقه و در هفته دوم به ۱۶ متر و در نهایت به ۱۸ متر در دقیقه رسید. برای آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد.

یافته‌ها: اثر کورکومین و تمرین هوازی بر بیان ژن کاسپاز-۳ ( $P=0/0001$ )، Bcl2 ( $P=0/0001$ ) از نظر آماری معنی‌دار بود. در گروه ۶ میزان بیان ژن Bcl2 نسبت به گروه‌های دیگر افزایش داشت و کاسپاز-۳ در گروه ۵ و ۶ نسبت به گروه ۲ کاهش پیدا کرده بود.

نتیجه‌گیری: احتمالاً تمرین هوازی به همراه مصرف نانوکورکومین در فاز درمانی با دوکسوروبیسین سازگاری‌های لازم برای مهار یا توقف آپوپتوز را در بافت کبد موش‌های مبتلا به سرطان پستان فراهم می‌کند.

**واژه‌های کلیدی:** تمرین هوازی، کورکومین، آپوپتوز، سرطان پستان، کبد، دوکسوروبیسین

<sup>۱</sup> - دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، اسلامشهر، ایران

<sup>۲</sup> - (نویسنده مسئول) استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، اسلامشهر، ایران

تلفن: ۰۲۱-۵۶۱۲۳۶۰۱، دورنگار: ۰۲۱-۵۶۳۵۶۱۷۹، پست الکترونیکی: yaser.kazemzadeh@yahoo.com

<sup>۳</sup> - استادیار، گروه مدیریت ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، اسلامشهر، ایران

## مقدمه

امروزه دومین عامل مرگ و میر در بین زنان، سرطان و شایع‌ترین آن سرطان پستان است [۱]. اما شانس بقای افراد در تشخیص به موقع بیماری افزایش پیدا کرده است [۲]. 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. افزایش میزان بقای افراد به وسیله کاهش عوارض داروهای شیمی‌درمانی یکی از راه‌های افزایش امید به زندگی پس از ابتلاء به انواع سرطان‌ها است. طی چند دهه گذشته آنتراسایکلین‌ها به طور گسترده در درمان انواع مختلف سرطان‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۳]. دوکسوروبیسین (Doxorubicin) یکی از داروهای شیمی‌درمانی است که در درمان انواع تومورهای بدخیم مورد استفاده قرار می‌گیرد [۴]. داروی دوکسوروبیسین اثرات سمی روی بافت‌های مختلف بدن دارد [۵]. داروی دوکسوروبیسین نه تنها سلول‌های سرطانی بلکه سلول‌های سالم بدن را نیز مورد حمله قرار می‌دهد و باعث سمیت در بافت کبد [۶-۷] و سایر بافت‌های حساس بدن می‌شود [۸-۹]. نتایج بسیاری از پژوهش‌ها نشان داده است که ایجاد سمیت کبدی توسط دوکسوروبیسین از طریق افزایش بیش از حد آنزیم‌های کبدی [۶]، افزایش رادیکال‌های آزاد و القای آپوپتوز و یا مسیرهای دیگر می‌باشد [۱۰-۱۱]. آپوپتوز (Apoptosis) یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، روشی

فیزیولوژیک برای از بین بردن سلول‌های آسیب دیده یا پیر و هموستاز بافتی می‌باشد که از دو مسیر بیرونی (Extrinsic pathway) و دورنی (Intrinsic pathway) اتفاق می‌افتد [۱۲]. مشخص شده است که دوکسوروبیسین، عمدتاً از مسیر داخلی سبب القاء 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 [۱۲]. آسیب کبدی یکی از عوارض جانبی بسیاری از داروهای ضد سرطان است. در طی درمان با دوکسوروبیسین مقادیر زیادی از این دارو با غلظت بالا در کبد تجمع یافته و متابولیزه شده که به همین دلیل کبد به عنوان یکی از اندام‌های آسیب‌پذیر در هنگام درمان با این دارو شناخته شده است [۱۳]. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات منظم هوازی باعث تعادل اکسایشی/ضد اکسایشی در بافت کبد پس از به هم خوردن این تعادل در اثر داروی دوکسوروبیسین می‌شوند [۱۴]. نتایج این مطالعات توجه پژوهشگران را به تمرینات ورزشی به عنوان یک رویکرد درمانی در جهت کاهش سمیت کبدی ناشی از دوکسوروبیسین معطوف کرده است. محققان نشان دادند که ۸ هفته تمرینات مقاومتی در افراد سالمند موجب کاهش معنادار نسبت کاسپاز-۱ به کاسپاز-۳ می‌شود [۱۵]. در تحقیقی نشان دادند تمرین استقامتی به طور معنی‌داری موجب افزایش سطوح پروتئین Bcl2 و کاهش سطوح کاسپاز ۹ و پروتئین Bax میوکارد موش‌های مسن می‌شود [۱۳]. اکثر مطالعات صورت گرفته به بررسی تأثیر تمرینات کوتاه مدت بر

فرآیند آپوپتوز پرداخته اند. اما تأثیر تمرینات بلند مدت ۳ ماه فعالیت بر فرآیند آپوپتوز مشخص نیست. از آنجایی که تغییرات آپوپتوز وابسته به زمان می باشد، ضرورت وجود تحقیقات طولانی تر ضروری به نظر می رسد. وقتی که سطوح کاسپازها کاهش پیدا می کند، منجر به رشد تومور می شود و تمرین هوازی می تواند بیان کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹ را افزایش دهد که منجر به کاهش سرطان می شود [۱۶].

استراتژی های مختلفی جهت کاهش اثرات سمی دوکسوروبیسین بر بافت های غیر هدف به کار گرفته شده است. کورکومین موجود در زردچوبه به عنوان یک مکمل دارویی با اثرات ضد اکسایشی در غیرفعال کردن رادیکال های آزاد شناخته شده است. اخیراً، مطالعات متعددی اثرات بیولوژیکی مختلف کورکومین را مورد بررسی قرار داده و این ماده را مؤثر در شرایط متعدد پاتولوژی معرفی می کنند. تحقیقات بالینی نشان داده اند که کورکومین در انواع موارد از جمله کاهش آسیب های کبدی، مشکلات قلبی، سرطان ها، آلزایمر، عملکرد یادگیری و بسیاری از بیماری های مزمن می تواند نقش مؤثری داشته باشد [۱۷]. این ماده در فرآیندهایی مانند تکثیر سلولی، تمایز و مهاجرت سلولی نیز نقش ایفاء می کند. این طیف گسترده عملکردی کورکومین به واسطه برهم کنش آن با مسیرهای پیامدهی درون سلولی است. تمرین هوازی و فعالیت ورزشی می تواند نقش حمایتی در برابر آسیب های اکسایشی کبدی [۱۸]، کاهش التهاب و صدمات و فیبروز کبدی از طریق سرکوب فیلتراسیون ماکروفاژها [۱۹] و افزایش سطوح آنتی اکسیدانی [۲۰]، در مطالعات قبلی نشان داده

شده است. تمرینات منظم هوازی در کاهش اثرات سمیت کبدی ناشی از داروی دوکسوروبیسین می تواند مؤثر باشد [۲۲].

[۲۱]. در یک جمع بندی کلی و با عنایت به ضرورت و اهمیت ارائه یک روش تسهیل کننده درمانی و بدون استفاده از روش های تهاجمی که بتواند در کنار فرآیند شیمی درمانی به کار برده شود و هم چنین باعث بهبود یا تسریع و تسهیل روند درمان سرطان گردد و از عوارض ناخواسته داروهای مخصوص شیمی درمانی بر روی بافت های غیر هدف مثل کبد کاسته شود از این رو هدف پژوهش حاضر تعیین تأثیر تمرین هوازی به همراه مصرف کورکومین بر بیان ژن شاخص های آپوپتوزی بافت کبد موش های سرطانی القایی پستان در فاز درمان با دوکسوروبیسین بود.

### مواد و روش ها

تحقیق حاضر از نوع تجربی می باشد. این پژوهش به روش آزمایشگاهی و کنترل شده انجام شد (کد اخلاق شماره IR.IAU.PIAU.REC.1400.019 از دانشگاه آزاد اسلامی). با عنایت به اینکه از لحاظ محدودیت های مکانی، اخلاقی و زمانی دسترسی به آزمودنی های انسان مقدور نبوده است، لذا از آزمودنی های موش نژاد بالب سی (balb/c) استفاده شد. در ابتدا به کسب مجوزهای لازم از کمیته اخلاق دانشگاه اقدام شد و سپس مطابق با دستورالعمل انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی در قفس های به صورت جداگانه نگهداری شدند. جامعه آماری موش های ماده و روش نمونه

بررسی‌ها بر روی رده سلولی تازه از ازت مایع خارج شده انجام شد. موش‌های نژاد Bal/bc ماده با سن شش تا هفت هفته از حیوان خانه انستیتو پاستور ایران (کرج) خریداری شد. سلول‌های 4T1 کشت داده شده پس از تریپسینه شدن و ۵ شستشو با بافر PBS شمارش شد و رقت‌های ۵ \* ۱۰<sup>۵</sup> تا ۶ \* ۱۰<sup>۶</sup> از سلول‌ها تهیه شد [۲۳-۲۴].

در ابتدا با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلوزین که به صورت داخل صفاقی به آنها تزریق شد، بی‌هوش شدند و سپس 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 گردید) پس از ۱۰ الی ۱۴ روز با پیدایش تومور سرطانی، موش‌ها به گروه‌های مدنظر تقسیم شدند.

ابتدا تومور به صورت روزانه بررسی می‌شد. هنگامی که تومورها شروع به توسعه کردند و با چشم قابل مشاهده شدند، بعد از ۱۴ روز گروه‌بندی انجام شد.

گیری به صورت تصادفی و حجم آن شامل ۳۶ موش ماده نژاد Balb/c با وزن تقریبی ۲۰±۲ گرم می‌باشد. حجم نمونه با نرم افزار GPOWER بر اساس روش آماری تحلیل واریانس و سطح خطای آلفای ۰/۰۵ و توان ۰/۸۵ برابر با ۳۶ موش تعیین شد که به‌طور تصادفی به شش گروه تقسیم شدند، کنترل سالم G۱، گروه کنترل سرطانی G۲، گروه بیمار و تیمار (مصرف داروی دکسورویبیسین) G۳، بیمار و تیمار و تمرین هوازی G۴، گروه بیمار و تیمار و مکمل G۵، و گروه بیمار و تیمار و مکمل و تمرین هوازی G۶.

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 P(1-P)}{d^2}$$

فرمول تعیین حجم نمونه

جهت القای سرطان پستان، رده سلولی 4T1 از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. سلول‌ها در محیط DMEMF12 حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاو و ۵ درصد اسیدهای آمینه غیر ضروری و آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین ۱۰۰ میلی‌گرم و استرپتومایسین ۱۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در انکوباتور ۳۷ درجه سانتیگراد حاوی CO2 ۵ درصد کشت داده شد. تمام



شکل ۱- مراحل اجرای پژوهش

## فاز درمان با دوکسوروبیسین

دوکسوروبیسین با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ حدوداً ۴ ساعت بعد از تمرین تردمیل به چهار گروه تزریق شد [۲۵-۲۶]. مکمل کورکومین به صورت کپسول ژلاتینی به نام Sinacurcumin که حاوی ۴۰ میلی‌گرم کورکومین در هر کپسول ساخت شرکت اکسیر نانو سینا (ایران) تهیه شد. چون حیوان امکان استفاده از کپسول را ندارد و برای اطمینان از مقدار دوز مصرفی به صورت گاوآژ (به وسیله نیدل گاوآژ غذا یا دارو وارد معده می‌شود) خورانده شد. کورکومین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، یک ساعت بعد از تمرین به دو گروه از حیوانات خورانده شد (گاوآژ) [۲۶]. تمرین هوازی شامل ۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۰-۴۰ درصد بیشینه سرعت، پنج روز در هفته به مدت ۶ هفته بود. تمرینات در هفته اول با سرعت ۱۴ متر در دقیقه شروع و در هفته دوم به ۱۶ متر و در نهایت به ۱۸ متر در دقیقه برسد [۲۷].

## بررسی بیان ژن

پس از اتمام شش هفته مداخله، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و نگهداری، حیوانات به وسیله گاز CO<sub>2</sub> اوت و سپس بافت کبد برداشته شد و بلافاصله در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منجمد و تا زمان تحلیل بیوشیمیایی نگهداری شدند و سپس بیان ژن‌های Caspase9، Caspase3، Bcl2، Bax شدند و جهت بررسی تغییرات بیان ژن‌ها در بافت کبد اندازه‌گیری شد. RNA تام از نمونه‌ها استخراج شود تا در مراحل بعدی cDNA از روی این mRNA سنتز

و برای بررسی تغییرات بیان ژن توسط real-time PCR آماده شوند. سنتز cDNA در حجم ۱۰ میکرولیتر با استفاده از کیت سنتز cDNA انجام شد. مقدار نصف بافر سنتز کیت یعنی ۵ میکرولیتر از آن به میکروتیوب های ۲/۰ انتقال داده شد. از میکس تهیه شده مقدار ۱ میکرولیتر به میکروتیوب‌ها اضافه شده و طبق برنامه‌ی کیت Takara مورد استفاده، مدت ۳۵ دقیقه در دستگاه ترمال سایکلر قرار داده شد، تا فرآیند سنتز cDNA انجام شود پس از اتمام کار دستگاه cDNA های سنتز شده در فریزر ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای طراحی پرایمر ژن‌ها و ژن کنترل داخلی GAPDH از نرم افزار ۷ oligo استفاده شد. (جدول ۱).

پس از انجام واکنش سنتز cDNA، به منظور تکثیر قطعه مورد نظر و ارزیابی کمی بیان ژن‌ها، Real-time PCR انجام گرفت. میزان بیان ژن‌ها و ژن GAPDH به عنوان کنترل داخلی با استفاده از دستگاه real-time PCR و رنگ SYBR green تعیین شد. بررسی‌ها در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر انجام شد. میزان ۱ میکرولیتر از هر نمونه در استریپ‌ها coat شد. پرایمرها رقیق و در غلظت ۴ پیکومولی آماده شدند. ۴ میکرولیتر پرایمر فوروارد، ۴ میکرولیتر پرایمر ریورس آن و ۹۲ میکرولیتر آب مقطر تزریقی در یک میکروتیوب مخلوط شده و نام‌گذاری شد. پرایمر ریورس ژن‌ها نیز به همین روش رقیق و آماده‌ی استفاده شد.

پس از شماره‌گذاری و نوت‌برداری‌های لازم استریپ‌ها توسط دستگاه اسپینر، اسپین شدند و به دستگاه Real time PCR منتقل شدند. تنظیمات لازم از جمله‌ی دمای ۵۹ درجه

به عنوان دمای اتصال به دستگاه داده شد و دستگاه run شد تا بررسی بیان ژن در نمونه های بیمار و سالم کنترل انجام شود. تمامی این مراحل برای ژن GAPDH هم به همین ترتیب انجام شد.

جدول ۱- توالی پرایمر ژن های مورد مطالعه

طول قطعه ی تکثیری	توالی پرایمر	نوع پرایمر	نام ژن
۱۱۶ Bp	AGACACCCCTTCATCCAAGAA	Forward	Bcl2
	TACCAATAGCACTTCGCGTCC	Reverse	
۱۴۱ Bp	GTCCGGGGATCATCTCGGAGG	Forward	Bax
	GGCTGCTCCAAGGTCAGCTCA	Reverse	
۲۴۹ Bp	AAGCTTAGTGTCCTGAGGTGC	Forward	Caspase3
	GTACCATTGCGAGCTGACATT	Reverse	
۱۵۷ Bp	GCAATCCGCTAGCCATGGAGG	Forward	Caspase9
	GAGCCTGCCCCTGAATATCC	Reverse	
۱۳۴ Bp	CTCTCTGCTCCTCCCTGTICT	Forward	GAPDH
	GAAGGCAGCCCTGGTAACCAG	Reverse	

### تجزیه و تحلیل آماری

نرمال بودن توزیع فراوانی بیان ژن های مورد بررسی در هر یک از گروه های مورد مطالعه، 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 بیان ژن های مورد بررسی در گروه های مورد مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی داری در آزمون ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. به منظور ارزیابی "اثر تمرین هوازی، اثر

مکمل کورکومین و اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین"، بر بیان ژن های مورد بررسی در بعد از مداخله، از آنالیز واریانس یک طرفه (one-way ANOVA)، استفاده گردید. داده های جمع آوری شده توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۷ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

### نتایج

نتایج بیان ژن های Caspase3, Caspase9, Bax, Bcl2 به صورت " میانگین، انحراف معیار" گزارش شده است (جدول ۲).

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار و نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای مقایسه بیان ژن در ۶ گروه مورد مطالعه

ژن	گروه کنترل سالم	گروه کنترل سرطانی	گروه بیمار و تیمار (مصرف داروی دوکسوروبیسین)	گروه بیمار و تیمار و تمرین	گروه بیمار و تیمار و مکمل	گروه بیمار و تیمار و تمرین هوازی و مکمل	P مقدار
	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	(F) آزمون
Bax	۰/۰۰۸۶ ± ۰/۰۰۳	۰/۰۱۲۷ ± ۰/۰۰۵	۰/۰۱۲۸ ± ۰/۰۱۱	۰/۰۰۶۸ ± ۰/۰۰۱	۰/۰۰۴۵ ± ۰/۰۰۳	۰/۰۰۵۲ ± ۰/۰۰۵	۲/۲۴۱
Bcl2	۰/۰۱۵ ± ۰/۰۰۴	۰/۰۱۵۱ ± ۰/۰۰۹	۰/۰۰۲۲ ± ۰/۰۰۱	۰/۰۱۲۱ ± ۰/۰۰۵	۰/۰۲۰۸ ± ۰/۰۱۷	۰/۰۵۹۶ ± ۰/۰۲۶	۱۲/۲۶۳
Caspase3	۰/۰۱۴ ± ۰/۰۰۲	۰/۰۲۲۱ ± ۰/۰۰۵	۰/۰۱۵۵ ± ۰/۰۰۹	۰/۰۱۳۲ ± ۰/۰۰۴	۰/۰۰۹۰ ± ۰/۰۰۶	۰/۰۰۴۷ ± ۰/۰۰۳	۶/۲۴۵
Caspase9	± ۰/۰۰۲ ۰/۰۰۸۴	۰/۰۰۸۰ ± ۰/۰۰۲	۰/۰۰۷۰ ± ۰/۰۰۱	۰/۰۰۶۲ ± ۰/۰۰۲	۰/۰۰۵۹ ± ۰/۰۰۳	۰/۰۰۴۳ ± ۰/۰۰۱	۲/۱۴۸

\* تفاوت معنی داری در ۰/۰۵ - آزمون تحلیل واریانس یک طرفه

نتایج به دست آمده از آنالیز واریانس یک طرفه که به بررسی اثر ورزش و مکمل کورکومین پرداخته است، نشان داد که اثر تمرین هوازی و کورکومین بر بیان ژن Bax ( $P=0/076$ ) در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد. اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن ( $P=0/001$ ) Bcl2 از نظر آماری معنی دار می‌باشد. به عبارت دیگر، اثر مصرف مکمل کورکومین و تمرین هوازی منجر به افزایش بیان ژن Bcl2 شده است. میزان بیان ژن Bcl2 گروه «بیمار و تیمار و مکمل کورکومین و تمرین هوازی» با تمامی گروه‌ها تفاوت معنادار مشاهده شد. در گروه «بیمار و تیمار و مکمل کورکومین و تمرین هوازی» میزان بیان ژن Bcl2 نسبت به گروه‌های دیگر افزایش داشته است. اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن کاسپاز-۳ ( $P=0/001$ ) از نظر آماری

معنی دار می‌باشد. میزان بیان ژن کاسپاز ۳ در بین گروه «کنترل سرطانی» و گروه‌های «بیمار و تیمار و مکمل» و گروه «بیمار و تیمار و مکمل و تمرین هوازی» و بین گروه «بیمار و تیمار» و «بیمار و تیمار و مکمل و تمرین هوازی» تفاوت معنی دار مشاهده شد. میزان کاسپاز ۳ در گروه «بیمار و تیمار و مکمل» و گروه «بیمار و تیمار و مکمل و تمرین هوازی» نسبت به گروه «کنترل سرطانی» کاهش پیدا کرده است و هم چنین در گروه «بیمار و تیمار و مکمل و تمرین هوازی» نسبت به گروه «بیمار و تیمار» کاهش نشان می‌دهد. اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن کاسپاز-۹ ( $P=0/087$ ) از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد. به عبارت دیگر، اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن کاسپاز-۹ بی‌تأثیر بوده است (جدول ۳).

جدول ۳ - نتایج آزمون تعقیبی Tukey

متغیر	گروه	گروه سرطانی	گروه بیمار و تیمار	گروه بیمار و تیمار و تمرین	گروه بیمار و تیمار و مکمل	گروه بیمار و تیمار و مکمل و تمرین هوازی
	گروه کنترل سالم	۰/۰۰۰۵, P=۱/۰۰۰	۰/۰۱۳۴, P=۰/۵۶۲	۰/۰۰۳۵, P=۰/۹۹۸	۰/۰۵۱۹, P=۰/۹۸۶	۰/۰۰۰۱*
	گروه کنترل سرطانی	-----	۰/۰۱۲۹, P=۰/۶۰۳	۰/۰۰۲۹, P=۰/۹۹۹	۰/۰۰۵۷, P=۰/۹۷۹	۰/۰۰۰۱*
Bcl/2	گروه بیمار و تیمار	-----	-----	۰/۰۰۹۹, P=۰/۸۱۸	۰/۰۱۸۶, P=۰/۲۲۰	۰/۰۰۰۱*
	گروه بیمار و تیمار و تمرین	-----	-----	-----	۰/۰۰۸۷, P=۰/۸۸۵	۰/۰۰۰۱*
	گروه بیمار و تیمار و مکمل	-----	-----	-----	-----	۰/۰۰۰۱*
	گروه کنترل سالم	۰/۰۰۷۳, P=۰/۲۷۶	۱/۰۰۰	۰/۰۰۱۵, P=۰/۹۹۷	۰/۰۰۵۷, P=۰/۵۳۰	۰/۰۱۰۰, P=۰/۰۵۷
	گروه کنترل سرطانی	-----	۰/۰۰۶۵, P=۰/۳۹۰	۰/۰۰۸۹, P=۰/۱۱۵	۰/۰۱۳۰, P=۰/۰۰۶*	۰/۱۷۳۲, P=۰/۰۰۰۱*
Caspase3	گروه بیمار و تیمار	-----	-----	۰/۰۰۲۳, P=۰/۹۸۱	۰/۰۰۲۳, P=۰/۳۹۷	۰/۰۱۰۷, P=۰/۰۳۴*
	گروه بیمار و تیمار و تمرین	-----	-----	-----	۰/۰۰۴۱, P=۰/۸۱۲	۰/۰۰۸۴, P=۰/۱۵۴
	گروه بیمار و تیمار و مکمل	-----	-----	-----	-----	۰/۰۰۴۲, P=۰/۸۰۱

\* تفاوت معنی داری در ۰/۰۵ - آزمون تعقیبی Tukey

## بحث

پژوهش حاضر با هدف تعیین تأثیر تمرین هوازی به عنوان یک راهکار افزایش دهنده دفاع آنتی اکسیدانی داخلی و کورکومین به عنوان یک آنتی اکسیدان خارجی بر مسمومیت کبدی ناشی از مصرف دوکسوروبیسین روی بیان ژن پروتئین های آپوپتوزی که بسیار مورد توجه بوده، می باشد. اثر اصلی تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن Bax در موش - های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی دار نمی باشد. به طور کلی القاء داروی دوکسوروبیسین موجب افزایش بیان پروتئین

Bax می شود [۲۸]. ولی در گروه های مورد مطالعه این تحقیق تأثیری بر روی بیان ژن پروتئین Bax در بافت کبد مشاهده نشد. یافته های برخی از پژوهش گران نشان دادند که ۹ هفته تمرین استقامتی موجب افزایش معنی داری در نسبت Bax به Bcl2 در عضلات اسکلتی موش های صحرایی می شود [۲۹]. مشخص شده است، که دوکسوروبیسین، عمدتاً از مسیر داخلی سبب القای آپوپتوز می شود. مسیر داخلی، از طریق سیگنال هایی - همچون رادیکال های آزاد، در درون سلول آغاز شده و به واسطه پروتئین های خانواده Bcl-2 موجود در غشای خارجی میتوکندری، اتفاق می افتد [۱۲]. تحقیقی که به

بررسی تأثیر تمرین هوازی تداومی بر نسبت Bax/Bcl2 و سمیت کبدی ناشی از دکسوروبیسین در موش‌های مدل سالمندی پرداخته است، که نتایج به دست آمده نشان داد: تمرین هوازی تداومی، باعث کاهش نسبت Bax/Bcl2 که شاخصی از افزایش میزان بقاء می‌باشد و نیز کاهش فیبروز کبدی در مقابل دکسوروبیسین می‌شود [۳۰]. هم‌چنین با این وجود پژوهشی نشان داد که ۹ هفته تمرین استقامتی موجب افزایش معنی‌دار نسبت Bax به Bcl2 در عضلات اسکلتی موش‌های صحرایی می‌شود [۲۹]. هم‌چنین در تحقیقی که اثرات تعاملی دو شیوه تمرین اجباری و اختیاری و مکمل نانوکورکومین بر مسمومیت کبدی ناشی از دکسوروبیسین در سالمندی القاء شده به وسیله دی‌گالاکتوز پرداخته است [۵] هر چند اجرای این تمرینات به همراه نانو کورکومین تا حدودی منجر به تعدیل اثرات جانبی ناشی از دکسوروبیسین می‌شود، لیکن این سطح از مداخلات جهت حفاظت در مقابل سمیت کبدی ناشی از دکسوروبیسین کافی نیست.

اثر اصلی تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن Bcl2 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. به عبارت دیگر، تمرین هوازی و مکمل کورکومین منجر به افزایش بیان ژن Bcl2 در بافت کبد شده است. میزان بیان ژن Bcl2 گروه «بیمار و تیمار و مکمل کورکومین و تمرین هوازی» با تمامی گروه‌ها تفاوت معنادار مشاهده شد. در گروه «بیمار و تیمار و مکمل کورکومین و تمرین هوازی» میزان بیان ژن Bcl2 نسبت به گروه‌های دیگر افزایش داشته است.

به عبارت دیگر، در موش‌هایی که مکمل کورکومین و تمرین هوازی داشتند، در مقایسه با موش‌هایی که مکمل کورکومین مصرف نکردند، یا تمرین هوازی نداشتند، بیان ژن Bcl2 افزایش بیش‌تری نشان داده است و در واقع می‌توان از تمرین هوازی و مکمل کورکومین برای حفاظت کبد به عنوان بافت غیر هدف داروی ضد سرطان دکسوروبیسین استفاده کرد. دارو باعث القای آپوپتوز می‌شود و افزایش بیان ژن Bcl2 به عنوان پروتئین ضد آپوپتوز می‌تواند اثر حفاظتی داشته باشد. تمرین هوازی تداومی، باعث کاهش نسبت Bax/Bcl2 که شاخصی از افزایش میزان بقاء می‌باشد، شده است.

پروتئین‌های خانواده Bcl2 یکپارچگی غشاء خارجی میتوکندری را حفظ می‌کنند و از اعضا آنتی آپوپتیک و پرو آپوپتیک تشکیل شده‌اند. این خانواده آزاد شدن سیتوکروم c به درون سیتوزول و در نتیجه فعال شدن کاسپاز-۳ را تنظیم می‌کنند [۳۱-۳۲]. در این خصوص نتایج مطالعه‌ای نشان داد، انجام تمرین منظم می‌تواند با افزایش بیان ژن Bcl2 نسبت به Bax از وقوع آسیب ایسکمی جلوگیری کند [۳۳]. Santana در مطالعه خود اظهار داشت، تمرین هوازی با شدت متوسط به مدت ۱۳ هفته و ۶۰ دقیقه در هر روز باعث افزایش ژن Bcl2 در موش‌های صحرایی نژاد ویستار شد [۳۴]. هم‌چنین در مطالعه‌ای که به اثر کورکومین در سرطان پرداختند که طبق این نتایج کورکومین باعث افزایش بیان ژن Bcl2 شده است [۳۵] که همه این‌ها نشان می‌دهد تمرین هوازی و کورکومین با افزایش بیان ژن Bcl2 در بافت کبد به جلوگیری از آپوپتوز در این اندام مهم کمک می‌کند.

کورکومین و تمرین هوازی می‌تواند از بافت کبد در برابر آپوپتوز حفاظت کنند [۱۲]. پژوهشی نشان داد که یک دوره تمرین استقامتی باعث افزایش معنی‌دار بیان کاسپاز-۳ در موش‌های مبتلا به سرطان سینه می‌شود [۱۶]. هم‌چنین در پژوهشی دیگر نیز نشان دادند که فعالیت ورزشی میزان آپوپتوز را با افزایش فعالیت کاسپاز-۳ در مدل موش‌های سگته مغزی افزایش می‌دهد [۲۹]. با این وجود اکثر مطالعات نشان می‌دهد که میزان کاسپاز-۳ به دنبال فعالیت‌های ورزشی دارای کاهش یا بدون تغییر است. هم‌چنین مشخص شده است که سطح کاسپاز ۳ عضله نعلی پس از ۸ هفته تمرین در آزمودنی‌های گروه تمرین و کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت [۳۶]. علاوه بر این، گزارش شده است که بین گروه‌های تمرین و کنترل در بیان پروتئین کاسپاز-۳ پس از هشت هفته تمرین روی نوارگردان تفاوت معنی‌داری وجود ندارد [۳۷]. به طور کلی مکمل کورکومین و تمرین هوازی باعث کاهش بیان ژن کاسپاز-۳ شده است و این باعث حفاظت بافت کبد در برابر آپوپتوز ناشی از داروی دوکسوروبیسین می‌شود.

اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن کاسپاز-۹ در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. کاسپازها، پروتئازهایی هستند که به عنوان آغاز کننده‌ها و اجرا کننده‌های ضروری فرآیند آپوپتیک ایفای نقش می‌کنند. به صورت کلاسیک، آبشار کاسپازی به وسیله شکستن کاسپازهای به اصطلاح آغازگر (کاسپاز ۲، کاسپاز ۸، کاسپاز ۹، کاسپاز ۱۰) به احتمال زیاد به واسطه اتوپروتئولیز آغاز می‌شود.

کاسپازهای آغاز گر به نوبه خود، کاسپازهای اجرا کننده (کاسپازهای ۳، ۶، ۷) را شکسته و فعال می‌کنند که به فرآیند آپوپتوز منجر می‌گردد. کاسپاز-۹ نقش مهمی در آغاز کردن آپوپتوز میتوکندریایی دارد [۳۸]. در این پروژه تحقیقاتی کاسپاز-۹ بر اثر تمرین کاهش پیدا کرده است، اما این تغییر معنی‌دار نمی‌باشد. که در این زمینه نیاز به تحقیقات بیش‌تری می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج، به نظر می‌رسد تمرین هوازی به همراه مصرف نانوکورکومین در فاز درمانی با دوکسوروبیسین با افزایش بیان ژن Bcl-2 و کاهش بیان ژن کاسپاز-۳ احتمالاً سازگاری‌های لازم برای مهار یا توقف آپوپتوز در بافت کبد موش‌های مبتلا به سرطان پستان فراهم می‌کند. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، احتمالاً مصرف مکمل نانو کورکومین به همراه اجرای فعالیت بدنی منظم در نمونه‌های مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با داروی دوکسوروبیسین موجب افزایش حفاظت بافت غیر هدف کبد در برابر عوارض ناخواسته دارو شده است.

## تشکر و قدردانی

سپاس و قدردانی خود را از مسئولان دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر که با مشارکت خود ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، و تمامی افرادی که در این مطالعه همکاری کردند، اعلام می‌نمایند.

این مقاله برگرفته از رساله دانشجویی در مقطع دکتری فیزیولوژی ورزش با کد اخلاق IR.IAU.PIAU.REC.1400.019 در دانشکده تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر است. پژوهش‌گران نهایت

## References

- [1] Ashrafi J, Dabidi Roshan V, Zolfagharzadeh F. Tissue Toxicity Induced By Doxorubicin In Rats: Protective Role Of Aerobic Regular Exercise. *J Urmia Univ Med Sci* 2014; 25(4): 353-62. [Farsi]
- [2] Saxton J, Daley A. Exercise and cancer survivorship: Impact on health outcomes and quality of life. *New York, Springer-Verlag*; 2010.
- [3] Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Mariani D, Rizo-Roca D, Padrão AI, Rocha-Rodrigues S, et al. Physical exercise prior and during treatment reduces sub-chronic doxorubicin-induced mitochondrial toxicity and oxidative stress. *Mitochondrion* 2015; 20(Suppl C): 22-33.
- [4] Smuder AJ, Kavazis AN, Min K, Powers SK. Doxorubicin-induced markers of myocardial autophagic signaling in sedentary and exercise trained animals. *J Appl Physiol* 2013; 115(2): 176-85.
- [5] Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V. Is subchronic exercise in Combination with medicinal nanoparticles a protective strategy against Doxorubicin-induced Hepatic oxidative stress and apoptosis in aging model rats. *Nanomedicine Journal* 2017; 4(4): 224-31.
- [6] Salouge I, Ali RB, Saïd DB, Elkadri N, Kourda N, Lakhal M, et al. means of evaluation and protection from doxorubicin- induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. *J Cancer Res Ther* 2014; 10(2): 274-78.
- [7] Alishahi A, Nasiri S. The Protective Effect of Regular Aerobic Training on Doxorubicin- Induced

- Hepatotoxicity in Rats: The Insulin- Like Growth Factor System. *ZJRMS* 2014; 16(12): 61-6 [Farsi].
- [8] Alexieva B, Sainova I, Pavlova V, Markova T, Valkova I, Nikolova E. Insights into Mechanisms of Doxorubicin Cardiotoxicity. *J Phys Pharm Adv* 2014; 4(3): 342-48.
- [9] Rogalska A, Szwed M, Rychlik B. The connection between the toxicity of anthracyclines and their ability to modulate the P-glycoprotein-mediated transport in A549, HepG2, and MCF-7 cells. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 819548.
- [10] Javid AH, Dabidi Roshan V. Effects of Six Weeks of Continuous Training With and Without Nanocurcumin Supplementation on Doxorubicin-induced Hepatotoxicity in an Aging Rat Model. *MJMS* 2017; 19(4): 1-12.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, et al. Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect. *Curr Med Chem* 2009; 16: 3267-85.
- [14] Zolfaghazadeh F, Roshan VD. Pretreatment hepatoprotective effect of regular aerobic training against hepatic toxicity induced by doxorubicin in rats. *Asian Pac J Cancer Pre* 2013; 14(5): 2931-36.
- [15] Mejias-Pena Y, Estebanez B, Rodriguez- Miguelez P, Fernandez-Gonzalo R, Almar M, de Paz JA, et al. Impact of resistance training on the autophagy-inflammation-apoptosis crosstalk in elderly subjects. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9(2): 408.
- [16] Kazemi A, Mirzazadeh E. The Effect of Endurance Training on Tumor Tissue Levels of Caspase-3 and Caspase-9 in Mice with Breast Cancer. *IJBD* 2018; 11(3): 32[Farsi].
- [17] Rajaei F, Abedpour N, Salehnia M, Jahanihashemi H. The effect of vitrification on mouse oocyte

- apoptosis by cryotop method. *Iran Biomed J* 2013; 17(4): 200-5.
- [18] Belviranlı M, Gokbel H, Okudan N, Buyukbas S. Effects of grape seed polyphenols on oxidative damage in liver tissue of acutely and chronically exercised rats. *Phytotherapy Research* 2013; 27(5): 672-7.
- [19] Kawanishi N, Yano H, Mizokami T, Takahashi M, Oyanagi E, Suzuki K. Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice. *Brain Behav Immun.* 2012; 26(6): 931-41.
- [20] Memarmoghdam m, Gorgani a. Compare total antioxidant capacity, oxidative stress and lipoprotein profile sprinters with non-athletes. *Sport Sci Res* 2010; 6: 95-104.
- [21] Shirinbayan V, Dabidi Roshan V, Mahjoub S. The therapeutic effect of endurance training on adriamycin-induced cardiac stress in rats. *Iranian Journal of Health and Physical Activity* 2013; 4(2): 8-17 [Farsi].
- [22] Ascensão A, Oliveira PJ, Magalhães J. Exercise as a beneficial adjunct therapy during Doxorubicin treatment—Role of mitochondria in cardioprotection. *Int J Cardiol* 2012; 156(1): 4-10.
- [23] Kerishchi, P., Bidaran, S. Study of *Allium cepa* effect to inhibit the growth of tumor cells in BALB/c mice breast cancer. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* 2018; 25(2): 241-50.
- [24] Mohammadi S, Parian M, Azadmanesh K, Arefian E, Batoul Rahimi F, Karimipour, M, et al. Modeling of metastatic breast cancer in BALB/c mouse with mouse derived cell line and stably transduction of this cell line with lentiviral vector. *IJBD* 2011; 4 (1 and 2) :7-12.
- [25] Hassanzadeh A, Shahvaisy K, Hassanzadeh K, Izadpanah E, Amini A, Moloudi MR. Effects of rebamipide and encapsulating rebamipide with chitosan capsule on inflammatory mediators in rat experimental colitis. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* 2015; 20: 94-104. [Farsi].
- [26] Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V. Is subchronic exercise in Combination with medicinal nanoparticles a protective strategy against Doxorubicin-induced Hepatic oxidative stress and

- apoptosis in aging model rats. *Nanomedicine Journal* 2017; 4(4): 224-31
- [27] Kemi, OJ., Wisløff, U. Mechanisms of exercise-induced improvements in the contractile apparatus of the mammalian myocardium. *Acta physiologica* 2010; 199 (4): 425-39.
- [28] Chen X, Chen Y, Bi Y, et al. Preventive cardioprotection of erythropoietin against doxorubicin-induced cardiomyopathy *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007; 21(5): 367-74.
- [29] Liu WY, He W, Li H. Exhaustive training increases uncoupling protein 2 expression and decreases Bcl-2/Bax ratio in rat skeletal muscle. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 780719.
- [30] Dadban Shahamat M, Dabidi Roshan V, Farazmandfar T. Effect of Continuous Aerobic Exercise on Bax/ Bcl-2 Ratio and Doxorubicin-induced Liver Toxicity in Aging model Rats. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2018; 28(165): 36-46. [Farsi].
- [31] Chen B, Peng X, Pentassuglia L, Lim C C, Sawyer DB. Molecular and cellular mechanisms of anthracic line cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7(2): 114-21
- [32] Nicholson DW, Thornberry NA. Apoptosis. Life and death decisions. *Science* 2003; 299 (5604): 214-15.
- [33] Aboutaleb N, Shamsaei N, Khaksari M, Erfani S, Rajabi H, Nikbakht F. Pre-Ischemic Exercise Reduces Apoptosis in Hippocampal CA3 Cells After Cerebral Ischemia by Modulation of the Bax/Bcl-2 Proteins Ratio and Prevention of Caspase-3 Activation. *J Physiol Sci* 2015; 65(5): 435-43.
- [34] Santana ET, Serra AJ, Silva Junior JA, Bocalini DS, Barauna VG, Krieger JE, et al. Aerobic Exercise Training Induces an Anti-Apoptotic Milieu in Myocardial Tissue. *Motriz: Rev De Edu Fis* 2014; 20(2): 233-8.
- [35] Kheiri A, Amid R, Kheiri L, Namdari M, Mojahedi M, Kadkhodazadeh M. Effect of Low- Level Laser Therapy on Bone Regeneration of Critical-Size Bone Defects: A Systematic Review of In Vivo Studies and Meta-Analysis. *Arch Oral Biol* 2020; 117: 104782663.

- [36] Seo H, Park CH, Choi S, Kim W, Jeon BD, Ryu S. Effects of voluntary exercise on apoptosis and cortisol after chronic restraint stress in mice. *J Exerc Nutrition Biochem* 2016; 20(3): 16.
- [37] Kim E-J, Hwang S. Effects of aerobic exercise on antioxidants in rat models with cardiomyopathy. *Phy Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 4:17-21.
- [38] Rodriguez-Berriguete G, Galvis L, Fraile B, de Bethencourt FR, Martinez-Onsurbe P, Olmedilla G, et al. Immunoreactivity to caspase-3, caspase-7, caspase-8, and caspase-9 forms is frequently lost in huma prostate tumors. *Hum Pathol* 2012; 43(2): 229-37..

## The Effect of Aerobic Exercise with Curcumin Consumption on Tissue Apoptosis Indices in the Liver Tissue of Rats Induced by Breast Cancer in the Doxorubicin Treatment Phase: An Experimental Study

Solmaz Sadeghian<sup>1</sup>, Yaser Kazemzadeh<sup>2</sup>, Yahya Mohammadnejadpanah Kandi<sup>3</sup>, Sanaz Mirzayan Shanjani<sup>3</sup>, Saeed Sedaghati<sup>3</sup>

Received: 21/05/22 Sent for Revision: 19/06/22 Received Revised Manuscript: 09/07/22 Accepted: 11/07/22

**Background and Objectives:** Chemotherapy has many side effects on tissues such as the liver. The aim of this study was to evaluate the effect of aerobic exercise and curcumin on gene expression of apoptotic markers of liver tissue of cancer mice in doxorubicin treatment phase.

**Materials and Methods:** The current research is of experimental type. 36 female Balb/c mice weighing 20±2 grams were randomly divided into six groups: G1 healthy control, G2 patient control group, G3 patient+treatment (doxorubicin drug use), G4 patient+treatment+aerobic exercise, G5 patient+treatment+supplement group, and G6 patient+treatment+supplement+aerobic exercise group. 4T1 cell line was used to induce breast cancer. Doxorubicin was injected intraperitoneally on days 1, 7, 14, 21, and 28, and curcumin was fed to the animals. Aerobic training consisted of 30 minutes of running with an intensity of 40-60% of maximum speed, five days a week for 6 weeks. In the first week, the exercises reached a speed of 14 meters per minute, and in the second week it reached 16 meters and finally 18 meters per minute. One-way analysis of variance was used for data analysis.

**Results:** The effect of curcumin and aerobic exercise on the expression of Cas3 ( $p=0.0001$ ) and Bcl2 ( $p=0.0001$ ) genes was statistically significant. In group 6, Bcl2 gene expression increased compared to other groups, and Cas3 decreased in groups 5 and 6 compared to group 2.

**Conclusion:** Probably aerobic exercise combined with the use of nanocurcumin in the treatment phase with doxorubicin provides the necessary adaptations to inhibit or stop apoptosis in the liver tissue of mice with breast cancer.

**Key words:** Aerobic exercise, Curcumin, Apoptosis index, Breast cancer, Liver, Doxorubicin

**Funding:** This study did not have any funds.

**Conflict of Interest:** None declared.

**Ethical approval:** The Ethics Committee of Islamic Azad University of Parand of approved the study (IR.IAU.PIAU.REC.1400.019)

**How to cite this article:** Sadeghian Solmaz, Kazemzadeh Yaser, Yahya Mohammadnejadpanah Kandi Yahya, Mirzayan Shanjani Sanaz, Sedaghati Saeed. The Effect of Aerobic Exercise with Curcumin Consumption on Tissue Apoptosis Indices in the Liver Tissue of Rats Induced by Breast Cancer in the Doxorubicin Treatment Phase: An Experimental Study. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2022; 21 (4): 433-48. [Farsi]

1- PhD Student, Dept. of Sport Physiology, Faculty of Physical Education, Islamic Azad University, Islamshahr Branch, Islamshahr, Iran

2- Assistant Prof., Dept. of Sport Physiology, Faculty of Physical Education, Islamic Azad University, Islamshahr Branch, Islamshahr, Iran, ORCID: 0000-0003-2460-8363

(Corresponding Author) Tel: (021) 56123601, Fax: (021) 56356179, E-mail: yaser.kazemzadeh@yahoo.com

3- Assistant Prof., Dept. of Sport Management, Faculty of Physical Education, Islamic Azad University, Islamshahr Branch, Islamshahr, Iran