

Research Paper

Effectiveness of Moderate-intensity Continuous Training and Nanocurcumin Supplementation on Sensorimotor Disorders in Rats With Brain Tumors



Saeedeh Hajinajaf¹, *Hossein Shirvani², Mehdi Roozbahani³, Alireza Khademi⁴

1. Department of Exercise Physiology, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran.
2. Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Motor Behavior, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran.
4. Department of Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, Jahrom University, Jahrom, Iran.



Citation Hajinajaf S, Shirvani H, Roozbahani M, Khademi A. [Effectiveness of Moderate-intensity Continuous Training and Nanocurcumin Supplementation on Sensorimotor Disorders in Rats With Brain Tumors (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2023; 21(6):894-909. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.6.2825>

doi <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.6.2825>



ABSTRACT

Background and Objectives Abnormal growth of brain cells can lead to the formation of tumor cell masses and disruption of normal brain functions, including sensory-motor functions. The present study aims to evaluate the effectiveness of moderate-intensity continuous training (MICT) and nanocurcumin supplementation on sensorimotor disorders in rats with brain tumors.

Subjects and Methods In this study, 35 healthy male Wistar rats were randomly divided into 7 groups of 5, including baseline control (BC), 4-week control (4wC), baseline tumor control (BT), 4-week tumor control (4wT), tumor exercise (TE), tumor nanocurcumin (TN), tumor exercise+nanocurcumin (TEN). One week after the injection of cancer cells in the frontal cortex and performing a 6-parameter behavioral test (Garcia scale), the rats in the TEN and TN groups received nanocurcumin supplement by gavage at a dose of 80 mg/kg (28 days, 5 days a week). Then, the rats in the TE and TEN groups performed the MICT on a treadmill for 4 weeks, at a speed of 18 m/min, 3 days a week, each for 25-40 minutes. Finally, the rats were sacrificed and data were collected and analyzed.

Results The MICT plus nanocurcumin supplementation significantly reduced tumor volume in the TEN group ($P \leq 0.05$). It also led to a significant increase in the behavioral test score in the groups TE, TN and TEN compared to the 4wT group.

Conclusion It seems that the combination of MICT with nanocurcumin supplementation can be used as a complementary method along with other methods to reduce brain tumor volume and improve sensory-motor functions.

Keywords Moderate-intensity continuous exercises, Nanocurcumin supplement, Sensory-motor disorders, Brain tumor

Received: 24 Apr 2022

Accepted: 26 Jun 2022

Available Online: 21 Jan 2023

*** Corresponding Author:**

Hossein Shirvani, Associate Professor.

Address: Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Tel: +98 (912) 4807355

E-Mail: shirvani.h2006@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

Brain tumors, especially malignant tumors, are among the most dangerous diseases that can directly affect the brain. The brain is responsible for regulating memory, sensory-motor functions, and many other processes. A tumor in the central nervous system is associated with a disruption in brain function. Depending on the type and stage of the disease, the tumor can attack the areas of the cerebral cortex that are involved in language, sensory, and sensorimotor functions and has destructive effects on the nervous system, which is manifested by a set of cognitive, emotional, physical, and motor deficits which may appear again in case of disease reoccurrence. Curcumin, a polyphenolic compound, has antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, and neurogenesis properties. It exerts its anticancer effects through several pathways, regulation and involvement in multiple cellular mechanisms, and inhibition of cytokines. It inhibits the tumor cell metastasis and reduces inflammation. However, due to the poor absorption and metabolism of curcumin and the presence of the blood-brain barrier that disrupts the targeted access of the drug to the tumor, its use is limited. For this reason, the use of curcumin nanoparticles due to their small size by passing through the blood-brain barrier, can be a suitable method for the delivery of drugs in the treatment of brain tumors. The present study aims to evaluate the effectiveness of moderate-intensity continuous training (MICT) and nanocurcumin supplementation on sensorimotor disorders in rats with brain tumors.

Methods

This is an experimental study on 35 healthy 8-week-old male Wistar rats with an average weight of 223 grams, which were kept under laboratory conditions (a temperature of 22°C, a relative humidity of 55%, and a 12-h light-dark cycle). They were randomly divided into seven groups of 5, including basic healthy control (BC), 4-week healthy control (4wC), basic tumor control (BT), 4-week tumor control (4wT), tumor exercise (TE), tumor nanocurcumin (TN), and tumor exercise+nanocurcumin (TEN). The C6 cancer cells were injected by 10 microliters into the right frontal cortex of control and intervention groups. One week after cancer induction and confirmation in rats, along with performing the behavioral tests (using the Garcia scale), nanocurcumin supplement was administered by gavage

for 28 days, 5 days a week, at a dose of 80 mg/kg for TEN and TN groups. At the same time, the TE and TEN groups performed MICT on a treadmill for 4 weeks at an intensity of 60-70% VO_{2max} with a speed of 18 m/min, 3 days a week, each for 25 minutes in the first week and for 40 minutes in the next weeks. The rats were sacrificed 48 hours after the last training session and their brain tissue was collected for tissue processing. The collected data was analyzed in SPSS software, version 24. The significance level was set at 0.05.

Results

In the TEN group, the tumor volume decreased significantly compared to other groups. In the TN group, the rate of tumor growth was lower, while the rate of tumor growth in the TE group did not decrease significantly compared to the 4wT group. The results of post hoc test showed a significant decrease in the TEN group compared to the 4wT and TE groups ($P=0.001$). The results of the Garcia scale showed a significant difference in the intervention groups compared to the 4wT group ($P=0.001$). In addition, the Mann-Whitney U test results showed a significant difference in the TE, TN and TEN groups compared to the 4wT group ($P=0.001$). Moreover, there was a significant difference in the TEN group compared to the TE group ($P=0.032$). However, there was no significant difference in the TN compared to the TE and TEN groups ($P=0.05$) (Table 1).

Conclusion

The results of the present study showed that 4 sessions of MICT along with nanocurcumin supplementation significantly reduced the tumor volume in TE, TN, and TEN groups compared to the 4wT group, and this reduction was more in the TEN group than in TE and TN groups. Also, the results showed that MICT and nanocurcumin supplementation, alone or in combination with each other, could significantly improve the behaviors of rats in the TN, TE, and TEN groups compared to the 4wT group, such that the highest Garcia scale score was observed in the TEN group. It seems that their combined form can be more efficient and useful in minimizing the growth of cancer tumors. However, more studies are needed to better understand the adaptations of MICT in pathological conditions, especially in human samples, and to know the cellular and molecular mechanisms involved in the effects of MICT and nanocurcumin on the brain tissue.

Table 1. Post-hoc test results for tumor size(Tuky) and (Mann-Whitney U) the Garcia scale score

Group		Tumor Volume (mm ³)		Garcia Scale Score	
		Mean±SD	P	Statistic	P
4wC	4wT	0.5774±3.667	0.001*	0.001	0.008*
	TE	0.5774±3.333	0.001*	1.000	0.016*
	TN	0.5774±2.667	0.001*	0.001	0.008*
	TEN	0.5774±1.667	0.072	1.000	0.016*
4wT	TE	0.5774±3.333	0.053	2.500	0.032*
	TN	0.5774±2.667	0.056	2.500	0.032*
	TEN	0.5774±1.667	0.01*	0.500	0.008*
TN	TE	0.5774±3.333	0.064	9.000	0.548
	TEN	0.5774±1.667	0.057	7.500	0.310
TE	TEN	0.5774±1.667	0.001*	2.500	0.032*

SD: Standard deviation, *Significance at P≤0.05

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the ethics committee of [Islamic Azad University, Borujerd Branch](#) (Code:IR. IAU.B.REC.1400.031).

Funding

This study was extracted from the PhD thesis of Saeeda Haji Najaf, approved by [Islamic Azad University, Borujerd Branch](#). This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contributions

Conceptualization, methodology, and investigation: Saeedeh Hajinajaf, Hossein Shirvani and Mehdi Roozbani; Editing & review: All authors.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Research Institute and Sports Physiology Laboratory of [Baqiyatullah University](#), for their cooperation.

مقاله پژوهشی

بررسی اثربخشی تمرینات تداومی با شدت متوسط و مکمل نانوکور کومین بر اختلالات حسی حرکتی در موش‌های مبتلا به تومور مغزی

سعیده حاجی نجف^۱، *حسین شیروانی^۲، مهدی روز بهانی^۳، علیرضا خادمی^۴

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران.

۲. مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.

۳. گروه رفتار حرکتی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران.

۴. گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه جهرم، جهرم، فارس، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Hajjinajaf S, Shirvani H, Roozbahani M, Khademi A. [Effectiveness of Moderate-intensity Continuous Training and Nano-curcumin Supplementation on Sensorimotor Disorders in Rats With Brain Tumors (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2023; 21(6):894-909. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.6.2825>

<https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.6.2825>

چکیده



زمینه و هدف: هرگونه رشد غیرطبیعی سلول‌ها در مغز به‌صورت کنترل‌نشده به ایجاد توده‌های سلولی توموری و اختلال در قابلیت‌های عملکردی طبیعی مغز از جمله مشکلات حسی حرکتی منجر می‌شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثربخشی تمرینات تداومی با شدت متوسط و مکمل نانوکور کومین بر اختلالات حسی حرکتی در موش‌های مبتلا به تومور مغزی است.

روش بررسی: ۲۵ سرموش نرسالم نژاد ویستار به‌طور تصادفی به ۷ گروه ۵ تایی، کنترل پایه، کنترل ۴ هفته، کنترل سرطان پایه، کنترل سرطان ۴ هفته، سرطان تمرین، سرطان نانوکور کومین و سرطان تمرین نانوکور کومین تقسیم شدند. ۱ هفته پس از تزریق سلول‌های سرطانی در قشر پیشانی، همه حیوانات با انجام تست رفتاری ۶ پارامتری مقیاس گارسیا و و گلاواژ مکمل نانوکور کومین برای موش‌های گروه TN و TEN به میزان ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (۲۸ روز، ۵ روز در هفته)، وارد برنامه TEN و TE و سپس گروه وارد برنامه اصلی تمرین بر روی نوار گردان (۴ هفته، با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، ۲۵ تا ۴۰ دقیقه و ۳ روز در هفته) انجام دادند. در پایان موش‌ها قربانی و داده‌ها جمع‌آوری و تحلیل شدند.

یافته‌ها: تمرینات تداومی با شدت متوسط همراه با مکمل نانوکور کومین به‌صورت معناداری باعث کاهش اندازه تومور در گروه سرطان تمرین نانوکور کومین و همچنین افزایش معنادار تست رفتاری در گروه‌های گروه‌های TE، TN و TEN نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته شدند ($P \leq 0.05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ترکیب تمرینات تداومی به همراه نانوکور کومین می‌تواند به‌عنوان مکمل درمانی در کنار سایر روش‌ها جهت کاهش اندازه تومور مغزی و بهبود عملکردهای حسی حرکتی استفاده شود.

کلیدواژه‌ها: تمرینات تداومی با شدت متوسط، مکمل نانوکور کومین، اختلالات حسی حرکتی، تومور مغزی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱ تیر ۰۵

تاریخ انتشار: ۱۴۰۱ بهمن ۰۱

* نویسنده مسئول:

دکتر حسین شیروانی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، پژوهشکده سبک زندگی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: +۹۸ (۹۱۲) ۴۸۰۷۳۵۵

رایانامه: shirvani.h2006@gmail.com

مقدمه

وجود تومور در ناحیه‌ای از مغز و فشار بر آن ناحیه، بسته به نوع و مرحله بیماری ناهنجاری‌های عصبی متفاوتی را ایجاد می‌کند که با مجموعه‌ای از علائم شناختی، احساسی، محدودیت عملکرد فیزیکی و نقص حرکتی ظاهر می‌شود. این علائم ممکن است بعد از درمان باقی بمانند و یا در صورت عود بیماری، مجدداً رخ دهند [۱۶، ۱۷]. در تظاهرات اولیه تومور مغزی گلیوما، علائم ممکن است به صورت اختلال در شنوایی، حس بویایی و چشایی، اختلال در دید مثل تاری دید و دوبینی ظاهر شوند و یا با تهوع، سرگیجه، خواب‌آلودگی، اختلال در حافظه و عدم تمرکز و همچنین نداشتن تعادل در حرکات بدن و اختلال در راه رفتن همراه باشند [۱۷، ۱۸].

آمیدی و همکاران در مطالعه خود دریافتند که از شایع‌ترین علائم ضعف در عضلات، نقص در عملکرد حرکتی، مانند اختلال در راه رفتن اجرای حرکات پیچیده و فعالیت‌های روزمره و اختلالات حسی (به‌ویژه مشکلات حسی عمقی) است که می‌تواند در هر زمانی در طول دوره بیماری تومور مغزی رخ دهد. در بیش از ۷۰ درصد از بیماران مبتلا به گلیوما بدخیم، اختلال در عملکرد حرکتی را به‌عنوان یک مشکل در دوره‌ای از بیماری گزارش می‌دهند [۱۶]. از آنجایی که تومورهای مغزی به لحاظ ریخت‌شناسی ویژگی‌های ژنتیکی بسیار ناهمگن هستند و مرز بین بافت سالم و بافت توموری نامشخص است، برداشت کامل تومور غیرممکن است. از این رو، به دلیل مقاومت بالای این تومورها به درمان‌های رایج، نیاز به استفاده از راهکارهای جدید در کنار درمان‌های متداول برای گلیوما بلاستوما است که می‌تواند راه‌گشایی برای بهبود حال این بیماران باشد [۱۰].

کور کومین^۴ موجود در نانوکور کومین، یک ترکیب پلی‌فنولی هیدروفوب و جزء فعال اصلی زردچوبه و با حلالیت آبی کم است. خواص دارویی و بیولوژیکی فراوانی برای این ماده گزارش شده است [۱۹]. کور کومین نقش مهمی در سرکوب و تأخیر سلول‌های سرطانی ایفا می‌کند. از نظر عملکردی، این فرآورده طبیعی می‌تواند مسیرهای سیگنالینگ متعددی را تنظیم کند و اهداف مولکولی مختلفی را در تومورها هدف قرار دهد [۲۰]. مطالعات بسیاری نشان داده است که کور کومین می‌تواند اثر ضدسرطانی خود را از طریق چندین مسیر از جمله تنظیم و دخالت در مکانیسم‌های سلولی متعدد، مهار و القای سایتوکین‌ها، آنزیم‌ها، فاکتورهای رشد، فاکتورهای رونویسی یا گیرنده‌های آن‌ها و پروتئین‌های کینازها اعمال کند. کور کومین در مراحل مختلف گسترش سرطان عمل کرده، توسعه و متاستاز تومور را بلوکه می‌کند. همچنین باعث توقف سیکل سلولی، اختلال در سیگنال‌دهی، مهار رگ‌زایی و القای آپوپتوز در اکثر سلول‌های سرطانی می‌شود. مهم‌ترین عملکرد کور کومین، نقش انتخابی آن در مرگ سلول سرطانی نسبت به سلول‌های نرمال است [۲۱، ۲۲].

جوامع بشری سال‌هاست با معضلی به نام سرطان درگیر هستند. برخلاف توسعه و پیشرفت قابل توجه علم پزشکی، سرطان به‌عنوان یکی از مهم‌ترین بیماری‌های قرن کنونی و دومین علت مرگ‌ومیر بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی مطرح است. تومورهای مغزی به‌ویژه تومورهای بدخیم از بدترین بیماری‌ها به شمار می‌روند که می‌توانند به‌طور مستقیم مغز را درگیر کنند [۱]. مغز یکی از حیاتی‌ترین و شگفت‌انگیزترین اندام‌هاست. مسئول تنظیم حافظه، عملکردهای حسی حرکتی و بسیاری از فرایندهای دیگر است. هرگونه رشد غیرطبیعی سلول‌ها در مغز به صورت کنترل نشده به ایجاد توده‌های سلولی توموری و اختلال در قابلیت‌های عملکردی طبیعی مغز منجر می‌شود [۲]. بروز تومورهای اولیه سیستم عصبی مرکزی^۱ دامنه وسیعی دارند و از خوش‌خیم تا بدخیم و پیش‌رونده را شامل می‌شوند. تومورهای اولیه مغزی مانند گلیوما^۲ در اصل از سلول‌های مغزی اولیه منشأ می‌گیرند، در حالی که تومورهای متاستاز شده مغزی، از بدخیمی‌های سیستمیک و ارگان‌های دیگر ناشی می‌شوند [۳].

تومورهای مغزی بدخیم ۲ درصد از کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهند [۴]. یکی از شایع‌ترین تومورهای اولیه مغزی گلیوبلاستوما مولتی فرم^۳ است که ۴۵/۶ درصد از تومورهای بدخیم اولیه مغز را شامل می‌شود [۵] که طی ۲۰ سال گذشته در تمام گروه‌های سنی به‌خصوص بزرگسالان بیش از ۴۰ درصد افزایش یافته است [۶]. تومور گلیوبلاستوما یکی از کشنده‌ترین سرطان‌های انسانی است که پس از تشخیص، متوسط طول عمر بیماران مبتلا در حدود ۱۲ تا ۱۳ ماه است [۷، ۸]. این سرطان، دارای علائم بسیار شدید با بدترین پیش‌آگهی و با ناهمگونی قابل توجه سلولی، تهاجم گسترده به بافت مغز، رشد لجام‌گسیخته و عود اجتناب‌ناپذیر مشخص می‌شود [۹، ۱۰]. گلیوبلاستوما، با وجود به‌کارگیری درمان‌هایی مانند شیمی‌درمانی، رادیودرمانی و جراحی، تقریباً غیرقابل درمان است. بنابراین اولویت درمانی برای این بیماران طولانی‌تر کردن عمر آن‌ها و تسکین دادن علامت‌های بیماری است [۱۱، ۱۲].

از طرفی کارکردهای حسی حرکتی موجود زنده وابسته به سیستم‌های حسی دستگاه عصبی است که به‌عنوان منبعی برای کسب اطلاعات و سازگاری موفقیت‌آمیز به نیازهای محیطی استفاده می‌شود [۱۲]. به همین علت ظهور تومورهای اولیه در مغز و همچنین بسیاری از سرطان‌ها که تمایل متاستاز به سیستم عصبی مرکزی را دارند، می‌تواند باعث حمله و اثرات مخرب به مناطقی از قشر مغزی شود که برای عملکردهای زبانی، حسی و حسی حرکتی ضروری هستند [۱۳-۱۵].

1. Central Nervous System (CNS)
2. Glioma
3. Glioblastoma multiforme) GBM(

4. Curcumin

خود گزارش کرده‌اند که اثر تعاملی تمرینات اجباری و اختیاری نوارگردان استقامتی همراه با مکمل نانو کورکومین می‌تواند تا حدودی اثرات منفی داروی درمان تومورهای نئوپلازما و آپوپتوز را کاهش دهد [۳۶]. از طرفی نتایج چند پژوهش نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی هوازی بر روی نوار گردان می‌تواند رشد تومور در مدل حیوانی را کاهش دهد و موجب تغییرات رفتاری و عملکرد حسی حرکتی و شناختی شود [۳۷-۳۹]. از آنجایی که تاکنون مطالعه‌ای در مورد تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل نانو کورکومین بر اختلالات حسی حرکتی در موش‌های مبتلا به تومور مغزی انجام نشده است، هدف این مطالعه اثربخشی تمرینات تداومی با شدت متوسط و مکمل نانو کورکومین بر اختلالات حسی حرکتی در موش‌های مبتلا به تومور مغزی بود.

روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود که به شیوه میدانی و آزمایشگاهی انجام شده است. ۳۵ سر موش نر سالم نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی $223 \pm 16/99$ گرم از انستیتو پاستور خریداری و به اتاق حیوانات دانشگاه منتقل شدند و به صورت جداگانه در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف (هر ۵ رت در ۱ قفس) تحت شرایط آزمایشگاهی 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۵۵ درصد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته قرار گرفتند. غذای استاندارد پلت و آب به صورت آزاد در اختیار موش‌ها قرار داشت. پس از ۱ هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه و تمرین بر روی نوار گردان، موش‌ها به صورت تصادفی به ۷ گروه ۵ تایی تقسیم شدند (جدول شماره ۱).

سلول‌های سرطانی C6 در گروه‌های سرطان تمرین در گروه‌های کنترل سرطان پایه، کنترل سرطان ۴ هفته، سرطان+تمرین، سرطان+نانو کورکومین و سرطان+تمرین+نانو کورکومین در قشر پیشانی راست به میزان ۱۰ میکرولیتر به موش‌ها تزریق شد. گروه کنترل سالم ۴ هفته (کنترل سالم ۴ هفته) و گروه کنترل سرطان ۴ هفته (کنترل سرطان ۴ هفته) هر کدام شامل ۵ سر موش بودند و هیچ‌گونه فعالیتی تا زمان قربانی کردن حیوانات انجام نمی‌دادند. پس از گذشت ۱ هفته از القا و تأیید سرطان در حیوانات، علاوه بر انجام تست‌های رفتاری (گارسیا)، مکمل نانو کورکومین طبق مطالعه ویجایاکوروپ و همکاران [۴۰]، آماده‌سازی و برای مدت ۲۸ روز، به مدت ۵ روز در هفته، با دوز ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم مکمل نانو کورکومین برای گروه‌های سرطان تمرین نانو کورکومین و سرطان نانو کورکومین گاوژ شدند. هم‌زمان پروتکل تمرینی براساس پروتکل ال‌جراح و همکاران طراحی و آغاز شد [۴۱].

براساس این پروتکل، به‌منظور کاهش استرس و سازگاری با شرایط نوار گردان، موش‌ها در طی ۱ هفته با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه و ۳ روز در هفته بر

شواهد محکمی وجود دارد که اثر آنتی‌توموری کورکومین و عملکرد آن را بر روی سلول‌های توموری تأیید کرده‌اند [۲۳، ۲۴]. در این راستا کلینگر و همکاران گزارش کردند که کورکومین می‌تواند یک درمان مؤثر برای تومور مغزی گلیوبلا ستومای مولتی فرم باشد [۵]. مطالعات متعددی در زمینه قدرت جذب، توزیع و متابولیسم و دفع کورکومین صورت گرفته است که حاکی از جذب ضعیف و متابولیسم سریع این ترکیب دارویی است که به محدودیت استفاده از آن منجر شده است. به همین منظور راهکارهای مختلفی برای رفع مشکل مذکور، جهت افزایش کارایی و اثربخشی کورکومین به کار گرفته شده که از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. سیستم‌های تحویل دارو براساس نانو ذرات، برای استفاده از عوامل آبگریزی، مانند کورکومین در زمینه رهایش دارو، افزایش زیست ماندگاری و انتقال هدفمند دارو به محل تومور مناسب است که در سال‌های اخیر توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده است [۲۵]. یاداو و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند که کورکومین محصور شده در نانو ذرات کیتوزان باعث بهبود خواص درمانی، افزایش ظرفیت بارگذاری و زیست‌فراهمی دارو در محیط‌های آبی می‌شود [۲۶]. همچنین برخی مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از نانو ذرات کورکومین به جهت افزایش انحلال آبی دارو آثار درمانی بیشتری نسبت به کورکومین دارد [۲۷-۲۹].

در رابطه با نقش فعالیت‌های ورزشی، مطالعات نشان می‌دهند تمرینات ورزشی منظم می‌تواند سبب افزایش طول عمر بیماران سرطانی و کاهش مرگ‌ومیر ناشی از سرطان‌ها شود [۳۰]. فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی یک ابزار غیردارویی مهم است که اثر ضدتوموری دارد [۳۱]. شواهد موجود حاکی از آن است که ورزش هوازی با کاهش بروز تومور مرتبط است و تأثیراتی بر فیزیولوژی تومور و کنترل پیشرفت بیماری دارد که با مهار متاستاز و عود تومور مرتبط است [۳۱]. مورفی و همکاران کاهش حجم تومور را به دنبال فعالیت ورزشی هوازی در موش‌های سرطانی مشاهده کردند و آن را به کاهش عوامل التهابی نسبت دادند [۳۲]. گزارش شده است که این کاهش التهاب، احتمالاً به‌خاطر کاهش رهایش سایتوکاین‌ها از قبیل اینترلوکین-۶ و مهار مسیرهای کلیدی رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی است که در پاتوژنز سرطان نقش دارند [۱۶، ۳۳].

میرآخوری و همکاران و انوشه و همکاران در مطالعه خود نشان دادند ۶ هفته تمرین هوازی روی نوار گردان، رشد تومور در گروه آزمایش را در مقایسه با گروه کنترل در حد معناداری کاهش داده است [۳۴، ۳۵]. همچنین مطالعات نشان داده ورزش با کاهش خطر مرگ‌ومیر ناشی از سرطان به میزان ۱۵ تا ۶۷ درصد در افراد مبتلا به گلیوبلاستوما، سرطان ریه و سرطان تخمدان همراه بوده است [۱۶]. سادات حسینی و دبیدی روشن در تحقیق

5. Interlukin-6

جدول ۱. ویژگی نمونه‌های تحقیق (n=۳۵)

گروه‌ها	ویژگی	نوع مداخله
کنترل	سالم پایه	-
کنترل	سالم ۴ هفته	-
کنترل	سرطان پایه	-
کنترل	سرطان ۴ هفته	-
آزمایش	تمرین	تمرین تداومی با شدت متوسط
آزمایش	نانوکور کومین	گاواژ مکمل نانو کور کومین
آزمایش	تمرین نانو کور کومین	تمرین تداومی با شدت متوسط و گاواژ مکمل نانو کور کومین

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

نحوه کشت سلول‌های گلیوما

سلول‌های گلیوبلاستوما موشی رده C6 (مرکز ملی ذخایر ژنتیکی) تهیه شد. سلول‌های C6 در فلاسک در محیط^۶ ۳۰۰ میلی گرم/میلی لیتر، RPMI، پنی سیلین، ۷۲۰ میلی گرم/میلی لیتر استرپتومایسین (داروسازی جابرین حیان) و ۲ گرم در لیتر سدیم بی کربنات ۱۰ درصد کشت داده شدند. محیط کشت سلولی به حجم نهایی ۱۰۰۰ میلی لیتر بود و pH آن بر روی ۷/۱ تنظیم شد. مایع رویی پس از شست و شو با بافر نمکی فسفات^۷ و محلول تریپسین-ایدتا یا اتیلن دی آمین تتراستیک اسید درصد و بعد با محیط سرم جنین گاوی (FBS) ۱۰ درصد خنثی سازی شد. سپس محلول با ۱۲۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ شد و سلول‌ها جداسازی شدند. تراکم اولیه برای کشت سلول ۱۰۰۰۰۰ سلول/سانتی متر مربع در نظر گرفته شد. در نهایت برای شمارش و بقای سلولی از ۱۰ میکرولیتر رنگ تریپان بلو (۴/۰ درصد وزنی حجمی) و ۹۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی و لام

روی نوار گردان راه رفتند. گروه‌های سرطان تمرین و سرطان تمرین نانو کور کومین مطابق جدول شماره ۲ به مدت ۴ هفته، ۳ روز در هفته و با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه تمرینات هوازی تداومی با شدت متوسط را بر روی تردمیل انجام می‌دادند. مدت زمان تمرین برای سازگاری در هفته اول ۲۵ دقیقه در روز بود که با افزایش هفتگی ۵ دقیقه، این مدت در هفته چهارم به ۴۰ دقیقه رسید که تا پایان هفته ادامه داشت. در گروه‌های کنترل سرطان پایه BT و کنترل سالم پایه BC، ۱ هفته پس از القای سرطان و در بقیه حیوانات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، مجدداً تست رفتاری انجام شد. سپس نمونه‌ها با محلول زایلازین و کتامین بیهوش و قربانی شدند و بافت مغز آن‌ها بلافاصله در ازت مایع فریز شد و در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد و جهت انجام ادامه مراحل به آزمایشگاه فرستاده شد. در پژوهش حاضر، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی بروجرد بررسی و تأیید شد.

6. Roswell Park Memorial Institute
7. Saline Buffered Phosphate(PBS)

جدول ۲. پروتکل تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط بر روی نوار گردان

دوره تمرین	سرعت (متر بر دقیقه)	مدت زمان (دقیقه در روز)	تکرار (روز در هفته)
مرحله آشناسازی	۱۰ تا ۵	۱۰ تا ۵	۳
هفته اول	۱۸	۲۵	۳
هفته دوم	۱۸	۳۰	۳
هفته سوم	۱۸	۳۵	۳
هفته چهارم	۱۸	۴۰	۳

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

۱. فعالیت خودبه‌خودی با گذاشتن موش‌ها به مدت ۵ دقیقه در وسط جعبه‌ای با ابعاد ۱۳۰×۸۰ و عمق ۲۰ سانتی‌متر و مشاهده فعالیت حیوان و شمارش تعداد جداره‌های لمس‌شده طی ۱ دقیقه ارزیابی شد. اگر طی این زمان حیوان اصلاً حرکت نکرده و هیچ جداری را لمس نمی‌کرد نمره صفر می‌گرفت. اگر موش به شدت مبتلا می‌شد و در راه رفتن توتلو می‌خورد و قادر به بلند شدن برای لمس جداره‌ها نبود، نمره ۱ دریافت می‌کرد. اگر حیوان اندکی مبتلا شده بود و به اطراف حرکت می‌کرد، اما جداری را لمس نمی‌کرد و در حرکت کردن مردد بود و باین حال سرانجام به سمت یکی از لبه‌های بالایی قفسه بلند می‌شد، نمره ۲ می‌گرفت و اگر به اطراف حرکت می‌کرد و در جعبه دور می‌زد و حداقل ۳ جدار قفس را لمس می‌کرد، نمره ۳ دریافت می‌کرد که نشان‌دهنده وضعیت بهتر حیوان بود.

۲. توانایی کشیدن دست‌ها با بلند کردن حیوان به وسیله دم از لبه میز و مشاهده تناسب و تقارن کشیدن اندام‌های جلویی ارزیابی شد: اگر اندام جلویی سمت راست حرکت نمی‌کرد و کاملاً به سینه چسبیده بود نمره صفر می‌گرفت. اگر اندام جلویی سمت راست را کمی حرکت می‌داد ولی کشیده نمی‌شد، نمره ۱ دریافت می‌کرد. اگر اندام جلویی سمت راست کمتر از چپ کشیده می‌شد، نمره ۲ می‌گرفت و اگر هر ۲ اندام جلویی راست و چپ کاملاً کشیده شده و مثل هم بود نمره ۳ دریافت می‌کرد.

۳. رفتار راه رفتن با بلند کردن موش توسط دم از روی زمین و نگهداشتن آن در هوا با مشاهده تناسب و تقارن در حرکت دست و پا و نوع راه رفتن ارزیابی شد: اگر حیوان هیچ حرکتی نداشت، نمره صفر می‌گرفت. اگر متمایل به راست راه می‌رفت، نمره ۱ دریافت می‌کرد. اگر دور خود می‌چرخید، نمره ۲ می‌گرفت و اگر مستقیم راه می‌رفت نمره ۳ دریافت می‌کرد.

۴. توانایی بالا رفتن از سطح شیب‌دار با قرار دادن حیوان روی یک نردبان شیب‌دار با ارتفاع ۱ متر که فاصله بین پله‌های آن حدود $۱/۵$ سانتی‌متر و عرض آن ۳۰ سانتی‌متر بود ارزیابی شد: اگر حیوان نمی‌توانست از نردبان بالا برود و به جای صعود دور خود می‌چرخید یا می‌افتاد، نمره ۱ دریافت می‌کرد؛ اگر سمت راست حیوان ضعیف بود و نمی‌توانست به محکمی سمت چپ به نرده‌ها چنگ بزند و به‌زور بالا می‌رفت، نمره ۲ می‌گرفت؛ اگر راحت بالا می‌رفت و محکم به نرده‌های نردبان چنگ می‌زد، نمره ۳ دریافت می‌کرد.

۵. حس عمقی تنه با لمس کردن ناحیه تنه و مشاهده واکنش به تحریک ارزیابی شد: اگر سمت راست به تحریک پاسخ نمی‌داد نمره ۱ می‌گرفت؛ اگر سمت راست به تحریک ضعیف پاسخ می‌داد، نمره ۲ دریافت می‌کرد؛ اگر به تحریک هر ۲ طرف با چرخش سر یا پرش و به‌طور مشابه پاسخ می‌داد، نمره ۳

نوبار استفاده شد. درصد سلول‌های رنگ‌گرفته (آبی) به‌عنوان درصد سلول‌های مرده تعیین شد.

نحوه تزریق سلول‌های سرطانی و ایجاد تومور مغزی

قبل از شروع مطالعه لازم بود موش‌ها سرطانی شوند. بر همین اساس سلول‌های کشت داده‌شده گیلوما بلاستوما C6 پس از بیهوش کردن موش‌ها با استفاده از کتامین (۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و بیلزین (۱۰ میلیگرم/کیلوگرم) با ایجاد برش پوستی در ناحیه پشتی جمجمه و برداشتن پریوستوم بر اساس دستورالعمل سوانسون با استفاده از پمپ انفوزیون و دستگاه استریوتاکسی در ناحیه قشر پیشانی راست با عمق $۲/۵$ میلی‌متر مغز موش‌ها به حجم ۱۰ میکرولیتر با غلظت $۱۰^۵ \times ۵$ سلول/۳۰ میکرولیتر تزریق شدند. سایز تومور پس از قربانی کردن حیوانات توسط کولیس دیجیتال اندازه‌گیری شد. و پس از پردازش بافتی و رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و اتوزین مورد بررسی و تأیید بافت‌شناسی قرار گرفت. درجه‌بندی تومور به‌صورت ۱ تا ۴ درجه‌بندی شد. درجه ۴ بالاترین درجه آسیب بافتی مغز و درجه ۱ کمترین میزان آسیب بافتی است [۴۲].

نحوه تهیه مکمل نانو کور کومین

برای آماده‌سازی مکمل نانو کور کومین از نانو ذرات کیتوزان خالی طبق مطالعه ویجا یا کورپ و همکاران استفاده شد. [۳۴]. کیتوزان به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم در ۵۰ میلی‌لیتر محلول اسید استیک ۲ درصد حجمی حل و با ۵۰ میلی‌لیتر کور کومین در اتانول (۱ میلی‌گرم/میلی‌لیتر) مخلوط شد. ۱۵ میلی‌لیتر ۱ درصد وزنی حجمی از محلول تری پلی فسفات (TPP) به آن اضافه شد. سپس محلول تهیه‌شده به مدت ۱ ساعت بیشتر هم زده شد و بعد در ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفیوژ شد تا نانو ذرات کیتوزان محصور در کور کومین به دست آید. اندازه و موفقولوژی نانو ذرات تشکیل شده با استفاده از میکروسکوپ الکترونی اسکنیک^۱، سایز ذرات با دستگاه Zeta sizer و پایداری محصول با دستگاه DLS تجزیه و تحلیل شد. از نانو کور کومین تجاری ساخته‌شده اکسیر نانو سینا (تهران، ایران) به‌عنوان نمونه مقایسه‌ای کیفیت محصول استفاده شد. در نهایت پس از تهیه محصول، برای هر حیوان ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد.

نحوه ارزیابی اختلالات رفتاری (تست گارسیا)

۱ هفته پس از القای سرطان و قبل از قربانی حیوانات، اختلالات نورولوژیکی در حیوانات ارزیابی شدند. در این تست فعالیت خودبه‌خودی، توانایی کشیدن دست‌ها، رفتار راه رفتن، توانایی بالا رفتن از سطوح شیب‌دار و حس عمقی تنه و سر بررسی شد.

8. Scanning Electron Microscope (SEM)

نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ در سطح معناداری $P \leq 0.05$ انجام شد و از نسخه ۹ نرم افزار Graph pad prism برای رسم نمودارها استفاده شد.

یافته‌ها

گزارش متغیرهای بررسی شده در این پژوهش به صورت جدول و تصویر آورده شده است. در جدول شماره ۳ شاخص‌های توصیفی حجم تومور و آزمون رفتاری به تفکیک گروه ارائه شده است. در تصویر شماره ۱ مقادیر مربوط به میانگین حجم تومور در گروه‌های مورد مطالعه ارائه شده است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد در گروه کنترل سرطان ۴ هفته حجم تومور نسبت به سایر گروه‌ها بیشتر است. همچنین براساس نتایج حاصل از گروه سرطان ورزش نانو کور کومین مشخص شد که اندازه تومور در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش چشمگیری داشته که نشان‌دهنده تأثیر مکمل و ورزش بر روی سلول‌های سرطانی است. در گروه نانو کور کومین به تنهایی درجه رشد تومور کمتر بود، در حالی که این میزان از رشد تومور در گروه تمرین کرده نسبت به نسبت به گروه سرطان ۴ هفته کاهش معنای داری نداشت. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد در کاهش حجم تومور در بین گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد ($P = 0.001$) (جدول شماره ۴). علاوه بر این نتایج بررسی بین گروهی آزمون توکی نشان داد که کاهش معناداری در گروه سرطان تمرین نانو کور کومین نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته و سرطان تمرین وجود دارد، اما هیچ گونه تفاوت معناداری بین گروه نانو کور کومین نسبت به گروه تمرین و تمرین ورزش مشاهده نشد (جدول شماره ۵).

نتایج آزمون رفتاری گارسیا در تصویر شماره ۲ نشان داد که میانگین امتیاز این آزمون در گروه‌های مورد مداخله نسبت به

می‌گرفت. حس عمقی سر با لمس کردن سبیل حیوان ارزیابی شد: اگر سمت راست به تحریک پاسخ نمی‌داد، نمره ۱ دریافت می‌کرد؛ اگر سمت راست به تحریک ضعیف پاسخ می‌داد، نمره ۲ می‌گرفت؛ اگر به تحریک هر ۲ طرف با چرخش سر یا پرش و به طور مشابه پاسخ می‌داد، نمره ۳ دریافت می‌کرد.

۶. حس عمقی سر با لمس کردن سبیل حیوان ارزیابی شد: اگر سمت راست به تحریک پاسخ نمی‌داد، نمره ۱ دریافت می‌کرد؛ اگر سمت راست به تحریک ضعیف پاسخ می‌داد، نمره ۲ می‌گرفت؛ اگر به تحریک هر ۲ طرف با چرخش سر یا پرش و به طور مشابه پاسخ می‌داد، نمره ۳ دریافت می‌کرد. کسب نمره صفر به معنای وجود اختلال رفتاری و دریافت نمره ۳ نشان‌دهنده عدم اختلال رفتاری در حیوانات بود در پایان، نمرات ۶ پارامتر ارزیابی رفتاری برای هر حیوان جمع شد. کمترین نمره تست رفتاری ۳ و بیشترین آن ۱۸ است [۴۳].

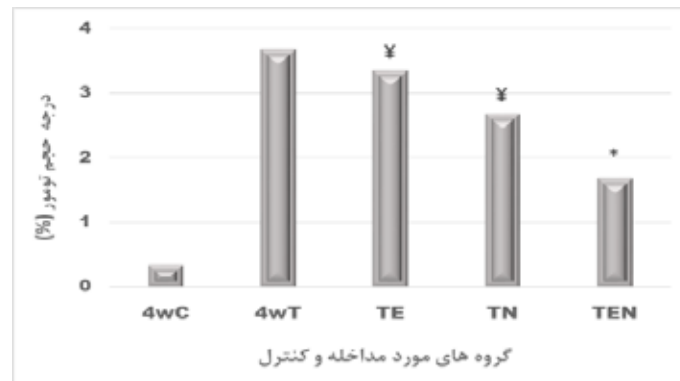
روشن آماری

تمامی داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شده‌اند. به منظور بررسی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف^۹ استفاده شد. همچنین همگنی واریانس‌ها با آزمون لون^{۱۰} سنجیده شد. به منظور تعیین معنادار بودن تفاوت بین متغیرها در گروه‌ها از آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌راهه^{۱۱}، کروسکال والیس^{۱۲} و آزمون‌های تعقیبی توکی^{۱۳} و یومن ویتنی^{۱۴} استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از

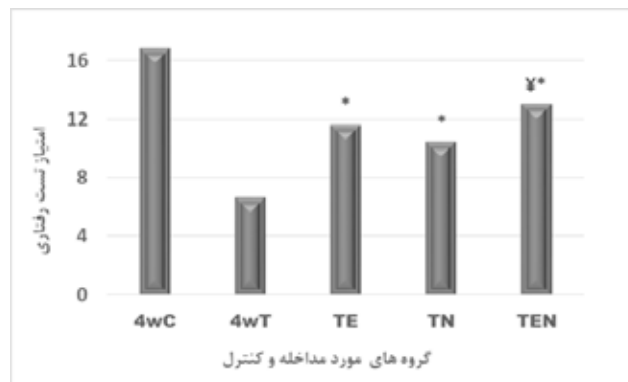
9. Kolmogorov-Smirnov test
10. Leven test
11. One Way Anova
12. Kruskal-Wallis test
13. Tukey
14. Mann-Whitney

جدول ۳. نتایج شاخص‌های توصیفی حجم تومور و آزمون رفتاری گارسیا در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه‌ها	حجم تومور (میلی متر مکعب)	میانگین \pm انحراف معیار	امتیاز آزمون رفتاری
کنترل سالم پایه	-	-	۱۴/۸۰ \pm ۱/۰۹۵	
کنترل سالم ۴ هفته	۰/۵۷۷۴ \pm ۰/۳۳۳۳		۱۶/۸۰ \pm ۱/۷۸۹	
کنترل سرطان پایه	-		۷/۴۰ \pm ۱/۱۴۰	
کنترل سرطان ۴ هفته	۳/۶۶۷ \pm ۰/۵۷۷۴		۶/۶۰ \pm ۲/۶۰۸	
سرطان تمرین	۳/۳۳۳ \pm ۰/۵۷۷۴		۱۱/۶۰ \pm ۲/۴۰۸	
سرطان نانو کور کومین	۲/۶۶۷ \pm ۰/۵۷۷۴		۱۰/۴۰ \pm ۱/۸۱۷	
سرطان تمرین نانو کور کومین	۱/۶۶۷ \pm ۰/۵۷۷۴		۱۳/۰۰ \pm ۱/۴۱۴	



تصویر ۱. میانگین حجم تومور در هفته چهارم در گروه‌های مورد مطالعه (سطح معناداری $P \leq 0/05$). * معناداری نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته و گروه سرطان تمرین، † معناداری نسبت به گروه کنترل ۴ هفته جندی شاپور



تصویر ۲. میانگین امتیاز آزمون رفتاری در گروه‌های مورد مطالعه (سطح معناداری $P \leq 0/05$). * معناداری نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته و گروه کنترل ۴ هفته، † معناداری نسبت به گروه سرطان تمرین جندی شاپور

جدول ۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه برای حجم تومور

منبع تغییرات	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	آماره f	سطح معناداری
بین گروهی	۵/۵۰۰	۴	۲۲/۰۰	۱۶/۵۰*	۰/۰۰۱
درون گروهی	۰/۳۳۳	۱۰	۳/۳۳۳		
کل		۱۴	۲۵/۳۳		

* سطح معناداری $P \leq 0/05$

جندی شاپور

گروه کنترل سرطان ۴ هفته افزایش داشته است. نتایج آزمون کروسکال والیس نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود دارد ($P = 0/001$) (جدول شماره ۴). همچنین نتایج آزمون یومن ویتنی در جدول شماره ۷ نشان داد در گروه‌های، سرطان نانوکورکومین، سرطان تمرین و سرطان تمرین نانوکورکومین نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته تفاوت معنادار است. علاوه بر این در نتایج گروه سرطان تمرین نانوکورکومین نسبت به گروه سرطان تمرین تفاوت معنادار مشاهده شده است.

اما تفاوت معناداری بین گروه نانو کورکومین و دو گروه سرطان تمرین و سرطان تمرین نانوکورکومین مشاهده نشد ($P = 0/548$ ، $P = 0/310$). بررسی بیشتر نتایج نشان داد کمترین حجم تومور و بیشترین امتیاز رفتاری در گروه سرطان تمرین نانوکورکومین وجود دارد که تا حدودی بیانگر اثرات مثبت هم‌زمان تمرینات ورزشی و مصرف مکمل نانو کورکومین در این گروه است.

جدول ۵. نتایج آزمون تعقیبی توکی برای حجم تومور

سطح معناداری	میانگین \pm انحراف معیار	گروهها
۰/۰۰۱*	۲/۶۶۷ \pm ۰/۵۷۷۴	کنترل سرطان ۴ هفته
۰/۰۰۱*	۲/۳۳۳ \pm ۰/۵۷۷۴	سرطان تمرین
۰/۰۰۱*	۲/۶۶۷ \pm ۰/۵۷۷۴	سرطان نانو کور کومین
۰/۰۷۲	۱/۶۶۷ \pm ۰/۵۷۷۴	سرطان تمرین نانو کور کومین
۰/۰۵۳	۲/۳۳۳ \pm ۰/۵۷۷۴	سرطان تمرین
۰/۰۵۶	۲/۶۶۷ \pm ۰/۵۷۷۴	سرطان نانو کور کومین
۰/۰۱*	۱/۶۶۷ \pm ۰/۵۷۷۴	سرطان تمرین نانو کور کومین
۰/۰۶۴	۲/۳۳۳ \pm ۰/۵۷۷۴	سرطان تمرین
۰/۰۵۷	۱/۶۶۷ \pm ۰/۵۷۷۴	سرطان تمرین نانو کور کومین
۰/۰۰۱*	۱/۶۶۷ \pm ۰/۵۷۷۴	سرطان تمرین

* سطح معناداری $P \leq 0/05$

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

جدول ۶. نتایج آزمون کروسکال والیس برای آزمون رفتاری گارسیا در گروههای مورد مطالعه

متغیر	میانگین \pm انحراف معیار	X^2	درجه آزادی	سطح معناداری
بین گروهها	۱۱/۵۱ \pm ۳/۸۷۶	۳۷/۹۹۳*	۶	۰/۰۰۱

* سطح معناداری $P \leq 0/05$

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

جدول ۷. نتایج آزمون تعقیبی یومن ویتنی برای آزمون رفتاری گارسیا در گروههای مورد مطالعه

سطح معناداری	آماره	گروهها
۰/۰۰۸	۰/۰۰۱*	کنترل سرطان ۴ هفته
۰/۰۱۶	۱/۰۰۰*	سرطان تمرین
۰/۰۰۸	۰/۰۰۱*	سرطان نانو کور کومین
۰/۰۱۶	۱/۰۰۰*	سرطان تمرین نانو کور کومین
۰/۰۳۲	۲/۵۰۰*	سرطان تمرین
۰/۰۳۲	۲/۵۰۰*	سرطان نانو کور کومین
۰/۰۰۸	۰/۵۰۰*	سرطان تمرین نانو کور کومین
۰/۵۴۸	۹/۰۰۰	سرطان تمرین
۰/۳۱۰	۷/۵۰۰	سرطان تمرین نانو کور کومین
۰/۰۳۲	۲/۵۰۰*	سرطان تمرین نانو کور کومین

* سطح معناداری $P \leq 0/05$

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

بحث

ورزشی شدید با اثرگذاری بر ریز اسید ریبونوکلئیک‌های تومور به تأخیر در رشد تومور منجر می‌شود [۴۴]. لوزن و همکاران گزارش کردند تمرینات استقامتی تا حدودی می‌تواند سبب تغییر برخی از عوامل آنکوژنی و مسیرهای پیام‌دهی شود [۵۰]. در خصوص اثر حفاظتی تمرینات ورزشی به‌عنوان یک ابزار غیردارویی در مقابل تومورهای مغزی می‌توان به ۲ عامل و یا سازوکار احتمالی تأثیر فعالیت بدنی به‌خصوص تمرینات استقامتی با شدت متوسط، یعنی کاهش التهاب و بهبود سیستم ایمنی اشاره کرد [۵۱]. مطالعات پیش‌بالینی و بالینی متعدد نشان داده‌اند که کور کومین چندین مولکول را در مسیر انتقال سیگنال سلولی، از جمله فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز^{۱۹}، هدف پستانداران راپامایسین^{۲۰}، ژنیوس کیناز^{۲۱}، مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی^{۲۲}، الیگومر اتصال به نوکلوتید گیرنده^{۲۳} التهابی، پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوز^{۲۴} و اینتر لوکین‌های ۱، ۶، ۸ و ۱۲ تعدیل می‌کند. کور کومین به‌دلیل خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضدآپوپتوز، اثرات ضدسرطانی خود را با القای توقف رشد و آپوپتوز در سلول‌های مختلف پیش بدخیم و بدخیم منعکس می‌کند [۵۲]. مشابه با مطالعه حاضر زانوتو فیلهو و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که با کاشت سلول سرطانی C6 در مدل گلیومای موش، کور کومین توانست باعث کاهش حجم تومور مغزی شود [۵۳]. سایر مطالعات نیز نشان می‌دهند نانو کور کومین می‌تواند باعث کاهش جمعیت سلول‌های سرطانی بنیادی در سلول‌های گلیوبلاستوما شود و رشد تومور را مهار کند [۲۰]. در این راستا دلفان و رمزی گزارش کردند اثر هم‌افزایی ترکیب تمرین استقامتی و مکمل یاری کور کومین از طریق مهار مسیرهای التهابی می‌تواند به کاهش رشد سلول‌های سرطانی منجر شود [۵۴].

برکات و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند که نانو کور کومین^{۲۵} می‌تواند از طریق افزایش سیستم ایمنی، مهار فاکتورهای رونویسی و کاهش فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز توموری آلفا^{۲۶} باعث سرکوب رده‌های سلولی سرطان انسانی و کاهش حجم تومور شود [۵۵]. همچنین نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط و مکمل نانو کور کومین که هر کدام به‌تنهایی و به‌صورت ترکیبی توانست تست رفتاری در گروه‌های سرطان تمرین، سرطان نانو کور کومین و گروه سرطان+تمرین+نانو کور کومین را به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته افزایش دهد. به‌نحوی که بیشترین امتیاز رفتاری هم‌زمان

باتوجه به هدف این مطالعه که بررسی اثربخشی تمرینات تداومی با شدت متوسط و مکمل نانو کور کومین بر اختلالات حسی حرکتی در موش‌های مبتلا به تومور مغزی بود. نتایج نشان داد ۴ جلسه تمرین تداومی با شدت متوسط همراه با مصرف مکمل نانو کور کومین موجب کاهش حجم تومور در گروه‌های سرطان تمرین، سرطان نانو کور کومین و سرطان تمرین نانو کور کومین نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته شد، اما این کاهش در گروه سرطان تمرین و سرطان نانو کور کومین نسبت به گروه‌های سرطان تمرین و سرطان نانو کور کومین چشمگیرتر بود که بیانگر تأثیر ورزش هوازی و مکمل نانو کور کومین به‌عنوان یک راهکار کمک‌درمانی در جلوگیری از پیشروی سرطان است. چراکه ترکیب این ۲ مداخله توانسته بیشترین اثر را بر موش‌های سرطانی داشته باشد. تاکنون پژوهشی در زمینه اثربخشی ترکیب این ۲ مداخله بر روی تومور مغزی گلیوبلاستوما صورت نگرفته است. اما پژوهش‌های مختلف نشان داده‌اند کاهش حجم تومور با انجام تمرینات منظم ورزشی روی می‌دهد [۴۴] که با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد. هم‌راستا با پژوهش حاضر، نتایج پژوهش بتوف و همکاران نشان داد تمرین هوازی به‌عنوان یک روش کمک‌درمانی، می‌تواند رشد تومور را در گروه‌هایی که پس از سرطانی شدن، فعالیت ورزشی انجام داده بودند نسبت به سایر گروه‌ها تا ۲ برابر کاهش دهد [۳۷].

هرچند اکثر این مطالعات بر روی سرطان‌های سینه و سایر ارگان‌های بدن صورت گرفته است، اما هنوز مکانیسم‌های احتمالی تأثیرگذاری ورزش بر عوامل مؤثر در این بیماری نامشخص است [۴۴]. مطالعات نشان داده مسیرهای مختلف پیام‌رسانی برون‌سلولی و درون‌سلولی، مانند گیرنده‌های غشای سلولی نظیر گیرنده تیروزین کیناز^{۲۷}، پروتئین کینازهای^{۲۸}، فاکتورهای رونویسی ژن‌ها مانند پیام‌رسان و فعال‌کننده رونویسی‌ها^{۲۹}، فاکتورهای التهابی و همچنین بیان غیرعادی ریز اسید ریبونوکلئیک‌ها^{۳۰} که کنترل‌کننده اصلی وضعیت سلولی‌اند و در تنظیم بقای رشد و تکثیر، تمایز سلولی، رگ‌زایی، آپوپتوز و مرگ سلولی نقش دارند، تأثیرگذار در تومورزایی هستند [۴۵]. گزارشات حاکی از این است که فعالیت منظم ورزشی از طریق مهار این مسیرها و ترشح سایتوکاین‌هایی مانند اینترلوکین-۶ باعث افت عوامل التهابی درون تومور، افت عوامل رگ‌زایی درون تومور و افزایش بیان عوامل درگیر در آپوپتوز موجب کند شدن رشد تومور می‌شوند [۴۷-۴۹].

زینلسکی و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که فعالیت

19. Phosphatidylinositol-3-kinase (Akt / PI3K)

20. Mammalian mTOR target of rapamycin

21. Janus kinase (JAK)

22. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)

23. Pyrin domain containing 3 (NLRP3)

24. P38MAPK Mitogen-activated protein kinase

25. Nano-Curcumin

26. TNF- α

15. Receptor Tyrosin Kinase (RTK)

16. C Protein kinase (PKC)

17. Signal transducers and activators of transcription(STAT)

18. RNA

سرطانی باشد. یافته‌های این تحقیق می‌تواند تا حدودی جهت کمک به افرادی که درگیر اختلالات حسی حرکتی ناشی از تومورهای بدخیم مغزی هستند، کمک‌کننده باشد، اما درک بیشتر سازگاری‌های تمرینات ورزشی در شرایط پاتولوژیک به‌خصوص در نمونه‌های انسانی و درک بهتر سازوکارهای سلولی و ملکولی درگیر در ارتباط با اثرات این ۲ مداخله بر بافت مغز در تومورهای مغزی، نیازمند مطالعات بیشتری است. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی از ترکیب این ۲ مداخله برای بهبود سایر اختلالات سیستم عصبی مانند آسیب طناب نخاعی، ام‌اس و اوتیسم به‌عنوان روش کمک‌درمانی استفاده شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی بروجرد با کد IR.IAU.B.REC.1400.031 بررسی و تأیید شده است.

حامی مالی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتری تخصصی سعیده حاجی نجف رشته فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد با شماره ۱۶۲۳۷۳۶۸۸-۱۱۲۴۸۴۶۷۹۷۶۲۱۸۷۱۴۰۰ است. این پژوهش بدون دریافت کمک مالی انجام شده است.

مشارکت‌نویسندگان

مفهوم‌سازی، روش‌شناسی، تحقیق و بررسی: سعیده حاجی نجف، حسین شیروانی و مهدی روزبهانی؛ ویراستاری: همه نویسندگان.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از پژوهشکده و آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه بقیه الله (عج) که در این طرح همکاری کرده‌اند، تقدیر و تشکر می‌شود.

با کاهش اندازه تومور در گروه سرطان+ تمرین+ نانو کورکومین مشاهده شد. همسو با مطالعه حاضر، یانگ و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که ارتباط معناداری بین حجم تومور و نقص حسی حرکتی ۱۴ روز پس از کاشت تومور در موش‌های صحرایی حامل گیلوم وجود دارد که ناشی از افزایش تراکم میکروتوبول مرتبط با پروتئین^{۲۷}، اسید فیبریلاری گلیال^{۲۸}، فاکتور فون ویلبراند^{۲۹} و سیناپتوفیزین^{۳۰} (پروتئین‌های غشا سیناپسی) در مقایسه با ناحیه کنترل شده توسط جراحی دارد که نشان‌دهنده انعطاف‌پذیری سیناپسی، فعال شدن آستروسیت‌ها و رگ‌زایی در پاسخ به تهاجم تومور، ظهور رویدادهای رفتاری سلولی و بافت اطراف مرتبط با تومور است [۵۶].

نتایج مطالعات متعددی اثرات بالقوه محافظتی کورکومین بر سلول‌های گلیا، اختلالات عصبی مرتبط بر سیستم عصبی مرکزی مانند آلزایمر، پارکینسون، اختلال حافظه، یادگیری و برخی بدخیمی‌های مغزی مانند گیلوما را گزارش کرده‌اند و نشان داده شد که به‌کارگیری نانو ذرات کورکومین نسبت به کورکومین کارایی درمانی و اثرات ضدتوموری بهتری را خصوصاً در درمان گیلومابلاستوما نشان می‌دهند [۵۷]. پژوهشگران علت این امر را القای آزادسازی کورکومین از نانوکورکومین و تأثیر بیشتر آن بر مهار سایتوکین‌های التهابی و پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز توموری آلفا، توقف رشد و چرخه سلولی، کاهش آسیب داکسی نوکلئیک اسید^{۳۱}، تنظیم آپوپتوز، اختلال در سیگنال‌دهی ملکولی و همچنین افزایش نورون‌زایی سلول‌های بنیادی عصبی آندوژنیوس^{۳۲} نسبت داده‌اند [۵۳، ۵۴، ۵۷]. همچنین لوین و همکاران و کاپوزی و همکاران در مطالعه خود نشان دادند فعالیت ورزشی هوازی در موش‌های مبتلا به گیلوما با کاهش حجم تومور و بهبود عملکرد حرکتی همراه بود [۵۸، ۵۹]. هر چند سازوکارهای اساسی اثرات نوروپروتکتیو فعالیت ورزشی هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است، بااین‌حال، مشخص شده است که فعالیت ورزشی هوازی به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی از طریق کاهش عوامل خطر موجب حفاظت از نورون‌ها در برابر آسیب‌های مغزی می‌شود [۶۰].

نتیجه‌گیری

باتوجه به محدودیت انجام تحقیق در نمونه‌های انسانی و انجام تحقیق در حوزه مطالعات حیوانی به نظر می‌رسد ترکیب تمرینات تداومی با شدت متوسط همراه با مکمل نانو کورکومین می‌تواند به‌عنوان یک روش کارآمدتر و مفیدتر نسبت به هر کدام از مداخله‌ها به‌تنهایی در به حداقل رساندن رشد و توسعه تومورهای

27. Microtubule-associated protein2
28. Glial fibrillary acidic protein
29. Von Willebrand factor
30. Synaptophysin
31. Deoxyribonucleic Acid (DNA)
32. Endogenous

References

- [1] Pakpour Haji Agha A, Yekani Nejhad MS, Khoshnevisan A, Nikobakht M, Mardani A, Kamali Ardakani S. [Health related quality of life associated factors among patients with brain tumors (Persian)]. *J Ilam Univ Med Sci.* 2013; 21(3):1-11. [Link]
- [2] Mukhtar M, Bilal M, Rahdar A, Barani M, Arshad R, Behl T, et al. Nanomaterials for diagnosis and treatment of brain cancer. Recent updates. *Chemosensors.* 2020; 8(4):117. [DOI:10.3390/chemosensors8040117]
- [3] Taghdiri Nooshabadi V, Arab S, Taghdiri Nooshabadi Z. [Exosomes: Novel bio-inspired nanocarriers for efficient targeting of glioblastoma tumor cells (Persian)]. *J Babol Univ Med Sci* 2021; 23(1):16-22. [DOI:10.22088/jbums.23.1.16]
- [4] Bergo E, Lombardi G, Pambuku A, Della Puppa A, Bellu L, D'Avella D, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas and other brain tumors: State of the art. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:3041824. [DOI:10.1155/2016/3041824] [PMID] [PMCID]
- [5] Klinger NV, Mittal S. Therapeutic potential of curcumin for the treatment of brain tumors. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016:9324085. [DOI:10.1155/2016/9324085] [PMID] [PMCID]
- [6] Madhusoodanan S, Ting MB, Farah T, Ugur U. Psychiatric aspects of brain tumors: A review. *World J Psychiatry.* 2015; 5(3):273-85. [DOI:10.5498/wjp.v5.i3.273] [PMID] [PMCID]
- [7] Shergalis A, Bankhead A 3rd, Luesakul U, Muangsin N, Neamati N. Current challenges and opportunities in treating glioblastoma. *Pharmacol Rev.* 2018; 70(3):412-45. [DOI:10.1124/pr.117.014944] [PMID] [PMCID]
- [8] Ozdemir-Kaynak E, Qutub AA, Yesil-Celiktas O. Advances in Glioblastoma multiforme treatment: New models for nanoparticle therapy. *Front Physiol.* 2018; 9:170. [DOI:10.3389/fphys.2018.00170] [PMID] [PMCID]
- [9] Zamani M, Sadeghizadeh M, Behmanesh M. [Dendrosomal curcumin upregulates expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in U87MG Glioblastoma cells (Persian)]. *Tarbiat Modares Univ.* 2014; 17(3):41-56. [Link]
- [10] Delfan N, Galehdari H, Malayeri A. [The effect of crocin on expression of interleukin 6 in human Glioblastoma cell line (Persian)]. *J Isfahan Med Sch.* 2019; 37(537):903-9. [DOI:10.22122/jims.v37i537.12190]
- [11] Muir M, Gopakumar S, Traylor J, Lee S, Rao G. Glioblastoma multiforme: Novel therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets.* 2020; 24(7):605-14. [DOI:10.1080/14728222.2020.1762568] [PMID]
- [12] Hilton CL. Sensory processing and motor issues in autism spectrum disorders. In: Matson JL, Sturmey P, editors. *International handbook of autism and pervasive developmental disorders.* New York: Springer; 2011. [DOI:10.1007/978-1-4419-8065-6_11]
- [13] Roy PK, Rajesh Y, Mandal M. Therapeutic targeting of membrane-associated proteins in central nervous system tumors. *Exp Cell Res.* 2021; 406(2):112760. [DOI:10.1016/j.yexcr.2021.112760] [PMID]
- [14] Giglio P, Gilbert MR. Neurologic complications of cancer and its treatment. *Curr Oncol Rep.* 2010; 12(1):50-9. [DOI:10.1007/s11912-009-0071-x] [PMID] [PMCID]
- [15] Ojemann JG, Miller JW, Silbergeld DL. Preserved function in brain invaded by tumor. *Neurosurgery.* 1996; 39(2):253-8. [DOI:10.1097/00006123-199608000-00003] [PMID]
- [16] Amidei C, Kushner DS. Clinical implications of motor deficits related to brain tumors†. *Neurooncol Pract.* 2015; 2(4):179-84. [DOI:10.1093/nop/npv017] [PMID] [PMCID]
- [17] Osoba D, Brada M, Prados MD, Yung WK. Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas. *Neuro Oncol.* 2000; 2(4):221-8. [DOI:10.1215/15228517-2-4-221] [PMID] [PMCID]
- [18] Kneis S, Wehrle A, Freyler K, Lehmann K, Rudolphi B, Hildenbrand B, et al. Balance impairments and neuromuscular changes in breast cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127(2):1481-90. [DOI:10.1016/j.clinph.2015.07.022] [PMID]
- [19] Sun M, Su X, Ding B, He X, Liu X, Yu A, et al. Advances in nanotechnology-based delivery systems for curcumin. *Nanomedicine.* 2012; 7(7):1085-100. [DOI:10.2217/nnm.12.80] [PMID]
- [20] Lim KJ, Maitra A, Bisht S, Eberhart C, Bar E. Using nanocurcumin to treat medulloblastoma and glioblastoma. *Cancer Res.* 2010; 70(8_Supplement):4440. [DOI:10.1158/1538-7445.AM10-4440]
- [21] Kabir MT, Rahman MH, Akter R, Behl T, Kaushik D, Mittal V, et al. Potential role of curcumin and its nanoformulations to treat various types of cancers. *Biomolecules.* 2021; 11(3):392. [DOI:10.3390/biom11030392] [PMID] [PMCID]
- [22] Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin and cancer cells: How many ways can curcumin kill tumor cells selectively? *AAPS J.* 2009; 11(3):495-510. [DOI:10.1208/s12248-009-9128-x] [PMID] [PMCID]
- [23] Lin JK. Molecular targets of curcumin. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 595:227-43. [DOI:10.1007/978-0-387-46401-5_10] [PMID]
- [24] Varalakshmi Ch, Ali AM, Pardhasaradhi BV, Srivastava RM, Singh S, Khar A. Immunomodulatory effects of curcumin: In-vivo. *Int Immunopharmacol.* 2008; 8(5):688-700. [DOI:10.1016/j.intimp.2008.01.008] [PMID]
- [25] Mazaheri M, Saboury A, Habibi Rezaei M, Farhadi M, Moosavi-Movahedi A. [Curcumin, a molecule with multiple forces and biological modulators (Persian)]. *Iran J Nutr Sci Food Technol.* 2017; 12(1):121-32. [Link]
- [26] Yadav A, Lomash V, Samim M, Flora SJ. Curcumin encapsulated in chitosan nanoparticles: a novel strategy for the treatment of arsenic toxicity. *Chem Biol Interact.* 2012; 199(1):49-61. [DOI:10.1016/j.cbi.2012.05.011] [PMID]
- [27] Nehra S, Bhardwaj V, Kalra N, Ganju L, Bansal A, Saxena S, Saraswat D. Nanocurcumin protects cardiomyoblasts H9c2 from hypoxia-induced hypertrophy and apoptosis by improving oxidative balance. *J Physiol Biochem.* 2015; 71(2):239-51. [DOI:10.1007/s13105-015-0405-0] [PMID]
- [28] Flora G, Gupta D, Tiwari A. Preventive efficacy of bulk and nanocurcumin against lead-induced oxidative stress in mice. *Biol*

- Trace Elem Res. 2013; 152(1):31-40. [DOI:10.1007/s12011-012-9586-3] [PMID]
- [29] Epstein J, Sanderson IR, Macdonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: The evidence from in vitro, animal and human studies. *Br J Nutr.* 2010; 103(11):1545-57. [DOI:10.1017/S0007114509993667] [PMID]
- [30] Kruijssen-Jaarsma M, Révész D, Bierings MB, Buffart LM, Takken T. Effects of exercise on immune function in patients with cancer: A systematic review. *Exerc Immunol Rev.* 2013; 19:120-43. [Link]
- [31] Jia N, Zhou Y, Dong X, Ding M. The antitumor mechanisms of aerobic exercise: A review of recent preclinical studies. *Cancer Med.* 2021; 10(18):6365-73. [DOI:10.1002/cam4.4169] [PMID] [PMCID]
- [32] Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, McClellan JL, Steiner JL, Carmichael MD, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3(1)SV40Tag mice. *Cytokine.* 2011; 55(2):274-9. [DOI:10.1016/j.cyto.2011.04.007] [PMID] [PMCID]
- [33] Sadeghipoor Vojdani F, Agha-Alinejad H, Molanouri Shamsi M, Soudi S, Khanchi S. [The effect of interval training on the expression of tumor suppressor gene, systemic inflammation, and tumor volume in breast cancer -bearing BALB/c Mice (Persian)]. *Iran J Breast Dis.* 2019; 12(3):17-25. [DOI:10.30699/acadpub.ijbd.12.3.17]
- [34] Mirakhori Z, Kordi MR, Gaeini AA, Alizadeh S, Anoosheh L, Amani Shalamzari S, et al. [The effect of aerobic training on plasma estradiol and miR-206 and ER α expression in mice with breast cancer (Persian)]. *Iran J Breast Dis.* 2015; 7(4):23-32. [Link]
- [35] Anoosheh L, Kordi MR, Gaeini A, Mahdian R, Mirakhori Z, Amani Shalamzari S, et al. [The effects of aerobic training on microRNA let-7a expression and levels of tumor tissue IL-6 in mice with breast cancer (Persian)]. *Iran J Breast Dis.* 2014; 7(3):12-9. [Link]
- [36] Sadat-Hoseini SK, Roshan VD. [The interactive effects of two forced and voluntary exercise training method and Nanocurcumin supplement on doxorubicin-induced hepatotoxicity in aging induced by D-galactose (Persian)]. *Tehran Univ Med J.* 2017; 74(11):807-16. [Link]
- [37] Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: A translational perspective. *Brain Behav Immun.* 2013; 30 Suppl(0):S75-87. [DOI:10.1016/j.bbi.2012.05.001] [PMID] [PMCID]
- [38] Burghardt PR, Fulk LJ, Hand GA, Wilson MA. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. *Brain Res.* 2004; 1019(1-2):84-96. [DOI:10.1016/j.brainres.2004.05.086] [PMID]
- [39] Irandoust K, Taheri M, Sadeghi A. [The effect of exercise (swimming and running) on motor function, learning and spatial memory in elder male wistar rats (Persian)]. *J Sports Mot Dev Learn.* 2014; 6(2):259-70. [DOI:10.22059/jmlm.2014.50461]
- [40] Vijayakurup V, Thulasidasan AT, Shankar GM, Retnakumari AP, Nandan CD, Somaraj J, et al. Chitosan encapsulation enhances the bioavailability and tissue retention of curcumin and improves its efficacy in preventing B[a]P-induced lung carcinogenesis. *Cancer Prev Res.* 2019; 12(4):225-36. [DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-18-0437] [PMID]
- [41] Al-Jarrah M, Matalka I, Aseri HA, Mohtaseb A, Smirnova IV, Novikova L, et al. Exercise training prevents endometrial hyperplasia and biomarkers for endometrial cancer in rat model of type 1 diabetes. *J Clin Med Res.* 2010; 2(5):207-14. [DOI:10.4021/jocmr444e] [PMID] [PMCID]
- [42] Swanson LW. *Brain maps: Structure of the rat brain.* Amsterdam: Elsevier Science; 2004. [Link]
- [43] Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke.* 1995; 26(4):627-34. [DOI:10.1161/01.STR.26.4.627] [PMID]
- [44] Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J Appl Physiol* (1985). 2004; 96(6):2249-56. [DOI:10.1152/jappphysiol.01210.2003] [PMID] [PMCID]
- [45] Sun X, Jiao X, Pestell TG, Fan C, Qin S, Mirabelli E, et al. MicroRNAs and cancer stem cells: The sword and the shield. *Oncogene.* 2014; 33(42):4967-77. [DOI:10.1038/onc.2013.492] [PMID]
- [46] Noori-Dalooi MR, Vand Rajabpour F. [Roles of miRNAs in gene expression regulation, apoptosis, diagnosis and treatment of cancer (Persian)]. *Med Sci.* 2011; 21(3):151-61. [Link]
- [47] Hojman P, Dethlefsen C, Brandt C, Hansen J, Pedersen L, Pedersen BK. Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 301(3):E504-10. [DOI:10.1152/ajpendo.00520.2010] [PMID]
- [48] Sherry MM, Reeves A, Wu JK, Cochran BH. STAT3 is required for proliferation and maintenance of multipotency in glioblastoma stem cells. *Stem Cells.* 2009; 27(10):2383-92. [DOI:10.1002/stem.185] [PMID] [PMCID]
- [49] Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006; 12(6-33):41. [Link]
- [50] Lunz W, Peluzio MC, Dias CM, Moreira AP, Natali AJ. Long-term aerobic swimming training by rats reduces the number of aberrant crypt foci in 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41(11):1000-4. [DOI:10.1590/S0100-879X2008001100009] [PMID]
- [51] Jensen W, Oechsle K, Baumann HJ, Mehnert A, Klose H, Bloch W, et al. Effects of exercise training programs on physical performance and quality of life in patients with metastatic lung cancer undergoing palliative chemotherapy—a study protocol. *Contemp Clin Trials.* 2014; 37(1):120-8. [DOI:10.1016/j.cct.2013.11.013] [PMID]
- [52] Patel SS, Acharya A, Ray RS, Agrawal R, Raghuwanshi R, Jain P. Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;

- 60(6):887-939. [DOI:10.1080/10408398.2018.1552244]
[PMID]
- [53] Zanotto-Filho A, Braganhol E, Edelweiss MI, Behr GA, Zanin R, Schröder R, et al. The curry spice curcumin selectively inhibits cancer cells growth in vitro and in preclinical model of glioblastoma. *J Nutr Biochem*. 2012; 23(6):591-601. [DOI:10.1016/j.jnutbio.2011.02.015] [PMID]
- [54] Delfan M, Ramzi F. [Efficient synergistic combination effect of endurance exercise with curcumin on breast cancer progression through inflammatory pathway inhibition in BALB/C Mice (Persian)]. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*. 2021; 29(4):3648-57. [DOI:10.18502/ssu.v29i4.6497]
- [55] Barakat LAA. In vitro and in vivo studies on the anticancer potential of curcumin and nanocurcumin. *J Biochem Lett*. 2020; 16(1):79-89. [DOI:10.21608/blj.2020.146592]
- [56] Yang H, Chopp M, Weiland B, Zhang X, Tepley N, Jiang F, et al. Sensorimotor deficits associated with brain tumor progression and tumor-induced brain plasticity mechanisms. *Exp Neurol*. 2007; 207(2):357-67. [DOI:10.1016/j.expneurol.2007.07.008] [PMID]
- [57] Panzarini E, Mariano S, Tacconi S, Carata E, Tata AM, Dini L. Novel therapeutic delivery of nanocurcumin in central nervous system related disorders. *Nanomaterials*. 2020; 11(1):2. [DOI:10.3390/nano11010002] [PMID] [PMCID]
- [58] Levin GT, Greenwood KM, Singh F, Tsoi D, Newton RU. Exercise improves physical function and mental health of brain cancer survivors: Two exploratory case studies. *Integr Cancer Ther*. 2016; 15(2):190-6. [DOI:10.1177/1534735415600068] [PMID] [PMCID]
- [59] Capozzi LC, Boldt KR, Easaw J, Bultz B, Culos-Reed SN. Evaluating a 12-week exercise program for brain cancer patients. *Psychooncology*. 2016; 25(3):354-8. [DOI:10.1002/pon.3842] [PMID]
- [60] Erfani H, Taheri Kalani AH, Shamsaei N. [The protective effect of aerobic training on cognitive impairment and motor dysfunction in male rats following cerebral ischemia (Persian)]. *Pars J Med Sci*. 2017; 15(3):24-33. [DOI:10.52547/jmj.15.3.4]