مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی نوزدهم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۱۲۵ ـ ۱۱۶ (خرداد ـ تیر ۱۳۹۶)

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی تاثیر تمرین‌های هوازی و مکمل سازی نانوذرات سلنیوم بر سطوح سایتوکاین‌های بافت کبد در موش‌های مبتلا به سرطان پستان با رده سلولی 4T1

سودابه چکاچاک[۱]، مهدیه ملانوری شمسی[۱]، دکتر سارا صعودی[۲]

۱) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، ۲) گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، بزرگراه جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، ایران، دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دکتر مهدیه ملانوری شمسی؛
e-mail: molanouri@modares.ac.ir

چکیده

مقدمه: کبد به عنوان یکی از بافت‌های اصلی تاثیرپذیر از تغییرات ایمونولوژیک، از جمله فعالیت سایتوکاین‌ها، معرفی شده است. نشان داده شده است که استفاده از نانوذرات سلنیوم و فعالیت‌های ورزشی به صورت مجزا می‌توانند در کاهش حجم تومور و تقویت پاسخ‌های ایمونولوژی موثر باشند. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر هم‌زمان تمرین‌های ورزشی هوازی تناوبی و مکمل سازی نانوذرات سلنیوم بر سطوح سایتوکاین‌های بافت کبد در موش‌های مبتلا به سرطان پستان بود. مواد و روش‌ها: تعداد ۶۴ سر موش بالب‌سی به ۸ گروه مختلف پژوهشی تقسیم شدند. انجام تمرین تناوبی هوازی و مصرف خوراکی نانوذرات سلنیوم به مدت ۶ هفته پیش و پس از القای سرطان در گروه‌های مربوطه اعمال شد. در پایان هفته ششم پس از القای تومور، میزان سایتوکاین‌های IL-6، IL-4، TNF-α و INF-γ در بافت کبد به روش الایزا اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: کاهش معنی‌دار سایتوکاین‌های IL-6، TNF-α و IL-4 در بافت کبد در موش‌های سرطانی مشاهده شد (P<۰/۰۵). تمرین تناوبی هوازی باعث افزایش معنی‌دار در سایتوکاین‌های IL-6 و TNF-α در بافت کبد شده (P<۰/۰۵) و هم‌چنین، افزایش سایتوکاین اینترفرون گاما به دنبال استفاده از نانوذرات سلنیوم در بافت کبد مشاهده شد (P<۰/۰۵). هم‌چنین نتایج پژوهش نشان‌دهنده کاهش حجم تومور به دنبال تمرین‌های ورزشی و استفاده از نانوذرات سلنیوم است. نتیجه‌گیری: براساس نتایج پژوهش حاضر تغییرات سایتوکاین‌ها در بافت کبد هم‌زمان با کاهش حجم تومور است. این احتمال وجود دارد که استفاده از نانوذرات سلنیوم و تمرین‌های ورزشی از طریق تقویت پاسخ‌های سیستم ایمنی، به کاهش حجم تومور و تعدیل میزان سایتوکاین‌ها در کبد کمک کرده باشد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، نانوذرات سلنیوم، سایتوکاین، کبد، سرطان پستان، تومور 4T1
دریافت مقاله: ۹۵/۱۰/۱۹ـ دریافت اصلاحیه: ۹۶/۲/۱۱ ـ پذیرش مقاله: ۹۶/۳/۱۶

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان و دومین علت مرگ و میرهای مرتبط با سرطان در میان زنان است.[۱،۲] با ظهور روش‌های جدید پیشگیری و درمان، از تکنولوژی نانو برای درمان‌های مستقیم ضدسرطانی و هم‌چنین به عنوان تحویل‌دهنده داروهای پیشرفتـــه استفاده می‌شود.[۳-۵] نشان داده شده که استفاده از نانوذرات سلنیوم در موش‌های مبتلا به سرطان پستان باعث افزایش پاسخ‌های سیستم ایمنی و طول عمر موش‌های مبتلا و تعویق متاستاز در بافت‌هایی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.2.7.5]

مانند کبد می‌شود.[۶] از سویی دیگر پژوهش‌ها نشان می‌دهند خطر سرطان پستان با انجام فعالیت بدنی، با شدت متوسط تا شدید، کاهش می‌یابد.[۷-۱۰]

در میان اجزای مختلف دستگاه ایمنی، سایتوکاین‌ها از عوامل محلول این دستگاه هستند که با وجود ناشناخته ماندن سازوکارهای رهایش آن‌ها، در پاسخ به ورزش آزاد می‌شوند.[۱۱] ایمنی با واسطه‌ی سلولی به نیمرخ سایتوکاین-های رها شده از لنفوسیت‌های T کمکی نوع ۱ (Th1)[i] اینترلوکین ۲، اینترفرون گاما (IFN-γ) و فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNF-α) بستگی دارد. از سوی دیگر، سایتوکاین‌های ترشح شده از لنفوسیت‌های T نوع ۲ (Th2) شامل اینترلوکین ٤ (IL-4)، اینترلوکین ٥ و ۱۳ هستند که برای شروع ایمنی هومورال مانند تمایز لنفوسیت‌های B به سمت تولید آنتی‌بادی‌ها و واکنش‌های آلرژیک ضروری هستند.[۱۱،۱۲] اختلال در عملکرد سیستم ایمنی در بیماران با مراحل پیشرفته‌ی سرطان مشاهده شده است و کاهش فعالیت لنفوسیت‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی به عنوان یکی از مکانیسم‌های اصلی مطرح است.[۱۳-۱۵]

با توجه به این که هپاتوسیت‌ها به فعالیت سایتوکاین‌ها در فرایندهای مختلف فیزیولوژی و پاتولوژی حساس هستند کبد به عنوان یکی از اعضای اصلی فعالیت سایتوکاین‌ها معرفی شده است. به علاوه، سلول‌های پارانشیمی کبد، به ویژه سلول‌های کوپفر که ماکروفاژهای بافتی ساکن کبد هستند، قادر به ساخت انواع مختلف سایتوکاین‌ها هستند که ممکن است در بافت کبد یا بافت‌های دیگر اثرات ایمونولوژیکی داشته باشند. هم‌چنین پیشنهاد شده است سایتوکاین‌ها در توسعه‌ی آسیب‌های حاد کبد، بازسازی و فیبروز کبد و هم‌چنین در انتقال سلول‌های سرطانی (متاستاز) از سایر بافت‌ها به کبد و ایجاد سرطان کبد نقش داشته باشند.[۱۶-۱۸] از سوی دیگر در مراحل پیشرفته‌ی سرطان، اثرات تحریکی و مهاری سیستم ایمنی به صورت هم‌زمان منجر به تغییرات سطوح جریان خونی برخی از سایتوکاین‌ها می‌شود که اثرات آن‌ها در برخی از بافت‌ها ممکن است منجر به سرکوب فعالیت ماکروفاژها شود.[۱۹-۲۱] در مورد تاثیرات سرطان پستان و به ویژه در مراحل پیشرفته سرطان بر تغییرات سایتوکاین‌ها در بافت کبد مطالعات اندکی انجام شده است.[۲۲] پیشنهاد شده است چاقی به عنوان یکی از عوامل موثر در وخیم‌تر شدن فرایند سرطان پستان می‌تواند در افزایش آدیپوکاین‌ها و اثرات التهابی آن‌ها در بافت‌هایی مانند کبد موثر باشد.[۲۲،۲۳] از سوی دیگر پیشنهاد شده است که فعالیت‌های ورزشی به ویژه هوازی می‌توانند در تعدیل وضعیت ایمنی بافت کبد در بیماری‌های متابولیک نقش موثری داشته باشند.[۲٤]

با در نظر گرفتن اثرات ایمنی مشاهده شده در مورد نانوذرات سلنیوم در سرطان پستان، و اثرات تعدیل‌کنندگی تمرین‌های ورزشی هوازی بر پاسخ‌های ایمنی، استفاده از تمرین‌های ورزشی در کنار نانوذرات سلنیوم می‌تواند در تعدیل پاسخ‌های سایتوکاین‌ها در بافت کبد موثر باشد؛ بنابراین هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثرات ترکیبی تمرینات تناوبی هوازی و استفاده از نانوذرات سلنیوم بر سایتوکاین‌های INF-γ، IL-6، TNF-α و IL-4 به عنوان شاخص‌های پاسخ‌های سیستم ایمنی در بافت کبد در موش-های مبتلا به سرطان پستان بود.

مواد و روش‌ها

مدل‌های حیوانی

تعداد ٦٤ سر موش بالب سی (Balb/c) ماده (۳ تا ٥ هفته با میانگین وزن ۱۷ گرمی) از موسسه پاستور خریداری و به حیوان خانه دانشگاه تربیت مدرس منتقل شدند. موش‌ها در ابتدای پژوهش به ۸ گروه ۸ تایی تبدیل تقسیم شدند گروه‌ها شامل، سالم ـ کنترل (C)، تومور ـ کنترل (T)، سالم ـ تمرین (E)، تومور ـ تمرین (ET)، سالم ـ نانو ذرات سلنیوم (Se)، تومور ـ نانو ذرات سلنیوم (SeT)، سالم ـ تمرین ـ نانو ذرات سلنیوم (SeE)، تومور ـ تمرین ـ نانو ذرات سلنیوم (SeET) بودند. موش‌های گروه‌های تمرین و نانوذرات، نانو ذرات سلنیوم و تمرین تناوبی هوازی را به مدت ٦ هفته، پیش و پس از القای سرطان با تزریق سلول‌های 4T1، دریافت کردند. کلیه اصول اخلاقی مربوط به کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی، زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس در این پژوهش رعایت شد.

تمرین تناوبی هوازی

نوع تمرین، تناوبی و بر روی نوارگردان اجرا شد. تمرین اجرا شده و پروتکل طراحی شده براساس تجربیات و پژوهش‌های انجام شده در دانشگاه تربیت مدرس بود.[۲٥] به صورت خلاصه، موش‌های گروه تمرین پس از ۱۰ دقیقه گرم

i- T helper 1

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.2.7.5]

کردن در هر جلسه فواصل دو دقیقه‌ای با شدتی معادل ۷۰ درصد حداکثر سرعت بیشنه حیوانات (Vmax) را پشت سر می‌گذاشتند که این فواصل ۲ دقیقه‌ای با ریکاوری فعال با شدت ۵۰ درصد حداکثر سرعت بیشینه دنبال می‌شد. سرعت برای تمام حیوانات در ٦ هفته اول پروتکل پژوهش و قبل از القای تومور از ۸ متر در دقیقه تا ۲۰ متر در دقیقه رسید و در ٦ هفته دوم بعد از القای تومور در گروه‌های سالم تا ٢٤ متر در دقیقه افزایش یافت و در گروه‌های توموری با توجه به کاهش توانایی دویدن تا ۱۸ متر در دقیقه کاهش یافت. برنامه تمرین در دو هفته اول برای حیوانات ۱۲-۸، در دو هفته دوم ١٦-۱۲ و در دو هفته سوم ۲۰-١٦ متر در دقیقه در نظر گرفته شد. حیوانات سالم در ادامه برنامه تمرین در دو هفته چهارم با سرعت ۲۲-۱۸، دو هفته پنجم ٢٤-۲۰ و دو هفته ششم ٢٤-۲۲ متر در دقیقه تمرین کردند. سرعت برای گروه های توموری در دو هفته چهارم ۲۲-۱۸، دو هفته پنجم ۲۰-۱۸ و دو هفته ششم ۱۸-١٤ متر در دقیقه در نظر گرفته شد. زمان تمرین در هر جلسه تمرین بین۵۰-٤۰ دقیقه در نظر گرفته شد.

آزمون بیشینه هر دو هفته یک بار با تعداد مشخصی از موش‌های توموری و سالم که در پروتکل اصلی پژوهش شرکت نمی‌کردند، اجرا می‌شد. این آزمون با سرعت ٦ متر بر دقیقه آغاز می‌شد و سرعت نوار گردان هر ۳ دقیقه ۳ متر بر دقیقه افزایش می‌یافت و تا زمان رسیدن حیوانات به واماندگی ادامه می‌یافت.[۲٦،۲۷]

ایجاد تومور در حیوان

سلول‌های 4T1 به عنوان یکی از چند رده سلولی سرطان پستان از بانک سلولی انستیتو پاستور تهران تهیه شدند و در شرایط مناسب محیط کشت PRMI کامل حاوی ۱۰ درصد FBS کشت و در ۳۷ درجه سانتی‌گراد و CO2 ٥ درصد نگهداری شدند تا تعداد مناسب حاصل شود. ٦ هفته پس از شروع پروتکل پژوهش تعداد $۱۰^{٦}\times۱$ به صورت زیرجلدی به گروه‌های اختصاص داده شده به تومور تزریق شد. تومور حدود ۲ هفته پس از تزریق در حیوانات قابل لمس بود. حجم تومور در ۲ محور طولی و عرضی اندازه‌گیری شد. بزرگ‌ترین بعد تومور به عنوان طول (L) تومور و بعد دیگر (در زاویه ۹۰ درجه) به عنوان عرض (W) در نظر گرفته شد. هر دو روز یک بار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور معرفی شده توسط جونز و همکارانش (۲۰۱۰)[i] $[V=1/2(L^2\times W)]$ میزان آن تعیین شد.[۲۸]

تهیه نانوذرات سلنیوم

برای آماده کردن نانوذرات سلنیوم از روشی که در پژوهش‌های گذشته انجام شده بود، استفاده شد.[۲۹،۳۰] به طور خلاصه محلول ۵/۲ میلی‌مولار دی‌اکسید سلنیوم آماده شد و به محلول ۵/۲ میلی‌مولار اسید آسکوربیک در حال میکس شدن روی استیرر (۳۰۰ دور در دقیقه) اضافه شد. ترکیب به دست آمده سانتریفیوژ شد و سه بار با استفاده از کاغذ صافی شستشو داده شد. محلول استوک نانوذرات سلنیوم آماده شد و به میزان ۲۰۰ میکرولیتر برای هر موش استفاده شد. نانو ذرات سلنیوم به مدت ٦ هفته پیش و پس از القای سرطان و یک روز در میان به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم در سایز ۲۵۰ نانومتراز نانو ذرات سلنیوم Se NPs به موش‌های به صورت خوراکی داده شد.[۳۱]

آماده کردن بافت و و اندازه‌گیری سایتوکاین‌ها

پس از پایان دوره‌ی مداخله تمرینی و استفاده از نانوذره سلنیوم موش‌ها با ترکیبی از کتامین و زایلازین بیهوش شدند و لوب چپ بافت کبد جدا شد و برای اندازه‌گیری‌های بعدی در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. در زمان آزمایش بافت کبد از حالت انجماد خارج و در بافر لیز سرد RIPA[ii] هموژن شد. سوپرناتانت جمع‌آوری شد و محتوای کلی پروتئین سوپرناتانت به وسیله روش بردفورد تعیین شد،[۳۲،۳۳] و سطوح سایتوکاین‌های IL-6، IL-4، TNF-α و INF-γ به وسیله روش الایزا و با استفاده از کیت‌های کمپانی R&D آمریکا اندازه‌گیری شدند. حساسیت کیت‌ها برای سایتوکاین-های TNF-α، IL-6، IL-4 و INF-γ به ترتیب ۱۰/۹، ۱/٦، ۲ و ۳/۱۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی به ترتیب ۳/۹ و ٦/۲ درصد برای TNF-α، ٤/۷ و ۷/۵۳ برای IL-6 ، ٤/۷ و ۵/۲ برای IL-4 و ۸ و ۱۰ درصد برای INF-γ بود.

i - Jones et al (2010)
ii - Radioimmunoprecipitation assay buffer

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.2.7.5]

تحلیل آماری

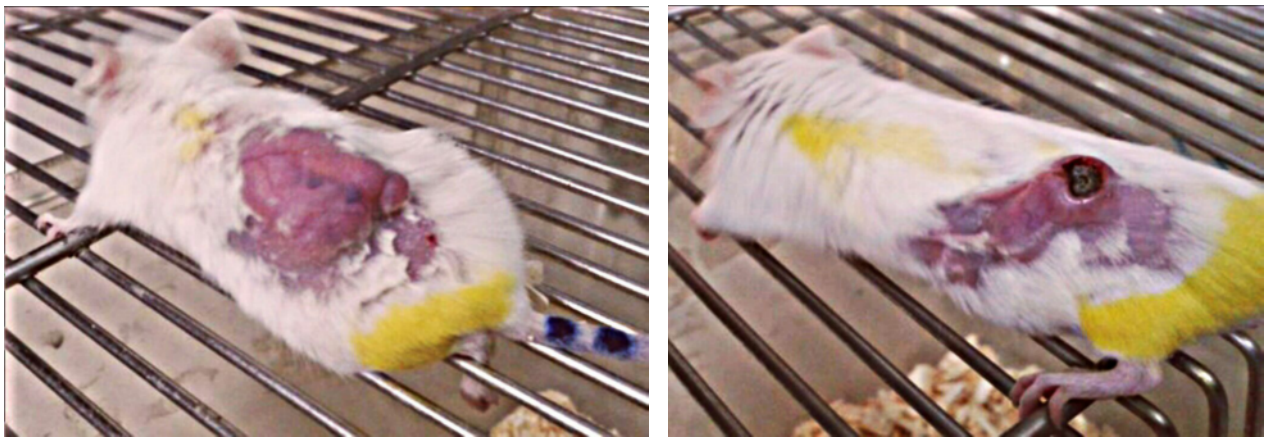
کلیه اطلاعات به صورت میانگین±انحراف معیار ارایه شده است. برای بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها از آزمون کولموگروف-اسمیرنف استفاده شد. از آزمون آماری تحلیل واریانس دو طرفه برای بررسی اندازه تومور و تحلیل واریانس سه طرفه برای بررسی نتایج مربوط سایتوکاین‌ها استفاده شد. از آزمون پیگیری آماری توکی برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS V16.0 استفاده شد و سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

براساس نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر، تمرین تناوبی هوازی باعث کاهش حجم تومور شد (P=۰/۰۵). از سوی دیگر تاثیر نانوذرات سلنیوم بر حجم تومور نیز معنی‌دار بوده است (P=۰/۰۵) (جدول ۱). تصویر مربوط به حجم تومور در تصویر ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- تغییرات حجم تومور در گروه‌های مختلف پژوهش

		T	ET	SeT	SeET	P اثر تمرین	P اثر نانوذره	P اثر متقابل
گروه‌های (mm3)	پژوهش	۱۹۶/۷±۲۷۳۵/۷	۳۶۱/۲٤±۲٦۳۳/۷	۲۸۸/٤±۲٦۳۵/۷	۲۹۵/۱±۱٤۸٤/۷	۰/۰۵	۰/۰۵	۰/۱



a b

شکل ۱- تصاویر مربوط به تومور در دو موش مختلف در گروه‌های T (a) وSeET (b)

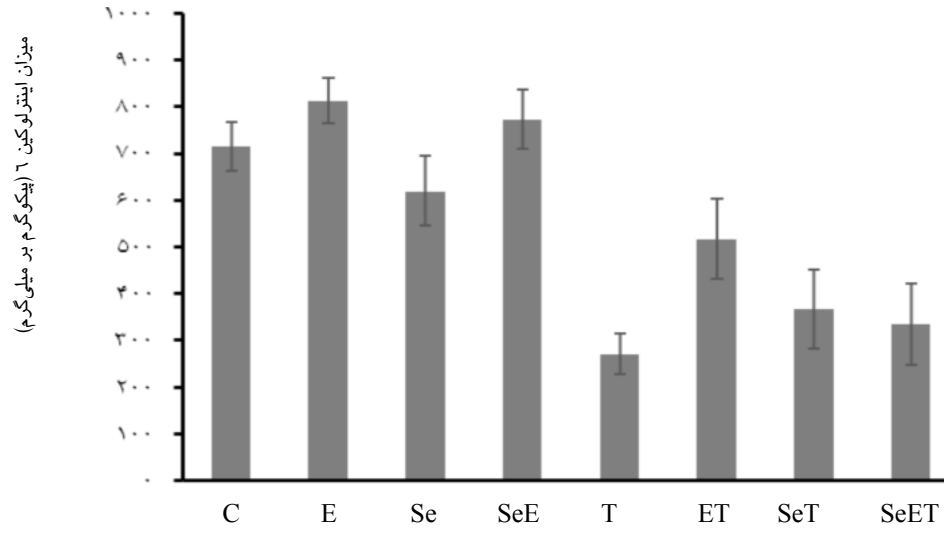
نمودار ۱ میزان سایتوکاین IL-6 بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش را نشان داده است. نتایج پژوهش نشان‌دهنده‌ی تاثیر سرطان بر بیان این سایتوکاین بود (P=۰/۰۰۱). هم‌چنین تاثیر تمرین در مورد این عامل نیز معنی‌دار بود (P=۰/۰۲)، اما استفاده از نانوذرات سلنیوم و اثرات متقابل تمرین و نانوذرات سلنیوم معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵). سرطان باعث کاهش و تمرین تناوبی هوازی باعث افزایش معنی‌دار میزان این عامل در بافت کبد شد. نمودار ۲ میزان پروتئین TNF-α در گروه‌های مختلف پژوهش در بافت کبد را نشان داده است. نتایج پژوهش نشان‌دهنده وجود تاثیر معنی‌دار تمرین (P=۰/۰۰٤) و سرطان (P=۰/۰۰۱) بر این سایتوکاین در بافت کبد است. اثر نانوذرات سلنیوم و اثرات متقابل تمرین و نانوذرات سلنیوم در مورد این سایتوکاین نیز معنی‌دار نبوده است (P>۰/۰۵) در مورد این سایتوکاین نیز سرطان باعث کاهش و تمرین تناوبی هوازی باعث افزایش میزان آن در بافت کبد شد.

نتایج پژوهش نشان‌دهنده‌ی تاثیر معنی‌دار سرطان بر میزان سایتوکاین IL-4 در بافت کبد بود (P=۰/۰۰۱)، اما تاثیر نانوذرات سلنیوم و تمرین بر این فاکتور معنی‌دار نبوده است (نمودار ۳). نمودار ٤ نتایج مربوط به تغییرات میزان اینترفرون گاما در گروه‌های مختلف پژوهش را نشان داده است. نتایج پژوهش نشان‌دهنده‌ی تاثیر معنی‌دار نانوذرات

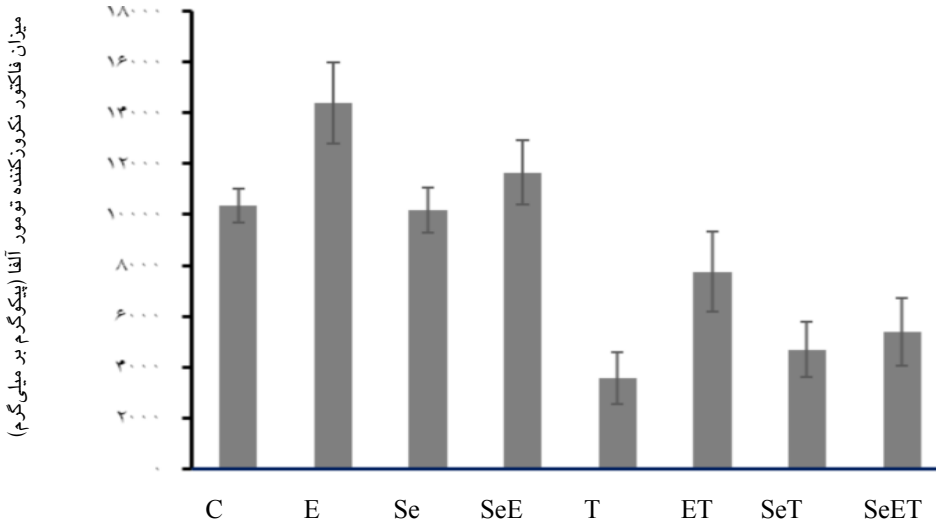
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.2.7.5]

سلنیوم بر میزان این عامل در بافت کبد بود (P=۰/۰۰۳)، اما تاثیر تمرینات ورزشی و سرطان در مورد این عامل معنی‌دار نبود. مصرف نانوذرات سلنیوم باعث افزایش معنی‌دار این عامل در بافت کبد شد.



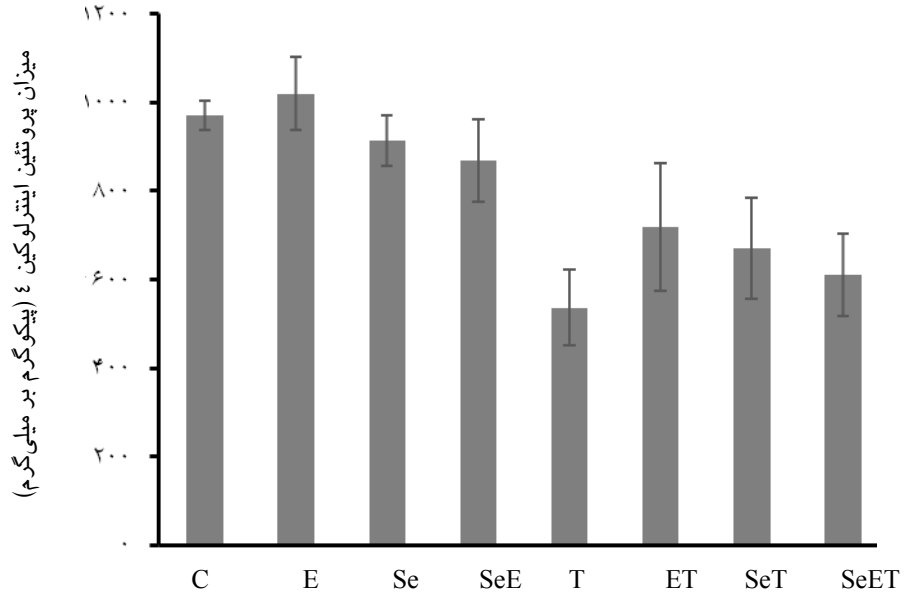
نمودار ۱- میزان سایتوکاین IL-6 بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش؛ سالم ـ کنترل (C)، تومورـ کنترل (T)، سالم ـ تمرین (E)، تومورـ تمرین (ET)، سالم ـ نانو ذرات سلنیوم (Se)، تومورـ نانو ذرات سلنیوم (SeT)، سالم ـ تمرین ـ نانو ذرات سلنیوم (SeE)، تومورـ تمرین ـ نانو ذرات سلنیوم (SeET). اطلاعات به صورت میانگین±انحراف معیار ارایه شده‌اند.



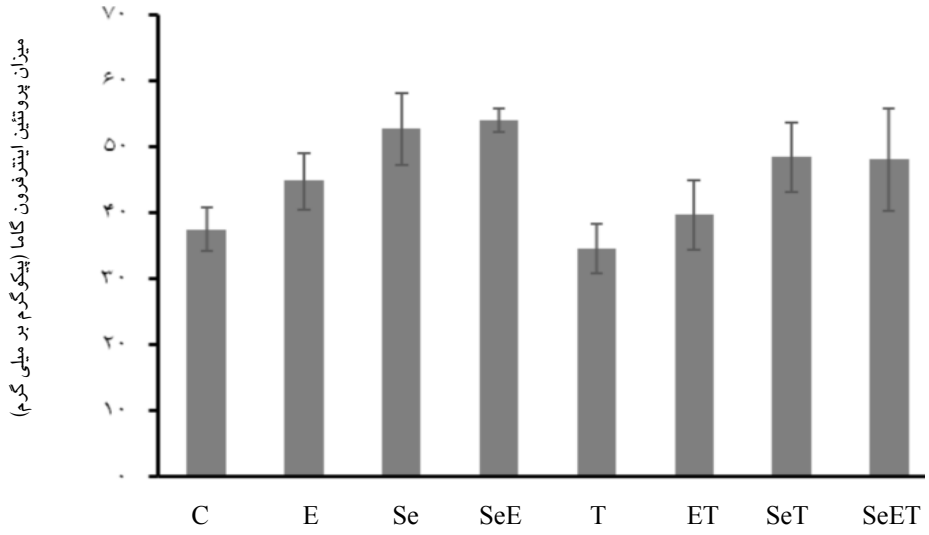
نمودار ۲- میزان سایتوکاین TNF-α بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش؛ سالم ـ کنترل (C)، تومورـ کنترل (T)، سالم ـ تمرین (E)، تومورـ تمرین (ET)، سالم ـ نانو ذرات سلنیوم (Se)، تومورـ نانو ذرات سلنیوم (SeT)، سالم ـ تمرین ـ نانو ذرات سلنیوم (SeE)، تومور ـ تمرین ـ نانو ذرات سلنیوم (SeET). اطلاعات به صورت میانگین±انحراف معیار ارایه شده‌اند.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.2.7.5]



نمودار ۳- میزان سایتوکاین IL-4 بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش؛ سالم ـ کنترل (C)، تومور ـ کنترل (T)، سالم ـ تمرین (E)، تومورـ تمرین (ET)، سالم ـ نانو ذرات سلنیوم (Se)، تومورـ نانو ذرات سلنیوم (SeT)، سالم ـ تمرین ـ نانو ذرات سلنیوم (SeE)، تومورـ تمرین ـ نانو ذرات سلنیوم (SeET). اطلاعات به صورت میانگین±انحراف معیار ارایه شده‌اند.



نمودار ۴- میزان سایتوکاین INF-γ بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش؛ سالم - کنترل (C)، تومور- کنترل (T)، سالم - تمرین (E)، تومور- تمرین (ET)، سالم - نانو ذرات سلنیوم (Se)، تومور- نانو ذرات سلنیوم (SeT)، سالم - تمرین - نانو ذرات سلنیوم (SeE)، تومور - تمرین - نانو ذرات سلنیوم (SeET). اطلاعات به صورت میانگین±انحراف معیار ارایه شده‌اند.

بحث

پژوهش حاضر به منظور بررسی تاثیر تمرین‌های تناوبی هوازی به همراه نانوذرات سلنیوم بر میزان سایتوکاین‌های بافت کبد در موش‌های مبتلا به تومور سرطان پستان انجام شد. به منظور بررسی پاسخ‌های سایتوکاینی میزان پروتئین سایتوکاین‌های IL-4، IL-6، INF-γ و TNF-α در بافت کبد مورد سنجش قرار گرفت. نتایج پژوهش نشان‌دهنده‌ی کاهش معنی‌دار میزان سایتوکاین‌های IL-6، TNF-α و IL-4 در بافت کبد به دنبال سرطان بوده، اما تمرین باعث افزایش میزان سایتوکاین‌های IL-6 و TNF-α در بافت کبد شد. هم‌چنین نانوذرات سلنیوم توانست باعث افزایش میزان

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.2.7.5]

سایتوکاین INF-γ در بافت کبد شود. این تغییرات هم‌زمان با اثرات معنی‌دار و کاهش‌دهنده‌ی حجم تومور در اثر تمرین‌های تناوبی و استفاده از نانوذرات سلنیوم در گروه-های توموری بود.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان‌دهنده‌ی کاهش حجم تومور در اثر تمرین تناوبی هوازی و استفاده از نانوذرات سلنیوم بود. در مورد اثرات تمرین‌های ورزشی بر تغییرات حجم تومور نتایج ضد و نقیضی وجود دارد. زیلینسکی و همکارانش[i] کاهش و تاخیر رشد تومور در گروه تجربی نسبت به گروه شاهد پس از ٤ هفته تمرین استقامتی را به کاهش چگالی سلول‌های ایمنی در تومور نسبت دادند.[۳٤] مطالعه امانی شلمزاری و همکارانش نیز نشان‌دهنده‌ی کاهش حجم تومور و رگزایی در تومور در اثر تمرین‌های هوازی بود.[۲۵] با این حال نتایج برخی از مطالعات نیز نشان‌دهنده‌ی عدم تاثیر تمرین‌های ورزشی بر تغییرات حجم تومور هستند.[۳۵] هم‌چنین پیشنهاد شده است استفاده از مقادیر بالای نانوذرات سلنیوم و در بیشتر روزهای هفته باعث کاهش حجم تومور می‌شود.[٦،۳۱] این تاثیرات بدون در نظر گرفتن اثرات جانبی احتمالی در مورد این نانوذره بود. بررسی مطالعات مختلف نشان می‌دهد نوع تومور و مرحله سرطان می‌توانند عوامل مهمی در تغییرات ایجاد شده در وضعیت سرطان در نمونه‌های حیوانی به دنبال استفاده از تمرینات ورزشی یا مکمل‌ها باشند.

در مطالعه‌ی حاضر کاهش میزان سایتوکاین‌های IL-4، IL-6 و TNF-α به دنبال القای تومور 4T1 مشاهده شده است. رده‌ی سلولی 4T1 برای بررسی مراحل نهایی سرطان پستان همواره مورد توجه بوده است.[۳٦] پژوهش انجام شده توسط پروکپچک و همکارانش[ii] کاهش بیان برخی از سایتوکاین‌های بافت کبد مانند IL-4 را در مراحل نهایی سرطان نشان داد.[۳۷] به نظر می‌رسد کبد یکی از بازیگران اصلی سرطان در مراحل نهایی آن است.[۳۷،۳۸] افزایش بیان ماکروفاژها در کبد در مراحل نهایی سرطان مشاهده شده است.[۳۹] با وجود این به نظر می‌رسد نقص عملکرد ایمنی ذاتی و اکتسابی هم‌زمان در این شرایط ایجاد می‌شود و پیشنهاد می‌شود با وجود ورود بیشتر ماکروفاژها به بافت فعالیت آن‌ها کاهش می‌یابد.[٤۰] این احتمال وجود دارد کاهش بیان سایتوکاین‌های IL-4، IL-6 و TNF-α به دنبال تزریق تومور سرطان پستان ناشی از نقص عملکرد ایمنی در بافت کبد باشد.

از سوی دیگر، پیشنهاد شده است که در مراحل نهایی سرطان، استرس متابولیکی شدیدی به کبد از طریق تخلیه گلیکوژن و تغییر بیان ژن‌های متابولیک ایجاد می‌شود.[٤۱] این استرس متابولیکی در افزایش وزن کبد نیز موثر است[٤۲] و این تغییرات هم‌زمان با ایجاد شرایط کاچکسی است. نتایج مطالعات ما نشان‌دهنده ایجاد شرایط کاچکسی در موش‌های توموری مدل 4T1 است.[٤۳] هم‌چنین ترکیب تمرین تناوبی هوازی و استفاده از نانوذرات سلنیوم توانسته است در کنترل این شرایط موثر باشد.[٤۳] با در نظر گرفتن ارتباط بین وضعیت کاچکسی و شاخص‌های متابولیکی به ویژه در کبد و با توجه به کاهش حجم تومور در اثر تمرین‌های ورزشی و استفاده از نانوذرات سلنیوم این امکان وجود دارد که این مداخلات توانسته‌اند وضعیت متابولیکی کبد را نیز بهبود دهند.

از دیدگاهی دیگر، سرطان پستان قادر است به بافت‌های استخوان، ریه‌ها، کبد و مغز از طریق جریان خون متاستاز دهد. کبد به عنوان یک بخش متاستاتیک برای تومورهای سرطانی جامد است و به عنوان سومین بخش درگیر به دنبال سرطان پستان مطرح است.[٤٤] نشان داده شده است به دنبال متاستاز کبد و عدم درمان آن عمر تقریبی این بیماران بین ٤ تا ۸ ماه خواهد بود.[٤۵] پیشنهاد شده است ریزمحیط کبد در فرایند متاستاز این بافت موثر است. به نظر می‌رسد بررسی و تقویت ریزمحیط کبد برای اثرات موثر درمان‌های سرطان پستان برای مهار و جلوگیری از متاستاز این بافت موثر هستند.[٤٦،٤۷] تغییرات ایمونولوژی مشاهده شده در بافت کبد، از جمله تغییرات سایتوکاین‌ها می‌توانند از مکانیسم‌های پیشنهادی برای تسریع و ایجاد متاستاز در بافت کبد باشند. در مطالعه‌ی حاضر استفاده از تمرین‌های ورزشی هوازی و نانوذرات سلنیوم توانسته است باعث تغییرات پاسخ سایتوکاینی شود که احتمال تقویت کنندگی بافت کبد را نشان می‌دهد. هر چند در مورد اثرات این تغییرات بر متاستاز بافت کبد نمی توانیم با توجه به این اطلاعات محدود اظهار نظر دقیقی داشته باشیم.

تمرین‌های ورزشی اینتروال توانسته است باعث افزایش میزان سایتوکاین‌های IL-6 و TNF-α در بافت کبد به دنبال القای

i - Zielinski et al (2004)
ii- Prokopchuk et al (2016)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.2.7.5]

تومور سرطان پستان شود. گالن[i] و همکارانش پیشنهاد کردند که برخی از سایتوکاین‌ها از جمله IL-6 و TNF-α با فعال‌سازی مکانیسم‌های سیگنالینگ از جمله STAT3 می‌توانند در بازسازی بافت کبد موثر باشند.[۱۷] به اثرات تقویت کنندگی سیستم ایمنی در اثر تمرین‌های ورزشی در برخی از مطالعات اشاره شده است.[۴۸-۵۱] این احتمال وجود دارد که تقویت عملکرد ایمنی باعث افزایش فعالیت سلول‌های ایمنی ساکن در بافت کبد شود. از سوی دیگر، بافت کبد به عنوان تامین‌کننده سوخت مورد نیاز در هنگام فعالیت‌های ورزشی مطرح است. در برخی از مطالعات به گفتگوی متقابل بافت کبد و عضله اسکلتی در جریان فعالیت‌های ورزشی و در دوره‌های ریکاوری برای تامین سوخت عضلانی اشاره شده است.[۵۲] پیشنهاد شده است که مایوکاین‌هایی نظیر IL-6 در این فرایند نقش دارند.[۵۳] افزایش سایتوکاین‌های بافت کبد به دنبال فعالیت ورزشی می‌تواند نشان‌دهنده‌ی تحریکات و استرس ایجاد شده به بافت کبد برای تامین سوخت مورد نیاز برای فعالیت ورزشی در عضله اسکلتی باشد.

افزایش سطوح INF-γ به دنبال استفاده از نانوذرات سلنیوم در بافت کبد در مطالعه‌ی حاضر مشاهده شد. پیشنهاد شده است سلنیوم با مکانیسم‌های متعددی از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی، افزایش خنثی‌سازی عوامل سرطان‌زا، افزایش عملکرد سیستم ایمنی، تعدیل تکثیر سلولی، مهار تهاجم سلولی و رگ‌زایی تومورها نقش محافظتی خود را در مراحل مختلف سرطان ایفا می‌کند.[۵۴] با این حال، با توجه به پتانسیل بالای نانوذرات در علوم مختلف که باعث بروز ویژگی‌های جدید و گوناگون در مورد آن‌ها می‌شود، و هم‌چنین در نظر گرفتن این که نانوذرات سلنیوم از نظر بیولوژی از سمیت کمتری برخوردار هستند، می‌توان از این ویژگی نانوذرات برای مقاصد مختلف زیستی استفاده کرد.

یکی از مکانیسم‌هایی که سلنیوم می‌تواند به پیشگیری از سرطان کمک نماید در واقع اثر غیرمستقیم این عنصر بر تقویت سیستم ایمنی است. در این رابطه شاید بتوان سلنیوم و به ویژه فرم نانو ذره آن را به عنوان یک ترکیب ادجوانی در جهت تقویت عملکرد کلیه سلول‌های سیستم ایمنی مطرح کرد.[۵،۶،۳۱] در نتایج چندین مطالعه نشان داده‌اند که نانوذرات سلنیوم می‌توانند در جهت افزایش عملکرد سیستم ایمنی موثر باشد.[۳۱] تغییرات سایتوکاین INF-γ در بافت کبد می‌تواند در راستای این تغییرات در سیستم ایمنی و اثرپذیری سلول‌های Th1 باشد.

پژوهش حاضر در جهت بررسی میزان سایتوکاین‌های IL-6، IL-4، TNF-α و INF-γ در بافت کبد به دنبال استفاده هم‌زمان از تمرین‌های تناوبی هوازی و نانوذرات سلنیوم در مدل موش سرطانی انجام شد. نتایج پژوهش حاضر نشان‌دهنده‌ی کاهش سایتوکاین‌های کبد به دنبال سرطان است. مهار عملکرد سیستم ایمنی و تغییرات متابولیکی در مراحل نهایی سرطان می‌تواند در تغییرات این سایتوکاین‌ها در بافت کبد به دنبال سرطان موثر باشند. تمرین‌های اینتروال هوازی توانسته است در افزایش سطوح TNF-α و IL-6 در بافت کبد موثر باشد. اثرات احتمالی فعالیت‌های ورزشی در تنظیم و فعال‌سازی سایتوکاین‌ها می‌تواند عاملی در تغییرات این دو سایتوکاین به دنبال فعالیت ورزشی باشد. هم‌چنین تغییرات مشاهده شده در سایتوکاین INF-γ می‌تواند تاییدی دیگری بر اثرات تقویت‌کنندگی ایمونولوژی نانوذرات سلنیوم باشد. به نظر می‌رسد با توجه به تاثیرات ایمنی و آنتی‌اکسیدانی نانوذرات سلنیوم در سرطان پستان استفاده از فعالیت ورزشی با در نظر گرفتن اثرات اجوانتی احتمالی آن می‌تواند در تعدیل پاسخ‌های سیستم ایمنی در بافت کبد موثر باشد.

i-Galun et al (2002)

References

1. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. Lancet 2017; 389: 847-60.
2. Tanaka T, Decuzzi P, Cristofanilli M, Sakamoto JH, Tasciotti E, Robertson FM, et al. Nanotechnology for breast cancer therapy. Biomed Microdevices 2009; 11: 49-63.
3. Misra R, Acharya S, Sahoo SK. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. Drug Discov Today 2010; 15: 842-50.
4. Zhang J, Wang X, Xu T. Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with se-methylselenocysteine in mice. Toxicol Sci 2007; 101: 22–31.
5. Ip C, Birringer M, Block E, Kotrebai M, Tyson JF, Uden PC, et al. Chemical speciation influences compa-

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.2.7.5]

rative activity of selenium-enriched garlic and yeast in mammary cancer prevention. J Agric Food Chem 2000; 48: 4452.
6. Yazdi MH, Mahdavi M, Setayesh N, Esfandyar M, Shahverdi AR. Selenium nanoparticle-enriched Lactobacillus brevis causes more efficient immune responses in vivo and reduces the liver metastasis in metastatic form of mouse breast cancer. Daru 2013; 21: 33.
7. Cleary MP, Grossmann ME. Obesity and breast cancer: the estrogen connection. Endocrinology 2009; 150: 42-537.
8. Mandelblatt JS, Luta G, Kwan ML, Makgoeng SB, Ergas IJ, Roh JM, et al. Associations of physical activity with quality of life and functional ability in breast cancer patients during active adjuvant treatment: the Pathways Study. Breast Cancer Res Treat 2011; 129: 521-9.
9. Lee IM. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 1823-7.
10. Dosemeci M, Hayes RB, Vetter R, Hoover RN, Tucker M, Engin K, et al. Occupational physical activity, socioeconomic status, and risks of 15 cancer sites in Turkey. Cancer Causes Control 1993; 4: 313-21.
11. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai Sh. Cellular and Molecular Immunology. 8th edition; Philadelphia: Elsevier, 2015.
12. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? BMJ 2000; 12; 321: 424.
13. Balch CM, Tilden AB, Dougherty PA, Cloud GA, Abo T. Heterogeneity of natural killer lymphocyte abnormalities in colon cancer patients. Surgery 1984; 95: 63-70.
14. Dillman RO, Koziol JA, Zavanelli MI, Beauregard JC, Halliburton BL, Glassy MC, et al. Immunoincompetence in cancer patients. Assessment by in vitro stimulation tests and quantification of lymphocyte subpopulations. Cancer 1984; 53: 1484-91.
15. Goto S, Sato M, Kaneko R, Itoh M, Sato S, Takeuchi S. Analysis of Th1 and Th2 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells as a parameter of immunological dysfunction in advanced cancer patients. Cancer Immunol Immunother 1999; 48: 435-42.
16. Kong X, Horiguchi N, Mori M, Gao B. Cytokines and STATs in Liver Fibrosis. Front Physiol 2012; 3: 69.
17. Galun E, Axelrod JH. The role of cytokines in liver failure and regeneration: potential new molecular therapies. Biochim Biophys Acta 2002; 11: 345-58.
18. Ivanov VN, Bhoumik A, Krasilnikov M, Raz R, Owen-Schaub LB, Levy D, et al. Cooperation between STAT3 and c-jun suppresses Fas transcription. Mol Cell 2001; 7: 517-28.
19. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature 2008; 454: 436-44.
20. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell 2010; 140: 883-99.
21. Zitvogel L, Tanchot C, Granier C, Tartour E. Following up tumorspecific regulatory T cells in cancer patients. Oncoimmunology 2013; 2: e25444.
22. Esquivel-Velázquez M, Ostoa-Saloma P, Palacios-Arreola MI, Nava-Castro KE, Castro JI, Morales-Montor J. The role of cytokines in breast cancer development and progression. J Interferon Cytokine Res 2015; 35: 1-16.
23. Cai D. NFkappaB-mediated metabolic inflammation in peripheral tissues versus central nervous system. Cell Cycle 2009; 8: 2542-8.
24. Kwak MS, Kim D, Chung GE, Kim W, Kim JS. The preventive effect of sustained physical activity on incident nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int 2016.
25. Amani Shalamzari S, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Kashani Khatib Z, 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: 231–58.
26. Conner JD, Wolden-Hanson T, Quinn LS. Assessment of murine exercise endurance without the use of a shock grid: an alternative to forced exercise. J Vis Exp 2014; 14: e51846.
27. Quinn LS, Anderson BG, Conner JD, Wolden-Hanson T. IL-15 overexpression promotes endurance, oxidative energy metabolism, and muscle PPARδ, SIRT1, PGC-1α, and PGC-1β expression in male mice. Endocrinology 2013; 154: 232-45.
28. Jones LW1, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. J Appl Physiol 2010; 108: 343-8.
29. Kojouri GA, Sadeghian S, Mohebbi A, Mokhber Dezfouli MR. The effects of oral consumption of selenium nanoparticles on chemotactic and respiratory burst activities of neutrophils in comparison with sodium selenite in sheep. Biol Trace Elem Res 2012; 146:160-6.
30. Zhang SY, Zhang J, Wang HY, Chen HY. Synthesis of selenium nanoparticles in the presence of polysaccharides. Materials Letters 2004; 58: 2590–4.
31. Yazdi MH, Mahdavi M, Faghfouri E; Faramarzi MA, Sepehrizadeh Z, Hassan ZM, et al. Th1 Immune Response Induction by Biogenic Selenium Nanoparticles in Mice with Breast Cancer: Preliminary Vaccine Model. Iranian Journal of Biotechnology 2015; 13: 1-9.
32. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem 1976; 72: 248-54.
33. Lee C. Protein extraction from mammalian tissues. Methods Mol Biol 2007; 362: 385-9.
34. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. J of Appl Physiol 2004; 96: 2249-56.
35. Woods JA, Davis JM, Kohut ML, Ghaffar A, Mayer EP, Pate RR. Effects of exercise on the immune response to cancer. Med Sci Sports Exerc 1994; 26: 1109.
36. Tao K, Fang M, Alroy J, Sahagian GG. Imagable 4T1 model for the study of late stage breast cancer. BMC Cancer 2008; 8: 228.
37. Prokopchuk O, Steinacker JM, Nitsche U, Otto S, Bachmann J, Schubert EC, et al. IL-4 mRNA Is Downregulated in the Liver of Pancreatic Cancer Patients Suffering from Cachexia. Nutr Cancer 2017; 69: 84-91.
38. Argilés JM, Stemmler B, López-Soriano FJ, Busquets S. Nonmuscle Tissues Contribution to Cancer Cachexia. Mediators Inflamm 2015; 2015: 182872.
39. Bachmann J, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: impact on survival and outcome. Nutr Cancer 2013; 65: 827-33.
40. Mantovani A, Schioppa T, Porta C, Allavena P, Sica A. Role of tumor-associated macrophages in tumor progression and invasion. Cancer Metastasis Rev 2006; 25: 315-22.
41. Narsale AA, Enos RT, Puppa MJ, Chatterjee S, Murphy EA, Fayad R, et al. Liver inflammation and metabolic signaling in ApcMin/+ mice: the role of cachexia progression. PLoS One 2015; 19: e0119888.
42. Dumas JF, Goupille C, Julienne CM, Pinault M, Chevalier S, Bougnoux P, et al. Efficiency of oxidative phosph-

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.2.7.5]

orylation in liver mitochondria is decreased in a rat model of peritoneal carcinosis. J Hepatol 2011; 54: 320-7.
43. Molanouri Shamsi M, Chekachak S, Soudi S, Quinn LS, Rangbar K, Chenari J, et al. Combined effect of aerobic interval training and selenium nanoparticles on expression of IL-15 and IL-10/TNF-α ratio in skeletal muscle of 4T1 breast cancer mice with cachexia. Cytokine 2016; 90: 100-8.
44. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. Cancer 2006; 106: 1624-33.
45. Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? Ann Surg 2006; 244: 897-907.
46. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Cancer Metastasis Rev 1989; 8: 98-101.
47. Price JE, Naito S, Fidler IJ. Growth in an organ microenvironment as a selective process in metastasis. Clin Exp Metastasis 1988; 6: 91-102.
48. Burton JD, Bamford RN, Peters C, Grant AJ, Kurys G, Goldman CK, et al. A lymphokine, provisionally designated interleukin T and produced by a human adult T-cell leukemia line, stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. Proc Natl Acad Sci 1994; 24: 4935-9.
49. Shimizu K, Kimura F, Akimoto T, Akama T, Tanabe K, Nishijima T, et al. Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people. Exerc Immunol Rev 2008; 14: 24-37.
50. Ogawa K, Oka J, Yamakawa J, and Higuchi M. Habitual exercise did not affect the balance of type 1 and type 2 cytokines in elderly people. Mech Ageing Dev 2003; 124: 951-6.
51. Drela N, Kozdron E, Szczypiorski P. Moderate exercise may attenuate some aspects of immunosenescence. BMC Geriatrics 2004; 4: 8.
52. Pedersen L, Hojman P. Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. Adipocyte 2012; 1: 164-7.
53. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. Physiol Rev 2008; 88: 1379-406.
54. Zeng H, Combs GF Jr. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. J Nutr Biochem 2008; 19: 1-7.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.2.7.5]

Original Article

Assessment of Aerobic Training with Selenium Nanoparticles Supplementation Effects on Cytokines Levels of Liver Tissue in 4T1 Breast Cancer Mice

Chekachak S[1], Molanouri Shamsi M[1], Soudi S[2]

[1]Department of Physical Education & Sport Sciences, Faculty of Humanities, & [2]Department of Immunology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, I.R. Iran

e-mail: molanouri@modares.ac.ir

Received: 08/01/2017 **Accepted**: 06/06/2017

Abstract

Introduction: The liver is known as a tissue highly sensitive to immunological changes such as cytokines activity. It has been shown that using selenium nanoparticle supplementation and exercise training separately can effectively decrease tumor volume and improve immune responses. The aim of this study was to examine the effects of aerobic interval training and supplementation of selenium nanoparticles on protein expression of cytokines in liver tissue in mice with breast cancer. Materials and Methods: Sixty-four Balbc mice were divided into eight groups. Experimental groups received aerobic interval training and selenium nanoparticles supplementation orally for 6 weeks, before and after cancer induction. At the end of the sixth week, after tumor injection, proteins levels of IL-6, IL-4, TNF-α and INF-γ were measured in liver tissue by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Results: Results of the current study showed that IL-6, TNF-α and IL-4 protein levels decreased in liver tissue of the breast cancer tumor ($P<0.05$). Aerobic interval training caused significant increase in IL-6 and TNF-α protein levels in liver tissue ($P<0.05$). Increase in INF-γ cytokine levels in liver tissue was also observed, following selenium nanoparticle supplementation ($P<0.05$). Results also showed that tumor volume decreased following exercise training and administration of selenium nanoparticles administration. Conclusion: Cytokines changes in liver tissue occurred in conjunction with decrease in tumor volume. It is possible that simultaneously using selenium nanoparticles and exercise training with immune system reinforcement could help in reducing tumor volume and modulating cytokine levels in liver.

Keywords: Aerobic Training, Selenium Nano-particles, Cytokine, Liver, Breast Cancer, 4T1 Tumor

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.2.7.5]