Journal of Ilam University of Medical Sciences
P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Simultaneous effect of aerobic exercise and nanocurcumin supplementation on the expression of BDNF and NGF genes in rats with brain tumor

Salmah mohamadi [1], Hosein Shirvani [2*], Mehdi Roozbahani [3], Masoud Rahmati [4]

[1] Dept of Exercise Physiology, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran
[2] Exercise Physiology Research Center, Lifestyle Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Dept of Motor Behavior, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran
[4] Dept of Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: Jun. 06, 2023
Revised: Nov. 18, 2023
Accepted: Jan. 10, 2024
Published Online: Jun. 15,2024

**** Correspondence to:***
Hosein Shirvani

Exercise Physiology Research Center, Lifestyle Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Email:
shirvani.h2006@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: Increased nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling in neuroblastoma cells may represent an autocrine system to support cancer growth, invasion, and metastasis. Therefore, this research aimed to assess the simultaneous effect of aerobic exercise and nano curcumin supplementation on the expression of BDNF and NGF genes in rats with brain tumors.

Material & Methods: A total of 35 male Wistar rats were randomly assigned to seven groups of five: healthy base control, healthy control of 4 weeks, base cancer control, four weeks of cancer control, cancer+nanocolumns, cancer+aerobic, and cancer exercise+aerobic exercise+nanocolumns. After injecting cancer cells into the mice's forehead cortex, with 80 mg/kg supplement gauges for 28 days, five days a week, enter the main aerobic exercise program on the rotating tape for four weeks, three days a week. At 18 m/min, they were 25-40 minutes. In the end, the mice were sacrificed, and data were collected.

Results: The expression of the BDNF gene in the training+nano curcumin group was significantly decreased compared to the baseline cancer control and 4-week cancer ($P<0.05$). Moreover, the expression of the NGF gene in the exercise group showed a significant decrease compared to the baseline cancer control and 4-week cancer ($P<0.05$). Nonetheless, no significant difference was observed in the nano curcumin group and nanocurcumin +exercise ($P>0.05$).

Discussion & Conclusion: It seems that aerobic exercise along with nanocurcumin can possibly increase neurogenesis in rats with brain cancer by reducing BDNF and NGF gene expression through receptors.

Keywords: Aerobic training, BDNF, Brain Tumor, Nanocurcumin supplement, NGF

➢ **How to cite this paper**
mohamadi S, Shirvani H, Roozbahani M, Rahmati M. Simultaneous effect of aerobic exercise and nanocurcumin supplementation on the expression of BDNF and NGF genes in rats with brain tumor. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2024;32(2): 76-87.

© The Author(s)
Publisher: Ilam University of Medical Sciences

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

اثربخشی هم‌زمان تمرین هوازی و مصرف مکمل نانوکورکومین بر بیان ژن‌های BDNF و NGF در موش صحرائی با تومور مغزی

سلماه محمدی [۱]، حسین شیروانی [۲*]، مهدی روزبهانی [۳]، مسعود رحمتی [۴]

[۱] گروه فیزیولوژی ورزشی،واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی ،بروجرد، ایران
[۲] مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی،پژوهشکدهٔ 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،دانشکدهٔ ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۱۶
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۸/۲۷
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۲۰
تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۳/۲۶

نویسنده مسئول:
حسین شیروانی
مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی،پژوهشکدهٔ سبک زندگی،دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله(عج)، تهران، ایران
Email:
shirvani.h2006@gmail.com

چکیده

مقدمه: افزایش سیگنال‌دهی BDNF و NGF در سلول‌های نوروبلاستوما ممکن است نشان‌دهندهٔ یک سیستم اتوکرین برای حمایت از رشد، تهاجم و متاستاز سرطان باشد. هدف از این تحقیق بررسی تأثیر هم‌زمان تمرین هوازی و مصرف مکمل نانوکورکومین بر بیان ژن‌های BDNF و NGF در موش صحرائی با تومور مغزی بود.

مواد و روش‌ها: ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به ۷ گروه ۵ تایی، کنترل سالم پایه، کنترل سالم ۴ هفته، کنترل سرطان پایه، کنترل سرطان ۴ هفته، سرطان+نانوکورکومین، سرطان+تمرین و سرطان+تمرین+نانوکورکومین تقسیم شدند و پس از تزریق سلول‌های سرطانی در قشر پیشانی موش‌ها، با گاواژ مکمل نانوکورکومین به میزان mg/kg80 به مدت ۲۸ روز، ۵ روز در هفته، وارد برنامهٔ اصلی تمرین هوازی بر روی نوار گردان به مدت ۴ هفته، ۳ روز در هفته با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، ۲۵ تا ۴۰ دقیقه گردیدند. در پایان، موش‌ها قربانی و داده‌ها جمع‌آوری شد.

یافته‌های پژوهش: بیان ژن BDNF در گروه تمرین+نانوکورکومین نسبت به کنترل سرطان پایه و سرطان ۴ هفته، به‌طور معناداری کاهش داشت ($P<0.05$)؛ همچنین بیان ژن NGF در گروه تمرین نسبت به کنترل سرطان پایه و سرطان ۴ هفته، کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P<0.05$)؛ اما در گروه نانوکورکومین و تمرین+نانوکورکومین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد، تمرین هوازی به‌همراه نانوکورکومین با کاهش بیان ژن BDNF و NGF از طریق گیرنده‌ها احتمالاً می‌تواند باعث افزایش نرون‌زایی در موش¬های مبتلا به سرطان مغز شود.

واژه‌های کلیدی: تومور مغزی، BDNF، NGF، تمرین هوازی، مکمل نانوکورکومین

استناد: محمدی سلماه، شیروانی حسین، روزبهانی مهدی، رحمتی مسعود. اثربخشی هم‌زمان تمرین هوازی و مصرف مکمل نانوکورکومین بر بیان ژن‌های BDNF و NGF در موش صحرائی با تومور مغزی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، خرداد ۱۴۰۳؛۳۲(۲): ۸۷-۷۶.

حق‌مؤلف © نویسندگان

مقدمه

سرطان یک نگرانی عمدهٔ بهداشتی در سراسر جهان و عامل بسیاری از مرگ‌ومیرها است. علی‌رغم پیشرفت‌های پزشکی و فناوری در پیشگیری و درمان سرطان، شیوع افراد مبتلا به سرطان در همهٔ کشورها روندی صعودی داشته است. با افزایش گستردهٔ موارد، سرطان به یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در ایران نیز تبدیل‌شده است (۱). تومورهای مغزی شامل دو نوع اولیه و متاستاتیک

(ثانویه) است. گلیوما بدخیم‌ترین نوع تومور مغزی اولیه است که از بافت گلیا ناشی شده است و شامل تقریباً ۳۰ درصد از همهٔ تومورهای اولیهٔ مغز می‌شود (۲) که شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین آن‌ها گلیوبلاستومای مولتی فرم (GBM) با میزان بقای ۵ ساله ۶/۸ درصد است (۳). از سویی، نوروتروفین‌ها عامل‌هایی از خانوادهٔ رشد هستند که اساساً به‌واسطهٔ توانایی آن‌ها در حفاظت بقای عصبی شناسایی می¬گردند. علاوه بر این، باعث حفظ، بقا و تمایز نورونی هستند و همچنین سرنوشت تقسیم سلولی و مرگ عصبی را تنظیم می¬کنند(۴). افزایش سیگنال‌دهی نوروتروفین‌هایی نظیر BDNF و NGF در سلول‌های نوروبلاستوما ممکن است نشان دهندهٔ یک سیستم اتوکرین برای حمایت از رشد، تهاجم و متاستاز سرطان باشد (۵). از سوی دیگر، نوروتروفین‌ها مواد شیمیایی هستند که به تحریک و کنترل نروژنز کمک می¬کنند و در هیپوکامپ، مخ، مخچه و ناحیهٔ بازال مغز پیشین فعال‌اند که نواحی حیاتی برای یادگیری، حافظه و تفکر عالی هستند (۶). مطالعات اخیر حاکی از آثار مفید فعالیت ورزشی بر ساختار مغز و عملکرد شناختی از طریق بهبود سطح نوروتروفین‌ها است (۷). فعالیت ورزشی یکی از رویکردهای حمایتی و غیرتهاجمی برای افزایش بیان نوروتروفین‌ها در مغز است (۸). بسیاری از مطالعات پیشین گزارش کردند که فعالیت ورزشی بازسازی سلول‌های عصبی را با افزایش بیان NGF تحریک می‌کند. افزایش NGF رشد، تمایز و آپوپتوز سلول‌های عصبی را کنترل می‌نماید و درنتیجه، از آسیب سلول عصبی جلوگیری می‌کند (۹). کورکومین مادهٔ مؤثر زردچوبه (Turmeric) و ترکیبی پلی‌فنولی و نامحلول در آب است (۱۰). در مطالعات بالینی، آثار دارویی متعددی را برای کورکومین گزارش دادند که می‌توان به آثار ضدالتهابی، ضدمیکروبی، آنتی‌اکسیدانی، درمان بیماری‌های دیابتی، آرتریت روماتوئید، کاهش فشارخون و سرطان اشاره کرد (۱۰). کورکومین به‌عنوان عامل ضدسرطانی هم شناخته‌شده است (۱۱) . مطالعات نشان داده که کورکومین مانع از بروز سرطان در سه مرحلهٔ رگ‌زایی، رشد و پیشرفت تومور می‌شود (۱۲). کورکومین اثر حفاظتی خود در برابر اختلال شناختی را از طریق خنثی کردن آثار منفی استرس اکسایشی و تنظیم مثبت بیان مولکول مرتبط با BDNF ایفا می‌کند. آثار آنتی‌اکسیدانی قوی کورکومین شامل کاهش استرس اکسایشی از طریق اثرگذاری روی BDNF، شکل‌پذیری سیناپسی و عملکرد شناختی است (۱۳)؛ بااین‌حال، با وجود مطالعات انجام‌شده دربارهٔ تمرینات ورزشی و مکمل‌های گیاهی و آثار آن‌ها بر بیماران سرطانی، یافته‌های تحقیقاتی همچنان ضدونقیض است و با دانش ما تحقیقی که بخواهد تأثیر هم‌زمان تمرینات هوازی و مکمل¬دهی نانوکورکومین را بر بیان BDNF و NGF در بیماران سرطانی بررسی کند تا حالا صورت نگرفته است؛ بنابراین، با توجه به نیاز به توسعهٔ راهبردهای درمانی غیردارویی برای جلوگیری یا درمان عوارض مرتبط با سرطان و با فرض اینکه کاربرد مصرف مکمل نانوکورکومین به‌همراه تمرین هوازی می‌تواند در بهبود بیماران سرطانی سودمند باشد، لزوم انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود؛ ازاین‌رو، هدف مطالعهٔ حاضر بررسی اثر تمرین هوازی به‌همراه مصرف مکمل نانوکورکومین بر بیان BDNF و NGF در موش صحرائی القاشده با تومور است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل انجام‌شده است. تعداد ۳۵ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار هشت‌هفته‌ای، در محدودهٔ وزن ۱۶/۹۹±۲۲۳ گرم از انستیتو پاستور (تهران، ایران) خریداری و به اتاق حیوانات دانشگاه منتقل شد و به‌صورت جداگانه در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف (هر ۵ رت در یک قفس) و در شرایط

دمایی ۲±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، تحت شرایط ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی و رطوبت ۵۵ درصد نگهداری گردیدند. به‌استثنای زمان آزمون‌ها، غذای استاندارد پلت و آب به‌صورت آزاد در دسترس حیوانات قرار داشت. پس از گذشت یک هفته از سازگاری با محیط آزمایشگاه، موش‌ها بر اساس وزن همسان‌سازی و به‌طور 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 درنهایت، وارد مراحل بعدی تحقیق شدند. یک هفته پس از القای سلول‌های سرطانی در قشر پیشانی موش‌ها، مکمل نانوکورکومین آماده-سازی و برای گروه نانوکورکومین مطابق دستورالعمل گاواژ گردید. هم‌زمان گروه تمرین بر روی نوار گردان تمرینات هوازی را بر اساس جدول شمارهٔ ۱ انجام دادند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، حیوانات با تزریق صفاقی زایلازین و کتامین بیهوش شدند و قربانی گردیدند؛ سپس مغز موش‌ها در شرایط استریل خارج و برای رنگ‌آمیزی (هماتوکسیلین و ائوزین) و پردازش بافتی (از نظر اندازهٔ تومور، نکروز بافتی و مرگ سلول‌های نورونی) و بررسی بیان ژن‌های مدنظر به‌عنوان نمونه جدا شد و بلافاصله در نیتروژن مایع قرار گرفت. نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایش‌ها در فریزر ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد، برای جمع‌آوری و تجزیه‌وتحلیل داده‌ها نگهداری گردید. این مطالعه از سوی کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی بروجرد با کد :IR.IAU.B.REC.1400.030 بررسی و تایید شد.

جدول شماره ۱. دستورالعمل تمرین هوازی روی نوار گردان

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

نحوهٔ کشت سلول‌های گلیوبلاستومای C6: سلول‌های C6 در فلاسک در محیط RPMI، 300 mg/ml پنی‌سیلین ((Sigma, USA، mg/ml720 استرپتومایسین (داروسازی جابربن‌حیان) 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 روی ۷/۱ تنظیم گردید؛ سپس با بافر نمکی فسفات PBS (Gibco, USA) و محلول تریپسین-EDTA 025/0 درصد و با محیط 10 FBS (Fetal Bovine Serum) درصد خنثی‌سازی شد. محلول با ۱۲۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ و سلول‌ها جداسازی گردید. تراکم اولیه برای کشت سلول 100000 cell/cm2 در نظر گرفته شد. درنهایت، برای شمارش و بقای سلولی از ۱۰ میکرولیتر رنگ تریپان بلو (۰/۴ درصد وزنی- حجمی) و ۹۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی و لام نئوبار استفاده گردید. درصد سلول‌های رنگ‌گرفته (آبی) به‌عنوان درصد سلول‌های مرده تعیین شد.

استخراج RNA و ساخت:cDNA برای استخراج RNA total به نسبت ۱ به ۱۰ در Isol RNA- reagent Lysis مطابق با دستور کار کیت (کیاژن، آلمان) هموژن شد. به‌منظور برداشتن اجزای پروتئینی محصول حاصل در 4 ْC، ۱۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ گردید. سوپرناتانت برداشته شد و با نسبت ۱ به ۵/ ۰ با Isol اولیه با کلروفورم مخلوط گردید. محصول در 4 ْC، ۱۵ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ شد و بخش معدنی و آبی از هم جدا گردید. بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانل مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در 4 ْC، ۱۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ شد. پلیت حاوی RNA در 20 µL آب Free-RNAs حل گردید. غلظت RNA با استفاده از دستگاه

nono drop سنجیده و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به‌عنوان تخلیص مطلوب تعریف شد. پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بالا از همهٔ نمونه‌های مطالعه‌شده، مراحل سنتز cDNA طبق دستورالعمل شرکت سازنده (Fermentas, USA) صورت گرفت و سپس cDNA سنتزشده برای انجام واکنش رونویسی معکوس استفاده گردید.

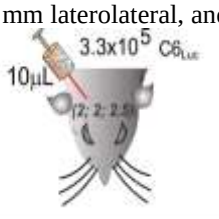
طراحی پرایمرها و بررسی بیان ژن BDNF و NGF با qRT-PCR: برای آماده‌سازی پرایمرها، در هر تیوپ از آب مقطر استریل حاوی ۱۰ میکرولیتر پرایمر لیوفیلیزه‌شده، برای پرایمر جلویی 5/0 (Primer Forward) میکرولیتر، برای پرایمر معکوس 5/0 (Primer Revers) میکرولیتر، 1 cDNA میکرولیتر و آب دپس 8 (DEPC Water) میکرولیتر استفاده شد. برای بیان ژن به روش qRT-PCR با استفاده از محلول کیازول، RNA کل سلول‌ها بر اساس دستورالعمل سیناژن استخراج گردید. کیفیت RNAهای استخراج‌شده با دستگاه اسپکترفتومتری ارزیابی شد. برای تهیهٔ cDNA تک‌رشته‌ای از پرایمرOligo dt و آنزیم نسخه‌برداری معکوس بر اساس دستورالعمل مربوطه استفاده گردید. هر واکنش PCR در دستگاه ABI Step One بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده انجام گرفت. چرخه‌های واکنشی Real-Time PCR برای ژن BDNF و NGF با سه دمای ۹۴، ۶۰ و ۷۲ درجهٔ سانتی‌گراد انجام شد. نمودار ذوب برای بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام گردید. از GAPDH به‌عنوان ژن مرجع BDNF و NGF استفاده شد. میزان بیان ژن‌های کنترل و تجربی به‌صورت توأمان باهم اندازه‌گیری گردید. پرایمرهای استفاده‌شده در جدول شمارهٔ ۲ آمده است.

جدول شماره ۲. پرایمرهای استفاده‌شده در تحقیق

ژن	آغازگر جلویی	آغازگر برگشتی	اندازه (bp)
GAPDH	CAAGTTCAAGGGCACAGTCA	CCCCATTTGATGTTAGCGGG	139
BDNF	GGCCCAACGAAGAAAACCAT	TTCCTCCAGCAGAAAGAGCA	104
NGF	CAACAGGACTCACAGGAGCA	GTCCGTGGCTGTGGTCTTAT	115

نحوهٔ القای سلول‌های سرطان: پیش از شروع مطالعه لازم بود موش‌ها سرطانی شوند. بر اساس همین، سلول‌های گلیوما بلاستومای C6 حیوانی کشت داده شد و پس از بیهوش کردن موش‌ها با استفاده از کتامین (mg/kg80) و زایلازین (mg/kg 20)، با ایجاد برش پوستی در ناحیهٔ پشتی جمجمه و برداشتن پریوستوم بر اساس دستورالعمل سوانسون با استفاده از پمپ انفوزیون و دستگاه استریوتاکسی در ناحیهٔ قشر پیشانی راست با عمق ۲/۵ میلی‌متر، به مدت ۱۰ دقیقه به‌آرامی در مغز موش‌ها با مختصات زیر بر روی استخوان تعیین گردید و به حجم ۱۰ میکرولیتر با غلظت ۵*۱۰۵ cells/30 µL تزریق شد. پس از قربانی کردن حیوانات بافت مغز برای پردازش بافتی و رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین و تأیید بافت‌شناسی به آزمایشگاه ارسال گردید (۱۴).

mm anteroposterior, 2.0 mm laterolateral, and a depth of 2.5 mm 2.0



تصویر موقعیت تزریق سلول‌های سرطانی

تهیه و گاواژ مکمل نانوکورکومین: یک هفته پس از تأیید سرطان در موش‌ها، بر اساس دستورالعمل، مکمل نانوکورکومین ۵ روز در هفته برای مدت ۲۸ روز با دوز 80 mg/kg برای گروه‌های سرطان+نانوکورکومین،

سرطان+تمرین+نانوکورکومین با استفاده از سرنگ انسولین بر اساس وزن هر موش گاواژ شد. برای تهیهٔ مکمل نانوذرات کیتوزان، کیتوزان (۵۰۰ میلی‌گرم) در محلول اسید استیک ۲ درصد V/V حل گردید (۵۰ میلی‌لیتر) و با کورکومین در اتانول (۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر) مخلوط شد. ۱۵ میلی‌لیتر ۱ درصد وزنی–حجمی از محلول TPP به آن اضافه گردید؛ سپس محلول به مدت ۱ ساعت بیشتر هم‌زده شد و در ۱۰.۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید تا نانوذرات کیتوزان محصور در کورکومین به‌دست آید. از نانوکورکومین تجاری ساخته‌شده توسط شرکت اکسیر نانو سینا (تهران، ایران) به‌عنوان نمونهٔ مقایسه‌ای کیفیت محصول استفاده شد. برای هر حیوان درنهایت، پس از تهیهٔ محصول، ۸۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده گردید(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)، بر اساس مطالعهٔ ال–جاراح و همکاران (۲۰۱۰) انجام گردید (۱۶).

تجزیه‌وتحلیل آماری: داده‌ها به‌صورت میانگین، انحراف استاندارد و نمودار ارائه شده‌اند. به‌منظور بررسیِ طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیرو–ویلک و برای بررسی همگنی واریانس‌ها، از آزمون لون استفاده گردید؛ همچنین برای تعیین معنادار بودن تفاوت میان متغیرها در گروه‌ها، از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه به‌همراه آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همهٔ تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS vol.26 در سطح معنی‌داری $P\leq0.05$ انجام گرفت.

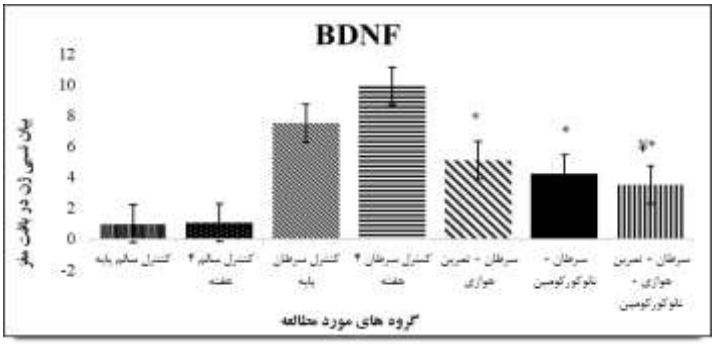
یافته‌های پژوهش

میانگین و خطای استاندارد متغیرهای تحقیق در جدول شمارهٔ ۳ آورده شده است.

جدول شماره ۲. درصد فراوانی آلودگی به گونه‌های هلیکوباکتر.

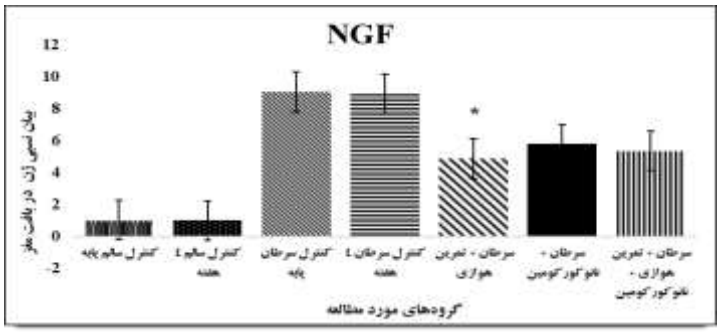
گروه‌ها / متغیرها	کنترل سالم پایه	کنترل سالم ۴ هفته	کنترل سرطان پایه	کنترل سرطان ۴ هفته	سرطان+تمرین هوازی	سرطان+نانو کورکومین	سرطان+تمرین هوازی+نانوکورکومین
بیان BDNF	۰۱±۰/۳۲ ۱/	۱/۰۷±۰/۴۷	/۴۷±۳/۵۱ ۷	۹/۸۹±۱/۴۱	۵/۰۹±۲/۲۳	۴/۲۰±۱/۵۸	۳/۴۸±۱/۰۳
بیان NGF	۰۲±۰/۴۷ ۱/	۰/۹۸±۰/۶۵	/۰۵±۲/۵۲ ۹	۸/۹۱±۱/۹۸	۴/۸۶±۲/۴۶	۵/۷۸±۰/۹۳	۵/۳۴±۲/۵۵

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه متعاقب ۴ هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل نانوکورکومین تفاوت معنی¬داری را میان گروه‌های مختلف برای بیان ژن BDNF نشان داد (P=0.001). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن BDNF در گروه کنترل سرطان پایه (P=0.001)، گروه کنترل سرطان ۴ هفته (P=0.001) و گروه سرطان+تمرین هوازی نسبت، به گروه کنترل سالم پایه (P=0.021) و گروه سالم ۴ هفته (P=0.024)، به‌طور معنی‌داری بیشتر بود؛ همچنین بیان ژن BDNF در گروه‌های سرطان+تمرین، سرطان+نانوکورکومین و سرطان+تمرین+نانوکورکومین، نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته، کاهش معنی‌داری داشت (P=0.001)؛ همچنین گروه سرطان+تمرین+نانوکورکومین نسبت به گروه کنترل سرطان پایه، به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P=0.026) (نمودار شمارهٔ ۱).



نمودار شماره ۱. تغییرات بیان نسبی ژن BDNF در بافت مغز گروه‌های پژوهش. * تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته ¥ معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سرطان پایه.

یافته‌های آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه برای بیان ژن NGF تفاوت معنی¬داری را میان گروه‌های مختلف نشان داد (P=0.001). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن NGF در گروه کنترل سرطان پایه (P=0.001)، گروه کنترل سرطان ۴ هفته (P=0.001)، گروه سرطان+تمرین هوازی (P=0.040)، گروه سرطان+نانوکورکومین (P=0.006) و گروه سرطان+تمرین هوازی+نانوکورکومین (P=0.015)، نسبت به گروه کنترل سالم پایه و سالم ۴ هفته، به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (نمودار شمارهٔ ۲)؛ همچنین نتایج این آزمون نشان داد که بیان ژن NGF در گروه سرطان+تمرین هوازی، نسبت به گروه کنترل سرطان پایه (P=0.021) و سرطان ۴ هفته، اختلاف معنی‌داری وجود دارد (P=0.028)؛ اما میان گروه‌های نانوکورکومین و تمرین+نانوکورکومین تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P>0.05).



نمودار شماره ۲. تغییرات بیان نسبی ژن NGF در گروه‌های پژوهش. * تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سرطان پایه و سرطان ۴ هفته.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که ۴ هفته تمرین هوازی به‌همراه مصرف مکمل نانوکورکومین باعث کاهش معنی‌دار بیان ژن BDNF در گروه‌های تمرین، نانوکورکومین و تمرین+نانوکورکومین نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته شد؛ همچنین بیان ژن BDNF در گروه سرطان+تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل سرطان پایه، به‌طور معنی‌داری کمتر بود. از دیگر نتایج تحقیق این است که بیان ژن NGF در گروه سرطان+تمرین هوازی به دنبال ۴ هفته تمرین، نسبت به گروه کنترل سرطان پایه و سرطان ۴ هفته، به‌طور معنی‌داری کمتر بود. کاهش نیافتن معنی‌دار بیان ژن NGF در گروه نانوکورکومین و گروه تمرین هوازی+نانوکورکومین از نتایج دیگر این تحقیق است. راهبرد عمده در مبارزه هدفمند با بیماری سرطان شامل مهار رگ¬زایی، القای مرگ برنامه‌ریزی‌شدهٔ سلول و تنظیم مسیرهای حیاتی سلول مانند چرخهٔ تنظیم سلولی است. عامل‌های نوروتروفیک مانند BDNF عامل رشد عصبی و عامل رشد فیبروبلاستی باعث حمایت و رشد انواع نورون‌های مغزی می‌شود (۱۷).

گزارش‌شده که ورزش از طریق تأثیر بر ترشح ناقلین عصبی مانند استیل‌کولین، گابا آمینوبوتیریک اسید و مونوآمین‌ها به شکل غیرمستقیم می‌تواند بر بیان ژن عامل‌های نوروتروفیک تأثیر بگذارد و باعث افزایش سطوح mRNA ژن BDNF در هیپوکامپ گردد. بیان بالای ژن BDNF در هیپوکامپ و قشر مخ نشان‌دهندهٔ نقش حیاتی این پروتئین در عملکرد صحیح مغز است (۱۸). BDNF نقش حفاظتی عصبی واضحی دارد؛ اما ممکن است سطوح بالای BDNF خون با افزایش بقای تومور و رشد آن در چندین بیماری نئوپلاستیک همراه باشد (۱۹). نتایج تحقیقات گذشته نیز نشان داده است، سیگنال‌دهی BDNF/NGF به‌طور گسترده عواقب انکوژنیک دارد و در انواع بی‌شماری از سرطان‌ها ازجمله بافت مغز تنظیم می‌شود (۲۰). از سویی، فعالیت کولینرژیک با تمرین بدنی افزایش می‌یابد و تنظیم دستگاه کولینرژیک در اثر ورزش، در شکل‌پذیری نورونی ناشی از ورزش دخالت دارد (۲۱). لو و همکارانش نشان دادند که ورزش میزان نروژنز را در رت¬ها و همچنین تولید mRNA ژن BDNF را در پلاستیسیته نورونی افزایش داده است و درنتیجه، موجب عملکرد بهتر مغز و یادگیری و حافظه بیشتر می‌گردد (۲۲). تمرین بدنی شدید باعث افزایش گردش خون مغزی می‌شود و ممکن است در افزایش تشکیل سلول‌های عصبی، افزایش رگ‌های خونی جدید به‌ویژه مویرگ‌ها، تشکیل سیناپس و سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی در نواحی مختلف مغزی نقش داشته باشد(۲۳). سازوکارهای دقیق و اساسی که بتواند آثار مفید ورزش بر عملکرد و ساختار مغز را در بیماران مبتلا به سرطان مغز نشان دهد، هنوز به‌طور کامل شناخته‌نشده است؛ اما می‌توان آن را به کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، افزایش رگ‌زایی، ترشح نوروتروفین‌ها و کاتکولامین‌ها و نورون‌زایی به‌ویژه در ساختار هیپوکامپ نسبت داد (۲۴). نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که تمرین هوازی به کاهش معنی‌دار بیان ژن BDNF و NGF در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل در هیپوکامپ رت‌های مبتلا به سرطان مغز منجر شده است. این یافته‌ها با نتایج تحقیق بتیو و همکاران (۲۰۲۰)، نخزری و همکاران (۱۳۹۶) مبنی بر کاهش یافتن و یا افزایش نیافتن سطوح BDNF و NGF پس از تمرینات استقامتی همخوانی دارد؛ اما با نتایج اریکسون و همکاران (۲۰۱۱) و وکیلی و همکاران (۱۴۰۱) همخوانی ندارد (۲۵–۲۸). تمرین هوازی باعث کاهش تولید رادیکال‌های آزاد به‌ویژه در نواحی عصبی دخیل در عملکرد شناختی از قبیل هیپوکامپ می‌شود. این یافته‌ها از این فرض حمایت می‌کنند که تمرین هوازی برای اشاعهٔ شکل‌پذیری هیپوکامپی وابسته به سیگنالینگ BDNF و NGF مفید است؛ زیرا باند شدن BDNF با گیرندهٔ اختصاصی آن TrkB اصلی‌ترین مسیر سیگنالینگ فرایند شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکامپ است اطلاعات به‌دست‌آمده از نمونه‌های حیوانی و انسانی نشان می‌دهد، اختلالات نورونی و عصبی می‌تواند با نبودِ تنظیم در هریک از سنتز، انتقال و مصرف NGF به‌وسیلهٔ نورون‌ها مرتبط باشد(۲۹). مطالعات نشان داده است که فعالیت ورزشی از عامل‌های نوروتروفیک مانند BDNF،NGF عامل رشد فیبروبلاستی حمایت می‌کند و باعث رشد انواع نورون‌های مغزی می‌شود و می‌تواند روی NGF یک عامل حفاظت عصبی باشد و در مسیر تولید NGF به‌واسطهٔ افزایش انرژی در دسترس سلول‌های عصبی و بلوغ پیش‌سازهای NGF و نیز افزایش بیان تیروزین کیناز آ (TrKA)که گیرنده‌ای فعال برای NGF محسوب می‌شود، اثربخش باشد. اخیراً گزارش‌شده است، نوروتروفین‌ها و گیرنده‌های Trk آن‌ها، به‌ویژه BDNF/ TrkB، بسیار تنظیم‌شده هستند(۳۰). به‌نظر می‌رسد، احتمالاً کاهش بیان BDNF و NGF در این تحقیق، به دنبال فعالیت ورزشی هوازی به‌واسطهٔ تنظیم پایین گیرنده‌های TrK در بافت‌های اطراف تومور باشد (۳۱). همسو با این موضوع، رواسی و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعهٔ خود، اثر ۸ هفته تمرین اجباری مقاومتی و تمرین استقامتی را بر میزان تغییرات BDNF و کورتیزول در پلاسمای خون رت‌ها بررسی کردند. آنان نشان دادند که مقادیر BDNF در پی تمرین مقاومتی در پایان هفته‌های چهارم و هشتم نسبت به تمرین استقامتی افزایش داشته است (۳۲). NGF اثر تعدیل‌کننده بر دستگاه ایمنی بدن دارد که احتمالاً باعث حفظ تعادل میان سلول‌های T شود. البته تاکنون تحقیقی که اثر مستقیم تمرین هوازی را بر NGF

هیپوکامپ رت‌های سرطانی بررسی کند، صورت نگرفته است و تحقیقات گذشته بیشتر تأثیر تمرین را در افراد سالم را بررسی کرده‌اند. این مطالعات بر ویژگی‌های انقباضی عضلات شاخص‌های متابولیکی و دیگر نروتروفین‌ها تمرکز داشته‌اند؛ بنابراین، سازوکارهای اصلی آثار نوروپروتکتیوی فعالیت ورزشی هنوز ناشناخته است. از دیگر نتایج این تحقیق کاهش بیان ژن BDNF در گروه نانوکورکومین و گروه تمرین هوازی+نانوکورکومین نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته و سرطان پایه بود که با یافته‌های حسین زاده و همکاران (۱۳۹۰) مبنی بر کاهش غیر معنی‌دار BDNF با مصرف تزریق صفاقی کورکومین همخوانی دارد؛ اما با نتایج شمسی کوشکی (۲۰۲۳) با مصرف کورکومین و نانوکورکومین بر روی موش‌های دیابتی آلزایمری، اوصالی (۲۰۲۰) با مصرف مکمل نانوکورکومین و ۶ هفته تمرین هوازی مبنی بر افزایش BDNF ، همخوانی ندارد (۳۳- ۳۵). سازوکارهای متعددی برای آثار کورکومین به علت داشتن عوامل هیدروکسی، فنوکسی و متوکسی مطرح‌شده است؛ مانند اثر آنتی‌اکسیدانی، مهار عامل‌های التهابی، القای مرگ سلولی، آنتی کارسینوژن و فعال‌سازی یا مهار مسیرهای داخل سلولی که در ایجاد بیماری نقش دارند. کورکومین از مهارکننده‌های مبتنی بر اپی‌ژنتیک است که ممکن است یک رویکرد مهم برای درمان کمکی در برخی از بیماری‌های نورودژنراتیو مانند سرطان باشند (۳۶). یکی از مسیرهای احتمالی اثر حفاظتی کورکومین از طریق /mTOR AKt و به دنبال آن اتوفاژی است. پیشنهادشده است که اثر حفاظتی کورکومین از طریق مسیر علامت‌دهی BDNF/TrkB و NGF / TrA صورت می‌گیرد. مطالعات نشان داده است که تمرین هوازی به‌همراه مصرف مکمل کورکومین بر روی سطوح BDNF و NGF از طریق مسیر علامت‌دهی و تنظیم گیرنده‌های A Trk و TrkB انجام می‌شود (۳۵،۳۶)؛ همچنین برخی مطالعات گزارش کردند که تومورها می‌توانند به انتقال‌دهنده‌های سروتونینی آسیب برسانند و باعث کاهش بیان عوامل نوروتروفیکی شوند و ممکن است پیامدهای منفی بر نورژنز و بازسازی نورون¬ها در ناحیهٔ CNS داشته باشند (۳۷) که این ادعا می‌تواند توجیه بسیار خوبی برای کاهش BDNF در گروه ترکیبی همراه با مصرف نانوکورکومین نسبت به گروه کنترل در تحقیق حاضر باشد. کاهش نیافتن بیان ژن NGF در گروه نانو کورکومین و گروه تمرین هوازی+نانوکورکومین، نسبت به گروه کنترل سرطان ۴ هفته، از دیگر نتایج این تحقیق بود که با نتایج تحقیق مودتیان و همکاران (۱۴۰۱) و دیکمن (۲۰۱۷) با مصرف ۱۰۰ نانومولار مکمل نانوکورکومین همخوانی نداشت (۳۶،۳۷) مهارکننده‌های طبیعی مانند نانوکورکومین آثار بالقوهٔ NGF را در نورون‌های تحلیل‌رفته بهبود می¬دهند. این مهارکننده‌ها ممکن است رویکرد مهمی برای درمان برخی از بیماری‌های نورودژنراتیو مانند سرطان باشند (۳۶). آنژیوژنز یا رگ‌زایی یکی از پدیده‌های مهم در پیشرفت سلول‌های سرطانی است. مطالعات حیوانی نشان داد که کورکومین موجب مهار آنژیوژنز و توقف ایجاد رگ‌های جدید در بافت توموری می‌شود و رشد تومور را کاهش می‌دهد (۱۲). به‌طورکلی، نتایج ما می‌تواند شاهدی بر اثر برآیندی تمرین هوازی به‌همراه مصرف مکمل نانوکورکومین در تنظیم نوروتروفین‌های یادشده در ناحیهٔ هیپوکامپ و کاهش آسیب سلول‌های عصبی ناحیهٔ CNS در مطالعات حیوانی باشد؛ اما تا قطعی شدن این نتایج، پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری دربارهٔ اثربخشی تمرین هوازی به‌همراه مکمل نانوکورکومین بر سایر مسیرهای مؤثر درگیر در رشد تومور مغزی ازجمله بیان ژن‌های مؤثر در مرگ نورونی و آپوپتوز توسط سایر محققان انجام شود.

با توجه محدودیت انجام تحقیق در نمونه‌های انسانی و انجام تحقیق در حیطهٔ مطالعات حیوانی و همچنین سایر محدودیت‌های موجود، محققان تنها به مطالعهٔ اثربخشی هم‌زمان تمرین هوازی و مصرف مکمل نانوکورکومین بر بیان ژن‌های یادشده پرداختند؛ اما به لحاظ نقاط قوت مطالعهٔ حاضر دربارهٔ اثر فزایندهٔ هر دو مداخله، احتمالاً می‌توان از آن به‌عنوان یک روش کمک درمانی همراه با سایر روش‌های درمانی رایج ازجمله پرتودرمانی و یا شیمی‌درمانی به‌منظور تنظیم بیان ژن BDNF و NGF، افزایش نورون‌زایی، افزایش سیناپس عصبی و همچنین کاهش حجم تومور در موش¬های مبتلا به سرطان مغز استفاده کرد.

سپاس‌گزاری

مراتب سپاس و قدردانی خود را از همۀافرادی که در پژوهش حاضر همکاری داشته اند، اعلام می کنیم.

تعارض منافع

بدین‌وسیله نویسندگان اعلام می‌کنند که نتایج این تحقیق با منافع هیچ سازمان یا فردی تعارض ندارد.

حمایت مالی

این پژوهش بدون حمایت مالی انجام شده است.

کد اخلاق

این تحقیق با کد اخلاق IR.IAU.B.REC.1400.030 در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد به تصویب رسیده است.

سهم نویسندگان

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

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: 495. doi: 10.1186/s12889-023-15417-0.
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: 669-79. doi: 10.1016/ j.ajpath.2023.02.018.
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. doi: 10.3389/fimmu.2023.1090040.
4. Gliwińska A, Czubilińska-Łada J, Więckiewicz G, Świętochowska E, Badeński A, Dworak M, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and Alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: a narrative review. Brain Sci 2023; 13 :163. doi: 10.3390/brainsci13020163.
5. Hua Z, Zhan Y, Zhang S, Dong Y, Jiang M, Tan F, et al. P53/PUMA are potential targets that mediate the protection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)/TrkB from etoposide-induced cell death in neuroblastoma (NB). Apoptosis 2018; 23:408-19. doi: 10.1007/s10495-018-1467-6.
6. Lu L, Liu X, Huang WK, Giusti-Rodríguez P, Cui J, Zhang S, et al. Robust Hi-C maps of enhancer-promoter interactions reveal the function of non-coding genome in neural development and diseases. Mol cell 2020 6;79: 521-34. /doi :10.1016/j.molcel.2020.06.007.
7. 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.
8. 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. 2015.09.016.
9. Lin JY, Kuo WW, Baskaran R, Kuo CH, Chen YA, Chen WS,et al. Swimming exercise stimulates IGF1/PI3K/Akt and AMPK/SIRT1/PGC1α survival signaling to suppress apoptosis and inflammation in aging hippocampus. Aging (albany NY) 2020; 12: 6852. doi: 10.18632/aging.103046.
10. Zeng Y, Luo Y, Wang L, Zhang K, Peng J, Fan G. Therapeutic Effect of Curcumin on Metabolic Diseases: Evidence from Clinical Studies. Int J Mol Sci 2023; 24: 3323. doi: 10.3390/ijms24043323.
11. Sultana S, Munir N, Mahmood Z, Riaz M, Akram M, Rebezov M, et al. Molecular targets for the management of cancer using Curcuma longa Linn. phytoconstituents: A Review. Biomed Pharmacother 2021;135:111078. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111078.
12. Ji JL, Huang XF, Zhu HL. Curcumin and its formulations: potential anti-cancer agents. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents). Anticancer Agents Med Chem 2012;12:210-8. doi: 10.2174/187152012800228733.
13. 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. doi: 10.1016/j.pbb.2019.172819.
14. 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.
15. Vijayakurup V, hulasidasan 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 (Phila) 2019;12: 225-36. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0437.
16. Al-Jarrah M, Al-Jarrah M, Matalka I, Al Aseri H, Mohtaseb A, Smirnova I.V, 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.
17. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. Neuroimage 2016; 131:142-54. doi. 10.1016/j.neuroimage.2015.10.084.
18. Ieraci A, Mallei A, Musazzi L, Popoli M. Physical exercise and acute restraint stress differentially modulate hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts and epigenetic mechanisms in mice. Hippocampus 2015; 25: 1380-92. doi: 10.1002/hipo.22458.

19. Tajbakhsh A, Mokhtari-Zaer A, Rezaee M, Afzaljavan F, Rivandi M, Hassanian SM, et al. Therapeutic potentials of BDNF/TrkB in breast cancer; current status and perspectives. J Cell Biochem 2017; 118: 2502-15. doi: 10.100/jc.25943.
20. Tanaka K, Okugawa Y, Toiyama Y, Inoue Y, Saigusa S, Kawamura M, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced tropomyosin-related kinase B (Trk B) signaling is a potential therapeutic target for peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer. PloS one 2014; 9: e96410. doi: 10.1317/journal.pone.0096410.
21. Gallen CL, D'Esposito M. Brain modularity: a biomarker of intervention-related plasticity. Trends Cogn Sci 2019; 23: 293-304. doi: 10.1016/j.tics.2019.01.014.
22. Lou SJ, Liu JY, Chang H, Chen PJ. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. Brain Res 2008; 1210:48-55. doi: 10.1016/j. brainres.2008.02.080.
23. Zigmond MJ, Cameron JL, Hoffer BJ, Smeyne RJ. Neurorestoration by physical exercise: moving forward. Parkinsonism Relat Disord 2012;18 Suppl 1: S147-50. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70046-3.
24. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. Neurobiol Aging 2011; 32: 1304-19. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.001.
25. Bettio LE, Thacker JS, Rodgers SP, Brocardo PS, Christie BR, Gil-Mohapel J. Interplay between hormones and exercise on hippocampal plasticity across the lifespan. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2020; 1866: 165821. doi: 10.1016/j.bbadis .2020.165821.
26. Nakhzari Khodakheir J, Haghighi AH, Hamedinia MR. The effects of combined exercise training with aerobic dominant and coenzyme q10 supplementation on serum BDNF and NGF levels in patients with Multiple Sclerosis. J Arak Univ Med Sci 2018; 21: 94-103.
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 USA 2011; 108: 3017-22. doi: 10.1073/pnas.1015950108.
28. Vakili J, Sari V. The effect of 8 weeks of circuit training on serum levels of nerve growth factor (NGF) and physical fitness factors in elderly women. JAHSSP 2022; 9: 72-82. doi: 10.22049/jahssp.2022.27654.1439.
29. De Vincenti AP, Ríos AS, Paratcha G, Ledda F. Mechanisms that modulate and diversify BDNF functions: implications for hippocampal synaptic plasticity. Front Cell Neurosci 2019; 13: 135. doi: 10.3389/fncel.2019.00135.
30. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. Neuroimage 2016; 131: 142-54. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.084.
31. Nofuji Y, Suwa M, Sasaki H, Ichimiya A, Nishichi R, Kumagai S. Different circulating brain-derived neurotrophic factor responses to acute exercise between physically active and sedentary subjects. J Sports Sci Med 2012; 11: 83-88.
32. Ravasi AA, Pournemati P, Kordi MR, Hedayati M. The effects of resistance and endurance training on BDNF and cortisol levels in young male rats. J Sport Sci 2013;1: 49-78. doi: 10.22059/jsb.2013.30458.
33. Hosseinzadeh S. Effects of Curcumin supplementation on BDNF and Oxidative/antioxidative process in rat's hippocampus which exposed to lead. J Gorgan Univ Med Sci 2011; 13: 1-8.doi: goums.ac.ir/journal/article-1-1058-en.
34. Shamsi-Goushki A, Mortazavi Z, Behrasi F, Ebrahimkhani A, Hosseini R. Effects of Curcumin and Nanocurcumin supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor and some complications in type 2 diabetic rats. Nanomedicine J 2023; 10: 122-130. doi: 10.22038/NMJ.2023.69556.1742.
35. Osali A, Rostami A. Effect of 6 weeks of aerobic training with nanocurcumin consumption on IL1β, nitric oxide, and depression in women with metabolic syndrome. Int J Diabetes Develop Count 2023; 43:1-8.
36. Dikmen M. Comparison of the effects of curcumin and RG108 on NGF-induced PC-12 Adh cell differentiation and neurite outgrowth. J Med Food 2017; 20: 376-84. doi: 10.1089/jmf.2016. 3889.
37. Mavaddatiyan L, Khezri S, Abtahi Froushani SM. Effect of Curcumin on Cortisol, Catalase and Nerve Growth Factor Expression Level in Animal Model of Induced Multiple Sclerosis. J Gorgan Univ Med Sci 2022; 24: 10-8.