

## تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل فرولیک اسید بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو مغز مدل تجربی موش‌های مبتلا به سرطان سینه

مریم پیرا<sup>۱</sup>، خسرو جلالی دهکردی<sup>۱</sup>، فرزانه تقیان<sup>۳</sup>، رزیتا نصیری<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** فرولیک اسید ترکیبی فنولی است که در غلات مختلف یافت می‌شود. این ترکیب دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد آپوپتوزی و تمایزدهندگی در سلول‌های عصبی است. پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف فرولیک اسید بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو مغز موش مبتلا به سرطان سینه انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این کارآزمایی تجربی، ۳۰ سر موش ماده نژاد Balb/C با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۲۰ گرم مبتلا به سرطان سینه به گروه‌های ۱. شاهد مثبت، ۲. شاهد منفی، ۳. مکمل فرولیک اسید، ۴. تمرین و ۵. تمرین + مکمل فرولیک اسید تقسیم شدند. القای سرطان سینه پس از گذشت ۱۴ روز از تزریق  $1 \times 10^6$  سلول T14 به زیرجلد کتاله ران موش‌های ماده چهار هفته‌ای به دست آمد. گروه‌های ۳ و ۵ طی مدت هشت هفته، روزانه ۲۰۰ میکرولیتر فرولیک اسید به صورت گاوآذ دریافت کردند و گروه‌های ۴ و ۵ نیز به مدت پنج روز در هفته تمرین هوازی انجام دادند. داده‌ها با استفاده از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** مصرف هشت هفته مکمل فرولیک اسید، منجر به افزایش معنی‌دار میزان سوپراکسید دیسموتاز (SOD یا Superoxide dismutase) شد ( $P \leq 0/01$ ). سطوح کاتالاز (CAT یا Catalase) پس از هشت هفته تمرین هوازی + مصرف مکمل فرولیک اسید و همچنین، مصرف مکمل فرولیک اسید به تنهایی، افزایش معنی‌داری داشت ( $P \leq 0/01$ ). تمرین هوازی + مکمل فرولیک اسید و مصرف فرولیک اسید نیز به تنهایی، باعث کاهش معنی‌دار مالون دی‌آلدئید (MDA یا Malondialdehyde) شد ( $P \leq 0/01$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرین هوازی همراه با مصرف مکمل فرولیک اسید نسبت به هر کدام به تنهایی، اثرات مطلوب‌تری بر بهبود سطوح SOD، CAT و MDA در وضعیت ابتلا به سرطان سینه دارد. بنابراین، استفاده از فرولیک اسید همراه با تمرین هوازی در شرایط سرطان سینه توصیه می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** تمرین؛ مکمل فرولیک اسید؛ سوپراکسید دیسموتاز؛ کاتالاز؛ مالون دی‌آلدئید؛ سرطان سینه

**ارجاع:** پیرا مریم، جلالی دهکردی خسرو، تقیان فرزانه، نصیری رزیتا. اثر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل فرولیک اسید بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو مغز مدل تجربی موش‌های مبتلا به سرطان سینه. پژوهش در علوم توانبخشی ۱۴۰۰؛ ۱۷: ۳۳-۱۲۶.

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۹/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۸/۲۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۶/۵

تومورهای اپیتلیالی هستند که از سلول‌های آستر مجراها و یا لوبول‌های سینه ناشی می‌شوند و به دلیل بیان ژن گیرنده آلفای استروژن، در اصطلاح گیرنده آلفای استروژن (Era) مثبت نامیده می‌شوند (۲). طی دهه گذشته، توجه زیادی از طرف پزشکان، فیزیولوژیست‌های ورزشی و بیماران به موضوع فعالیت ورزشی به عنوان یک روش پیشگیرانه و کمک درمانی مؤثری برای حفظ و یا بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان

### مقدمه

سرطان سینه مهم‌ترین عامل نگران‌کننده سلامتی در زنان محسوب می‌شود؛ چرا که شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است و در کشورهای غربی، حدود یک سوم از کل سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد. سرطان سینه چندین زیرنوع مولکولی اصلی دارد که در یک تقسیم‌بندی آن‌ها را به سرطان‌های وابسته و غیر وابسته به گیرنده استروژن طبقه‌بندی می‌کنند (۱). بیشتر سرطان‌های سینه،

- ۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
- ۲- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
- ۳- دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
- ۴- بنیاد ملی نخبگان، تهران، ایران

نویسنده مسؤل: خسرو جلالی دهکردی؛ استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

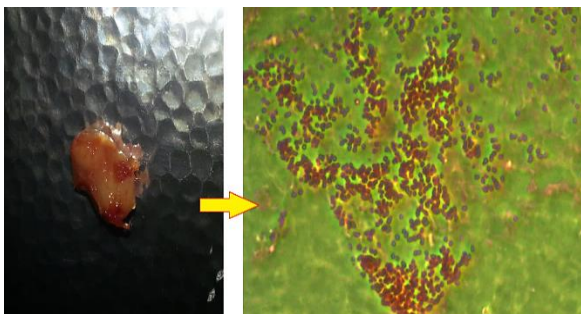
Email: khosrojalali@gmail.com

گزارش شده است، اما با توجه به اهمیت مدیریت زمان در شرایط سرطان و اطلاعات محدودی که در ارتباط با اثر هم‌زمان تمرینات ورزشی و فرولیک اسید بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو به دنبال فعالیت ورزشی در بافت مغز موش‌های مبتلا به سرطان سینه وجود دارد، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف فرولیک اسید بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو در مغز مدل تجربی موش‌های مبتلا به سرطان سینه انجام شد.

### مواد و روش‌ها

**نگهداری حیوانات آزمایشگاهی:** در این کارآزمایی تجربی، ۳۰ سر موش ماده نژاد Balb/C با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۲۰ گرم از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات پژوهشگاه رویان تهران تهیه شد و پس از انتقال به آزمایشگاه تخصصی فیزیولوژی ورزشی این واحد دانشگاهی، به مدت یک هفته جهت سازگاری در این محیط نگهداری شدند. نکته قابل توجه این که در تمام دوره تحقیق، حیوانات در شرایط استاندارد شامل چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته، دمای محیط ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵ درصد و دسترسی آزاد به آب و غذا قرار داشتند. همچنین، تمام اصول اخلاقی کار با حیوانات بر اساس معاهده Helsinki و تحت نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوراسگان با کد IR.IAU.KHUISF.REC.1400.293 انجام شد.

**تولید مدل موشی سرطان سینه:** پس از گذشت ۱۴ روز از تزریق  $1 \times 10^6$  سلول T14 به صورت زیر جلدی در کتاله ران موش‌های ماده چهار هفته‌ای نژاد Balb/C، نمونه مدل موش مبتلا به سرطان سینه به دست آمد که برای تأیید، لام پاتولوژی با رنگ‌آمیزی همانوکسیلین-ائوزین (Hematoxylin and eosin) یا H&E از سینه موش‌ها گرفته شد و مورد تحلیل قرار گرفت (شکل ۱).



شکل ۱. لام پاتولوژی با رنگ‌آمیزی Hematoxylin and eosin (H&E) از سلول‌های سرطانی موش‌ها

**سلول‌های مورد استفاده در تحقیق حاضر:** سلول‌های سرطانی T14 از بانک سلولی دانشگاه علوم پزشکی مشهد خریداری شد و در محیط Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) با ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS یا Fetal bovine serum) و ۱ درصد پنی‌سیلین-استرپتومایسین کشت داده شد. شرایط رشد سلولی شامل دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۹۲ درصد با ۵ درصد  $CO_2$  بود. تمام تست‌های سلولی در مرحله رشد نمایی سلول‌ها انجام شد. ۳۰ سر موش مبتلا به سرطان سینه به طور تصادفی به گروه‌های ۶ تایی شاهد مثبت، شاهد منفی، تمرین هوازی، مکمل فرولیک اسید و تمرین هوازی + مکمل فرولیک اسید تقسیم شدند.

سینه صورت گرفته است. پژوهش‌های فراگیر اخیر نشان داده‌اند که به دنبال تشخیص سرطان سینه، تمرین هوازی می‌تواند با کاهش عوارض سرطان و در نهایت، کاهش مرگ و میر همراه باشد (۳). فعالیت بدنی بسته به شدت فعالیت، می‌تواند باعث تسریع و یا جلوگیری از پیشرفت سرطان سینه در جوندگان شود. همچنین، تمرینات هوازی با کاهش حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان سینه همراه بوده است (۴). Betof و همکاران تأثیر تمرین هوازی را به عنوان یک روش درمانی برای سرطان سینه بررسی کردند و دریافتند که نسبت رشد تومور در گروه‌هایی که پس از سرطانی شدن فعالیت ورزشی انجام داده بودند، نسبت به سایر گروه‌ها، تا دو برابر کمتر بود (۴). با این که این نتایج نشان می‌دهد، فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند خاصیت ضد توموری برای بیماران مبتلا به سرطان سینه داشته باشد، اما در مطالعه آن‌ها نیز مانند تحقیقات دیگر (۵)، جزئیات بیشتر مورد بررسی قرار نگرفته است.

استرس اکسیداتیو، ناشی از اختلال در تعادل بین تولید گونه‌های اکسیژن و مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی اندروژن (درون‌زا) است که در نهایت، منجر به آسیب ماکرومولکول‌ها شامل لیپیدهای غشایی، پروتئین‌ها و نوکلئوتیدها با واسطه Reactive oxygen species (ROS) می‌گردد. مغز به علت دارا بودن میزان بالای مصرف اکسیژن، سطوح پایین آنتی‌اکسیدان‌ها و سطوح بالای فسفولیپیدها، به طور مشخص در برابر استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیر می‌باشد. پرواکسیداسیون لیپیدهای غشا، منجر به تولید فسفولیپیدهای اکسید شده (OxPL) و آلدئیدهای باز فعال می‌گردد که نفوذپذیری سد خونی-مغزی را افزایش می‌دهند (۶). نخستین خط دفاعی سلول‌های بدن در برابر استرس اکسیداتیو شامل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی همچون گلوکوتاتیون پراکسیداز (Glutathione peroxidase یا GPx)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) یا Superoxide dismutase (SOD) و کاتالاز (Catalase یا CAT) و آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی مانند گلوکوتاتیون، توکوفرول، اسید آسکوربیک، اسید اوریک، بتاکاروتن و بیلی‌روبین می‌باشد. بر اساس پژوهشی که به تازگی صورت گرفته است، افزایش رنگ‌پذیری شاخص‌های آسیب اکسیداتیو با بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی هم‌زمان می‌شود و ماکروفاژهای ترشح شده و آستروسیت‌ها قادر هستند با تولید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اندروژن از خود حفاظت کنند (۷). مطالعات اخیر گزارش کرده‌اند که آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی همچون GPx، SOD و CAT، از طریق حفاظت متغیر در برابر ROS، نقش مهمی در پاتوژنز سرطان ایفا می‌کنند (۸).

فرولیک اسید فیتوشیمیایی است که در دیواره‌های سلول‌های گیاهی یافت می‌شود. فیتوشیمیایی نوعی ترکیب شیمیایی می‌باشد که توسط گیاهان برای کمک به رشد آن‌ها تولید می‌شود. فیتوشیمیایی‌ها مانند آنتی‌اکسیدان‌ها به طور کلی برای سلامت مفید هستند. این ترکیبات به دلیل خواص ضد سرطان، ضد جهشی، ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی شناخته می‌شوند. فرولیک اسید اثر مهارتی بر رشد رده سلولی سرطان سینه دارد و ترکیبی فنولی است که در غلات مختلف یافت می‌گردد (۹). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که این ترکیب دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد آپوپتوزی و تمایزدهندگی در سلول‌های عصبی است. در پژوهش Al-Mutairi و همکاران که از ترکیبات تیموکینون (Thymoquinone) و فرولیک اسید استفاده کرده بودند، مشاهده گردید که هم فرولیک اسید و هم تیموکینون به طور جداگانه خواص ضد سرطانی در انواع سلول‌های سرطانی دارند (۱۰). اگرچه نقش مطلوب هر کدام از مداخله‌ها (ورزش و فرولیک اسید)

این رنگ را تضعیف می‌کند (۱۲).

**اندازه‌گیری غلظت MDA** ۰/۲ گرم بافت مغز که قبل از شروع سنجش به منظور پایداری آنزیم در فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شده بود، به وسیله دستگاه هموژنایزر و با حفظ شرایط دمایی استاندارد طی آزمایش، با ۵ میلی‌لیتر Trichloroanisole (TCA) یک درصد هموزن و یکنواخت شد. عصاره حاصل با استفاده از سانتریفوژ یخچال‌دار به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردید. به ۱ میلی‌لیتر از محلول رویی حاصل از سانتریفوژ، ۴ میلی‌لیتر محلول ۲۰ درصد TCA حاوی ۰/۵ درصد Thiobarbituric acid (TBA) اضافه شد. مخلوط واکنش به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد حمام گرم حرارت داده شد. سپس بلافاصله در یخ، سرد و دوباره مخلوط به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردید. شدت جذب این محلول با استفاده از اسپکتروفوتومتر در طول موج ۵۲۲ نانومتر خوانده شد (۱۳).

با در نظر گرفتن نتایج جذب در زمان صفر و با لحاظ کردن آن در رابطه ۱، غلظت MDA محاسبه شد. برای غلظت MDA از ضریب خاموشی ۱۵۵ یک بر میلی‌مولار در سانتی‌متر استفاده گردید.

$$\text{رابطه ۱} \quad \text{غلظت MDA} = \frac{\text{تغییرات جذب}}{\text{ضریب خاموشی}}$$

ابتدا به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون Shapiro-Wilk استفاده شد و با توجه به طبیعی بودن توزیع آن‌ها، جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها، از آزمون One-way ANOVA استفاده گردید. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار GraphPad Prism 6 نسخه ۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

نتایج آزمون One-way ANOVA نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میانگین شاخص‌های SOD، CAT و MDA بین گروه‌ها وجود داشت ( $P = 0/010$ ). آزمون تعقیبی Tukey جهت مقایسه دو به دوی گروه‌ها انجام شد (جدول ۲). نتایج آزمون تعقیبی Bonferroni نشان داد که SOD در گروه شاهد مثبت کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد منفی داشت ( $P = 0/010$ ). در مقایسه با گروه شاهد مثبت، تنها گروه فرولیک اسید افزایش معنی‌داری را در شاخص SOD نشان داد ( $P = 0/010$ ). این در حالی بود که گروه تمرین + فرولیک اسید و گروه تمرین به تنهایی، تغییرات معنی‌داری را نسبت به گروه‌های شاهد مثبت و منفی نشان ندادند ( $P > 0/050$ ) (شکل ۲). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی Bonferroni، کاهش معنی‌داری در سطح CAT گروه شاهد مثبت نسبت به گروه شاهد منفی مشاهده گردید ( $P = 0/010$ ).

**پروتکل تمرین هوازی:** قبل و بعد از تمرین اصلی، ۵ دقیقه گرم کردن به روی تردمیل با شیب صفر درجه و سرعت ۶ متر بر دقیقه انجام گردید. تمرین اصلی مطابق جدول ۱ بر اساس گزارش شلمزاری و همکاران (۱۱) با ایجاد تغییرات اندکی به اجرا درآمد. برای جلوگیری از استرس میزان شوک الکتریکی روی حداقل تنظیم شد.

جدول ۱. برنامه تمرینی طراحی شده در پژوهش حاضر

طول هر دوره (هفته)	سرعت دویدن (متر در دقیقه)	مدت زمان هر جلسه (دقیقه)	تعداد جلسات در هفته (روز)
اول	۱۰	۲۰	۵
دوم	۱۴	۲۵	۵
سوم	۱۴	۲۵	۵
چهارم	۱۶	۳۰	۵
پنجم	۱۶	۳۰	۵
ششم	۱۸	۳۰	۵
هفتم	۱۸	۳۰	۵
هشتم	۱۸	۳۰	۵

**روش تزریق مکمل فرولیک اسید:** تزریق مکمل فرولیک اسید به روش تزریق درون صفاقی با استفاده از سرنگ انسولین با زاویه ۴۵ درجه و به حجم ۲۰۰ ماکرولیتر بود.

**اندازه‌گیری فعالیت آنتی‌اکسیدانی بافت هیپوکامپ مغز:** سر موش‌ها توسط گیوتین جدا شد و بلافاصله مغز و هیپوکامپ توسط سالین ۹ درصد استریل سرد شستشو داده شد و در نیتروژن مایع فریز گردید. به منظور تهیه هموزن، روی هر یک از نمونه‌ها محلول سرد ۱،۱۵ درصد کلرید پنتاسیم اضافه شد. سپس با استفاده از هموژنایزر مکانیکی، هموزن بافت‌های هیپوکامپ تهیه گردید و بعد از سانتریفوژ کردن با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، محلول رویی (سوپرناتانت) جهت آنالیزهای بیوشیمیایی مورد استفاده گرفت.

**تعیین میزان فعالیت SOD مغز:** در این روش از گزانتین و گزانتین اکسیداز برای تولید رادیکال‌های SOD استفاده شد. این رادیکال‌ها با 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-tetrazole واکنش می‌دهند و رنگ قرمز فورمازون تولید می‌شود که در طول موج ۵۰۵ نانومتر اندازه‌گیری شد (۱۲).

**تعیین میزان فعالیت CAT مغز:** در این روش از 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) جهت تولید رادیکال‌های آزاد +ABTS در مجاورت پراکسید هیدروژن استفاده گردید. فعالیت سطوح CAT مغز با اندازه‌گیری کاهش جذب پراکسید هیدروژن در طول موج ۲۴۰ نانومتر به روش اسپکتروفوتومتری مورد بررسی قرار گرفت. رنگ آبی-سبز تولید شده در طول موج ۶۰۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. آنتی‌اکسیدان‌های موجود در نمونه، تولید

جدول ۲. نتایج آزمون One-way ANOVA شاخص‌های استرس اکسیداتیو

شاخص	شاهد منفی	شاهد مثبت	فرولیک اسید	تمرین	تمرین + فرولیک اسید	آماره F	مقدار P
SOD	۳۲/۲۴ ± ۳/۴۲	۲۶/۳۳ ± ۱/۷۳	۳۰/۵۸ ± ۱/۹۳	۲۹/۳۱ ± ۳/۵۲	۲۷/۲۵ ± ۷/۶۲	۱/۰۰۳	۰/۴۰۰
CAT	۳/۲۴ ± ۰/۵۷	۲/۴۱ ± ۰/۱۸	۳/۰۰ ± ۰/۲۰	۲/۲۰ ± ۰/۳۱	۲/۹۸ ± ۰/۱۴	۵/۵۶۹	۰/۰۱۰
MDA	۲۳/۹۲ ± ۳/۱۸۶	۴۰/۶۵ ± ۲/۳۰	۲۵/۷۴ ± ۳/۷۶	۳۵/۷۸ ± ۲/۳۵	۲۵/۵۳ ± ۲/۱۴	۱۸/۶۴۳	۰/۰۰۱

SOD: Superoxide dismutase; CAT: Catalase; MDA: Malondialdehyde

داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.

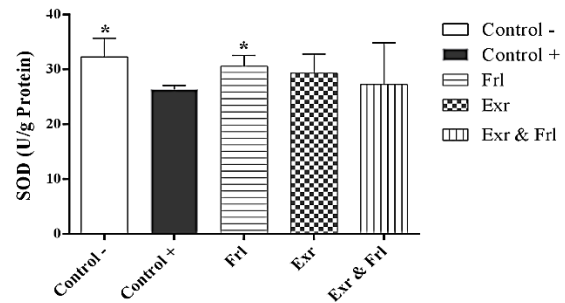
در مقایسه با گروه شاهد مثبت، گروه‌های فرولیک اسید + تمرین و فرولیک اسید به تنهایی کاهش معنی‌داری را در سطح MDA نشان دادند ( $P = 0/010$ ). این در حالی بود که گروه تمرین، تغییرات معنی‌داری را نسبت به گروه‌های شاهد مثبت و منفی در میزان MDA نشان نداد ( $P > 0/050$ ) (شکل ۴).

### بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی و مکمل فرولیک اسید، موجب افزایش مقادیر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به سرطان سینه شد. مجموعه پیچیده‌ای از تغییرات سلولی و مولکولی که از طریق ایجاد سرطان رخ می‌دهد، می‌تواند با تنوعی از محرک‌های درون‌زا و محیطی انجام شود. مغز انسان به دلیل مصرف زیاد اکسیژن و غلظت بالای اسیدهای چرب غیر اشباع، در برابر حمله رادیکال‌های آزاد آسیب‌پذیر می‌باشد. علاوه بر این، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز در مقایسه با سایر اندام‌ها کمتر است و بنابراین، مغز امکان دارد بیشتر مستعد آسیب اکسیداتیو باشد (۱۴).

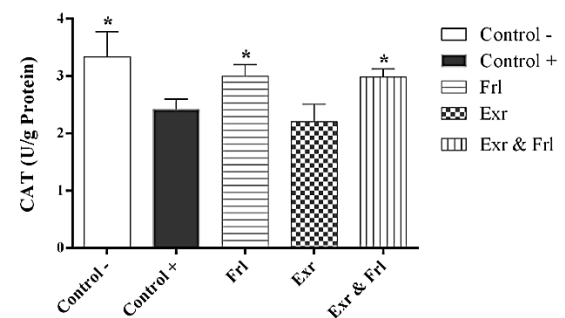
بر اساس نتایج مطالعه حاضر، سطح شاخص‌های SOD و CAT در مغز موش‌های مبتلا به سرطان سینه کاهش یافت، این در حالی است که در مقایسه با گروه شاهد مثبت، تنها گروه فرولیک اسید افزایش معنی‌داری در میزان SOD نشان داد. همچنین، در مقایسه با گروه شاهد مثبت، گروه‌های فرولیک اسید و تمرین + فرولیک اسید افزایش معنی‌داری را در CAT نشان دادند. نوری و همکاران با انجام تحقیقی به این نتیجه رسیدند که انجام ۱۵ هفته فعالیت ورزشی ترکیبی، اثرات سودمندی بر دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی از طریق افزایش SOD و GPx در زنان یائسه مبتلا به سرطان سینه به همراه دارد (۱۵) که با یافته‌های بررسی حاضر همسو بود. نتایج پژوهش نبی و همکاران نشان داد که فعالیت ورزشی موجب کاهش معنی‌دار غلظت MDA و افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در هیپوکامپ شد. به طور کلی، فعالیت ورزشی با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، می‌تواند تأثیرات محافظتی در برابر آسیب و اختلالات ناشی از ایسکمی مغزی داشته باشد (۱۶).

مکانیسم‌های متفاوتی در زمینه آسیب ROS در آسیب بافت مغز در موش‌های مدل سرطان وجود دارد. ROS نقش فیزیولوژیک مهمی در بیشتر فرایندهای تنظیمی سلولی ایفا می‌کند، با این حال زمانی که سرعت تولید رادیکال آزاد از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلولی تجاوز می‌کند، استرس اکسیداتیو اتفاق می‌افتد که به دنبال آن، منجر به آسیب القایی با ROS به ماکرومولکول‌ها همچون لیپیدهای غشایی، پروتئین‌های ضروری و نوکلئوتیدها می‌شود. استرس اکسیداتیو منجر به فعال شدن نوعی مکانیسم‌سازی می‌گردد که به حفاظت سلول‌ها در برابر سمیت با واسطه ROS و به حفظ تعادل اکسایشی-کاهشی بافت کمک می‌کند. این پاسخ به استرس شامل افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اندروژن می‌باشد. در نهایت، فعالیت آنتی‌اکسیدانی SOD و CAT افزایش پیدا می‌کند (۱۷). همچنین، رونویسی از ژن بیشتر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از طریق یک فاکتور رونویسی موسوم به فاکتور هسته‌ای وابسته به E2 (Nrf2) و عناصر پاسخگر آنتی‌اکسیدانی (Antioxidant response element) یا ARE در ژن کدکننده این آنزیم‌ها تنظیم می‌شود. تحت شرایط فیزیولوژیک، Nrf2 به صورت چسبیده به پروتئین موسوم به Keap1 که خود به اکتین متصل است، در سیتوپلاسم جای دارد، اما در شرایط استرس اکسیداتیو، Nrf2 از



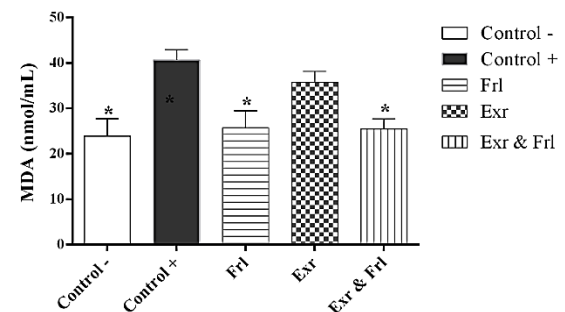
شکل ۲. سطوح Superoxide dismutase (SOD) در بافت مغز موش‌های مورد بررسی

در مقایسه با گروه شاهد مثبت، گروه‌های فرولیک اسید و تمرین + فرولیک اسید افزایش معنی‌داری را در مقدار CAT نشان دادند ( $P = 0/010$ )؛ در حالی که گروه تمرین تغییرات معنی‌داری نسبت به گروه‌های شاهد مثبت و منفی در سطح CAT نداشت ( $P > 0/050$ ) (شکل ۳).



شکل ۳. سطوح Catalase (CAT) در بافت مغز موش‌های مورد بررسی

نتایج آزمون تعقیبی Bonferroni نشان داد که میزان شاخص MDA در گروه شاهد مثبت افزایش معنی‌داری نسبت به شاهد منفی داشت ( $P = 0/010$ ) (شکل ۴).



شکل ۴. سطوح Malondialdehyde (MDA) در بافت مغز موش‌های مورد بررسی

Keap1 جدا می‌شود و به هسته انتقال می‌یابد و در آن‌جا رونویسی هماهنگ ژن‌ها با واسطه ARE را فعال می‌کند. تاکنون بیش از ۲۰۰ ژن تحت کنترل Nrf2-ARE شناسایی شده است که در سم‌زدایی و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی مشارکت دارند که از آن جمله می‌توان به ژن‌های کدکننده SOD و CAT اشاره نمود (۱۸).

در مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد که مصرف فرولیک اسید و تمرین، اختلالات به وجود آمده در شاخص‌های استرس اکسیداتیو را بهبود می‌بخشد. مصرف عصاره فرولیک اسید با دز ۲۰۰ میکرولیتر همراه با تمرین هوازی، باعث افزایش ظرفیت SOD و MDA مغز موش‌های مبتلا به سرطان سینه شد. همچنین، گزارش شده است که به دنبال انجام چهار هفته تمرین تناوبی هوازی، تغییر معنی‌داری در مقادیر SOD هیپوکامپ ایجاد نمی‌شود (۱۹). Camiletti-Moiron و همکاران به این نتیجه رسیدند که پس از ۱۲ هفته تمرین با شدت بالا، فعالیت SOD مغزی تغییری نمی‌کند (۲۰) که با یافته‌های تحقیق حاضر مغایرت داشت.

نتایج پژوهش رامی و همکاران نشان داد که تمرین استقامتی می‌تواند در افزایش نقش آنتی‌اکسیدانی آنزیم CAT و کاهش میزان MDA بافت هیپوکامپ مؤثر باشد (۲۱) که با یافته‌های بررسی حاضر همخوانی داشت. همچنین، شدت تمرینات ورزشی می‌تواند موجب تولید رادیکال‌های آزاد شود که به خودی خود مسیرهای متابولیک آنتی‌اکسیدان‌ها را تحریک می‌کند. در ابتدای هر فعالیت ورزشی که با شدت کم آغاز می‌شود و به عبارتی میزان تولید رادیکال آزاد کمتر است، SOD اولین خط دفاعی آنتی‌اکسیدانی فعال شده می‌باشد. در مرحله اول زمانی که رادیکال آزاد تولید می‌شود، آنیون‌های سوپراکسید از طریق SOD به سرعت دیسموته و به پراکسید هیدروژن تبدیل می‌شوند. تا زمانی که فعالیت ورزشی با شدتی اجرا شود که به دفع بیشتر رادیکال‌های آزاد نیاز نداشته باشد، SOD به فعالیتش ادامه می‌دهد، اما با افزایش شدت فعالیت ورزشی، GPx و CAT فعال می‌شوند و پراکسید هیدروژن را خنثی می‌کنند. بنابراین، فعالیت بالای GPx و CAT، با افزایش کمتر SOD همراه خواهد بود (۲۲). به نظر می‌رسد تفاوت در جنس و گونه حیوانات مورد بررسی، نحوه تیمار، دز مصرفی فرولیک اسید و شدت فعالیت، از جمله علل احتمالی تفاوت نتایج مطالعات ذکر شده با تحقیق حاضر باشد. همچنین، فرولیک اسید از مشتقات کافئیک اسید است که در سبزیجات، غلات و قهوه یافت می‌شود و یکی از ترکیبات گیاهی مانند *Angelica sinensis* است که در طب چینی به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. از خواص درمانی اصلی فرولیک اسید می‌توان به آنتی‌اکسیدانی بودن و محافظت عصبی اشاره کرد (۲۳).

Keap1 جدا می‌شود و به هسته انتقال می‌یابد و در آن‌جا رونویسی هماهنگ ژن‌ها با واسطه ARE را فعال می‌کند. تاکنون بیش از ۲۰۰ ژن تحت کنترل Nrf2-ARE شناسایی شده است که در سم‌زدایی و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی مشارکت دارند که از آن جمله می‌توان به ژن‌های کدکننده SOD و CAT اشاره نمود (۱۸).

در مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد که مصرف فرولیک اسید و تمرین، اختلالات به وجود آمده در شاخص‌های استرس اکسیداتیو را بهبود می‌بخشد. مصرف عصاره فرولیک اسید با دز ۲۰۰ میکرولیتر همراه با تمرین هوازی، باعث افزایش ظرفیت SOD و MDA مغز موش‌های مبتلا به سرطان سینه شد. همچنین، گزارش شده است که به دنبال انجام چهار هفته تمرین تناوبی هوازی، تغییر معنی‌داری در مقادیر SOD هیپوکامپ ایجاد نمی‌شود (۱۹). Camiletti-Moiron و همکاران به این نتیجه رسیدند که پس از ۱۲ هفته تمرین با شدت بالا، فعالیت SOD مغزی تغییری نمی‌کند (۲۰) که با یافته‌های تحقیق حاضر مغایرت داشت.

نتایج پژوهش رامی و همکاران نشان داد که تمرین استقامتی می‌تواند در افزایش نقش آنتی‌اکسیدانی آنزیم CAT و کاهش میزان MDA بافت هیپوکامپ مؤثر باشد (۲۱) که با یافته‌های بررسی حاضر همخوانی داشت. همچنین، شدت تمرینات ورزشی می‌تواند موجب تولید رادیکال‌های آزاد شود که به خودی خود مسیرهای متابولیک آنتی‌اکسیدان‌ها را تحریک می‌کند. در ابتدای هر فعالیت ورزشی که با شدت کم آغاز می‌شود و به عبارتی میزان تولید رادیکال آزاد کمتر است، SOD اولین خط دفاعی آنتی‌اکسیدانی فعال شده می‌باشد. در مرحله اول زمانی که رادیکال آزاد تولید می‌شود، آنیون‌های سوپراکسید از طریق SOD به سرعت دیسموته و به پراکسید هیدروژن تبدیل می‌شوند. تا زمانی که فعالیت ورزشی با شدتی اجرا شود که به دفع بیشتر رادیکال‌های آزاد نیاز نداشته باشد، SOD به فعالیتش ادامه می‌دهد، اما با افزایش شدت فعالیت ورزشی، GPx و CAT فعال می‌شوند و پراکسید هیدروژن را خنثی می‌کنند. بنابراین، فعالیت بالای GPx و CAT، با افزایش کمتر SOD همراه خواهد بود (۲۲). به نظر می‌رسد تفاوت در جنس و گونه حیوانات مورد بررسی، نحوه تیمار، دز مصرفی فرولیک اسید و شدت فعالیت، از جمله علل احتمالی تفاوت نتایج مطالعات ذکر شده با تحقیق حاضر باشد. همچنین، فرولیک اسید از مشتقات کافئیک اسید است که در سبزیجات، غلات و قهوه یافت می‌شود و یکی از ترکیبات گیاهی مانند *Angelica sinensis* است که در طب چینی به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. از خواص درمانی اصلی فرولیک اسید می‌توان به آنتی‌اکسیدانی بودن و محافظت عصبی اشاره کرد (۲۳).

ارتباط منفی بین Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) سرمی با غلظت (BDNF) Brain-derived neurotrophic factor بیماران مبتلا به دو قطبی وجود دارد. احتمالاً تنظیم افزایشی BDNF-Tropomyosin receptor kinase B (BDNF-TrkB) اثر آنتی‌اکسیدانی خود را از طریق مهار فسفوریلاسیون P47phox اعمال می‌کند. فعال‌سازی کیناز خارج سلولی تنظیم شده به وسیله سیگنال Extracellular signal-regulated kinases (ERK)، می‌تواند فعالیت Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) اکسیداز ۱ (NOX1) را کاهش دهد و موجب سرکوب تولید آنیون سوپر اکسید (رادیکال آزاد) شود. ERK از همین مسیر می‌تواند در فعالیت علامت‌دهی

### محدودیت‌ها

از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به عدم کنترل تغذیه و رژیم غذایی طی هشت هفته فعالیت ورزشی و عدم اندازه‌گیری فشار اکسایشی اشاره نمود.

### پیشنهادها

پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، کنترل دقیق تغذیه و ارزیابی فشار اکسایشی در موش‌های مبتلا به سرطان سینه انجام گیرد.

### نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی همراه با استفاده از مکمل فرولیک اسید، باعث افزایش معنی‌دار SOD و CAT و کاهش MDA

می‌شود که تأیید دیگری بر افزایش میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش روند تخریب بافتی و افزایش بقای سلول‌های سالم در بافت مغز موش‌های مبتلا به سرطان سینه به دنبال تمرین هوازی + مکمل فرولیک اسید می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از رساله مقطع دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی با شماره ۱۷۵۴۸۴۶۲۰۱۵۵۴۹۷۱۳۹۹۱۶۳۴۰۴۶۱۵، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) می‌باشد. بدین وسیله از همه عزیزانی که در انجام این مطالعه همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

### نقش نویسندگان

طراحی و ایده‌پردازی مطالعه: خسرو جلالی، فرزانه تقیان، رزیتا نصیری، مریم پیرا  
جذب منابع مالی برای انجام مطالعه: مریم پیرا  
خدمات پشتیبانی و اجرایی و علمی مطالعه: خسرو جلالی، مریم پیرا، فرزانه تقیان، رزیتا نصیری  
فراهم کردن تجهیزات و نمونه‌های مطالعه: خسرو جلالی، فرزانه تقیان، رزیتا نصیری، مریم پیرا

جمع‌آوری داده‌ها: مریم پیرا

تحلیل و تفسیر نتایج: خسرو جلالی، فرزانه تقیان، رزیتا نصیری، مریم پیرا

خدمات تخصصی آمار: خسرو جلالی، رزیتا نصیری، مریم پیرا

تنظیم دست‌نوشته: خسرو جلالی، رزیتا نصیری، مریم پیرا

ارزیابی تخصصی دست‌نوشته از نظر مفاهیم علمی: خسرو جلالی، مریم پیرا،

فرزانه تقیان، رزیتا نصیری

تأیید دست‌نوشته نهایی جهت ارسال به دفتر مجله: خسرو جلالی، مریم پیرا

مسئولیت حفظ یکپارچگی فرایند انجام مطالعه از آغاز تا انتشار و پاسخگویی به

نظرات داوران: خسرو جلالی، فرزانه تقیان، رزیتا نصیری، مریم پیرا

### منابع مالی

تحقیق حاضر برگرفته از رساله مقطع دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی با کد اخلاق IR.IAU.KHUISF.REC.1400.293، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) می‌باشد. مطالعه بدون حمایت مالی انجام گرفت.

### تعارض منافع

نویسندگان تعارض منافع ندارند

### References

- Tranchita E, Murri A, Grazioli E, Cerulli C, Emerenziani GP, Ceci R, et al. The Beneficial Role of Physical Exercise on Anthracyclines Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel)* 2022; 14(9).
- Ilkhomovna KD. Morphological Features of Tumor in Different Treatment Options for Patients with Locally Advanced Breast Cancer. *International Journal of Innovative Analyses and Emerging Technology* 2021; 1(2): 4-5.
- Abbasi F, Pourjalali H, do Nascimento IJB, Zargarzadeh N, Mousavi SM, Eslami R, et al. The effects of exercise training on inflammatory biomarkers in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2022; 149: 155712.
- Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective. *Brain Behav Immun* 2013; 30(Suppl): S75-S87.
- Vanaky B, Shakeri N, Nikbakht HA, Farzanegi P. Effect of six weeks of swimming training on malondialdehyde and superoxide dismutase levels in the heart tissue of mice with breast cancer. *Med Lab J* 2018; 12(3): 24-9. [In Persian]
- Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell* 2020; 38(2): 167-97.
- Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther* 2021; 17(1): 22-8.
- Gambini J, Stromsnes K. Oxidative stress and inflammation: from mechanisms to therapeutic approaches. *Biomedicines* 2022; 10(4): 753.
- Helmy SA, El-Mofty S, El Gayar AM, El-Sherbiny IM, El-Far YM. Novel doxorubicin / folate-targeted transferulic acid-loaded PLGA nanoparticles combination: In-vivo superiority over standard chemotherapeutic regimen for breast cancer treatment. *Biomed Pharmacother* 2022; 145: 112376.
- Al-Mutairi A, Rahman A, Rao MS. low doses of thymoquinone and ferulic acid in combination effectively inhibit proliferation of cultured MDA-MB 231 breast adenocarcinoma cells. *Nutr Cancer* 2021; 73(2): 282-9.
- Shalamzari SA, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Khatib ZK, Kazemi A, et al. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17(4): 231-58.
- Ghaffari S, Hatami H, Dehghan G. The effect of ethanolic extract of saffron (*Crocus sativus* L.) on oxidative stress markers in the hippocampus of experimental models of MS. *Med J Tabriz Univ Med Sci* 2015; 37(1): 40-9. [In Persian].
- Lovrić J, Mesić M, Macan M, Koprivanac M, Kelava M, Bradamante V. Measurement of malondialdehyde (MDA) level in rat plasma after simvastatin treatment using two different analytical methods. *Period Biol* 2008;

- 110(1): 63-8.
14. Cauli O. oxidative stress and cognitive alterations induced by cancer chemotherapy drugs: A scoping review. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(7): 1116.
  15. Nouri R, Mahmoudieh B, Rhmani Nia F, Arsalan Damarchi A. Changes in endogenous antioxidant levels in postmenopausal women with breast cancer after 15 weeks of combined exercise; a randomized clinical trial. *Journal of Applied Exercise Physiology* 2015; 23: 11(22): 53-62. [In Persian].
  16. Nabi S, Hadi A, Babak F. The protective effect of exercise on lipid peroxidation and antioxidant enzymes activity in hippocampus following the cerebral ischemia in male rats. *Sport Physiology and Management Investigations* 2017; 9(3): 33-41. [In Persian].
  17. Rizqiawan A, Marliyati SA, Rimbawan R. Correlation between  $\beta$ -carotene Intake and Serum Levels, SOD activity, TNF-a and 8-isoprostane Serum with Breast Tumor Size. *Amerta Nutr* 2021; 5(1): 59-67.
  18. Schreibelt G, van Horssen J, van RS, Dijkstra CD, Drukarch B, de Vries HE. Therapeutic potential and biological role of endogenous antioxidant enzymes in multiple sclerosis pathology. *Brain Res Rev* 2007; 56(2): 322-30.
  19. Hosseinzadeh S, Dabidi R, V, Pourasghar M. Effects of intermittent aerobic training on passive avoidance test (shuttle box) and stress markers in the dorsal hippocampus of wistar rats exposed to administration of homocysteine. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2013; 7(1): 37-44.
  20. Camiletti-Moiron D, Aparicio VA, Nebot E, Medina G, Martinez R, Kapravelou G, et al. High-protein diet induces oxidative stress in rat brain: protective action of high-intensity exercise against lipid peroxidation. *Nutr Hosp* 2014; 31(2): 866-74.
  21. Rami M, Habibi A, Khajehlandi M. The effect of moderate intensity exercise on the activity of catalase enzyme and malondialdehyde in hippocampus area of diabetic male Wistar rats. *FEYZ* 2018; 22(6): 555-63. [In Persian].
  22. Cho CM. Effects of Regular Exercise Training and Acute Exhaustive Exercise on Serum SOD Responses: The Possibility of Serum SOD as Health-Related Indicator. *ITALIENISCH* 2022; 12(1): 722-34.
  23. Falade J, Onaolapo AY, Onaolapo OJ. Evaluation of the Behavioural, Antioxidative and Histomorphological Effects of Folic Acid-supplemented Diet in Dexamethasone-induced Depression in Mice. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2021; 21(1): 73-81.
  24. Cho YJ, Choi SH, Lee RM, Cho HS, Rhim H, Kim HC, et al. Protective effects of gintonin on reactive oxygen species-induced HT22 cell damages: involvement of LPA1 receptor-BDNF-AKT signaling pathway. *Molecules* 2021; 26(14): 4138.
  25. Khairy EY, Attia MM. Protective effects of vitamin D on neurophysiologic alterations in brain aging: Role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Nutr Neurosci* 2021; 24(8): 650-9.
  26. Valado A, Tavares PC, Pereira L, Ribeiro CF. Anaerobic exercise and oxidative stress-Effect of the intense exercise on nitric oxide and malondialdehyde.: *WSEAS*; 2007 p. 61-5.
  27. Gupt AM, Kumar M, Sharma RK, Misra R, Gup A. Effect of moderate aerobic exercise training on pulmonary functions and its correlation with the antioxidant status. *Natl J Med Res* 2015; 5(02): 136-9.
  28. Songstad NT, Kaspersen KH, Hafstad AD, Basnet P, Ytrehus K, Acharya G. Effects of high intensity interval training on pregnant rats, and the placenta, heart and liver of their fetuses. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143095.
  29. Acikgoz O, Aksu I, Topcu A, Kayatekin BM. Acute exhaustive exercise does not alter lipid peroxidation levels and antioxidant enzyme activities in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neurosci Lett* 2006; 406(1-2): 148-51.
  30. Faraji F, Ranjbar A, Eshrati B, Talaie A, Shafie N, Pirasteh S. Comparing the oxidative stress indexes of CVA patients with control group. *J Arak Uni Med Sci* 2008; 11(3): 109-16. [In Persian].
  31. You Y, Park J, Yoon HG, Lee YH, Hwang K, Lee J, et al. Stimulatory effects of ferulic acid on endurance exercise capacity in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73(6): 1392-7.

## The Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise and Ferulic Acid Supplementation on the Oxidative Stress Indices of the Experimental Model of Breast Cancer in Mice

Maryam Pira<sup>1</sup>, Khosro Jalali-Dehkordi<sup>2</sup>, Farzaneh Taghian<sup>3</sup>, Rozita Nasiri<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Introduction:** Ferulic acid is a phenolic compound found in various cereals and studies show that this compound has antioxidant, anti-apoptotic, and differentiating effects on nerve cells. The aim of this study was to evaluate the effect of eight weeks of aerobic exercise and ferulic acid consumption on the oxidative stress indices of the experimental model of breast cancer in mice.

**Materials and Methods:** In this experimental experiment, 30 female Balb/C mice weighing 220-250 g with breast cancer were divided into 1) control+, 2) control-, 3) ferulic acid supplementation, 4) exercise, and 5) exercise + ferulic acid supplements. By induction of breast cancer 14 days after injection of  $1 \times 10^6$  T14 cells subcutaneously in the groin of four-week-old female Balb/C mice, a sample model of breast cancer in mice was obtained. For eight weeks, groups 3 and 5 daily consumed a dose of 200 microliters by gavage, and groups 4 and 5 performed aerobic exercise five days a week. One-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey post-hoc test was used to analyze the findings at significance level of 0.05.

**Results:** Eight weeks of ferulic acid supplementation significantly increased the amount of superoxide dismutase (SOD) ( $P \leq 0.01$ ). Catalase (CAT) levels increased significantly after eight weeks of aerobic exercise with ferulic acid supplementation and ferulic acid supplementation alone ( $P \leq 0.01$ ). Moreover, aerobic exercise with ferulic acid supplementation and ferulic acid consumption alone significantly reduced malondialdehyde (MDA) ( $P \leq 0.01$ ).

**Conclusion:** It seems that aerobic exercise with ferulic acid supplementation has more favorable effects on improving SOD, CAT, and MDA levels in breast cancer than any other alone. Therefore, the use of ferulic acid with aerobic exercise is recommended in cases of breast cancer.

**Keywords:** Exercise; Ferulic acid supplement; Superoxide dismutase; Catalase; Malondialdehyde; Breast cancer

**Citation:** Pira M, Jalali-Dehkordi K, Taghian F, Nasiri R. **The Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise and Ferulic Acid Supplementation on the Oxidative Stress Indices of the Experimental Model of Breast Cancer in Mice.** J Res Rehabil Sci 2021; 17: 126-33.

Received date: 27.08.2021

Accept date: 16.11.2021

Published: 06.12.2021

1- PhD Student, Department of Physical Education and Sports Sciences, Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch, Isfahan, Iran

4- National Elite Foundation, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Khosro Jalali-Dehkordi; Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch, Isfahan, Iran; Email: khosrojilali@gmail.com