

تمرین مقاومتی همراه با مصرف نانوکورکومین بر بیان ژن IL-4 و STAT-6 در سلول عضلانی رت های نر سالم

صدرا شهیدی^۱، شاهین ریاحی ملایری^۲، معصومه حسینی^۳

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲- دانشیار گروه علوم ورزشی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. نویسنده مسئول: shahinriyahi@yahoo.com

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

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۰۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۸

چکیده

زمینه و هدف: محور پیام‌دهی IL4/STAT-6 یکی از مهم‌ترین مسیرهای مهم درگیر در رشد و توسعه سرطان می‌باشد. هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر تمرین مقاومتی همراه با مصرف نانوکورکومین بر IL-4 و STAT-6 در سلول های عضلانی رت های نر سالم بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار به طور تصادفی به چهار گروه (کنترل، تمرین مقاومتی، نانوکورکومین، تمرین مقاومتی + نانوکورکومین) تقسیم شدند. برنامه تمرینی به مدت ۴ هفته و ۳ جلسه در هر هفته اجرا شد. گروه های دریافت کننده مکمل روزانه ۸۰ میلی گرم نانوکورکومین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴ هفته به صورت خوراکی (گاواژ) دریافت کردند. بیان ژن IL-4 و STAT-6 با روش Real-time PCR اندازه گیری شد. داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: نتایج نشان داد تمرین مقاومتی همراه با مصرف نانوکورکومین موجب افزایش معنادار IL-4 نسبت به سایر گروه ها و کاهش STAT-6 نسبت به گروه تمرین سلول عضلانی رت های نر سالم شد ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: به نظر می رسد چهار هفته تمرین مقاومتی همراه با مصرف مکمل نانوکورکومین احتمالاً با تاثیر بر محور پیام دهی IL-4/STAT-6 می تواند به تنهایی در روند کاهش آن موثرتر باشد.

کلمات کلیدی: تمرین مقاومتی، نانوکورکومین، IL-4، STAT-6، سلول عضلانی

مقدمه

سرطان بیماری پیچیده ایی است که بر واحد اساسی حیات یعنی سلول اثر می گذارد و در واقع اختلال در سرعت تکثیر و تمایز سلولی می باشد. در سلول های سرطانی، فعالیت یا افزایش بیان انکوژن ها و خاموشی ژن های مهار کننده تومور به رشد غیر قابل کنترل سلول ها و مهار مرگ برنامه ریزی شده سلول در آن ها منجر می شود و در نهایت این سلول های سرطانی قابلیت تهاجم یا گسترش به سایر قسمت ها بدن را پیدا می کنند (۱).

رابطه میان التهاب و سرطان برای نخستین بار در قرن نوزدهم مطرح شد، شواهد جدید نشان داده اند حدود ۲۵ درصد از سرطان ها با التهاب مزمن ناشی از عفونت یا حالت های التهابی با منشا گوناگون همراه هستند. در این میان سایتوکین ها و گیرنده های آنها عوامل کلیدی در التهاب ناشی از سرطان هستند که فراخوانی لکوسیت ها و عملکرد آنها، تکثیر و باقی سلول و تهاجم و متاستاز تومور را تحت تاثیر قرار می دهند (۲، ۳). IL-4 یک سایتوکین چند وجهی است که توسط لنفوسیت های T، بازوفیل ها و ماست سل ها ترشح می شود. IL-4 با مهار تولید واسطه های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و اینترلوکین ۱ از مونوسیت ها التهاب را سرکوب می کند (۴). IL-4 در یکی از محورهای مهم دخیل در رشد و توسعه سرطان شامل محور IL-4/STAT-6 درگیر می باشد. این مسیر پیام دهی با تاثیر بر سازوکارهای درون سلولی و کاهش آپوپتوز سلولی باعث افزایش رشد سلول های سرطان و حتی افزایش متاستاز آنها می گردد. IL-4 بر روی کروموزوم 5q قرار دارد در سلول های اولیه سرطان پستان، پروستات و مثانه منجر به تنظیم مقادیر Bcl-XI و c-FLIP شده و به نوبه خود باعث ایجاد مقاومت در برابر آپوپتوز ناشی از داروهای شیمی درمانی می شود (۵). به نحوی که، بر اساس شواهد علمی، عود مجدد سرطان در موش های فاقد IL-4 و STAT-6 مشاهده نشده است. با این تفاسیر، در مسیر پیام دهی IL-4/STAT-6، سایتوکین IL-4 باعث فعال سازی STAT-6 می شود و متعاقب آن STAT-6 نقش مهم خود را در سلول های هدف از طریق ایجاد تغییر در

تمایز و رشد سلول ها و همچنین افزایش مقاومت آنها در برابر آپوپتوز ایفا می کند (۶). یک مطالعه در اثبات نقش مهم و عملکرد STAT-6 القا شده توسط IL-4 نشان داد که تمام اعمال IL-4 در موش های فاقد STAT-6 دچار اختلال شد. این نتایج بیانگر نقش اساسی STAT-6 در انتقال سیگنال IL-4 در سلول است.

فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک راهکار برای کاهش خطر التهاب مزمن پذیرفته شده است (۷، ۸)، اما هنوز مشخص نیست که کدام برنامه تمرینی اثر مطلوب تری دارد. گزارش شده است ۶ هفته تمرین استقامتی باعث کاهش التهاب از طریق کاهش سطوح IL-6 و کاهش بیان ژن های Stat-3 و miR-155 در بافت سرطان پستان شده است، که متعاقب آن تکثیر سلولی، تغییر شکل سلولی و حجم سرطان پستان کاهش یافته است. علاوه بر آن، چکچاک و همکاران (۱۳۹۶) گزارش کردند یک دوره تمرین تناوبی هوازی به همراه نانو ذرات سلنیوم موجب کاهش معنادار IL-4 در بافت طحال موش های مبتلا به سرطان پستان شد (۹).

از جمله مهم ترین ضد التهاب های موجود در طبیعت کورکومینوئیدها هستند. کورکومین با وزن ملکولی ۳۶۸ دالتون پلی فنول هیدروفوب، همان رنگدانه موجود در زردچوبه است که به علت دارا بودن اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی در درمان مورد توجه قرار گرفته است. عملکرد ضد التهابی کورکومین به دلیل وجود پیوندهای دوگانه و فرم کتونی ساختار آن است. مطالعات نشان داده اند کورکومین می تواند بر طیف وسیعی از سرطان ها، نظیر سرطان خون، مغز و سینه موثر باشد. القای آپوپتوز در سلول های سرطانی و مهار تکثیر چرخه سلولی، مکانیسم اصلی کورکومین در مرگ سلول های سرطانی است (۱۰). کورکومین پاسخ های التهابی را از طریق کاهش فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز ۲، لپوکسیژناز و آنزیم نیترواکساید سنتاز و کاهش تولید سایتوکین های التهابی از جمله TNF-α، اینترلوکین ۱، ۲، ۶، ۸ و ۱۲ موجب می شود. کورکومین مانع از بیان فاکتور هسته ای (NF-KB4) شده و فرایند التهاب و تومور زایی را مهار می کند (۱۱). از این رو کورکومین علاوه بر فرایندهای التهابی، تولید سایتوکین های

کنترل، مکمل نانوکورکومین، تمرین مقاومتی نردبان، تمرین مقاومتی نردبان+ نانوکورکومین تقسیم شدند. موش ها در شرایط استاندارد حیوانات آزمایشگاهی (دمای ۲۳-۲۵ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۰ تا ۴۰ درصد و سیکل روشنایی - تاریکی ۱۲:۱۲) نگهداری شدند. همه موش ها به شکل آزادانه به غذای استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی و همچنین آب دسترسی داشتند. اصول اخلاقی مطالعه، مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق و با دریافت کد اخلاق IR.IAU.ET.REC.1401.021 در طول پژوهش توسط پژوهشگران رعایت شد.

برنامه تمرین مقاومتی با استفاده از نردبان مخصوص تمرین مقاومتی رت اجرا شد. پروتکل شامل دو مرحله آشنایی و تمرین می باشد. مرحله آشنایی به مدت یک هفته جهت صعود از نردبان به ارتفاع ۱ متر و شیب ۸۵ درجه با بستن وزنه به دم موش صورت پذیرفت. برنامه تمرینی به مدت ۴ هفته به تعداد ۳ جلسه در هفته در قالب ۳ ست با تکرار در هر ست اجرا نمودند. فواصل استراحتی بین ست ها ۳ دقیقه، فواصل استراحتی بین تکرار ها در هر ست ۳۰ تا ۶۰ ثانیه بود. اعمال مقاومت به صورت بستن وزنه به دم موش ها معادل درصدهای متفاوتی از وزن بدن در طول دوره تمرینی بود(۱۵). جزئیات برنامه تمرینی در جدول ۱ ذکر شده است.

پیش التهابی را نیز مهار می کند. دلفان و همکاران (۱۳۹۹) گزارش کردند تمرین استقامتی به همراه کورکومین منجر به کاهش معنادار بیان ژن های اینترتاموری IL-4 و STAT-6 در موش های ماده مبتلا به سرطان پستان شد(۱۲).

از آنجایی که گیاهان دارویی خاصیت ضد سرطانی قوی دارند و ورزش نیز یکی از عوامل سبک زندگی است که خطر ابتلا به سرطان را کاهش می دهد(۱۳، ۱۴). احتمال وجود دارد که مصرف کورکومین به همراه تمرینات مقاومتی بتواند تاثیرات عمده ای در بهبود این بیماران داشته باشد. اینکه تمرین ورزشی در ترکیب با کورکومین بر مسیرهای کلیدی و محوری سرطان از جمله مسیر STAT-6 / IL-4 اثر برابندی می گذارد، مطالعات بسیار محدودی انجام گرفته است. این خود گویای یک چالش بزرگ در مطالعات آنکولوژی تمرین ورزشی به شمار می رود. از این رو هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرین مقاومتی نردبان و مصرف مکمل نانوکورکومین بر مسیر التهابی STAT-6 / IL-4 در سلول عضلانی رت های نر سالم بود.

مواد و روش ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی می باشد. در این پژوهش ۳۲ سرموش صحرایی نر ۲ ماهه از نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم از موسسه تحقیقات پاستور تهران خریداری شدند. موش ها پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید، به طور تصادفی در ۴ گروه

جدول ۱. پروتکل تمرین

زمان تمرین	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم
اعمال مقاومت(تمرین مقاومتی بر پایه درصد وزن بدن)	۳۰	۵۰	۸۰	۱۰۰

جلسه تمرین، ابتدا حیوانات در فضای ویژه نمونه برداری (محیط استریل) با ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) و زایلازین (۵-۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) بیهوش شدند. سپس خون - گیری از بطن چپ به میزان ۵ سی سی انجام گرفت و

مقدار ۸۰ میلی گرم نانو کورکومین(نانو کورکومین تجاری ساخته شده تجاری توسط شرکت اکسیر نانو سینا، تهران) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (mg/kg) در گروه های مکمل و تمرین+ مکمل به صورت گاواژ داده شد(۱۶). با توجه به نیمه عمر بیان ژن ها ۴۸ ساعت پس از آخرین

دانمارک) و شامل: یک چرخه با ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ دقیقه و به دنبال آن ۴۰ چرخه با ۹۵ درجه سانتی گراد برای ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی گراد برای ۶۰ ثانیه انجام شد. در نهایت، با استفاده از دستگاه Q-RT-PCR (Rotrogene 6000, Corbet) انجام شد.

برنامه qReal time PCR برای IL-4 براساس سایبرگرین شرکت Qiagen (آلمان) و شامل: یک چرخه با ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ دقیقه و به دنبال آن ۴۰ چرخه با ۹۴ درجه سانتی گراد برای ۱۵ ثانیه، ۵۵ درجه سانتی گراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۰ درجه سانتی گراد برای ۳۰ ثانیه دیگر انجام شد. نهایت منحنی استاندارد و تکثیر پرایمرها توسط نرم افزار موجود در سیستم آنالیز و رسم شد. برای اطمینان از اختصاصی بودن محصول واکنش منحنی دمای ذوب نیز رسم شد (Melting Curve). کنترل داخلی، ژن GAPDH بود. پرایمرهای مورد استفاده در این تحقیق (جدول ۲) توسط شرکت پیشگام (ایران) سنتز شد. در نهایت کمی سازی داده ها با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta C_t}$ انجام شد.

بلافاصله در درون لوله های آزمایش حاوی ماده ضد انعقاد DETA ریخته شده و در دمای -20 درجه سانتی گراد نگهداری شد. پس از خون گیری، بافت عضلانی سلولوس (نعلی) از طریق شکاف بر روی ناحیه پشتی جانبی اندام تحتانی جدا و پس از وزن کردن به فریزر با دمای -80 درجه سانتی گراد منتقل شد. استخراج RNA به وسیله کیت miRNeasy Mini (Qiagen، آلمان) و طبق دستورالعمل کیت انجام گرفت. نسبت جذبی $280/260$ نانومتر برای تمامی نمونه های استخراج شده بین $1/8$ تا 2 بود، سپس برای بررسی کیفیت RNA استخراج شده از روش الکتروفورز و ژل آگارز 1% استفاده شده. همچنین از DNase Treatment (scientific Thermo، آلمان) برای حصول اطمینان از عدم وجود DNA در نمونه ها و در مرحله پیش سنتز از cDNA استفاده گردید. سنتز cDNA با کیت Transcriptor first cDNA synthesis kit (Roche، آلمان) و طبق دستورالعمل کیت صورت گرفت. برنامه qReal time PCR برای بررسی میزان بیان STAT-6 براساس سایبرگرین شرکت ampliqon

جدول ۲. پرایمرهای استفاده شده در Real-time PCR

Genes	Primer sequence
IL-4	Forward: CAAGGAACACCACGGAGAAC Reverse: TCTCAAGCACGGAGGTACA
STAT6	Forward: GCATAGAGGCCTTTCAGCAC Reverse: GCTCCGAAGACAGCGTTTAG
GAPDH	Forward: ATCACTGCCACTCAGAAGAC Reverse: ACATTGGGGGTAGGAACAC

آزمون تحلیل واریانس یک طرفه حاکی از وجود اختلاف معنادار در بیان ژن IL-4 بین گروه ها بود ($P=/.001$). افزایش معنادار بیان ژن IL-4 در گروه های تمرین، مکمل و تمرین+ مکمل نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. هر چند بیشترین افزایش معنادار در گروه تمرین+ مکمل بود ($P=/.001$). (نمودار شماره ۱).
سوی دیگر نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه وجود اختلاف معنادار در بیان ژن STAT-6 بین گروه های پژوهش را نشان داد ($P=/.001$). به نحوی که افزایش

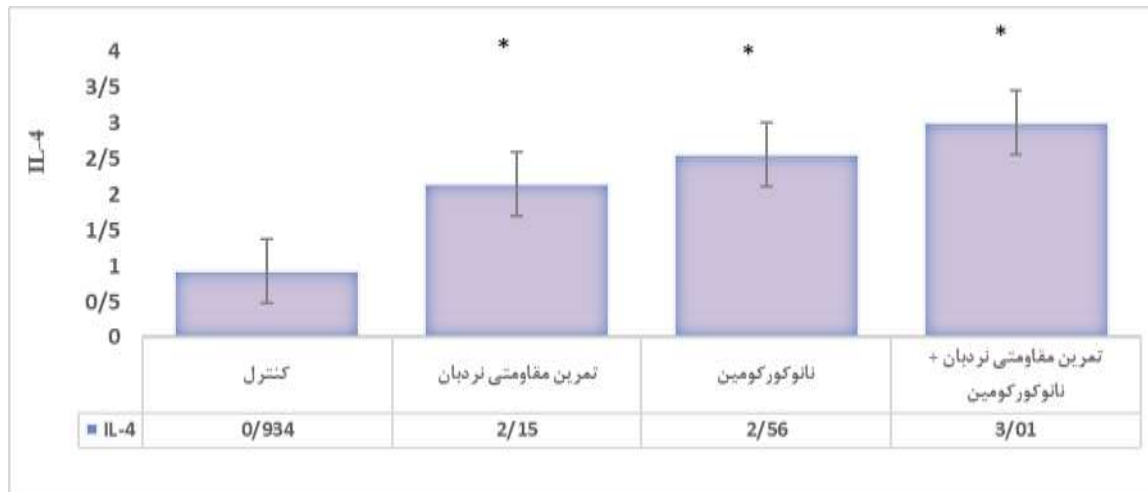
آزمون آماری

جهت تعیین معنادار بودن اختلاف بین متغیرها در چهار گروه از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تعیین جایگاه معناداری به دلیل همگن بودن واریانس ها از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده گردید. سطح معناداری برای تمام محاسبات $P \geq 0.05$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۵ انجام گردید.

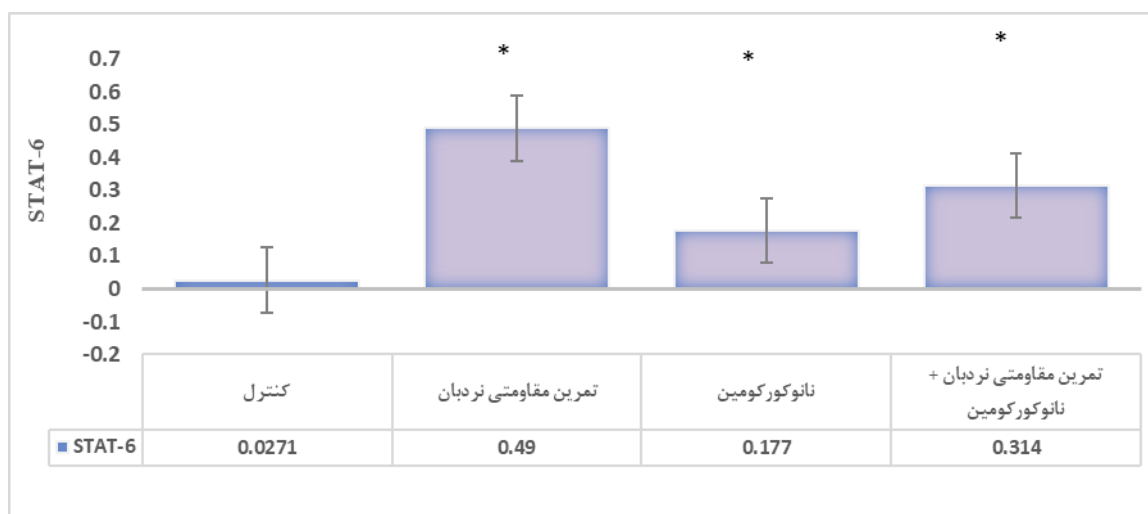
نتایج

نشان داد در گروه تمرین و تمرین + مکمل بیشترین افزایش و در گروه مکمل کمترین افزایش نسبت به گروه شاهد رخ داده است. (نمودار شماره ۲).

معنادار بیان ژن STAT-6 در گروه تمرین، مکمل و تمرین + مکمل نسبت به گروه کنترل مشاهده شد و نانوکورکومین به تنهایی باعث کاهش شد. این یافته ها



نمودار شماره ۱. تغییرات بیان ژن IL-4 در گروه های پژوهش (در برابر تغییر نسبت به گروه کنترل) سطح معنی داری $P \leq 0/05$ **: معنی داری در مقایسه با گروه کنترل



نمودار شماره ۲. تغییرات بیان ژن STAT-6 در گروه های پژوهش (در برابر تغییر نسبت به گروه کنترل) سطح معنی داری $P \leq 0/05$ **: معنی داری در مقایسه با گروه کنترل

بحث

کاهش داشت (۱۷). که با نتایج پژوهش حاضر ناهمسو است، علت این ناهمسو می تواند ناشی از سرطانی بودن موش ها در پژوهش توفیقی و همکاران باشد و یا بافت مورد بررسی که در آن پژوهش تومور سرطانی و در مطالعه حاضر سلول عضلانی بود. IL-4 از دو طریق سیگنالی سوبسترای گیرنده انسولین (IRS-2) فعالگر رونویسی و انتقال سیگنال ۶ کارش را در سلول های هدف انجام می دهد. IL-4 سیتوکین ضد

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرین مقاومتی همراه با مصرف نانوکورکومین موجب افزایش معنادار IL-4 نسبت به سایر گروه ها و کاهش STAT-6 نسبت به گروه تمرین سلول عضلانی رت های نر سالم شد. توفیقی و همکاران ۲۰۰۹ نشان دادند میزان تولید IL4 به شکل معنی داری در گونه های سرطانی به دنبال هشت هفته تمرین استقامتی پیوسته

STAT-6 در موش های ماده مبتلا به سرطان پستان شد. ژائو و همکاران در پژوهشی کاهش معنادار IL-4 را در موش های مبتلا به کولیت در اثر مصرف کورکومین گزارش کردند (۱۲). که با نتایج پژوهش حاضر ناهمبسته است. مطالعات نشان داد که کورکومین در غلظت های خیلی کم موجب مهار رشد سلول های سرطانی می شود. اثرات ضد سرطانی کورکومین شامل مهار شکل گیری سلول های سرطانی، مهار آنژیوژنز و مهار رشد تومور می باشد. کورکومین با مهار مسیر NF-Kb بیان ژن های ضد آپتوپتوز را مهار و بیان پروتئین آپتوپتوزی Bax را افزایش می دهد. کورکومین با مهار مسیر Wnt که در تمایز سلولی و تومور زایی نقش دارد، باعث مهار تمایز و القای آپتوپتوز می شود. مطالعات نشان می دهند که کورکومین توانایی از بین بردن ROS، رادیکال های هیدروکسیل و نیتریک اکسید (NO) را دارد (۲۲). با توجه به تحقیقات بررسی شده کورکومین اثر آپتوپتوز ناشی از عوامل مختلف را از طریق چندین مسیر سیگنالیگینگ کاهش می دهد.

کورکومین همچنین باعث جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی و بیان ژن وابسته به فاکتور هسته ای کاپا (NF-kB) می شود. NF-Kb یک گروه پروتئینی کنترل کننده رونویسی DNA است که روند بقای سلول را کنترل می کند. برخی محققان معتقدند اثر کورکومین بر کاهش آپتوپتوز وابسته به دوز مصرفی آن است و خواص آنتی اکسیدانی کورکومین از فعال شدن مسیر (JNKc-Jun N-terminal kinases) و آزاد شدن سیتوکرم C ممانعت می کند (۲۳). نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرین مقاومتی همراه با مصرف نانوکورکومین موجب افزایش معنادار IL-4 نسبت به سایر گروه ها و کاهش STAT-6 نسبت به گروه تمرین سلول عضلانی رت های نر سالم شد. با استناد به نتایج این پژوهش می توان بیان کرد تمرین مقاومتی و مکمل نانوکورکومین از طریق تاثیر بر مکانیزم های درون بافت سرطانی شامل مسیر IL-4/STAT-6 می تواند باعث کاهش پیشرفت رشد و توسعه سرطان شده. از طرفی اثر برایندی دو مداخله با هم نسبت به نانوکورکومین به تنهایی بر بازدارنده بیان های ژن های IL-4 و STAT-6 گویای اثر مفید تر دو مداخله در کنار هم می باشد. با این

نتیجه از طریق ماکروفاژها باعث می شود STAT-6 می شود و در نتیجه از طریق ماکروفاژها باعث می شود TNF- α تولید نشود. از همین رو این عمل ارتباط U وارونه بین غلظت سایتوکین با میزان اثر گذاری آن دارد که ممکن است در نتیجه حساسیت زدایی گیرنده ناشی از غلظت بالای لیگاند باشد یا ناشی از غلظت کم لیگاند باشد (۱۸). بر این اساس به نظر می رسد اثرات ضد التهابی تمرین ورزشی در صورت وجود شرایط پاتولوژیک مشهودتر باشد (۱۹، ۲۰). IL-4 نه تنها یک سایتوکین مهارتی و سرکوبگر قوی آپتوپتوز است بلکه به عنوان یک عامل احیا کننده برای سلول های سرطانی ایفای نقش می کند و سلول های سرطانی را از افزایش آپتوپتوز ناشی از روش های درمانی در امان نگه می دارد. به نحوی که بر اساس شواهد علمی، عود مجدد سرطان در موش های فاقد IL-4Ra و STAT-6 مشاهده نشده است. با این تفاسیر، در مسیر پیام دهی IL-4/STAT6، سایتوکین IL-4 باعث فعال سازی STAT-6 می شود و متعاقب آن STAT-6 نقش مهم خود را در سلول های هدف از طریق ایجاد تغییر در تمایز و رشد سلول و همچنین افزایش مقاومت آنها در برابر آپتوپتوز ایفا می کند. یک مطالعه در اثبات نقش مهم و عملکرد STAT-6 القا شده توسط IL-4 نشان داد که تمام اعمال IL-4 در موش های فاقد STAT-6 دچار اختلال شد. این نتایج بیانگر نقش اساسی STAT-6 در انتقال سیگنال IL-4 در سلول است. با توجه به نتایج می توان گفت تمرینات مقاومتی باعث کاهش التهاب از طریق افزایش تولید اینترلوکین ۴ شده است (۲۱). در واقع یکی از سازوکارهای کاهش التهاب را می توان به افزایش سایتوکین های ضد التهابی نسبت داد. بنابراین تعدیل سایتوکینی برای کمک به درمان بیماری به خصوص سرطان می تواند راهکار درمانی قلمداد شود.

در پژوهش حاضر مصرف نانوکورکومین و تمرین مقاومتی موجب افزایش معنادار IL-4 نسبت به سایر گروه ها و کاهش STAT-6 نسبت به گروه تمرین سلول عضلانی رت های نر سالم شد. دلفان و همکاران (۱۳۹۹) در پژوهش خود بیان کردند ترکیب تمرین استقامتی به همراه مکمل کورکومین موجب کاهش معنادار بیان ژن های اینتراتوموری IL-4 و

تحقیق حاضر حاصل یافته‌های پایان نامه کارشناسی ارشد، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق در سال ۱۴۰۰ می‌باشد. همچنین پژوهشگرها مراتب قدر دانی و تشکر خود را از اساتید دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق و مسئولان محترم آزمایشگاه که در این طرح ما را یاری فرمودند، اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله تعارض در منافع خود ندارند.

فهرست منابع

1. Adjiri A. Tracing the path of cancer initiation: the AA protein-based model for cancer genesis. BMC cancer. 2018;18(1):831.

2. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. Annals of African medicine. 2019;18(3):121-6.

3. Riyahi Malayeri S, Azadniya A, Rasaee Mj. Effect Of Eight-Week High Intensity Interval Training And Resveratrol Intake On Serum Adiponectin And Resistin In Type 2 Diabetic Rats. Iranian Journal Of Diabetes And Lipid Disorders. 2019;18(1):8-1.

4. Kwaśniak K, Czarnik-Kwaśniak J, Maziarz A, Aebisher D, Zielińska K, Karczmarek-Borowska B, et al. Scientific reports concerning the impact of interleukin 4, interleukin 10 and transforming growth factor β on cancer cells. Central-European journal of immunology. 2019;44(2):190-200.

وجود انجام مطالعات بیشتر در این خصوص جهت فهم مکانیسمی کامل‌تر و جامع‌تر ضروری به‌نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد چهار هفته تمرین مقاومتی همراه با مصرف مکمل نانوکورکومین احتمالا با تاثیر بر محور پیام دهی IL-4/STAT-6 می‌تواند به تنهایی در روند کاهش آن موثرتر باشد.

تشکر و قدردانی

5. Kotanides H, Reich NC. Interleukin-4-induced STAT6 Recognizes and Activates a Target Site in the Promoter of the Interleukin-4 Receptor Gene*. Journal of Biological Chemistry. 1996;271(41):25555-61.

6. Wurster AL, Withers DJ, Uchida T, White MF, Grusby MJ. Stat6 and IRS-2 cooperate in interleukin 4 (IL-4)-induced proliferation and differentiation but are dispensable for IL-4-dependent rescue from apoptosis. Molecular and cellular biology. 2002 Jan 1;22(1):117-26.

7. Riyahi Malayeri S, Kaka Abdullah Shirazi S, Behdari R, Mousavi Sadati K. Effect of 8-week Swimming training and garlic intake on serum ICAM and VCAM adhesion molecules in male obese rats. The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences. 2019;26(10):867-78.

8. Riyahi Malayeri S, Abdolhay S, Behdari R, Hoseini M. The combined effect of resveratrol supplement and

endurance training on IL-10 and TNF- α in type 2 diabetic rats. Razi Journal of Medical Sciences. 2019;25(12):140-9.

9. Chekachak S, Molanouri Shamsi M, Soudi S. Investigating The Effect of Aerobic Interval Training with Selenium Nanoparticles on the Content of IL-6, TNF- α and IL-4 cytokines in spleen tissue of Mice with Breast Cancer. Journal of Advanced Biomedical Sciences. 2018;8(1):608-17.

10. Peng Y, Ao M, Dong B, Jiang Y, Yu L, Chen Z, et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. Drug design, development and therapy. 2021;15:4503-25. Epub 2021/11/11. doi: 10.2147/dddt.s327378. PubMed PMID: 34754179; PubMed Central PMCID: PMCPMC8572027.

11. Zhou H, Beevers CS, Huang S. The targets of curcumin. Current drug targets. 2011;12(3):332-47.

12. Delfan M, 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 Journal of Breast Diseases. 2020;13(3):52-61.

13. Farazandeh Nia D, Hosseini M, Riyahi Malayeri S, Daneshjoo A. Effect of Eight Weeks of Swimming Training with

Garlic Intake on Serum Levels of IL-10 and TNF- α in Obese Male Rats. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2018;16(6):665-71.

14. Mohammadi S, Rostamkhani F, Riyahi Malayeri S, Shirvani H. High-intensity interval training with probiotic supplementation decreases gene expression of NF- $\kappa\beta$ and CXCL2 in small intestine of rats with steatosis. Sport Sciences for Health. 2022;18(2):491-7. doi: 10.1007/s11332-021-00829-5.

15. Soltanian Z, Vanaky B, ramezani fard n, Shakeri N, Shams Z, Fakhari Rad F. Effect of Eight Weeks Resistance Training On Gene Expression of TNF-A and IL10 in the Heart of Type II Diabetic Male Rats. The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences. 2019;27(6):1656-67.

16. Shirpoor M, Tofighi A, Shirpoor A, Chodari L, Pourjabali M. Effect Of Moderate Exercises, Curcumin And Their Combination On Levels Of Leptin And Hepatic Enzymes In Elderly Male Rats. Studies in Medical Sciences. 2020;31(7):539-48.

17. Toufighi A AAH, Mohammad, Hasan Z KF, Ghasemi A. Effect of Continuous Aerobic Exercise on the Rate of IL-4, INF- γ and Proportion of CD4 in Mice with Breast Cancer Olympic. 2010;4(17):73-82.

18. Woodward EA, Prêle CM, Nicholson SE, Kolesnik TB, Hart PH. The anti-inflammatory effects of interleukin-4 are not mediated by suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS1). *Immunology*. 2010;131(1):118-27.

19. Arabzadeh E, Shirvani H, Ebadi Zahmatkesh M, Riyahi Malayeri S, Meftahi GH, Rostamkhani F. Irisin/FNDC5 influences myogenic markers on skeletal muscle following high and moderate-intensity exercise training in STZ-diabetic rats. *3 Biotech*. 2022;12(9):193. Epub 2022/08/02. doi: 10.1007/s13205-022-03253-9. PubMed PMID: 35910290; PubMed Central PMCID: PMC9325938.

20. Malayeri SR, Nikbakht H, AliGaeini A. Serum Chemerin Levels and Insulin Resistance Response to

HighIntensity Interval Training in Overweight Men. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*. 2014;3(Special Issue II):385-9.

21. Zhang WJ, Li BH, Yang XZ, Li PD, Yuan Q, Liu XH, et al. IL-4-induced Stat6 activities affect apoptosis and gene expression in breast cancer cells. *Cytokine*. 2008;42(1):39-47.

22. Tuorkey MJ. Curcumin a potent cancer preventive agent: Mechanisms of cancer cell killing. *Interventional medicine & applied science*. 2014;6(4):139-46. Epub 2015/01/20.

23. Gonzales AM, Orlando RA. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutrition & Metabolism*. 2008;5(1):17.

Resistance training with nanocurcumin on IL-4 and STAT-6 gene expression in muscle cells of healthy male rats

Sadra Sheidaei¹, Shahin Riyahi Malayeri², Masoumeh Hosseini³

1 - MSc in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Sport Sciences, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. Corresponding Author: shahinriyahi@yahoo.com

3- Associate Professor, Department of Sport Sciences, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: 2022.11.27

Accepted: 2023.02.27

Abstract

Background and Aim: The interleukin 4/ Signal transducer and activator of transcription 6 signaling axis is one of the most important pathways involved in the growth and development of cancer. The purpose of this study was to evaluate the effect of resistance training with nanocurcumin Consumption on IL-4 and STAT-6 in muscle cells of healthy male rats.

Materials & Methods: In this experimental study, 32 Wistar rats were randomly divided into four groups (Control, resistance training, nanocurcumin, resistance training + nanocurcumin). The training program was run for 4 weeks and 3 sessions per week. Daily supplement groups received 80 mg of nanocurcumin intake per kilogram of body weight for 4 weeks orally (gavage). IL-4 and STAT-6 gene expression was measured by Real-time PCR method.

Results: The results showed that resistance training with nanocurcumin caused a significant increase in IL-4 compared to other groups and a decrease in STAT-6 compared to the muscle cell training group of healthy male rats. ($P < 0.05$).

Conclusion: It seems that four weeks of resistance training together with nanocurcumin supplementation can be more effective alone in its reduction process by affecting the IL-4/STAT-6 signaling axis.

Key Words: Resistance training, Nanocurcumin, IL-4, STAT-6, Muscle Cell