

## Investigating the effectiveness of aerobic exercise along with nano curcumin supplementation in behavioral-motor disorders in rats with a brain tumor

Salmah mohamadi <sup>1</sup> , Hosein Shirvani <sup>2\*</sup> , Mehdi Roozbahani <sup>3</sup> , Masoud Rahmati <sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Dept of Exercise Physiology, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

<sup>2</sup> Exercise Physiology Research Center, Lifestyle Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Dept of Motor Behavior, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

<sup>4</sup> Dept of Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran

### Article Info

**Article type:**  
Research article

**Article History:**

Received: 04 April 2023

Revised: 12 June 2023

Accepted: 05 July 2023

Published Online: 04 October 2023

**\* Correspondence to:**

Hosein Shirvani  
Exercise Physiology Research  
Center, Lifestyle Institute,  
Baqiyatallah University of  
Medical Sciences, Tehran,  
Iran  
Email:  
shirvani.h2006@gmail.com

### ABSTRACT

**Introduction:** Any defect and abnormal growth in brain cells in an uncontrolled manner leads to the creation of a tumor and disruption of its normal functional capabilities. Therefore, the present study aimed to investigate the effectiveness of aerobic exercise along with nano curcumin supplementation in behavioral-motor disorders in rats with brain tumors.

**Material & Methods:** A total of 35 male Wistar rats were randomly assigned to seven groups of 5: basic healthy control, four weeks healthy, basic cancer control, four weeks cancer, cancer-nano curcumin, cancer-exercise, and cancer-exercise-nano curcumin groups. One week after the injection of cancer cells in the frontal cortex, the animals entered the main training program on the treadmill (4 weeks, with a speed of 18 meters per minute, 25-40 minutes, three days a week). The data were analyzed in SPSS software (version 26) using the statistical test of one-way analysis of variance.

**Findings:** The results pointed out that behavioral-motor disorders in the training group, nano curcumin, and the training group-nano curcumin were significantly less than in the 4-week cancer control group ( $P=0.001$ ).

**Discussion & Conclusion:** It seems that aerobic exercise, along with a suitable dose of nano curcumin as a therapeutic supplement along with other methods, can reduce behavioral-motor disorders in cancerous rats, possibly by increasing brain blood flow, neurogenesis, and nerve synapses.

**Keywords:** Aerobic Exercise, Behavioral-motor disorders, Brain tumor, Nano curcumin supplement

### ➤ How to cite this paper

Mohamadi S, Shirvani H, Roozbahani M, Rahmati M. Investigating the effectiveness of aerobic exercise along with nano curcumin supplementation in behavioral-motor disorders in rats with a brain tumor. 2023;31(4): 45-54.

## بررسی اثربخشی تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل نانوکورکومین بر اختلالات رفتاری- حرکتی در موش صحرایی مبتلا به تومور مغزی

سلمه محمدی<sup>۱</sup> ID، حسین شیروانی<sup>۲\*</sup> ID، مهدی روزبهانی<sup>۳</sup> ID، مسعود رحمتی<sup>۴</sup> ID

<sup>۱</sup> گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

<sup>۳</sup> گروه رفتار حرکتی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

<sup>۴</sup> گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

### چکیده

### اطلاعات مقاله

#### نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۱۵

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۱۴

تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۰۷/۱۲

#### نویسنده مسئول:

حسین شیروانی

مرکز تحقیقات فیزیولوژی

ورزشی، پژوهشکده سبک

زندگی، دانشگاه علوم پزشکی

بقیه الله (عج)، تهران، ایران

Email:

shirvani.h2006@gmail.com

**واژه‌های کلیدی:** تومور مغزی، اختلالات رفتاری- حرکتی، تمرین هوازی، مکمل نانوکورکومین

**مقدمه:** هرگونه نقص و رشد غیرطبیعی در سلول‌های مغز به صورت کنترل نشده، به ایجاد تومور و اختلال در قابلیت‌های عملکردی طبیعی آن منجر می‌شود؛ بنابراین، هدف از این تحقیق بررسی اثربخشی تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل نانوکورکومین بر اختلالات رفتاری- حرکتی در موش صحرایی مبتلا به تومور مغزی بود.

**مواد و روش‌ها:** ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به ۷ گروه ۵ تایی، کنترل سالم پایه، سالم ۴ هفته، کنترل سرطان پایه، سرطان ۴ هفته، گروه سرطان-نانوکورکومین، سرطان-تمرین و سرطان-تمرین-نانوکورکومین تقسیم شدند. یک هفته پس از تزریق سلول‌های سرطانی در قشر پیشانی، حیوانات با انجام تست رفتاری- حرکتی و گواژ مکمل نانوکورکومین به میزان ۸۰ mg/kg (۲۸ روز، ۵ روز در هفته)، وارد برنامه اصلی تمرین بر روی نوار گردان (۴ هفته، با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، ۲۵ تا ۴۰ دقیقه، ۳ روز در هفته) گردیدند. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه و نرم افزار SPSS vol.26 آنالیز شد.

**یافته‌های پژوهش:** نتایج نشان داد که اختلالات رفتاری- حرکتی در گروه تمرین، نانوکورکومین و گروه تمرین-نانوکورکومین نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته، به طور معنی داری کمتر بود ( $P=0.001$ ).

**بحث و نتیجه گیری:** به نظر می‌رسد، تمرین هوازی به همراه دوز مناسبی از نانوکورکومین احتمالاً با افزایش جریان خون مغز، افزایش نورون‌زایی و افزایش سیناپس عصبی می‌تواند به عنوان یک مکمل درمانی، در کنار سایر روش‌ها باعث کاهش اختلالات رفتاری- حرکتی در موش‌های سرطانی شود.

**استناد:** محمدی، سلمه؛ شیروانی، حسین؛ روزبهانی، مهدی؛ رحمتی، مسعود. بررسی اثربخشی تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل نانوکورکومین

بر اختلالات رفتاری- حرکتی در موش صحرایی مبتلا به تومور مغزی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، مهر ۱۴۰۲؛ ۳۱(۴): ۵۴-۴۵.



برخلاف توسعه و پیشرفت فراوان علم پزشکی، سرطان در بسیاری از کشورها افزایش چشمگیری داشته است (۱). مغز یکی از حیاتی‌ترین اندام‌ها است که مسئول تنظیم حافظه، عملکردهای حسی، حرکتی و بسیاری از فرایندهای دیگر است. هرگونه نقص و رشد غیرطبیعی در سلول‌های مغز به صورت کنترل‌نشده، به ایجاد تومور و اختلال در قابلیت‌های عملکردی طبیعی آن منجر می‌شود (۲). تومورهای مغزی شامل دو نوع اولیه و متاستاتیک (ثانویه) است که گلیوما شایع‌ترین نوع تومورهای مغزی اولیه است که از بافت گلیال ناشی شده است (۳) و بدخیم‌ترین آن‌ها گلیوما بلاستوما مولتی فرم با میزان بقای ۵ ساله است (۴).

وجود تومور در ناحیه‌ای از مغز و فشار بر آن ناحیه، بسته به نوع و مرحله بیماری، طیف وسیعی از ناهنجاری‌های عصبی متفاوتی را ایجاد میکند که با مجموعه‌ای از علائم رفتاری، شناختی، احساسی، محدودیت‌های عملکرد فیزیکی، تغییرات تعادلی و نقص حرکتی ظاهر می‌شود (۵). از سویی، عوارض روش‌های درمانی (شیمی‌درمانی، پرتودرمانی) هم می‌تواند باعث بروز آسیب به دستگاه عصبی گردد و بر اساس اینکه آسیب به کدام بافت عصبی رسیده باشد، به شکل‌های مختلفی از جمله ضعف در کنترل حرکت، تعادل عضلات، کاهش قدرت بدنی، اختلالات شناختی و رفتاری بروز می‌کند (۶).

مسائل مهمی که امروزه پژوهشگران بروی آن تمرکز کرده‌اند، بررسی اثر برآیندی مداخله‌های متفاوت بر رشد، توسعه و حیاتی‌مهار توده سرطانی است. تعیین نقش زیربنایی و ساختاری تمرین ورزشی در ترکیب با مداخله‌های درمانی غیردارویی از جمله کورکومین، به سبب نقش ضدسرطانی آن بر سازوکارهای درگیر در درمان سرطان، از این‌گونه مسائل به‌شمار می‌رود (۷). فعالیت بدنی و تمرین ورزشی از عواملی هستند که بهسبب آثار مفیدی که در جلوگیری و کنترل سرطان دارند، پیشنهاد شده‌اند. با وجود این، ارتباط پیچیده میان این عوامل و رفتار بیولوژیکی سرطان به‌طور کامل مشخص نیست (۸). مطالعات اخیر حاکی از آثار مفید فعالیت

ورزشی بر ساختار مغز و عملکرد شناختی از طریق بهبود سطح نروتروفین‌ها است (۹). فعالیت ورزشی یکی از رویکردهای حمایتی و غیرتهاجمی برای افزایش بیان نروتروفین‌ها در مغز است (۱۰) که به‌طور قابل‌توجهی اجرای تمرینات ورزشی عامل کارآمدی برای بهبود سطوح نروتروفین‌ها در دستگاه عصبی مرکزی است (۱۱).

تحقیقات گذشته نشان می‌دهد که با توجه به بروز اختلالات عصبی مرکزی و محیطی ناشی از سرطان مغز و همچنین عوارض رفتاری شیمی‌درمانی، احتمالاً فعالیت‌های بدنی مناسب می‌تواند از طریق افزایش تعادل، افزایش قدرت و استقامت عضلانی، بهبود دامنه حرکتی مفاصل و همچنین بهبود اختلالات رفتاری، برای بیماران سرطانی مفید باشند (۶). برخی مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که ورزش می‌تواند اختلالات حرکتی در موش‌های مبتلا به گلیوبلاستوما را به تأخیر بیندازد (۱۲).

از سوی دیگر، کورکومین موجود در مکمل نانوکورکومین یک ترکیب پلی‌فنولی و با خواص دارویی و بیولوژیکی گسترده‌ای مانند ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدان و ضدسرطان است (۱۳) و می‌تواند مانع از بروز سرطان در سه مرحله رگ‌زایی، رشد و پیشرفت تومور شود (۱۴). از آنجا که تاکنون مطالعه‌ای درباره تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل نانوکورکومین بر اختلالات حسی-حرکتی در موش‌های مبتلا به تومور مغزی انجام نشده است؛ بنابراین، هدف این مطالعه بررسی اثربخشی تمرین هوازی به همراه مصرف نانوکورکومین بر اختلالات رفتاری-حرکتی در موش صحرایی مبتلا به تومور مغزی بود.

### مواد و روش‌ها

این تحقیق از نوع تجربی، با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل انجام شده است. تعداد ۳۵ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار هشت‌هفته‌ای، با محدوده وزن  $223 \pm 16/99$  گرم، از انستیتو پاستور (تهران، ایران) خریداری و به اتاق حیوانات دانشگاه منتقل شدند و به‌صورت جداگانه، در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف (هر ۵ سر موش در یک قفس) و در شرایط دمایی  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵ درصد

تحت شرایط ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی و رطوبت ۵۵ درصد نگهداری گردیدند. به استثنای زمان آزمون‌ها، غذای استاندارد پلت و آب به صورت آزاد در دسترس حیوانات قرار داشت. پس از گذشت یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه، موش‌ها بر اساس وزن همسان‌سازی و به طور تصادفی به ۷ گروه ۵ تایی شامل گروه کنترل سالم پایه، کنترل سالم ۴ هفته، کنترل سرطان پایه، کنترل سرطان ۴ هفته، سرطان-نانوکورکومین، سرطان-تمرین هوازی و گروه سرطان-تمرین هوازی-نانوکورکومین تقسیم و در نهایت، وارد مراحل بعدی تحقیق شدند. یک هفته پس از القای سلول‌های سرطانی در قشر پیشانی موش‌ها، برای تأیید تومور مغزی از آزمون رفتاری-حرکتی استفاده گردید (۱۵). مکمل نانوکورکومین طبق مطالعه و بجایا کوروپ و همکارانش (۱۶)، آماده‌سازی و برای مدت ۲۸ روز، به مدت ۵ روز در هفته، با دوز ۸۰ mg/kg برای گروه‌های سرطان-نانوکورکومین و سرطان-تمرین-نانوکورکومین گاوژ شد. همزمان تمرین هوازی آغاز گردید. به منظور کاهش استرس و سازگاری با شرایط نوار گردان، موش‌ها طی یک هفته با سرعت ۱۰-۵ متر بر دقیقه (شدت ۴۵-۴۰ درصد VO2max) و به مدت ۱۰-۵ دقیقه و ۳ روز در هفته، روی نوار گردان راه رفتند. گروه‌های سرطان-تمرین و سرطان-تمرین-نانوکورکومین به مدت ۴ هفته، ۳ روز در هفته و با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه (شدت ۷۰-۶۰ درصد VO2max) تمرینات هوازی را بر روی نوار گردان انجام می‌دادند (جدول شماره ۱) (۱۷). مدت زمان تمرین در هفته اول ۲۵ دقیقه در روز بود که در هر هفته، ۵ دقیقه به این مدت اضافه شد و در هفته چهارم به ۴۰ دقیقه رسید که تا پایان هفته ادامه داشت. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، مجدداً حیوانات با تزریق صفاقی زایلوزین و کتامین بیهوش و قربانی گردیدند؛ سپس مغز موش‌ها در شرایط استریل خارج و برای رنگ‌آمیزی (هماتوکسیلین و ائوزین) و پردازش بافتی (از نظر اندازه تومور، نکروز بافتی و مرگ سلول‌های نرونی) به عنوان نمونه جدا شد و بلافاصله در نیتروژن مایع قرار گرفت. نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایش‌ها، در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد برای

جمع‌آوری و آنالیز داده‌ها نگهداری گردید. همه اصول اخلاقی کار با حیوانات (از قبیل نحوه بیهوش کردن موش‌ها، تزریق سلول‌های سرطانی، گاوژ مکمل نانوکورکومین، آزمون‌های رفتاری-حرکتی و تمرینات هوازی) این مطالعه از سوی کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی بروجرد با کد IR.IAU.B.REC.1400.030 بررسی و تأیید شد.

-کشت سلول‌های گلیوبلاستوما C6: سلول‌های C6 در فلاسک در محیط RPMI (Roswell Park Memorial Institute، 300 mg/ml پنیسیلین، Sigma، USA)، 720 mg/ml استرپتومایسین (داروسازی جابرین حیان) و ۲ گرم در لیتر سدیم بی‌کربنات ۱۰ درصد (Merck، Germany) کشت داده شدند. محیط کشت سلولی به حجم نهایی ۱۰۰۰ میلی‌لیتر بود و pH آن بر روی ۷/۱ تنظیم گردید؛ سپس با بافر نمکی فسفات (PBS buffered saline) (Gibco, USA) و محلول تریسین-EDTA 0.25/0 درصد و با محیط FBS 10 درصد خنثی‌سازی شد. محلول با ۱۲۰۰ دور در دقیقه، به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ و سلول‌ها جدا سازی گردید. تراکم اولیه برای کشت سلول 100000 cell/cm2 در نظر گرفته شد. در نهایت، برای شمارش و بقای سلولی از ۱۰ میکرولیتر رنگ تریان بلو (۰/۴ درصد وزنی-حجمی) و ۹۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی و لام نوبار استفاده شد. درصد سلول‌های رنگ گرفته (آبی) به عنوان درصد سلول‌های مرده تعیین گردید.

القای سلول‌های سرطان: پیش از شروع مطالعه لازم بود موش‌ها سرطانی شوند. بر اساس همین، سلول‌های کشت داده‌شده گلیوما بلاستوما C6 حیوانی (۱۸) پس از بیهوش کردن موش‌ها با استفاده از کتامین (۸۰ mg/kg) و زیلازین (20 mg/kg)، با ایجاد برش پوستی در ناحیه پشتی جمجمه و برداشتن پریوستوم بر اساس دستورالعمل سوانسن، با استفاده از پمپ انفوزیون و دستگاه استریوتاکسی در ناحیه قشر پیشانی راست با عمق ۲/۵ میلی‌متر، به مدت ۱۰ دقیقه به آرامی در مغز موش‌ها با مختصات زیر (۰/۲ میلی‌متر قدامی خلفی، ۰/۲ میلی‌متر جلویی جانبی و عمق ۲/۵ میلی‌متر) روی استخوان پیشانی تعیین و به حجم ۱۰ میکرولیتر با غلظت ۱۰۰ μL

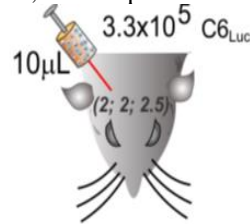
سینا (تهران، ایران) به‌عنوان نمونه مقایسه‌ای کیفیت محصول استفاده شد. در نهایت، برای هر حیوان پس از تهیه محصول، ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده گردید (۱۶).

آزمون رفتاری-حرکتی: یک هفته پس از القای سرطان، این آزمون که از یازده آزمون با حداکثر نمرهٔ تجمعی ۲۸ تشکیل شده است، برای همهٔ گروه‌های کنترل و مداخله انجام شد که شامل ۱. حلقه زدن (حداکثر ۴ امتیاز)، ۲. تحرک (حداکثر ۳ امتیاز)، ۳. شرایط عمومی (حداکثر ۳ امتیاز)، ۴. بازتاب درست موقع خوابیدن به پشت (حداکثر ۱ امتیاز)، ۵. قرارگیری پنجه بر روی میز (حداکثر ۴ امتیاز)، ۶. توانایی بالا کشیدن خود در یک میلهٔ افقی (حداکثر ۳ امتیاز)، ۷. بالا رفتن در یک سطح شیب‌دار (حداکثر ۳ امتیاز)، ۸. قدرت گرفتن (حداکثر ۲ امتیاز)، ۹. رفلکس متقابل (حداکثر ۱ امتیاز)، ۱۰. چرخش به طرف مقابل هنگامی که توسط پایه نگه داشته می‌شود (حداکثر ۲ امتیاز) و ۱۱. پیشروی بینایی (حداکثر ۲ امتیاز) بود. امتیازدهی در مقیاس شروع شده از ۰ (صفر) برای اختلال شدید تا حداکثر امتیاز برای عملکرد سالم تعیین می‌شود (۱۵).

دستورالعمل تمرین هوازی: یک هفته پس از اطمینان یافتن از حصول القای سرطان در موش‌ها، دستورالعمل تمرین اصلی به مدت ۴ هفته پس از آشنایی یک‌هفته‌ای با نوار گردان شروع شد. دستورالعمل تمرین هوازی با شدت و سرعت یکسان و مدت پیش‌روندهٔ تدریجی که شامل ۲ مرحلهٔ گرم و سرد کردن بود (۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر/دقیقه)، انجام گردید (جدول شمارهٔ ۱) (۱۷).

30cells/ 105×5 (طبق تصویر شمارهٔ ۱) تزریق گردید. پس از قربانی کردن حیوانات، بافت مغز برای پردازش بافتی و رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و اتوزین و تأیید بافت‌شناسی به آزمایشگاه ارسال شد (۱۹). مختصات محل تزریق سلول سرطانی:

۲.۰ mm anteroposterior, 2.0 mm anterolateral, and a depth of 2.5 mm



شکل شماره ۱. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی

- تهیه و گاوژ مکمل نانوکوکورکومین: یک هفته پس از القای سرطان در موش‌های مورد مطالعه و تأیید تومور سرطانی در آن‌ها، بر اساس دستورالعمل، مکمل نانوکوکورکومین ۵ روز در هفته برای مدت ۲۸ روز با دوز 80 mg/kg برای گروه‌های سرطان-نانوکوکورکومین، سرطان-تمرین-نانوکوکورکومین با استفاده از سرنگ انسولین بر اساس وزن هر موش گاوژ گردید. برای تهیهٔ مکمل نانوذرات کیتوزان، کیتوزان (۵۰۰ میلی‌گرم) در محلول اسید استیک ۲ درصد V/V حل شد (۵۰ میلی‌لیتر) و با کورکومین در اتانول (۱ میلی‌لیتر) مخلوط گردید. ۱۵ میلی‌لیتر ۱ درصد وزنی-حجمی از محلول تری‌پلی‌فسفات (TPP)، به آن اضافه و سپس محلول به مدت ۱ ساعت بیشتر هم زده شد و در ۱۰.۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید تا نانوذرات کیتوزان محصور در کورکومین به‌دست آید. از نانوکوکورکومین تجاری ساخته‌شده توسط شرکت اکسیر نانو

جدول شماره ۱. دستورالعمل تمرین هوازی

تکرار تمرین روز در هفته	مدت تمرین دقیقه در روز	شدت تمرین (VO2max)	سرعت تمرین متر بر دقیقه	هفته	اجرای تمرین
۳ روز	۲۵ دقیقه	۶۰-۷۰ درصد	۱۸ متر	۱	هوازی (تردمیل)
۳ روز	۳۰ دقیقه	۶۰-۷۰ درصد	۱۸ متر	۲	
۳ روز	۳۵ دقیقه	۶۰-۷۰ درصد	۱۸ متر	۳	
۳ روز	۴۰ دقیقه	۶۰-۷۰ درصد	۱۸ متر	۴	

استفاده شد. همه تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS vol.26 در سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  انجام گرفت.

### یافته‌های پژوهش

یافته‌های آماری مربوط به مقادیر میانگین نمره آزمون رفتاری-حرکتی در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

تجزیه و تحلیل آماری: داده‌ها به صورت میانگین، انحراف استاندارد و نمودار ارائه شده‌اند. به منظور نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیروویلک و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده گردید؛ همچنین برای تعیین معنادار بودن تفاوت میان متغیرها در گروه‌ها، از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه به همراه آزمون تعقیبی توکی

جدول شماره ۲. میانگین و خطای استاندارد نمره آزمون رفتاری-حرکتی در گروه‌های پژوهش

گروه‌ها متغیر	کنترل سالم پایه	کنترل سالم ۴ هفته	کنترل سرطان پایه	کنترل سرطان ۴ هفته	سرطان_نانو کورکومین	سرطان_تمرین هوازی_نانو کورکومین
نمره آزمون رفتاری-حرکتی	۲۵/۲۰ ± ۱/۴۸	۲۴/۸۰ ± ۲/۳۸	۱۰/۲۰ ± ۳/۲۷	۹/۶۰ ± ۱/۹۴	۲۲/۲۰ ± ۲/۵۸	۱۸/۸۰ ± ۴/۳۲



شکل شماره ۲. توزیع نمره آزمون اختلالات رفتاری-حرکتی در گروه‌های مختلف. \* تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته و سرطان پایه

مکمل نانو کورکومین، در نمره آزمون رفتاری-حرکتی مشاهده شد ( $P=0.001$ ) (جدول شماره ۳).

بر اساس آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه، تغییرات معناداری در میان گروه‌ها، متعاقب ۴ هفته تمرین هوازی و مصرف

جدول شماره ۳. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه در تغییرات نمره آزمون رفتاری-حرکتی در گروه‌های پژوهش

منبع تغییرات	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	مقدار F	سطح معنی‌داری
بین گروهی	۱۲۵۱/۷۷	۶	۲۰۸/۶۲	*۲۵/۱۳	۰/۰۰۱
درون گروهی	۲۳۲/۴۰	۲۸	۸/۳۰		
کل	۱۴۸۴/۱۷	۳۴			

$P \leq 0.05$ \*

است. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که نمره آزمون رفتاری-حرکتی در گروه کنترل سرطان پایه و گروه کنترل

برای یافتن جایگاه تفاوت میان گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید که نتایج آن در جدول شماره ۴ ارائه گردیده

نشان داد که میان گروه سرطان\_تمرین هوازی با گروه سرطان\_نانوکورکومین ( $P=0.973$ ) و گروه سرطان\_تمرین\_نانوکورکومین ( $P=0.518$ ) اختلاف معناداری وجود ندارد؛ همچنین میان گروه سرطان\_نانوکورکومین و گروه سرطان\_تمرین\_نانوکورکومین ( $P=0.935$ ) تفاوت معناداری مشاهده نشد (شماره جدول ۴).

سرطان ۴ هفته، به طور معنی داری کمتر بود ( $P=0.001$ )؛ همچنین نمره آزمون رفتاری\_حرکتی در گروه سرطان\_تمرین هوازی، گروه سرطان\_نانوکورکومین و گروه سرطان\_تمرین هوازی\_نانوکورکومین، نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته و سرطان پایه، به طور معنی داری بیشتر بود ( $P=0.001$ ) (شماره جدول ۴). نتایج آزمون تعقیبی توکی

جدول شماره ۴. نتایج آزمون آماری تعقیبی توکی در تغییرات نمره آزمون رفتاری\_حرکتی در گروه‌های پژوهش

گروه	گروه	سطح معنی داری
کنترل سرطان پایه	کنترل سرطان ۴ هفته	* / ۰۰۱ / ۰
	سرطان_تمرین هوازی	* / ۰۰۱ / ۰
	سرطان_نانوکورکومین	* / ۰۰۱ / ۰
	سرطان_تمرین هوازی_نانوکورکومین	* / ۰۰۱ / ۰
کنترل سرطان ۴ هفته	سرطان_تمرین هوازی	* / ۰۰۱ / ۰
	سرطان_نانوکورکومین	* / ۰۰۱ / ۰
	سرطان_تمرین هوازی_نانوکورکومین	* / ۰۰۱ / ۰
	سرطان_نانوکورکومین	۰ / ۹۷۳ / ۰
سرطان_تمرین هوازی	سرطان_تمرین هوازی_نانوکورکومین	۰ / ۵۱۸ / ۰
	سرطان_تمرین هوازی_نانوکورکومین	۰ / ۹۵۳ / ۰

\*  $P \leq 0.05$

## بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اجرای ۴ هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل نانوکورکومین باعث افزایش معنادار در نمره آزمون رفتاری\_حرکتی در گروه سرطان\_تمرین هوازی، گروه سرطان\_نانوکورکومین و گروه سرطان\_تمرین هوازی\_نانوکورکومین، نسبت به گروه‌های کنترل سرطان بود که بیان کننده تأثیر ورزش هوازی و مکمل نانوکورکومین، به عنوان یک راهکار کمک درمانی در کاهش اختلالات رفتاری\_حرکتی موش‌های سرطانی دانست. همسو با تحقیق ما، هانگ و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه‌ای به اثر ۸ هفته تمرین هوازی روی بیان پروتئین سیناپسی I و اختلالات رفتاری در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر پرداختند. نتایج این تحقیق نشان داد که ورزش منظم ترمیم به دنبال انزوای اجتماعی، نه تنها باعث افزایش سیناپسین I و زنده ماندن سلول‌های عصبی در هیپوکامپ می‌شود، بلکه با افزایش تعداد سلول‌های سروتونرژیک، سبب بهبود اختلالات رفتاری\_حرکتی

می‌گردد (۲۰). هرچند سازوکارهای اساسی آثار نوروپروتکتیو فعالیت ورزشی هنوز به طور کامل شناخته نشده است، با وجود این، مشخص شده است که فعالیت ورزشی هوازی به عنوان یک راهکار غیردارویی می‌تواند با کاهش عوامل خطر، باعث حفاظت از نورون‌ها در برابر آسیب‌های مغزی شود (۲۱)؛ همچنین این نتایج با نتایج تحقیقات صدوقی و همکاران (۱۳۹۶) با مصرف ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم کورکومین به مدت ۳۰ روز در موش‌های صحرایی نر آلزایمری، براتی دوم و همکاران (۱۳۹۵) با مصرف ۴۰ تا ۷۰ میلی گرم کورکومین در موش‌های صحرایی ماده دچار آسیب نخاعی و دی‌الکتاتارا و همکاران (۲۰۱۷) با مصرف ۲۵ تا ۵۰ میلی گرم کورکومین در موش‌های صحرایی نر دچار آسیب مغزی، مشابه بود (۲۴-۲۲). کورکومین یک آنتی‌اکسیدان قوی است که رادیکال‌های آزاد در گردش خون را کاهش می‌دهد و به علت فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی می‌تواند ترکیبی بالقوه برای پیشگیری و یا درمان بیماری‌های

عصبی و اختلالات حافظه و اختلالات رفتاری\_ حرکتی باشد. علاوه بر این، تحقیقات نشان می‌دهد، کورکومین احتمالاً از طریق افزایش بازسازی آکسون و کاهش آستروگلیوزیس، موجب بهبود رفتار حرکتی در بیمارانی می‌شود که از اختلالات رفتاری\_ حرکتی رنج می‌برند (۲۳). در این راستا، نارویی‌پور و همکاران (۲۰۲۲) در تحقیقی نشان دادند که مصرف نانو کورکومین می‌تواند باعث بهبودی قابل توجهی در حرکت عمومی و آستروگلیوز ناشی از آسیب مغزی در موش‌ها گردد (۲۵). از سازوکارهای احتمالی کورکومین در بهبود اختلالات رفتاری\_ حرکتی می‌توان به بهبود عملکرد سلول به‌ویژه میتوکندری و محافظت از آن در برابر استرس اکسیداتیو، تعدیل فعالیت نوروترانسمیترها و تغییر در فعالیت مونوآمین‌ها با تأثیرگذاری بر سطوح سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین اشاره کرد (۲۶)؛ همچنین گزارش شده است که القای آزادسازی کورکومین از نانو کورکومین، به سبب عبور از سد خونی مغزی و بهبود رهایش و زیست دسترسی، باعث تأثیر بیشتر آن بر مهار سایتوکین‌های التهابی و پیش‌التهابی مانند  $TNF-\alpha$ ، توقف رشد و چرخه سلولی، کاهش آسیب DNA، تنظیم آپوپتوز، اختلال در سیگنال‌دهی مولکولی می‌گردد و موجب کاهش مرگ نورونی و افزایش نورون‌زایی سلول‌های بنیادی بافت عصبی با منشأ داخلی (Endogenous) می‌شود (۲۷)؛ اما از آنجاکه اثرگذاری تغییرات جریان خون حین ورزش بر جریان خون تومور مشخص نیست، احتمال دارد که اثربخشی بیشتر ورزش هوازی مورداستفاده در این تحقیق، با افزایش اندازه گردش خون محیطی بافت ناشی از تغییرات توزیع مجدد جریان خون، باعث دگرگونی‌هایی در ساختار مولکولی و بیوشیمیایی نورون‌ها، کاهش هیپوکسی و افزایش اکسیژن‌رسانی بافت اطراف تومور گردد که در نتیجه، باعث

کند شدن فرایند از دست رفتن بافت سلولی دستگاه اعصاب مرکزی و بهبود عملکرد مغز شود. با توجه به محدودیت‌های موجود، محققان توانستند بیان ژن‌های مسیر آپوپتوزی و مرگ نورونی را بسنجند و تنها به اثر تمرین هوازی و مکمل نانو کورکومین بر اختلالات رفتاری\_ حرکتی پرداختند؛ از این رو، پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده، از سایر روش‌های تمرینی با دوزهای مختلف مکمل برای سنجش بیان ژن‌های مسیر آپوپتوزی و تأثیر بر اختلالات رفتاری\_ حرکتی استفاده گردد؛ بنابراین به نظر می‌رسد، تمرین هوازی به همراه دوز مناسبی از نانو کورکومین احتمالاً با افزایش جریان خون مغز، افزایش نورون‌زایی، افزایش سیناپس عصبی، کاهش فعالیت اکسایش و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌تواند به‌عنوان یک مکمل درمانی در کنار سایر روش‌ها باعث کاهش اختلالات رفتاری\_ حرکتی در موش‌های سرطانی شود.

### سپاس‌گزاری

مراتب سپاس و قدردانی خود را از همه افرادی که در پژوهش حاضر همکاری داشته‌اند، اعلام می‌کنیم.

### تعارض منافع

بدین وسیله نویسندگان اعلام می‌نمایند که نتایج این پژوهش با منافع هیچ سازمان یا افرادی تعارض ندارد.

### حمایت مالی

این پژوهش بدون حمایت مالی انجام شده است.

### سهم نویسندگان

مفهوم سازی، روش شناسی و بررسی: سلمه محمدی، حسین شیروانی، مهدی روزبهبانی؛ ویراستاری و نهایی سازی: همه نویسندگان.

کد اخلاق: IR.IAU.B.REC.1400.030

### References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209 – 49. doi: 10.3322/caac.21660.
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; 8:117. doi:10.3390/chemosensors8040117.

3. Reifenberger G. Oligodendroglial tumours, in *Greenfield's Neuropathology*. 2nd ed. CRC Press. 2018; p. 1697-1716.
4. Wu L, Guo L, Liang Y, Liu X, Jiang L, Wang L. Curcumin suppresses stem-like traits of lung cancer cells via inhibiting the



- JAK2/STAT3 signaling pathway. *Oncol Rep* 2015; 34: 3311-7. doi:10.3892/or.2015.4279.
5. Stoyanov GS, Dzhankov DL. On the concepts and history of glioblastoma multiforme-morphology, genetics and epigenetics. *Folia Med* 2018; 60:48-66. doi:10.1515/folmed-2017-0069.
  6. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26:102-13. doi:10.3109/09540261.2013.864260.
  7. 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: e68543. doi: 10.1371/journal.pone.0068543.
  8. Westerlind KC. Physical activity and cancer prevention-mechanisms. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1834-40. doi: 10.1249/01.MSS.0000093619.37805.B7.
  9. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Møller NC, Andersen LB. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports* 2014; 24:1-0. doi:10.1111/sms.12069.
  10. Tomlinson L, Leiton CV, Colognato H. Behavioral experiences as drivers of oligodendrocyte lineage dynamics and myelin plasticity. *Neuropharmacology* 2016; 110: 548-62. doi: 10.1016 / j. neuropharm.
  11. Mokhtarzadeh M, Ranjbar R, Majdinasab N, Negaresh R. The Role of Physical Activity on Modulation of Nerve Growth Factors Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Nerve Growth Factor (NGF) in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *J Isfahan Med School* 2017; 35: 842-54.
  12. Keats MR, Grandy SA, Blanchard C, Fowles JR, Neyedli HF, Weeks AC, et al. The Impact of Resistance Exercise on Muscle Mass in Glioblastoma in Survivors (RESIST): Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc* 2022;1: e37709. doi:10.2196/37709.
  13. Abdolhamid Tehrani M, Azarbayjani MA, Kaka GR, Hoseini SA. Effects of Aerobic Exercise and Curcumin on Apoptosis: A Review. *Pars J Med Sci* 2018; 16:58-66. doi:10.52547 / jmj.16.2.58.
  14. Ji JL, Huang XF, Zhu HL. Curcumin and its formulations: potential anti-cancer agents. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12: 210-8. doi:10.2174/187152012800228733.
  15. Lenzlinger PM, Saatman KE, Hoover RC, Cheney JA, Bareyre FM, Raghupathi R, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) signaling by BSF476921 attenuates regional cerebral edema following traumatic brain injury in rats. *Restor Neurol Neurosci* 2004; 22:73-9. doi: 10.1097/00004647-200104000-00008.
  16. 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; 12:225-36. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0437.
  17. Al-Jarrah M, Matalka I, Al Aseri H, 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; 2:207. doi: 10.4021/jocmr444e.
  18. Zanutto-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; 23:591-601. doi: 10.1016/j. jnutbio. 2011.02.015.
  19. 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; 526:935-43. doi:10.1002/cne.24381.
  20. Hong YP, Lee HC, Kim HT. Treadmill exercise after social isolation increases the levels of NGF, BDNF, and synapsin I to induce survival of neurons in the hippocampus, and improves depression-like behavior. *J Exerc Nutrition Biochem* 2015; 19:11. doi: 10. 5717/jenb.2015.19.1.11.
  21. 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. *Pars J Med Sci* 2017; 15:24-33. doi: 10.52547/jmj.15.3.4.
  22. Sadoughi SD, Khayatzaheh J. Effect of Curcumin on Hippocampal Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serum Levels of Inflammatory Cytokines in Rat Model for Alzheimer's Disease. *Shefaye Khatam* 2018; 6:1-9. doi: 10.29252/shefa.6.1.1.
  23. Barati Dowom P, Darvishi M, Jabbarian M, Babakhani A, Roshanaei K. Effect of Curcumin on Astroglisis and Improvement of Behavioral Movement in Acute Phase of Spinal Cord Injury in a Contusion Model of Rat. *Shefaye Khatam* 2017; 5:18-28. doi: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.18.
  24. de Alcântara GF, Simões-Neto E, da Cruz GM, Nobre ME, Neves KR, de Andrade GM, et al. Curcumin reverses neurochemical, histological and immuno-histochemical

- alterations in the model of global brain ischemia. *J Tradit Complement Med* 2017; 7:14-23. doi: 10.1016/j.jtcme.2015.10.001.
25. Narouiepour A, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Rajabzadeh G, Gorji A, Negah SS. Neural stem cell therapy in conjunction with curcumin loaded in niosomal nanoparticles enhanced recovery from traumatic brain injury. *Sci Rep* 2022; 12:3572. doi:10.1038/s41598-022-07367-1.
26. Amiri S, Jafari-Sabet M, Hoormand M. The role of curcumin in ameliorating learning and memory disorders. *Razi J Med Sci* 2021; 28:118-34.
27. 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. *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci* 2021; 29:3648-57. doi:10.18502/ssu.v29i4.6497.