

The Effectiveness of Endurance Training and Nano Curcumin Consumption on Short-Term Memory in Mice with Glioblastoma Multiforme Brain Tumor

Nahid Naghizadeh¹,
Shahin Riyahi Malayeri²,
Mehdi Roozbahani³,
Alireza Khademi⁴,
Hossein Shirvani⁵

¹ PhD Student in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

² Associate Professor, Department of Sport Sciences, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

³ Assistant Professor, Department of Motor Behavior, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Sports Science, Jahrom University, Jahrom, Fars, Iran

⁵ Associate Professor, Sports Physiology Research Center, Lifestyle Research Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received August 8, 2023 ; Accepted October 7, 2023)

Abstract

Background & Purpose: Brain tumors are one of the deadliest malignancies that can directly affect the brain, and are often accompanied by executive function and memory disorders. The aim of this research was to investigate the effectiveness of endurance exercise and nano curcumin consumption on short-term memory of rats with glioblastoma multiforme brain tumor.

Materials & Methods: In this experimental study, 35 healthy male Wistar rats were randomly divided into seven groups of five including: the basic healthy control group, 4-week healthy control, basic cancer control, 4-week cancer control, cancer + nano curcumin group, cancer + exercise, and cancer + practice + nano curcumin. One week after the injection of cancer cells into the frontal cortex, the animals entered the main exercise program on the treadmill (4 weeks, 18 m/min, and 3 days a week). In the end, the rats were sacrificed, the data were collected, and the results were analyzed using one-way analysis of variance and Tukey's post hoc statistical tests.

Results: The results showed that endurance exercise and nano curcumin consumption significantly reduced the tumor volume in the cancer + exercise + nano curcumin group ($P=0.001$), and also caused a significant increase in short-term memory in the studied groups compared to the 4-week cancer group ($P=0.001$).

Conclusion: Probably, performing endurance exercises along with the use of nano curcumin can improve short-term memory in rats with brain tumors, in addition to reducing tumor volume.

Key words: brain tumor, endurance training, nano curcumin supplement, short-term memory, glioblastoma multiforme

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (226): 28-40 (Persian).

Corresponding Author: Shahin Riyahi Malayeri - East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
(E-mail: sh.riyahi@iauet.ac.ir)

اثر بخشی تمرین استقامتی و مصرف نانوکورکومین بر حافظه کوتاه مدت موش‌های مبتلا به تومور مغزی گلیوبلاستوما مولتی فرم

ناهید نقی‌زاده¹

شاهین ریاحی ملایری²

مهدی روزبهانی³

علیرضا خادمی⁴

حسین شیروانی⁵

چکیده

سابقه و هدف: تومورهای مغزی از کشنده‌ترین بدخیمی‌ها می‌باشند و می‌توانند به‌طور مستقیم مغز را درگیر کنند که اغلب با اختلال در عملکردهای اجرایی و حافظه همراه است. هدف از این مطالعه تعیین اثربخشی تمرین استقامتی و مصرف نانوکورکومین بر حافظه کوتاه مدت موش‌های مبتلا به تومور مغزی گلیوبلاستوما مولتی فرم بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، 35 سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار به‌طور تصادفی به 7 گروه 5 تایی شامل گروه کنترل سالم پایه، کنترل سالم 4 هفته، کنترل سرطان پایه، کنترل سرطان 4 هفته، گروه سرطان + نانوکورکومین، سرطان + تمرین و سرطان + تمرین + نانوکورکومین تقسیم شدند. یک هفته پس از تزریق سلول‌های سرطانی در قشر پیشانی، همه حیوانات با انجام تست حافظه و هم‌چنین گاوژ مکمل نانوکورکومین به میزان 80mg/kg (28 روز، 5 روز در هفته) وارد برنامه اصلی تمرین بر روی نوارگردان (4 هفته، 18 متر بر دقیقه و 3 روز در هفته) شدند. در پایان موش‌ها قربانی، داده‌ها جمع‌آوری و نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک طرفه و تعقیبی توکی آنالیز گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد تمرین استقامتی و مصرف نانوکورکومین به صورت معنی‌داری باعث کاهش حجم تومور در گروه سرطان + تمرین + نانوکورکومین شد ($P=0/001$). هم‌چنین سبب افزایش معنی‌دار حافظه کوتاه مدت در گروه‌های مورد مطالعه نسبت به گروه سرطان 4 هفته گردید ($P=0/001$).

استنتاج: براساس یافته‌های مطالعه حاضر انجام تمرینات استقامتی به همراه مصرف نانوکورکومین، احتمالاً می‌تواند علاوه بر کاهش حجم تومور باعث بهبود حافظه کوتاه مدت در موش‌های مبتلا به تومور مغزی شود.

واژه‌های کلیدی: تومور مغزی، تمرین استقامتی، نانوکورکومین، حافظه کوتاه‌مدت، گلیوبلاستوما مولتی فرم

مقدمه

سرطان یک مشکل عمده بهداشتی و عامل بسیاری از مرگ و میرها در سراسر جهان و ایران است. علی‌رغم پیشرفت‌های پزشکی در پیشگیری و درمان سرطان، متأسفانه شیوع این بیماری در همه کشورها روند افزایشی

E-mail: sh.riyahi@iauet.ac.ir

مؤلف مسئول: شاهین ریاحی ملایری - تهران: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شرق

1. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

2. دانشیار، گروه علوم ورزشی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

3. استادیار، گروه رفتار حرکتی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

4. استادیار، گروه علوم ورزشی دانشگاه جهرم، جهرم، فارس، ایران

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

تاریخ دریافت: 1402/5/17 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1402/5/29 تاریخ تصویب: 1402/7/15

داشت است (1). تومورهای مغزی از کشنده ترین بدخیمی ها می باشند و می توانند به طور مستقیم مغز را درگیر کنند و شامل تومورهای اولیه و متاستاتیک (ثانویه) می باشند. شایع ترین و بدخیم ترین نوع تومور مغزی اولیه گلیو بلاستوما مولتی فرم (glioblastoma multiforme: GBM) است که از بافت گلیال ناشی می شود (2). پیش آگهی این بیماری در مبتلایان به آن بسیار ضعیف با میزان بقای حدود 16 ماه می باشد، که اغلب با اختلال در عملکردهای اجرایی و حافظه همراه است (3،4). فعالیت های روزمره و عملکردهای اجرایی ما به توانایی ادراک، صحبت کردن، خواندن، به خاطر سپردن و حرکت محدود نمی شود، بلکه مستلزم انجام مداوم فرآیندها و مهارت های شناختی از جمله حل مسئله، انتزاع، برنامه ریزی، حفظ توجه و حافظه است که متناسب با اهداف و نیازها در حال تغییر می باشد (5). وجود تومور در هر ناحیه ای از مغز به خصوص هیپوکمپ با اختلال در فرآیندهای مذکور، عدم تمرکز، یادگیری و حافظه همراه است (6). مطالعات نشان دهنده که برخی از عوامل عمومی مثل تغییر سبک زندگی، تغذیه، تغییر شرایط محیطی، استفاده از داروهای گیاهی، حذف یا کاهش عوامل خطرزای نهفته، از جمله عوامل مهمی هستند که سبب افزایش قابلیت های شناختی می شوند. یکی از ابزارهای مهم تغییر شیوه زندگی، فعالیت بدنی است که می تواند بر روی عوامل شناختی مانند حافظه اثر داشته باشد. براساس تحقیقات انجام گرفته، فعالیت بدنی منظم با بهبود عملکرد شناختی در موش ها مرتبط است. شواهدی مبنی بر این که فعالیت بدنی می تواند در حفظ سلامت مغز موثر باشد، وجود دارد. ورزش کوتاه مدت در رت های جوان از طریق عوامل نروتروفیک و تغییر پلاستیسیتی در مغز سبب افزایش حافظه و یادگیری می شود. مطالعات نشان داده تاثیر فعالیت بدنی بر بروز سازگاری های CNS (Central nervous system) به خصوص در هیپوکمپ که مهم ترین مرکز حافظه فضایی و یادگیری است، پس از ورزش دچار تغییر می شود (7،8،9). به طوری که ورزش

و فعالیت بدنی می تواند باعث دگرگونی در ساختار مولکولی و بیوشیمیایی نورون ها از طریق عوامل نروتروفیکی در مغز شده و با ایجاد تغییر در ساختار نورون ها و شکل پذیری سیناپسی منجر به بهبودی یادگیری و افزایش حافظه شود (10،11). با این وجود، ارتباط پیچیده بین این فاکتورها و رفتار بیولوژیکی سرطان و عملکرد حافظه به طور کامل مشخص نمی باشد (12). امروزه پژوهشگران بر روی بررسی اثر برآیندی مداخله های متفاوت بروی رشد، توسعه و احیای مهارت توده سرطانی و همچنین سلامت مغز و عملکرد شناختی تمرکز کرده اند (10،13). در این راستا کورکومین ماده موثر زردچوبه، یک ترکیب پلی فنلی می باشد که به عنوان یک عامل ضدسرطان شناخته شده است (14) و دارای خواص زیست فعال متعدد مانند خاصیت آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضدسرطان، ضدپیری و بهبود دهنده حافظه می باشد که اثرات آن در مسیرها و فرآیندهای بیولوژیکی مختلف از جمله مولکول های چسبان، عوامل رونویسی، عوامل رشد، واسطه های التهابی، تنظیم کننده های آپوپتوز، آنزیم ها، کینازها، گیرنده های غشایی و سیستم های آنتی اکسیدانی و همچنین اختلالات عصبی مرتبط با CNS به خوبی مشخص شده است (15). کورکومین اثر حفاظتی و آنتی اکسیدانی خود را در برابر اختلال شناختی از طریق خنثی کردن اثرات منفی استرس اکسایشی و تنظیم مثبت بیان نوروتروفین ها، شکل پذیری سیناپسی و همچنین نوروترنزیفا می کند (16). برخی مطالعات اثر آنتی توموری کورکومین و عملکرد آن را بر روی سلول های توموری تایید کرده اند (17،18). در این راستا He و همکاران (2020) گزارش کردند که کورکومین می تواند یک درمان موثر برای تومور مغزی گلیوبلاستوما مولتی فرم باشد (19). هم چنین علی نقی پور و همکاران (2022) نشان دادند که درمان با نانو کورکومین می تواند اختلالات حافظه و یادگیری را بازایی کند (20). شواهد نشان می دهد فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی می توانند به عنوان فاکتورهای، اثرات مفیدی را در جلوگیری و کنترل سرطان داشته باشند (21،22،23). ورزش

مصرف نانو کورکومین برحافظه کوتاه مدت موش های مبتلا به تومور مغزی گلیوبلاستوما ی مولتی فرم بود.

مواد و روش ها

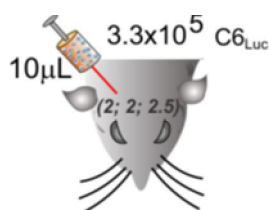
مطالعه حاضر از نوع تجربی با طرح پیش آزمون و پس آزمون با گروه کنترل انجام شده است. تعداد 35 سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار هشت هفته ای، محدوده وزن $223 \pm 16/99$ گرم از انیستیتو پاستور (تهران، ایران) خریداری و به اتاق حیوانات دانشگاه منتقل شدند و به صورت جداگانه در قفس های پلی کربنات شفاف (هر 5 سر موش در یک قفس) و در شرایط دمایی 22 ± 2 درجه سانتی گراد، رطوبت 55 درصد تحت شرایط 12:12 ساعت تاریکی - روشنایی و رطوبت نسبی 55 درصد نگهداری شدند. غذای استاندارد (پلت، تهران) و آب به صورت آزاد در دسترس حیوانات قرار داشت. بعد از گذشت یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه، موش ها براساس وزن همسان سازی و به طور تصادفی به 7 گروه 5 تایی شامل: گروه کنترل سالم پایه، کنترل سالم 4 هفته، کنترل سرطان پایه، کنترل سرطان 4 هفته، سرطان + نانو کورکومین، سرطان + تمرین هوازی و گروه سرطان + تمرین هوازی + نانو کورکومین تقسیم و در نهایت وارد مراحل بعدی مطالعه شدند (33). یک هفته پس از القاء سلول های سرطانی در قشر پیشانی موش ها، مکمل نانو کورکومین طبق مطالعه Vijayakurup و همکارانش (34) آماده سازی و برای گروه های سرطان + نانو کورکومین و سرطان + تمرین + نانو کورکومین گاوژ شدند. همزمان تمرین استقامتی به مدت 4 هفته با سرعت 18 متر بر دقیقه، $60-70\% \text{ VO}_2 \text{ max}$ و 3 جلسه در هفته مطابق جدول شماره 1 شروع شد (35).

جدول شماره 1: پروتکل تمرین استقامتی بر روی نوار گردان

اجرای تمرین	هفته	سرعت تمرین	شدت تمرین (VO_2max)	مدت تمرین	تکرار تمرین
هوازی (استقامتی)	1	18 متر/دقیقه	60-70 درصد	25 دقیقه/روز	3روز/هفته
نوار گردان	2	18 متر/دقیقه	60-70 درصد	30 دقیقه/روز	3روز/هفته
	3	18 متر/دقیقه	60-70 درصد	35 دقیقه/روز	3روز/هفته
	4	18 متر/دقیقه	60-70 درصد	40 دقیقه/روز	3روز/هفته

هوازی می تواند نقش موثری در کاهش اینترلوکین ها، Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer (NF- κ B of activated B cells)، رگرایسی، القای آپوپتوز از طریق مسیرهای پیام دهی در میتو کندری و افزایش microRNAs داشته باشد (24،25). تمرینات استقامتی، چگالی ماکروفاژها و نوتروفیل های داخل توموری که در تولید سایتو کاین های رگزا نقش دارند را به ویژه در مراحل اولیه رشد تومور کاهش می دهد و منجر به کاهش حجم تومور می شود که این کاهش را به افت عوامل التهابی نسبت داده اند. التهاب نقش مهمی در گسترش تومور بازی می کند و عواملی از جمله تکثیر تومور، آنژیوژنز، متاستاز و مقاومت به درمان را تحت تاثیر قرار می دهد (26). تحقیقات نشان داده اند که ورزش در موش های صحرایی جوان باعث افزایش تعداد سلول های جدید در هیپو کمپ شده و موجب بهبود عملکرد مغز می شود (27،28). هم چنین در مطالعات فیزیولوژیک مشخص شده که فعالیت بدنی، فعالیت الکتریکی هیپو کمپ را افزایش می دهد که علت آن می تواند تغییر فعالیت نورونی و ناقلین عصبی باشد (29). برخی پژوهشگران معتقدند که تمرینات بدنی ممکن است باعث تقویت ساختار هیپو کمپ از طریق بازسازی سلول های عصبی و رشد نورونی شده و باعث بهبودی حافظه گردد (29،30). دمیرچی و همکاران (1400) و طهماسبی و همکاران (1402) گزارش کردند که مصرف مکمل نانو کورکومین و فعالیت ورزشی می تواند باعث بهبود حافظه کوتاه مدت و یادگیری شود (31،32). با وجود مطالعات انجام شده در زمینه تمرینات ورزشی و مکمل کورکومین و تاثیرات سودمند و مفید آن ها بر آزمودنی های سرطانی، این پرسش مطرح است که آیا تمرینات ورزشی و مصرف مکمل نانو کورکومین می تواند تاثیر بیش تری را نسبت به هر کدام از آن ها برحافظه کوتاه مدت داشته باشد؟ بر طبق جستجوهای انجام شده، مطالعه جامعی که به بررسی این بحث پرداخته باشد، یافت نگردید لذا هدف از این پژوهش تعیین تاثیر تمرینات استقامتی و

حیوانی در ناحیه قشر پیشانی راست مغز موش‌ها با مختصات 0/2 میلی‌متر قدامی خلفی، قدامی جانبی و عمق 2/5 میلی‌متر بر روی استخوان تعیین و به مدت 10 دقیقه به آرامی در مغز موش‌ها و به حجم 10 میکرولیتر با غلظت $5 \times 10^5 \text{ cells/30ml}$ (تصویر شماره 1) تزریق گردید. پساز قربانی کردن حیوانات بافت مغز جهت رنگ‌آمیزی و پردازش بافتی به آزمایشگاه ارسال گردید (37).



تصویر شماره 1: تصویر موقعیت تزریق سلول‌های سرطانی

- تهیه و گاوژ مکمل نانو کورکومین: یک هفته پس از تایید سرطان در موش‌ها (با انجام تست رفتاری اوپن فیلد در گروه‌های کنترل و مداخله)، براساس دستورالعمل، مکمل نانو کورکومین 5 روز در هفته برای مدت 28 روز با دوز 80mg/kg برای گروه‌های سرطان+ نانو کورکومین، سرطان+ تمرین+ نانو کورکومین با استفاده از سرنگ انسولین بر اساس وزن هر موش گاوژ گردید. برای تهیه مکمل نانو ذرات کیتوزان، کیتوزان (500 میلی گرم) در محلول اسید استیک 2 درصد V/V حل شد (50 میلی لیتر) و با کورکومین در اتانول (1 میلی گرم/ میلی لیتر) مخلوط شد. 15 میلی لیتر 1 درصد وزنی - حجمی از محلول TPP (tripolyphosphate)، به آن اضافه شد. سپس محلول به مدت 1 ساعت بیش تر هم زده شد و در 10/000 دور در دقیقه به مدت 30 دقیقه سانتریفیوژ شد، تا نانو ذرات کیتوزان محصور در کورکومین به دست آید. از نانو کورکومین تجاری ساخته شده توسط شرکت اکسیر نانو سینا (تهران، ایران) به عنوان نمونه مقایسه‌ای کیفیت محصول استفاده شد. برای هر حیوان در نهایت پس از تهیه محصول 80 میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن استفاده شد (34).

48 ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها با تزریق صفاقی زایلوزین و کتامین بیهوش و قربانی شدند. سپس مغز موش‌ها در شرایط استریل خارج و برای رنگ‌آمیزی و پردازش بافتی به عنوان نمونه، جدا شد و تا زمان انجام آزمایشات در فریزر 80- درجه سانتی‌گراد جهت جمع‌آوری و نگهداری شدند. پروتکل تحقیق بر اساس دستورالعمل هلسینکی کار با حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی بروجرد (IR.IAU.B.REC.14029) تأیید و انجام شد.

- کشت سلول‌های گلیوبلاستوما C6: سلول‌های C6 در فلاسک در محیط RPMI (Roswell Park Memorial Institute)، 300 mg/ml پنی سیلین (سیگما، آمریکا)، 720 Mg/ml استرپتومایسین (داروسازی جابربن حیان) و 2 گرم در لیتر سدیم بی کربنات 10 درصد (مرک، آلمان) کشت داده شدند. محیط کشت سلولی به حجم نهایی 1000 میلی لیتر، Ph آن بر روی 7/1 تنظیم گردید. سپس با بافر نمکی فسفات (buffered saline Pho) PBS (گیکو، امریکا) و محلول تریپسین EDTA- 0/025 درصد و با محیط FBS 10 درصد خنثی سازی شد. محلول با 1200 دور در دقیقه به مدت 5 دقیقه سانتریفیوژ و سلول‌ها جداسازی شدند. تراکم اولیه برای کشت سلول 100000 cell/cm^2 در نظر گرفته شد در نهایت برای شمارش و بقاء سلولی از 10 میکرولیتر رنگ تریپان‌بلو (0/4 درصد وزنی - حجمی) و 90 میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی و لام نئوبار استفاده شد. درصد سلول‌های رنگ گرفته (آبی) به عنوان درصد سلول‌های مرده تعیین گردید.

- القای سلول‌های سرطان: قبل از شروع مطالعه لازم بود موش‌ها سرطانی شوند. بر همین اساس از سلول‌های کشت داده شده گلیوبلاستوما C6 حیوانی استفاده شد (36). پس از بیهوش کردن موش‌ها توسط کتامین (80mg/kg) و زایلوزین (20 mg/kg) با ایجاد برش پوستی در ناحیه پشتی جمجمه و برداشتن پریوستوم براساس دستورالعمل سوانسن (Swanson's) با استفاده از پمپ انفوزیون و دستگاه استریو تاکسی سلول‌های سرطانی C6

تمرین دارای دو مرحله 5 دقیقه ای گرم کردن و سرد کردن با سرعت 10 متر بر دقیقه بود (جدول شماره 1) (35).

- تجزیه تحلیل آماری

داده ها در بخش آمار توصیفی، میانگین و انحراف معیار داده های جمع آوری شده، محاسبه گردید. در بخش آمار استنباطی از آزمون آماری آنوا یک طرفه، برای مقایسه اختلاف میانگین پس آزمون و پیش آزمون (دلتا) گروه ها و در صورت وجود تفاوت، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS نسخه 26 و برای رسم نمودار از excel استفاده شد. سطح معنی داری آزمون، $P < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

مقادیر میانگین و انحراف معیار وزن اولیه و نهایی موش ها، حجم تومور و همچنین نتایج حافظه کوتاه مدت پیش و پس آزمون و اختلاف آن ها در همه گروه ها نشان داده است (جدول شماره 2). نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای میزان رشد تومور نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه ها وجود دارد ($P = 0/001$) (جدول شماره 3). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی اثر تمرین استقامتی + نانوکورکومین بر میزان رشد تومور از نظر آماری معنی دار بود ($P = 0/001$). اما اثر گروه نانوکورکومین و اثر تمرین استقامتی بر میزان رشد تومور از نظر آمار معنی دار نبود ($P \geq 0/05$) (جدول شماره 4). یافته های آزمون تحلیل واریانس یکراهه وجود تفاوت معنی داری را در گروه های مختلف برای حافظه کوتاه مدت تایید کرده است ($P = 0/001$) (جدول شماره 3).

- آزمون سنجش حافظه کوتاه مدت یک هفته پس از القاء سرطان، از آزمون این فیلد (Open Field) یا میدان باز برای ارزیابی حافظه کوتاه مدت برای همه گروه های کنترل و مورد مداخله استفاده شد. این تست در یک میدان باز (جعبه) به مقیاس 40×45 سانتی متری، احاطه شده توسط دیوارهایی به ارتفاع 45 سانتی متر انجام می گیرد. این محیط از سه تخته سه لایه ای با دیواره شیشه ای ساخته شده است. کف جعبه با خطوط سیاه به 9 مربع مساوی تقسیم می شود. در این آزمایش قبل از شروع تست برای آشنایی با جعبه آزمایش هر موش به مدت یک دقیقه اجازه داشت درون جعبه آزادانه حرکت کند. سپس هر موش در دستگاه در مرکز ناحیه تعریف شده قرار گرفت و اجازه داده شد تا 5 دقیقه آزادانه در محیط جستجو کنند. میزان و سرعت حرکت و زمان سپری شده در ناحیه مرکزی محفظه از طریق دوربین برای 5 دقیقه ثبت گردید. جهت بررسی دقیق رفتارهای موش در طول مدت آزمایش، برخی رفتارهای ضبط شده توسط دوربین دیجیتالی در بالای جعبه برای ارزیابی عملکرد حافظه کوتاه مدت مورد استفاده قرار گرفت (38).

- پروتکل تمرین استقامتی: یک هفته پس از اطمینان یافتن از حصول القاء سرطان در موش ها، به مدت زمان یک هفته موش ها با تمرین آشنا شده و سپس پروتکل اصلی برنامه تمرین به مدت 4 هفته و سه روز در هر هفته انجام شد؛ بدین صورت که در گروه تمرین استقامتی، هفته اول به مدت 25 دقیقه در روز تمرین شروع شد، هفته دوم 30 دقیقه، هفته سوم 35 دقیقه و هفته چهارم به مدت 40 دقیقه در روز با سرعت 18 متر بر دقیقه با شدت $60-70\% \text{Vo2max}$ بر روی نوارگردان، تمرین انجام شد. هم چنین هر جلسه

جدول شماره 2: میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق

متغیرها	گروه ها	کنترل سالم (پایه)	کنترل سالم (4 هفته)	کنترل سرطان (پایه)	کنترل سرطان (4 هفته)	سرطان + تمرین	سرطان + نانوکورکومین	سرطان + تمرین + نانوکورکومین
وزن اولیه		236/20 ± 5/80	243/60 ± 15/90	221/60 ± 14/86	214/80 ± 13/80	231/40 ± 9/17	202/20 ± 7/91	214 ± 8/03
وزن نهایی		-	286/20 ± 13/80	-	126/80 ± 9/75	251/80 ± 8/43	255/60 ± 4/67	256/20 ± 29/65
حجم تومور (میلیتر مکعب)		-	0/333 ± 0/057	-	3/667 ± 0/057	3/333 ± 0/057	2/667 ± 0/057	1/667 ± 0/057
آزمون حافظه کوتاه مدت پیش آزمون		57/20 ± 5/805	54/60 ± 3/975	45/20 ± 4/324	48/20 ± 2/864	50/60 ± 5/030	50/60 ± 4/219	50/20 ± 5/167
پس آزمون		33/80 ± 5/070	33/80 ± 6/834	50/20 ± 3/493	55/00 ± 4/00	50/20 ± 5/215	50/00 ± 5/701	50/40 ± 4/828
اختلاف پس و پیش آزمون		-23/40 ± 2/966	-20/80 ± 3/701	5/00 ± 1/224	8/80 ± 3/701	-0/40 ± 1/849	-0/60 ± 2/408	-0/200 ± 2/167

جدول شماره 3: آزمون تحلیل واریانس یکراه برای حجم تومور و حافظه کوتاه مدت

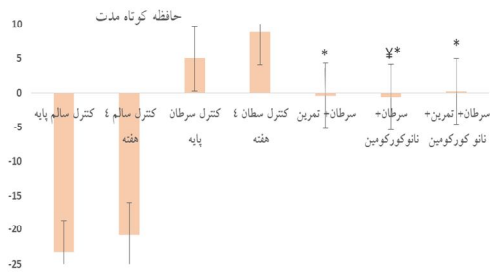
منبع تغییرات	مجموع مجزورات		درجه آزادی		میانگین مجزورات		مقدار F		سطح معنی داری	
	حجم تومور	حافظه	حجم تومور	حافظه	حجم تومور	حافظه	حجم تومور	حافظه	حجم تومور	حافظه
بین گروهی	22/00	4720/686	4	6	5/5000	786/781	*16/50	*105/913	0/001	0/001
درون گروهی	3/333	208/000	10	28	0/3333	7/429				
کل	25/33	4928/686	14	34						

*($P \leq 0/05$)

جدول شماره 4: آزمون تعقیبی توکی برای حجم تومور و حافظه

کوتاه مدت

گروه	گروه	سطح معنی داری	سطح معنی داری
کنترل سالم 4 هفته	کنترل سرطان 4 هفته	0/001*	0/001*
سرطان + تمرین استقامتی	سرطان + تانوکورکومین	0/001*	0/001*
سرطان + تمرین استقامتی + تانوکورکومین	سرطان + تمرین استقامتی	0/001*	0/072
کنترل سرطان 4 هفته	سرطان + تمرین استقامتی	0/001*	0/053
سرطان + تانوکورکومین	سرطان + تمرین استقامتی + تانوکورکومین	0/001*	0/056
سرطان + تمرین	سرطان + تانوکورکومین	0/001*	0/01*
سرطان + تمرین	سرطان + تمرین استقامتی + تانوکورکومین	1/000	0/064
سرطان + تانوکورکومین	سرطان + تمرین استقامتی + تانوکورکومین	1/000	0/001*
سرطان + تانوکورکومین	سرطان + تمرین استقامتی + تانوکورکومین	0/999	0/057

*($P \leq 0/05$)

نمودار شماره 1: تغییرات حافظه کوتاه مدت در گروه‌های مورد مطالعه

* معنی داری نسبت به گروه کنترل سرطان 4 هفته

* معناداری نسبت به گروه کنترل سرطان 4 هفته

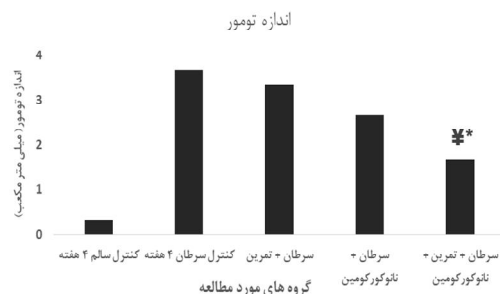
¥ معنی داری نسبت به گروه سرطان پایه

¥ معنی داری نسبت به گروه سرطان + تمرین

بحث

پژوهش حاضر به منظور بررسی اثر بخشی برآیندی تمرین استقامتی و مصرف نانو کورکومین بر حافظه کوتاه مدت موش‌های مبتلا به تومور مغزی گلیوبلاستوما مولتی فرم انجام گرفت. نتایج یافته‌های تحقیق نشان داد که 4 هفته تمرین استقامتی، نانو کورکومین و ترکیبی از هر دو مداخله باعث کاهش رشد، توسعه توده تومور مغزی در گروه‌های تمرین استقامتی، نانو کورکومین و گروه تمرین استقامتی + نانو کورکومین گردید. مهم‌ترین نتایج پژوهش حاضر کاهش معنادار در سرعت رشد اندازه تومور در گروه تمرین + نانو کورکومین و افزایش معنادار حافظه کوتاه مدت پس از القای تومور در هر سه گروه مداخله بود. نتایج مطالعه حاضر در رابطه با کاهش رشد توده سرطان در گروه تمرین استقامتی نه تنها با نتایج بسیاری از مطالعات گذشته همسو بود (39-43)، بلکه تأثیر سودمند تمرین استقامتی بر کاهش روند توسعه و رشد سرطان که در مطالعات گذشته اثبات شده است را

سپس، آزمون تعقیبی توکی نشان داد که 4 هفته تمرین استقامتی و مصرف مکمل نانو کورکومین سبب افزایش معنی دار حافظه کوتاه مدت در گروه‌های سرطان + تمرین، سرطان + نانو کورکومین و گروه سرطان + تمرین نانو کورکومین نسبت به گروه کنترل سرطان (4 هفته) شده است ($P = 0/001$). هم چنین نتایج این آزمون نشان داد که در گروه سرطان + نانو کورکومین نسبت به گروه سرطان پایه تفاوت معنی داری وجود دارد ($P = 0/042$)، اما بین گروه‌های مورد مداخله تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P > 0/05$) (جدول شماره 4) (نمودار شماره 1).



تایید می‌کند. از طرفی نتایج مطالعه حاضر در رابطه با کاهش رشد و توسعه توده سرطان در گروه مکمل نانوکورکومین با نتایج بسیاری از مطالعات گذشته همسو است (44-47). بر این اساس، از مهم‌ترین نتایج پژوهش حاضر تاثیر فزاینده تمرین به همراه مکمل نانوکورکومین بود که نسبت به گروه‌های دیگر مداخله‌ای تاثیر معنی‌دارتری بر روند کاهشی در رشد توده سرطانی مغز داشت. این نتایج گویای تاثیرات مهم برآیندی این دو مداخله با هم روی رشد و توسعه توده سرطانی مغز در مطالعات انکولوژی و انکولوژی تمرین ورزشی و مصرف گیاهان دارویی در تومورهای مغزی بدخیم است هرچند در این راستا تا کنون مطالعه‌ای انجام نشده است، اما مطالعات دیگر نشان داده‌اند که مصرف مکمل کورکومین به همراه تمرین ورزشی می‌تواند تاثیر برآیندی بر مکانیزم رگزایی از جمله محور VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) و یا کاهش التهاب و بهبود عملکرد ناشی از آسیب عضلانی تمرین ورزشی برون‌گرای دویدن در سراسیمی و سربالایی در موش‌های آزمایشگاهی شود (۴۹،۴۸). هم‌چنین در مطالعه‌ای نشان داده شد که ۸ هفته تمرین استقامتی در ترکیب با کورکومین باعث کاهش معنی‌دار پروتئین شوک گرمایی HSP72 (Heat shock protein 72) و مالون دی‌آلدئید در بافت کبدی موش‌های این گروه نسبت به گروه کنترل و هر یک از دو مداخله به تنهایی می‌شود (۵۰). در رابطه با تاثیر مداخله ورزشی و مکمل نانوکورکومین مکانیسم‌های متعددی از جمله مکانیزم‌های درون بافتی که با اختلال در مسیرهای اینترلوکین‌های التهابی نظیر IL-4 (Interleukin 4) و STAT-6 (Signal transducer and activator of transcription 6) مطرح شده که می‌تواند موجب مهار رشد و توسعه تومور سرطانی شود (۲۷)، گزارش شده که ۶ هفته تمرین استقامتی و مصرف مکمل نانوکورکومین با کاهش فاکتورهای التهابی از طریق کاهش سطوح IL-6، IL-10، IL-8 و TNF α (Tumor necrosis factor alpha) و کاهش بیان ژن‌های

STAT3، Oncomirs و با اثر بر NF- κ B از طریق مسیرهای کلیدی و محوری پیام‌دهی مختلف از جمله مسیر تکثیر سلولی (cyclin D1, c-myc)، مسیر بقای سلول (Bcl-2, Bcl-xL)، مسیر فعال‌سازی کاسپاز، مسیر سرکوبگر تومور (P21, P53)، مسیر رسپتورهای مرگ (DR4, DR5) و بسیاری از مسیرهای سیگنالیکی سلولی که شامل پروتئین کینازهای از جمله Akt، JNK و AMPK می‌باشد، رشد سلول‌های توموری را مهار می‌کند (۱۰، ۱۵، ۴۰، ۵۱). این نتایج گویای تاثیرات کارآمدتر و سودمندتر هر دو مداخله مذکور نسبت به هر مداخله به تنهایی است.

از طرفی دیگر نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین استقامتی، مکمل نانوکورکومین و تمرین استقامتی + نانوکورکومین باعث افزایش معنادار حافظه کوتاه مدت در مقایسه با گروه کنترل سرطان ۴ هفته می‌شوند. که این نتایج با یافته‌های مطالعات گذشته چه در رابطه با تاثیر تمرین ورزشی (۳۱، ۵۴ - ۵۲) و چه در رابطه با تاثیر کورکومین (۵۵) و اثر برآیندی این دو مداخله با هم (۵۶) بر روی حافظه کوتاه مدت و میان مدت همسو ولی با نتایج طهماسبی و همکاران (۱۴۰۲) غیر همسو بود (۳۲) که در این راستا می‌توان به میزان دوز کورکومین اشاره کرد. تمرین اجباری، آسیب اکسیداتیو و فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را در هیپوکمپ تنظیم کرده عملکردهای مغزی را بهبود می‌بخشد (۵۷). طبق تحقیقات انجام شده مکانیسم‌های مختلفی برای بیان اثرات تمرین و فعالیت بدنی بر حافظه و یادگیری و به طور کلی اعمال شناختی ارائه شده از جمله، میزان آمادگی قلبی - عروقی، گردش خون مغزی، تحریک نوروتروفیک و کارایی عصبی است که با عملکرد شناختی در ارتباط هستند (۱۰). ورزش و فعالیت بدنی احتمالاً باعث تولید مولکول‌هایی مثل فاکتورهای نوروتروفیک BDNF (brain-derived neurotrophic factor) و NGF (Nerve growth factors) است که از نورونها محافظت کرده و پلاستیسیته نورونها را افزایش و

شکل پذیری سیناپسی، نورونزایی و فرایندهای نورونی و تکالیف حافظه‌ای وابسته به هیپوکمپ را بهبود بخشیده و یادگیری را تقویت می‌کنند و با تاثیر بر روی ژن‌های کدکننده نروتروفین‌ها و سایر پروتئین‌ها احتمال اینکه ورزش توانایی حمایت از تغییرات ساختاری و پلاستیستی نورون‌های مغزی را داشته باشد، زیاد است (58-60). هم‌چنین مصرف کورکومین با کاهش عوامل التهاب (NF- κ B) و افزایش عامل نروتروفیکی (BDNF) موجب نروژنز و نروپلاستیستی می‌گردد که این دو عامل از عوامل موثر در بهبودی حافظه می‌باشد (36). از مکانیسم‌های احتمالی کورکومین در بهبود حافظه می‌توان به بهبود عملکرد سلول به ویژه میتوکندری و محافظت از آن در برابر استرس اکسیداتیو، تعدیل فعالیت نوروترانسسمیترها و تغییر در فعالیت مونوآمین‌ها با تاثیر گذاری بر سطوح سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین می‌باشد. هم‌چنین می‌توان به تنظیم بیان استیل کولین استراز با تاثیر گذاری بر سطح استیل کولین تعدیل کننده‌های موسکارینی، سمیت عصبی ناشی از گلو تامات و ایجاد حفاظت عصبی و رشد سلول‌های عصبی با تاثیر بر سطح فاکتورهای نروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) افزایش cAMP (Cyclic adenosine monophosphate) و القای سایر مسیرهای پیام‌رسانی (سیگنالینگ) دخیل در فرآیند حفاظت نورونی و رشد عصبی در مغز اشاره کرد (55). هرچند نتایج این مطالعات نیز به نحوی حمایت

کننده اثر برآیندی تمرین استقامتی به همراه مکمل نانو کورکومین با هم نسبت به هر کدام به تنهایی می‌باشد، اما نتیجه‌گیری قطعی در این مورد که تمرین ورزشی استقامتی به همراه مکمل نانو کورکومین می‌تواند بر کلیه مسیرهای موثر درگیر در رشد تومور مغزی و حافظه کوتاه مدت تاثیر گذار باشد، دشوار است. از این‌رو با توجه به محدودیت‌های موجود، محققان نتوانستند عوامل نروتروفیکی موثر در نروژنز، بیان ژن‌های مسیر آپوپتوزی و مرگ نورونی را بسنجند و تنها به اثر تمرین استقامتی و مکمل نانو کورکومین بر حافظه کوتاه مدت پرداختند؛ اما به لحاظ نقاط قوت پژوهش حاضر در مورد اثر فزاینده هر دو مداخله، احتمالاً می‌توان از آن به‌عنوان یک روش درمانی یا کمک درمانی با ضریب خطر کم تر نسبت به دیگر روش‌های درمانی از جمله پرتودرمانی و یا شیمی درمانی به منظور کاهش حجم تومور و افزایش سلول‌های عصبی که باعث بهبود حافظه کوتاه مدت می‌شود پیشنهاد گردد.

سپاسگزاری

این مقاله بر گرفته از پایان‌نامه دکترای فیزیولوژی ورزشی مصوب در دانشگاه آزاد اسلامی بروجرد با کد اخلاق IR.IAU.B.REC.14029 می‌باشد. نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از تمام افرادی که در پژوهش حاضر همکاری داشته اند اعلام می‌نمایند.

References

1. Shafiee G, Mousavian AH, Sheidaei A, Ebrahimi M, Khatami F, Gohari K, et al. The 15-year national trends of genital cancer incidence among Iranian men and women; 2005–2020. BMC Public Health 2023; 23(1): 495.
2. Miyai M, Iwama T, Hara A, Tomita H. Exploring the Vital Link Between Glioma, Neuron, and Neural Activity in the Context of Invasion. Am J Pathol 2023; 193(6): 669-679.
3. Zhao S, Chi H, Yang Q, Chen S, Wu C, Lai G, et al. Identification and validation of neurotrophic factor-related gene signatures in glioblastoma and Parkinson's disease. Front Immunol 2023; 14: 1090040.
4. Bergo E, Lombardi G, Pambuku A, Della Puppa A, Bellu L, D'avella D, Zagonel V. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas and other brain tumors: state of the

- art. BioMed Res Int 2016; 2016: 3041824.
5. Tomasino B, Guarracino I, Ius T, Skrap M. Continuous Real-Time Neuropsychological Testing during Resection Phase in Left and Right Prefrontal Brain Tumors. *Curr Oncol* 2023; 30(2): 2007-2020.
6. Amidei C, Kushner DS. Clinical implications of motor deficits related to brain tumors. *Neurooncol Pract* 2015; 2(4): 179-184.
7. Sutoo DE, Akiyama K. Regulation of brain function by exercise. *Neurobiology of Disease* 2003; 13(1): 1-14.
8. Berchtold NC, Chinn G, Chou M, Kesslak JP, Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005; 133(3): 853-861.
9. Amrolahi Z, Avandi SM, Khaledi N. The effect of six weeks' progressive resistance training on hippocampus BDNF gene expression and serum changes of TNF- α in diabetic wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology* 2022; 15(28): 1-10 (Persian).
10. Seghatoleslami A, Sheikh M, Naqdi N, Arab Ameri E, Namur Asl N. The effect of short-term activity on memory, learning and movement activity of male rats. *Journal of Sports and Motor Development and Learning* 2013; 5(1): 115-138 (Persian).
11. Sinaei M, Nazem F, Alaei H, Talebi A. The role of aerobic exercise training patterns on learning function and memory performance: A review article. *Feyz* 2019; 23(5): 563-577 (Persian).
12. Westerlind KC. Physical activity and cancer prevention—mechanisms. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(11): 1834-1840.
13. Roy S, Yu Y, Padhye SB, Sarkar FH, Majumdar AP. Difluorinated-curcumin (CDF) restores PTEN expression in colon cancer cells by down-regulating miR-21. *PLoS One* 2013; 8(7): e68543.
14. Sultana S, Munir N, Mahmood Z, Riaz M, Akram M, Rebezov M, Kuderinova N. Molecular targets for the management of cancer using *Curcuma longa* Linn. phytoconstituents: A Review. *Biomed Pharmacother* 2021; 135: 111078.
15. 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.
16. Rashidy-Pour A, Bavarsad K, Miladi-Gorji H, Seraj Z, Vafaei AA. Voluntary exercise and estradiol reverse ovariectomy-induced spatial learning and memory deficits and reduction in hippocampal brain-derived neurotrophic factor in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2019; 187: 172819 (Persian).
17. Lin JK. Molecular targets of curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007; 595: 227-243.
18. 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.
19. He Y, Wu C, Duan J, Miao J, Ren H, Liu J. Anti-glioma effect with targeting therapy using folate modified nano-micelles delivery curcumin. *J Biomed Nanotechnol* 2020; 16(1): 1-13.
20. Alinaghipour A, Ashabi G, Riahi E, Soheili M, Salami M, Nabavizadeh F. Effects of nano-curcumin on noise stress-induced hippocampus-dependent memory impairment: behavioral and electrophysiological aspects. *Pharmacol Rep* 2022; 74(3): 461-469 (Persian).
21. Toohey K, Chapman M, Rushby AM, Urban K, Ingham G, Singh B. The effects of physical exercise in the palliative care phase for people with advanced cancer: a systematic review

- with meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2023; 17(2): 399-415.
22. García-Chico C, López-Ortiz S, Peñín-Grandes S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Emanuele E, et al. Physical exercise and the hallmarks of breast cancer: A narrative review. *Cancers* 2023; 15(1):324.
 23. Zhang YB, Zhong XM, Han N, Tang H, Wang SY, Lin WX. Effectiveness of exercise interventions in the management of cancer-related fatigue: a systematic review of systematic reviews. *Support Care Cancer* 2023; 31(3):153.
 24. Kordi MR. The effects of aerobic training on Nf-kB, Lin28B and let-7a microRNA expressions and levels of tumor tissue IL-6 in mice with breast cancer. *Sport Physiology* 2015; 7(27): 119-134 (Persian).
 25. Ahmadabadi F, Saghebjo M. The role of moderate and high-intensity exercise training in prevention and treatment of breast cancer: A systematic review. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology* 2022; 9(2): 149-172 (Persian).
 26. Bamri Z, Marafeddin E, Kazemi AR. The effect of an exercise course in water on the level of serum STAT3 in women with breast cancer. 3rd international Conference on New Research in Sport Science and physical Education 2017: 1-11 (Persian).
 27. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108(7): 3017-3022.
 28. Biedermann SV, Fuss J, Steinle J, Auer MK, Dormann C, Falfán-Melgoza C, et al. The hippocampus and exercise: histological correlates of MR-detected volume changes. *Brain Struct Funct* 2016; 221(3): 1353-1363.
 29. Voss MW, Vivar C, Kramer AF, Van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci* 2013 17(10): 525-544.
 30. Damirchi A, Rezaeeshirazi R, Ghorbani S. Effects of Physical and Mental trainings on Short-Term Memory and Information Processing Speed in Elderly Men with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Physiology of Movement & Health*. Spring 2022; 2(1): 1-15 (Persian).
 31. Damirchi A, Rezaeeshirazi R, Ghorbani S. Effects of Physical and Mental trainings on Short-Term Memory and Information Processing Speed in Elderly Men with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Physiology of Movement & Health*. Spring 2022; 2(1): 1-15 (Persian).
 32. Tahmasabi R, Raisi A, Taati M, Afshar Garhami S. The effect of curcumin nanoparticles on learning and spatial memory after ketamine anesthesia in rats. 3RD international conference on new technologies in science, Amol, <https://civilica.com>. (Persian).
 33. Pourjafarian J, Kazemzadeh Y, Arshadi S, Mohammadnejadpanah Kandi M, Banaei Far A. The Effect of Endurance Training with Nano-Curcumin Supplementation on p53-p21 Axis and TERF2 Gene Expression in Muscle Tissue of Male Wistar Rats: An Experimental Study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2023; 21(11): 1103-1114 (Persian).
 34. Vijayakurup V, Thulasidasan AT, Shankar G M, 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): 225-236.

35. Al-Jarrah M, Matalka I, Al Aseri H, Mohtaseb A, Smirnova IV, Novikova L, Stehno-Bittel L, AlKhateeb A. Exercise training prevents endometrial hyperplasia and biomarkers for endometrial cancer in rat model of type 1 diabetes. *J Clin Med Res* 2010; 2(5): 207-214.
36. Zannotto-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.
37. Swanson LW. Brain maps 4.0—Structure of the rat brain: An open access atlas with global nervous system nomenclature ontology and flatmaps. *J Comp Neurol* 2018; 526(6): 935-943.
38. Gould TD, Dao DT, Kovacsics CE. The open field test. Mood and anxiety related phenotypes in mice: Characterization using behavioral tests. *Springer Nature* 2009; 1-20.
39. Betof AS, Lascola CD, Weitzel D, Landon C, Scarbrough PM, Devi GR, et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(5): djv040.
40. Delphan M, Agha Alinejad H, Delfan M, Dehghan S. Intratumoral effects of continuous endurance training and high intensity interval training on genes expression of miR-21 and bcl-2 in breast cancer bearing female mice. *Iranian Journal of Breast Diseases* 2017; 10(2): 49-57 (Persian).
41. Mirakhori Z, Kordi MR, 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 BreastCancer. *Iranian Journal of Breast Diseases* 2015; 7(4): 23-32 (Persian).
42. Hagar A, Wang Z, Koyama S, Serrano JA, Melo L, Vargas S, et al. Endurance training slows breast tumor growth in mice by suppressing Treg cells recruitment to tumors. *BMC Cancer* 2019; 536.
43. Tondro G, Rajabzade G, Mohammadi A, Moradi H, Sahab Negah S. Anti-inflammatory effects of nano-curcumin on a glioblastoma cell line. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam* 2022; 10(3): 48-56 (Persian).
44. Majumdar AP. Preclinical animal tumor models to study prevention of colon cancer recurrence by curcumin. *Animal Models in Cancer Drug Discovery*. Elsevier 2019; 2: 93-307.
45. You Z, Li B, Xu J, Chen L, Ye H. Curcumin suppress the growth of hepatocellular carcinomavia down-regulating SREBF1. *Oncol Res* 2018.
46. Rutz J, Maxeiner S, Juengel E, Bernd A, Kippenberger S, Zöller N, et al. Growth and Proliferation of Renal Cell Carcinoma Cells Is Blocked by Low Curcumin Concentrations Combined with Visible Light Irradiation. *Int J Mol Sci* 2019; 20(6): 1464.
47. Sadeghian S, Kazemzadeh Y, Mohammadnejadpanah Kandi Y, Mirzayan Shanjani S, Sedaghati S. 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. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2022; 21(4): 433-448 (Persian).
48. DelfanM, Rasekh Nejad Z, Delphan M. Synergistic Effect of Endurance Training Combined with Curcumin on Intratumoral Expression of Interleukin-4 (IL4) and Stat-6 in Female Mice with Breast Cancer. *Iranian*

- Quarterly Journal of Breast Disease 2020; 13(3): 52-61 (Persian).
49. Kouchaki Langroudi F, Peeri M, Azarbayjani MA, Delfan M. The Effect of Endurance Training Along with Curcumin on VEGF-A Level and VEGFR Gene Expression in Cancer Tissue of Female Mice with Breast Cancer. Iranian Journal of Breast Diseases 2020; 13(2): 59-68 (Persian).
 50. Memar Moghadam M. Effects of lead acetate, endurance training and curcumin supplementation on heat shock protein levels in liver tissue. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2011; 13(1): 74-81 (Persian).
 51. Kazemi A, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Amani-Shalamzari S. The Effect of Endurance Training on MiR-155 Expression, STAT3 Gene Expression, and Interleukin 6 Protein in Mice with Breast Cancer. Journal of Kerman University of Medical Sciences 2014; 21(1): 42-52 (Persian).
 52. Ottoboni G, Ceciliani A, Tessari A. The effect of structured exercise on short-term memory subsystems: New insight on training activities. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(14): 7545.
 53. Osali A, Mostafavi H. The effect of six months aerobic exercise with moderate intensity on BDNF, IL-6, and short-term memory in 50-65 years old women with syndrome metabolic. Yafte 2017; 19(4): 88-101 (Persian).
 54. Abbasi M, Kordi M, Daryanoosh F. The effect of eight weeks of high-intensity interval swimming training on the expression of PGC-1 α and IL-6 proteins and memory function in brain hippocampus in rats with non-alcoholic steatohepatitis induced by high fat diet. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology 2023. 1-14 (Persian).
 55. Amiri S, Jafari-Sabet M, Hoormand M. The role of curcumin in ameliorating learning and memory disorders. Razi J Med Sci 2021; 28(9): 118-134 (Persian).
 56. Osali A. Effect of six-week aerobic exercise and consumption of nanocurcumin on TNF- α and memory in 60-65 years old women with metabolic syndrome. Koomesh 2018; 20(3): 503-509 (Persian).
 57. Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. J Aging Res 2013; 2013: 657508.
 58. Nautiyal J, Kanwar SS, Yu Y, Majumdar AP. Combination of dasatinib and curcumin eliminates chemo-resistant colon cancer cells. J Mol Signal 2011; 6(1): 7.
 59. Short MA, Banks S. The functional impact of sleep deprivation, sleep restriction, and sleep fragmentation in sleep deprivation and disease. New York: Springer 2014; 13-26.
 60. Kulkarni SK, Dhir Ashish, Akula Kiran Kumar. Potentials of Curcumin as an Antidepressant. Sci World J 2009; 9: 1233-1241.