






Simultaneous effects of nanocurcumin supplementation and resistance training on TERF2 gene expression and p21-p53 axis in muscle tissue of male rats

Jalal Pourjafarian ¹, Yaser Kazemzadeh ^{1*}, Sajjad Arshadi ², Abdolali Banaefar ²,
Yahya Mohammadnajad Panahkandi ¹

¹ Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

² Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

*Corresponding author: Yaser Kazemzadeh, Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran
Email: yaser.kazemzadeh@yahoo.com

Received: 24 July 2023 Revised: 25 December 2023 Accepted: 25 December 2023

Abstract

Background and Aim: Apoptosis is regulated by a complex interplay of gene products that either activate or inhibit this process. This study aimed at assessing the combined impact of nanocurcumin supplementation and resistance training on TERF2 (Telomeric Repeat Binding Factor 2) gene expression and the p21-p53 axis in the muscle tissue of male rats.

Methods: In this experimental study, 24 male Wistar rats were randomly allocated into four groups: a healthy control group, a resistance training group, a nanocurcumin group, and a resistance training + nanocurcumin group. Resistance training was conducted over a 4-week period following a specific protocol. Concurrently, rats in the nanocurcumin groups received 80 mg of the supplement per kilogram of body weight. The expression levels of TERF2, p53, and p21 genes were assessed using the Real-Time PCR method.

Results: The results showed significant differences in the expression levels of TERF2, p53, and p21 genes among the four groups ($P < 0.05$). In the resistance training + nanocurcumin group, the expression of TERF2, p53, and p21 genes was significantly higher compared to the control group ($P < 0.05$). Additionally, p53 gene expression in the resistance training group was significantly higher than in the nanocurcumin supplement group ($P < 0.05$). The combined resistance training and nanocurcumin supplementation did not significantly affect the expression of the TERF2 gene in the muscle tissue of male rats compared to either training or supplementation alone ($P < 0.05$). Furthermore, the synergistic effect of resistance training and supplementation significantly increased the expression of p21 and p53 genes ($P < 0.05$).

Conclusion: Resistance training and nanocurcumin supplementation enhance TERF2 gene expression, potentially reducing telomere shortening and aging. Moreover, the upregulation of p53 and p21 gene expression during resistance training and nanocurcumin supplementation may induce cell cycle arrest and apoptosis.

Keywords: Resistance Training, TERF2 Protein, P53 Protein, P21 Protein, Curcumin Rat



تأثیر همزمان مصرف مکمل نانوکورکومین و تمرین مقاومتی بر بیان ژن TERF2 و محور p21-p53 در بافت عضلانی موش‌های صحرایی نر

جلال پورجعفریان^۱، یاسر کاظم زاده^{۱*}، سجاد ارشدی^۲، عبدالعلی بنائی فر^۲، یحیی محمدنژادپناه^۱ کندی^۱

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران
^۲ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۵/۲ اصلاح مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۴ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۴

چکیده

زمینه و هدف: مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده به‌طور دقیق به برهم‌کنش برخی از محصولات ژنی بستگی دارد که این فرایند را فعال یا مهار می‌کند. هدف از پژوهش حاضر ارزیابی تأثیر تمرین مقاومتی و مصرف مکمل نانوکورکومین بر بیان ژن‌های شاخص‌های آپوپتوزی (p21-p53) و پیری سلول (TERF2) در بافت عضله نعلی موش‌های نر نژاد ویستار بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش نر از نژاد ویستار به‌طور تصادفی به ۴ گروه کنترل سالم، گروه تمرین مقاومتی، گروه نانوکورکومین، گروه تمرین مقاومتی + نانوکورکومین، تقسیم شدند. تمرین مقاومتی در طول ۴ هفته طبق پروتکل اجرا گردید. همزمان موش‌های گروه‌های نانوکورکومین به میزان ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو از وزن بدن مکمل مصرف نمودند. بیان ژن‌های TERF2 (Telomeric Repeat Binding Factor 2)، p53 و p21 به روش Real-Time PCR سنجش شد.

یافته‌ها: تفاوت معناداری در بیان ژن‌های TERF2، p53 و p21 بین ۴ گروه ثبت شد ($P < 0.05$). در گروه تمرین مقاومتی و نانوکورکومین بیان ژن‌های TERF2، p53 و p21 به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود ($P < 0.05$). همچنین، بیان ژن p53 در گروه تمرین مقاومتی به‌طور معناداری بالاتر از گروه مکمل نانوکورکومین بود ($P < 0.05$). تمرینات مقاومتی با مصرف مکمل نانوکورکومین، نسبت به تمرین یا مکمل، بر بیان ژن TERF2 بر بافت عضلانی موش‌های نر تأثیر معنی‌داری نداشت ($P > 0.05$). همچنین تأثیر تعاملی تمرین و مکمل موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن p21 و p53 شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: تمرین مقاومتی و مصرف مکمل نانوکورکومین بیان ژن TERF2 را افزایش داده و می‌تواند سرعت کوتاه شدن تلومر و پیری را کاهش دهد. همچنین، افزایش بیان ژن p53 و p21 هنگام تمرین مقاومتی و مصرف مکمل نانوکورکومین احتمالاً منجر به توقف چرخه سلولی و آپوپتوز شود.

کلیدواژه‌ها: تمرین قدرتی، TERF2، p53، p21، کورکومین، موش صحرایی

مقدمه

آپوپتوز نوعی از مرگ سلولی است که در پاسخ به عوامل تنش‌زای گوناگون فیزیولوژیک و پاتولوژیک در بدن رخ می‌دهد [۱]. مکانیسم آپوپتوز یکی از اصلی‌ترین راه‌های حذف سلول‌های ناخواسته است که در بدن موجودات پر سلولی و حتی تک سلولی انجام می‌شود [۲]. p53 فاکتور رونویسی و سرکوبگر تومور است و در فرایندهای سلولی از جمله انتقال پیام‌های سلولی، پاسخ سلولی به آسیب DNA، کنترل چرخه سلول و آپوپتوز نقش دارد [۳]. p53 سیکل سلولی و مسیرهای بازسازی DNA را به عنوان بخشی از عملکرد صحیح و مهم آن در حفظ پایداری ژنوم تنظیم می‌کند [۴]. این ژن موجب ساخته شدن پروتئین p21 شده و به پروتئین CDK2 (Cyclin2 kinase dependent) متصل و اجازه آغاز مرحله بعدی تقسیم سلولی را نمی‌دهد. ژن p21 به‌عنوان عامل کلیدی برای تنظیم رشد سلول شناخته شده است [۵]. در پژوهشی نشان داده شده که فعالیت‌های ورزشی می‌تواند منجر به افزایش پروتئین p53 و کاهش رشد سلول سرطانی توسط p21 گردد و باعث آغاز آپوپتوز از طریق مسیر میتوکندریایی شود [۶].

تحقیقات مختلف اثرات درمانی کورکومین مانند اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطان یو اثرات محافظتی از بافت قلب را نشان داده‌اند [۷]. همچنین کورکومین پتانسیل درمانی زیادی علیه بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی، التهاب مفاصل، دیابت، پسوریازیس، آلرژی، التهاب روده، مسمومیت کلیوی، الزایمر، افسردگی، ایدز، MS (Multiple sclerosis)، بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان دارد [۸]. نانوکورکومین، که از یک ترکیب نانوذرات کورکومین تشکیل شده است دارای اثرات درمانی می‌باشد. این ترکیب آنتی‌اکسیدانی قوی می‌تواند در بهبود برخی از علائم بالینی و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به برخی از اختلالات، مانند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، موثر باشد. استفاده از نانوذرات پلیمری به‌نام نانوکورکومین موجب افزایش چند برابری در پایداری کورکومین می‌گردد. این ماده در فرایندهای مانند تکثیر سلولی، تمایز و مهاجرت سلولی نیز نقش ایفا می‌کند. این طیف گسترده عملکردی کورکومین به واسطه بر هم کنش آن با مسیرهای پیام دهی درون سلول است [۹]. کورکومین بر عملکرد بسیاری از فاکتورهای رونویسی، فاکتورهای رشد و گیرنده‌های آنها، سیتوکین‌ها، آنزیم‌ها و ژن‌های تنظیم‌کننده تکثیر سلولی و آپوپتوز تأثیر می‌گذارد. در ارتباط با آپوپتوز میتوکندریایی، کورکومین به چند طریق می‌تواند موجب القای این مسیر گردد. کورکومین موجب افزایش بیان رونویسی p53 و در نتیجه، افزایش بیان پروتئین پروآپتوزی Bax و القای آپوپتوز می‌گردد [۱۰]. کورکومین به طور مستقیم موجب افزایش بیان پروتئین‌های آپوپتوزی Bax و کاهش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوزی Bcl2 و BclX1 و در نتیجه، القای آپوپتوز می‌گردد [۱۰]. کورکومین موجب افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری، التهاب و از دست رفتن پتانسیل غشا و رها

شدن سیتوکروم‌ها به سیتوزول و فعال شدن آبشار کاسپازی و آپوپتوز می‌گردد. کورکومین بیان IPAها را مهار می‌کند. IPAها از مهارکننده‌های کاسپازها هستند که به‌طور انتخابی به کاسپازهای ۳، ۷ و ۹ متصل می‌شوند و موجب مهار آن‌ها می‌شوند. افزایش بیان IPAها با ایجاد سرطان در ارتباط است. از جمله IPAها، XIAP و Survivin می‌باشند که توسط کورکومین مهار می‌گردند. کورکومین شکست پرولیتیکی کاسپازهای ۸ و ۹ و فعال شدن کاسپازهای ۳ و ۷ را القا می‌کند.

کورکومین می‌تواند موجب تولید سریع گونه‌های فعال اکسیژن ROS (Reactive oxygen species) شود که به نوبه خود موجب آزاد شدن فاکتورهای القاکننده آپوپتوزیس (AIF) از میتوکندری و انتقال آن به سیتوزول و سپس به هسته می‌گردد. AIF یک پروتئین آپوپتوزی میتوکندری است که پس از انتقال به هسته، موجب تغلیظ کروماتین و تکه تکه شدن DNA و القای آپوپتوز می‌گردد [۱۰]. با توجه به تحقیقات انجام شده کورکومین اثر آپوپتوزی ناشی از عوامل مختلف را از طریق چندین مسیر سیگنالینگ کاهش می‌دهد [۱۱]. تلومر ساختار انتهایی کروموزوم در یوکاریوت‌ها می‌باشد و وظیفه اصلی آن حفاظت و پایداری کروموزوم است. تلومر انتهایی، کروموزوم را از تخریب و تجزیه شدن حفظ می‌کند و اجازه می‌دهد تا همانندسازی انتهایی به درستی انجام گردد. کوتاه شدن تلومر سبب ایجاد سیگنال‌های درون سلولی می‌شود که مرگ برنامه‌ریزی شده سلول را راه‌اندازی می‌کند. استرس اکسیداتیو می‌تواند کوتاه شدن طول توالی تلومر را ۵ برابر تشدید کند. آنزیم اصلی افزایش طول توالی تلومر در اکثر یوکاریوت‌ها آنزیم تلومراز است. فعالیت تلومراز توسط عوامل وابسته به تلومر تنظیم می‌شود که در انسان شامل TERC1، TERC2، POT1 می‌باشد. پروتئین TERC2 توسط انتهای کربوکسیل خود به DNA تلومری متصل می‌شود و برای عمل طبیعی ناحیه تلومری ضروری است [۱۲].

در پژوهشی با هدف ارزیابی اثرات شدید و حاد تمرین استقامتی بر طول تلومر، مشخص شد که تمرینات شدید و حاد استقامتی تأثیرات محافظتی بر طول تلومر دارند [۱۳]. با توجه به آثار سودمند فعالیت ورزشی بر جلوگیری از پیری سلولی و فرآیند آپوپتوز و همچنین تأثیرات مثبت و آنتی‌اکسیدانی مکمل نانوکورکومین، این پرسش مطرح می‌شود که آیا همراهی انجام فعالیت بدنی و مصرف مکمل نانوکورکومین می‌تواند تأثیر بیشتری را نسبت به هر کدام از آنها بر فرآیند آپوپتوز و جلوگیری از پیری سلولی داشته باشد؟ لذا هدف از پژوهش حاضر تعیین تأثیر همزمان مصرف مکمل نانوکورکومین و تمرین مقاومتی بر بیان ژن TERC2 و محور p53-p21 در بافت عضلانی موش‌های صحرایی نر و بیستار بود.

روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی است که در تابستان سال ۱۴۰۰ در مرکز آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله انجام شد. ۲۴

میکروسکوپ الکترونی (SEM Scanning Microscope) مدل 3700N-S شرکت سازنده Hitachi ساخت کشور ژاپن)، سایز ذرات با دستگاه Zeta sizer (مدل 22- pss0012، شرکت Malvern ساخت کشور انگلستان) و پایداری محصول با دستگاه DLS (Dyvmatic Scattering Light)، مدل SZ10، شرکت Horiba، ساخت کشور ژاپن) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از نانوکورکومین تجاری ساخته شده توسط شرکت Nano Exir Sina (تهران، ایران) به عنوان نمونه مقایسه‌ای کیفیت محصول استفاده شد. برای هر رت ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نانوکورکومین تجویز شد [۱۴].

پروتکل تمرین مقاومتی

پیش از شروع پروتکل تمرینی، یک هفته آشنایی تمرین به صورت بالا رفتن از نردبان به رت‌ها آموزش داده شد. پروتکل تمرین مقاومتی به مدت ۴ هفته اجرا گردید که شامل بالا رفتن از یک نردبان به ابعاد ۱۸*۱۰۰ سانتی‌متر، دارای ۲۶ پله با فاصله ۲ سانتی‌متر فاصله بین پله‌ها و شیب ۸۰ درجه بود. بدین صورت انجام شد که وزنه ای معادل ۳۰ درصد وزن رت به دم آن متصل و این میزان بر اساس اصل اضافه بار به تدریج به ۱۰۰ درصد وزن بدن رت در هفته آخر رسید (جدول ۱) و در این حالت رت از نردبان بالا می‌رفت. این برنامه هفته‌ای ۳ جلسه انجام شد. تمرینات روزانه در ۳ نوبت و هر نوبت شامل ۴ بار صعود از نردبان بود. بین نوبت‌ها ۳ دقیقه استراحت و بین تکرارها ۱ دقیقه استراحت وجود داشت. پس از رسیدن به بالای نردبان، به موش‌ها اجازه داده شد تا در منطقه استراحت ریکواری کنند [۱]. در صورت خودداری از صعود، شوک الکتریکی کم توان (۰/۲ تا ۰/۳ mAmp) استفاده شد [۱۵].

موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن تقریبی ۸ هفته و با محدوده وزنی 20 ± 20 گرم از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی پاستور (تهران، ایران) تهیه و سپس به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانات منتقل شدند و در طول پژوهش در قفس‌های پلی‌کربنات (ساخت شرکت رازی) و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۰ درصد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲) نگهداری شدند. در این دوره رت‌ها از پلت استاندارد مخصوص موش آزمایشگاهی (تهیه شده از شرکت دام پارس) تغذیه شدند و از آب و غذا به صورت آزاد استفاده کردند. موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به ۴ گروه شامل گروه کنترل سالم، گروه تمرین مقاومتی، گروه نانوکورکومین و گروه تمرین مقاومتی + نانوکورکومین تخصیص یافتند که در هر گروه ۶ سر موش قرار داشت.

پروتکل تهیه نانوکورکومین

نانوذرات کیتوزان طبق مطالعه Vijayakurup و همکاران آماده‌سازی شد [۱۴]. کیتوزان (۵۰۰ میلی‌گرم) در محلول اسیداستیک ۲ درصد ۷/۷ حل شد (۵۰ میلی‌لیتر) و با کورکومین ۹۵ درصد (شرکت مرک آلمان) در اتانول (۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) مخلوط گردید. ۱۵ میلی‌لیتر ۱ درصد وزن -حجمی از محلول TPP (tripolyphosphate Sodium)، به صورت قطره قطره و تحت هم‌زدن مغناطیسی ثابت به آن اضافه شد. سپس محلول به مدت ۱ ساعت هم زده شد و در ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفوژ (Hettich مدل Rotanta 460 ساخت کشور آلمان) شد. پلت به دست آمده در آب مجدداً معلق شده و بیشتر لیوفیلیزه گردید، تا نانوذرات کیتوزان محصور در کورکومین به دست آید. اندازه و مورفولوژی نانوذرات تشکیل شده با استفاده از

جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرینی

تمرین	هفته	جلسات تمرین	شدت تمرین	استراحت	تعداد جلسات در هفته
تمرین مقاومتی	۱	۳ نوبت/۴ بار تکرار بالا رفتن از نردبان به ارتفاع ۱ متر با ۲۶ پله)	۳۰ درصد وزن بدن	۳ دقیقه استراحت بین نوبت ۱ دقیقه استراحت بین تکرار	۳ روز در هفته
	۲	۳ نوبت/۴ بار تکرار بالا رفتن از نردبان به ارتفاع ۱ متر با ۲۶ پله)	۵۰ درصد وزن بدن	۳ دقیقه استراحت بین نوبت	۳ روز در هفته
	۳	۳ نوبت/۴ بار تکرار بالا رفتن از نردبان به ارتفاع ۱ متر با ۲۶ پله)	۸۰ درصد وزن بدن	۱ دقیقه استراحت بین تکرار	۳ روز در هفته
	۴	۳ نوبت/۴ بار تکرار بالا رفتن از نردبان به ارتفاع ۱ متر با ۲۶ پله)	۱۰۰ درصد وزن بدن	۳ دقیقه استراحت بین نوبت	۳ روز در هفته

تا ۶ سانتی‌متر در ناحیه شکمی بدن رت‌ها ایجاد و به سرعت بافت عضلانی نعلی جدا و در نیتروژن مایع قرار داده شد تا منجمد شود و برای تجزیه و تحلیل بعدی نگهداری شد. بافت‌ها در محیط ۸۰- درجه سلیسیوس نگهداری شدند و سپس به آزمایشگاه تخصصی برای انجام سنجشها ارسال شدند. نمونه‌های بافتی پس از خارج شدن از فریزر به مقدار ۳۰ میلی‌گرم توسط تیغ جراحی برش داده

بافت برداری و سنجش متغیرها

در پایان مداخلات تمرین و مکمل‌دهی، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، پس از یک ناشتای شبانه، رت‌ها توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۵۰-۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) و زایلازین (۵-۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) بی‌هوش شدند. پس از تأیید بی‌هوشی توسط عدم عقب کشیدن پا، برشی ۵

شدند و داخل میکروتیوب با حجم ۱/۵ میلی لیتر قرار گرفتند و توسط ترازو آزمایشگاهی (با دقت ۰/۰۰۱ مدل bruer ساخت آلمان) وزن شدند. بافت مورد نظر در هاون هم‌زمان با ریختن نیتروژن مایع روی آن کوبیده شد. سوسپانسیون به دست آمده از پودر بافت و ازت مایع به یک تیوب از پیش سرد شده در ازت مایع انتقال داده شد تا ازت تبخیر شود. پیش از گرم شدن سوسپانسیون بافر لیزکننده اضافه شد و بلافاصله مرحله یکنواخت سازی و هموژنیزاسیون آغاز گردید. سوسپانسیون سلولی و محلول حاصل از لیز بافت با استفاده از سرنگ و نیدل یکنواخت گردید و با گذاردن lysate بافتی از سرنگ دو سایرگرین (YT2551:CatNO: YTASAYBER Green Qpcr master Mix 2X انجام شد و توالی نوکلئیدی ژن رفرنس مقایسه گردید [۱۶].

شده و داخل میکروتیوب با حجم ۱/۵ میلی لیتر قرار گرفتند و توسط ترازو آزمایشگاهی (با دقت ۰/۰۰۱ مدل bruer ساخت آلمان) وزن شدند. بافت مورد نظر در هاون هم‌زمان با ریختن نیتروژن مایع روی آن کوبیده شد. سوسپانسیون به دست آمده از پودر بافت و ازت مایع به یک تیوب از پیش سرد شده در ازت مایع انتقال داده شد تا ازت تبخیر شود. پیش از گرم شدن سوسپانسیون بافر لیزکننده اضافه شد و بلافاصله مرحله یکنواخت سازی و هموژنیزاسیون آغاز گردید. سوسپانسیون سلولی و محلول حاصل از لیز بافت با استفاده از سرنگ و نیدل یکنواخت گردید و با گذاردن lysate بافتی از سرنگ دو سایرگرین (YT2551:CatNO: YTASAYBER Green Qpcr master Mix 2X انجام شد و توالی نوکلئیدی ژن رفرنس مقایسه گردید [۱۶].

ارزیابی بیان ژن‌ها، تکنیک Real-time PCR

مراحل استخراج RNA طبق پروتکل کیت استخراج R-Hybrid ساخت شرکت All Gene کشور کره صورت گرفت و برای اطمینان از غلظت RNA توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر EPOCH سنجیده شد. در ادامه سنتز cDNA طبق پروتکل کیت

جدول ۲. مشخصات توالی پرایمر ژن‌های مورد مطالعه

نام ژن	نوع پرایمر	توالی پرایمر	طول قطعه تکثیری
TRF2	Forward Reverse	CCGGGAAAAGAACTTGGCTC CACTGGCTCTGTGTGCTTTT	193 nt
p21	Forward Reverse	AGAAGGGAAACGGGTACACAG ACCACCACATACCACACACA	155 nt
p53	Forward Reverse	TCCCCTCCTTTCTTGGCATT CAGAGACCAGCAACTACCA	150 nt
GAPDH	Forward Reverse	CAAGTTC AAGGCACAGTCA CCCATTGTGTTAGCGGG	102 nt

بین میانگین بیان ژن TERF2 در بافت عضلانی رت‌های گروه تمرین مقاومتی ($M=1/47$, $SD=1/47$) و کنترل ($M=0/39$, $SD=0/39$)، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P=0/001$). تمرینات مقاومتی منجر به افزایش معنی‌دار میزان بیان ژن TERF2 در بافت عضلانی رت‌ها شد. بین میانگین بیان ژن TERF2 گروه کامل نانوکورکومین ($M=2/37$, $SD=0/48$) و کنترل ($M=0/39$, $SD=0/39$)، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($P=0/115$). اثر تعاملی تمرین مقاومتی به همراه مصرف کامل نانوکورکومین ($M=1/54$, $SD=1/54$)، $M=5/90$ نسبت به گروه کنترل ($M=1/07$, $SD=0/39$) بر بیان ژن TERF2 در بافت عضلانی رت‌ها تاثیر معنی‌داری دارد (نمودار ۱).

ملاحظات اخلاقی

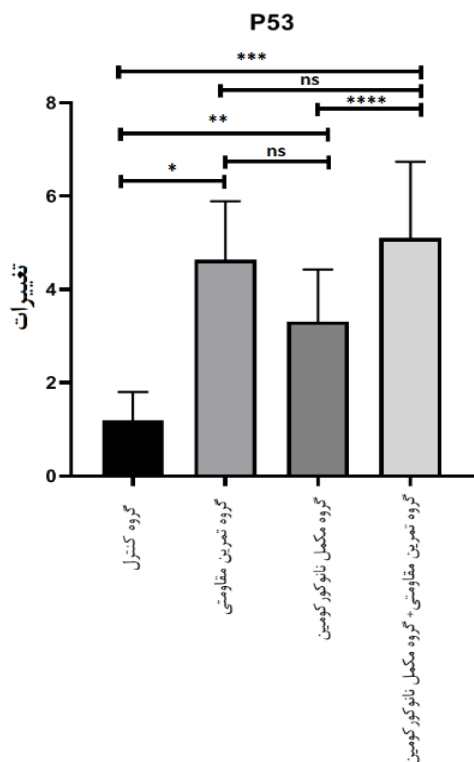
این مطالعه دارای کد اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند به شناسه IR.IAU.PIAU.REC.1400.014 می‌باشد.

نتایج

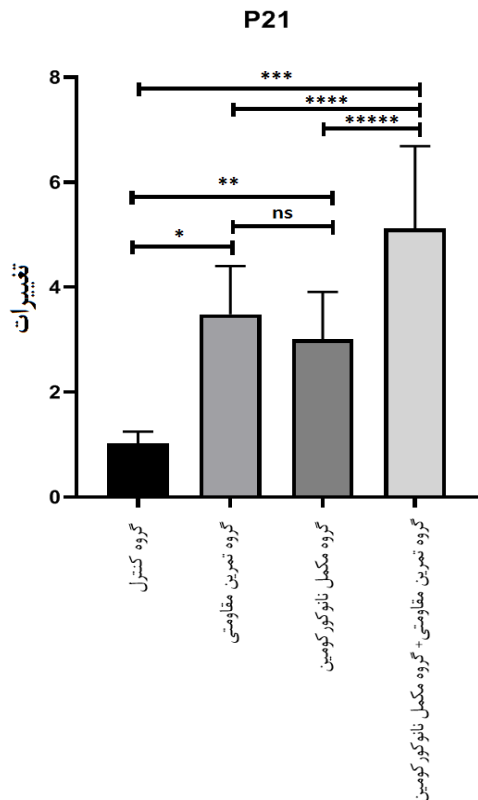
نتایج آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که توزیع داده‌های بیان ژن TERF2، p53 و p21 در بافت عضلانی موش‌های نر نژاد ویستار گروه کنترل، گروه تمرین مقاومتی، گروه مصرف کامل نانوکورکومین و گروه تمرین مقاومتی به همراه مصرف کامل نانوکورکومین نرمال می‌باشد.

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار بیان ژن‌های مورد بررسی برحسب گروه‌های مورد مطالعه ($n=6$)

متغیر	گروه کنترل انحراف معیار ± میانگین	گروه مقاومتی انحراف معیار ± میانگین	گروه نانوکورکومین انحراف معیار ± میانگین	گروه نانوکورکومین + تمرین مقاومتی انحراف معیار ± میانگین
TERF2	۱/۰۷ ± ۰/۳۹	۳/۶۶ ± ۱/۴۷	۲/۳۷ ± ۰/۴۸	۵/۹۰ ± ۱/۵۴
p53	۱/۱۹ ± ۰/۶۰	۴/۶۳ ± ۱/۲۴	۳/۳۱ ± ۱/۱۱	۵/۰۹ ± ۱/۶۳
p21	۱/۰۲ ± ۰/۲۲	۳/۴۸ ± ۰/۹۲	۳/۰۰ ± ۰/۹۰	۵/۱۱ ± ۱/۵۷



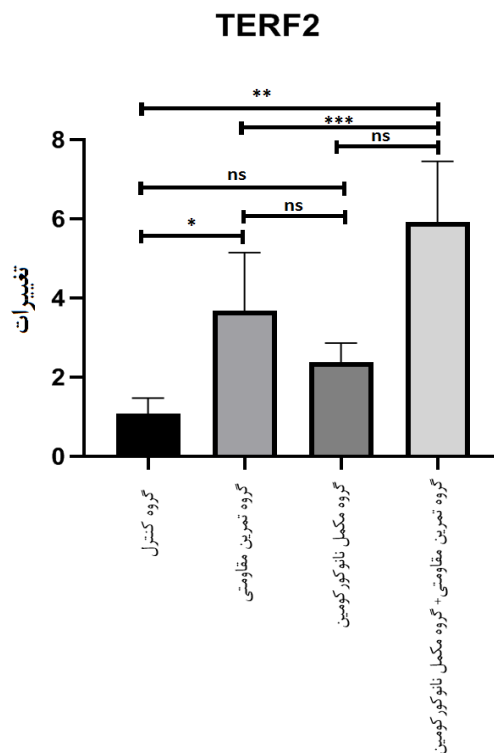
نمودار ۲. میزان بیان ژن p53 در بافت عضله نعلی موش های نر نژاد ویستار وجود تفاوت معنادار بین گروه کنترل و گروه های مورد مطالعه و گروه مکمل نانو کورکومین و گروه تمرین مقاومتی با مصرف مکمل نانو کورکومین ($P \leq 0.05$). * معنادار، ns غیرمعنادار



نمودار ۳. میزان بیان ژن p21 در بافت عضله نعلی موش های نر نژاد ویستار وجود تفاوت معنادار بین گروه کنترل و گروه های مورد مطالعه، گروه تمرین مقاومتی با مصرف مکمل نانو کورکومین و گروه های مورد مطالعه ($P \leq 0.05$). * معنادار، ns غیرمعنادار

بین میانگین بیان ژن p53 در بافت عضلانی رتهای گروه تمرین مقاومتی ($M=1/24$, $SD=0/60$) و کنترل ($M=4/63$, $SD=0/60$)، تفاوت معنی داری وجود دارد ($P=0/001$). تمرینات مقاومتی منجر به افزایش معنی دار میزان p53 بافت عضلانی رتها شد. بین میانگین بیان ژن p53 گروه مکمل نانو کورکومین ($M=1/19$, $SD=0/60$) و کنترل ($M=3/31$, $SD=1/11$) تفاوت معنی داری وجود دارد ($P=0/005$). این نتایج نشان داد اثر تعاملی تمرین مقاومتی با مصرف مکمل نانو کورکومین ($M=5/09$, $SD=1/63$) نسبت به گروه کنترل ($M=1/19$, $SD=0/60$) موجب افزایش بیان ژن p53 بافت عضلانی رتها گردید (نمودار ۲-).

بین میانگین بیان ژن p21 در بافت عضلانی رتهای گروه تمرین مقاومتی ($M=3/48$, $SD=0/92$) و کنترل ($M=1/22$, $SD=0/22$)، تفاوت معنی داری وجود دارد ($P=0/000$). تمرینات مقاومتی منجر به افزایش معنی دار میزان p21 بافت عضلانی رت-ها شد. بین میانگین بیان ژن p21 گروه مکمل نانو کورکومین ($M=1/02$, $SD=0/90$) و کنترل ($M=3/00$, $SD=0/90$) تفاوت معنی داری وجود دارد ($P=0/000$). مصرف مکمل نانو کورکومین منجر به افزایش معنی دار میزان p21 در بافت عضلانی رتها شد. این نتایج نشان داد اثر تعاملی تمرین مقاومتی با مصرف مکمل نانو کورکومین ($M=5/11$, $SD=1/57$) نسبت به گروه کنترل ($M=1/02$, $SD=0/22$) موجب افزایش بیان ژن p21 در بافت عضلانی رتها گردید (نمودار ۳).



نمودار ۱. میزان بیان ژن TERF2 در بافت عضله نعلی موش های نر نژاد ویستار. وجود تفاوت معنادار بین گروه کنترل و گروه تمرین مقاومتی، گروه کنترل و گروه تمرین مقاومتی با مصرف مکمل و گروه مقاومتی و گروه تمرین مقاومتی با مصرف مکمل ($P \leq 0.05$). * معنادار، ns غیرمعنادار

بحث

این مطالعه با هدف تعیین تأثیر همزمان مصرف مکمل نانو کورکومین و تمرین مقاومتی بر بیان ژن TEF2 و محور p21-p53 در بافت عضلانی موش‌های صحرایی نر ویستار انجام شد. نتایج نشان داد مصرف مکمل نانو کورکومین و تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های TEF2، p53 و p21 در عضله رت‌ها می‌شود.

مقیسه و همکاران گزارش کردند تمرین هوازی سبب کاهش معنادار بیان ژن CAS3، CAS9، BAX می‌شود ولی تأثیر معناداری بر BCL2 ندارد. از طرفی مصرف مکمل نانومیسل کورکومین سبب کاهش معناداری در بیان ژن CAS3، CAS9 می‌شود اما تأثیر معناداری بر بیان ژن BAX ندارد، اگرچه سبب افزایش معنادار بیان ژن BCL2 می‌گردد [۱۸]. صادقیان و همکاران نیز گزارش کردند تمرین هوازی به همراه مصرف نانو کورکومین در فاز درمانی با دوکسوروبیسین سازگاری‌های لازم برای مهار یا توقف آپوپتوز را در بافت کبد موش‌های مبتلا به سرطان پستان فراهم می‌کند [۱۹]. در مورد اثر ورزش و مکمل نانو کورکومین بر بیان ژن‌های TEF2 و محور p53 - p21 نتایج روشنی ارائه نشده است. اما یافته‌های ما با تحقیق Vita و همکاران [۲۰] در مورد TEF2 در اثر ورزش همسو نیست. یافته‌های ما با نتایج Ziaaldini و همکاران [۲۱] در مورد p53 در اثر تمرینات ورزشی همسو است، اما با نتایج Werner و همکاران [۲۲] در مورد p53 در اثر تمرین ناهمسو می‌باشد.

TEF2 از عوامل اصلی متصل شونده به DNA دو رشته‌ای می‌باشند و در تشکیل کلاهیک محافظتی در انتهای تلومری نقش اساسی دارند. این مجموعه از ادغام انتهای کروموزوم‌ها جلوگیری می‌کند [۲۳]. در ارتباط با افزایش TEF2 در عضلات نعلی رت‌های نر نژاد ویستار می‌توان به تمرین مقاومتی با شدت متوسط اشاره نمود که سبب افزایش فعالیت و محتوای آنزیم تلومراز از طریق افزایش ژن TEF2 می‌گردد [۲۴]. تلومراز رشد و بقای سلول‌های عضلانی را تنظیم می‌کنند. بیشترین بیان این آنزیم در مرحله G1/S چرخه سلولی است که طی این مرحله توالی TTAGGG را به انتهای 3' DNA اضافه می‌کند [۲۵]. سطح این آنزیم در سلول‌های سرطانی و سلول‌های بنیادین بدن بیش از سلول‌های سالم و غیربنیادین در بدن است. همچنین سطح این آنزیم به‌طور طبیعی در سلول‌های آسیب‌دیده و سلول‌هایی که به سمت مرگ سلولی یا اتوفآژی پیش می‌روند، کاهش پیدا می‌کند [۲۸-۲۶].

فعال‌سازی p53 منجر به توقف چرخه سلولی و آپوپتوز می‌شود و می‌تواند نقش مهمی در ایجاد تمایز و پیری سلولی داشته باشد [۲۹]. اهمیت P53 به‌عنوان یک ژن تنظیم‌کننده آپوپتوز به توانایی آن در فعال‌سازی رونویسی ژن‌های خاص می‌باشد. مهمترین پروتئین مرتبط با کنترل چرخه سلولی که رونویسی آن توسط p53 القاء می‌شود p21 است، که به‌عنوان یک مهارگر سیکلین-کینازی

به شمار می‌رود که طی اتصال به کمپلکس Cdk Cyclin - فاز G1 را در پستانداران مهار می‌کند. لذا سلول‌های حاوی DNA آسیب دیده در فاز G1 متوقف می‌شوند تا آسیب وارده ترمیم شود و سطح p53 و p21 کاهش یابد. با کاهش آنها پس از ترمیم، سلول‌ها می‌توانند وارد فاز S چرخه سلولی گردند. در اکثر سلول‌ها، افزایش سطح p53 موجب القاء پروتئین‌های راه‌اندازی کننده آپوپتوز می‌گردد. تحت شرایط نرمال، پروتئین mdm2 به جایگاهی در انتهای آمینی p53 متصل شده و آن را از فعال‌سازی و رونویسی p21 و دیگر ژن‌ها باز می‌دارد و زمینه را برای تجزیه شدن p53 فراهم می‌نماید. فسفوریلاسیون p53 توسط ATM منجر به جدا شدن mdm2 و پایداری p53 می‌گردد. جالب توجه این است که رونویسی ژن mdm2 نیز خود توسط p53 فعال می‌شود و بین این دو ژن رابطه تنظیمی دوطرفه وجود دارد. بنابراین افزایش سطح mdm2 موجب کاهش غلظت و فعالیت p53 و کاهش توانایی آن در بازداشتن چرخه سلولی و بازداری آپوپتوز می‌گردد [۴].

در یک مطالعه مروری که به بررسی p53، متابولیسم هوازی و سرطان پرداخته شده است، بیان گردید مکانیسم‌هایی که توسط p53 تنظیم می‌شود تنفس میتوکندریایی را تنظیم و نیز به حفظ ثبات ژنومی کمک می‌کند. پروتئین p53 پس از آسیب ژن‌های دیگر به DNA متصل شده و باعث تحریک ژن WAF1 (Wildtype1 factor activating) می‌گردد. این ژن موجب ساخته شدن پروتئین p21 شده و به پروتئین CDK2 می‌چسبد و اجازه ورود p21 به مرحله بعدی تقسیم سلولی را نمی‌دهد [۳۰]. نشان داده شده که p53 مانع آنژیوژنز در تومورها، با فعال یا سرکوب کردن ژن‌هایی که سلول جدید را تشکیل می‌دهند، می‌گردد. p53 همچنین می‌تواند نقش مستقیمی در بهبود آسیب DNA هم از طریق ترمیم مجدد نوکلئوتید و هم برداشت پایه ایفاء می‌کند [۳۰]. در راستای تحقیق حاضر در پژوهشی که به بررسی تأثیر ۶ هفته تمرینات تناوبی شدید بر تغییرات سری p53 پرداختند، منتج به آن شد که تمرینات تناوبی شدید می‌تواند سطوح پروتئین p53 را در سرم خونی افزایش دهد [۳۱].

کورکومین در مسیر آپوپتوز با فعال کردن کاسپاز ۸ منجر به شکستن Bid شده که در نتیجه این امر، سیتوکروم C میتوکندریایی آزاد شده و کاسپاز ۹ و ۳ فعال می‌شود و این مسأله منجر به فعال شدن PARP (Ribose-ADP Poly Polymerase) و ایجاد آپوپتوز در سلول‌های توموری می‌گردد. در این راستا با توجه به مطالعات انجام شده، کورکومین باعث القاء این مرگ به‌طور انتخابی تنها در سلول‌های سرطانی شده و تغییری در عملکرد سلول‌های نرمال ایجاد نمی‌کند [۳۱]. در مورد مکمل نانو کورکومین نیز، نتایج ما با یافته‌های Prasad و همکاران در مورد سرعت کوتاه شده طول تلومر در طول پیری همسو می‌باشد [۳۲] که تمرینات مقاومتی و مصرف مکمل نانو کورکومین، فعالیت تلومراز و بیان ژن TERT را افزایش می‌دهد. فعالیت ورزشی می‌تواند تأثیر مثبتی بر ثبات و

نانوکورکومین، بیان ژن TERF2 را افزایش داده و می‌تواند سرعت کوتاه شدن تلومر و پیری را کاهش دهد. همچنین، افزایش بیان ژنهای p53 و p21 در هنگام تمرین و مصرف مکمل نانو کورکومین احتمالاً منجر به توقف چرخه سلولی و آپوپتوز گردد و می‌تواند نقش مهمی در ایجاد تمایز و پیری سلولی داشته باشد.

تشکر و قدردانی:

این مقاله از رساله دکتری جلال پورجعفریان در دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر گرفته شده است. بدین وسیله از مسئول مرکز حیوانات علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله به جهت در اختیار گذاشتن حیوانات و ایجاد محیط لازم برای انجام این پژوهش، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نقش نویسندگان:

همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع:

نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

جلوگیری از کوتاه شدن طول تلومر و کاهش آنزیم تلومراز در نتیجه افزایش سن داشته باشد، وقتی که سلول‌های عضلانی تحت فشار قرار می‌گیرند، نظیر تمرینات اکستریک یا وضعیت‌های آتروفی نظیر کشش یا انقباض طولانی مدت و بی‌حرکی [۳۳].

پاره‌ای تحقیقات گزارش کرده‌اند که فعالیت بدنی منظم منجر به فعالسازی آنزیم تلومراز و تثبیت طول تلومر می‌شود. از طرف دیگر نشان داده شده کاهش توانایی بدن در حفظ طول تلومر ارتباط مستقیم با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی دارد [۳۴]. ورزش و فعالیت بدنی با شدت‌های متفاوت می‌تواند به عنوان یک شیوه مؤثر برای کنترل بسیاری از بیماری‌ها و کیفیت بهتر زندگی در دوران سالمندی مطرح باشد [۳۵]. همچنین، ورزش باعث افزایش محتوای آنتی‌اکسیدانی و کاهش فشار اکسایشی نیز می‌شود. نتایج پژوهش بقایی و همکاران نشان داد، ورزش به کاهش فشار اکسایشی در موش میانسال منجر شده و عوامل مؤثر در پیری سلول را تعدیل می‌کند [۳۶]. عدم یادداشت میزان دقیق غذای روزانه هر موش و میزان تحرک آنها در شرایط غیرتمرینی در داخل قفس‌ها از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر بود.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین قدرتی و مصرف مکمل

منابع

- Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007; 35(4): 495-516 doi:10.1080/01926230701320337 PMID:17562483 PMCID:PMC2117903
- Honardoost M, Soleimanjahi H, Rajaei F. Apoptosis: programmed cell death. *J Inflamm Dis.* 2013; 17(3): 48-57
- Hasima N, Aggarwal BB. Cancer-linked targets modulated by curcumin. *Int J Biochem Mol Biol.* 2012; 3(4): 328-51
- Lago CU, Sung HJ, Ma W, Wang PY, Hwang PM. p53, aerobic metabolism, and cancer. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 15(6): 1739-48 doi:10.1089/ars.2010.3650 PMID:20919942 PMCID:PMC3151428
- Pasz-Walczak G, Kordek R, Faflik M. P21 (WAF1) expression in colorectal cancer: correlation with P53 and cyclin D1 expression, clinicopathological parameters and prognosis. *Pathol Res Pract.* 2001; 197(10): 683-9 doi:10.1078/0344-0338-00146 PMID:11700890
- Jassim Mohammed M, Murad S. Intake and output evaluation in post-surgical patients during ICU stay. *Novel Clin Med.* 2023; 2(4): 170-179. doi:10.22034/ncm.2023.409911.1108
- Wang Y, Zhao J, Yang W, Bi Y, Chi J, Tian J, et al. High-dose alcohol induces reactive oxygen species-mediated apoptosis via PKC- β /p66Shc in mouse primary cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 456(2): 656-61 doi:10.1016/j.bbrc.2014.12.012 PMID:25499814
- Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann New York Academy* Sci. 2005; 1056: 206-17 doi:10.1196/annals.1352.010 PMID:16387689
- Belviranlı M, Gökbel H, Okudan N, Büyükbaş S. Effects of grape seed polyphenols on oxidative damage in liver tissue of acutely and chronically exercised rats. *Phytother Res.* 2013; 27(5): 672-7 doi:10.1002/ptr.4772 PMID:22745005
- Varisa P, Yon R. Anticancer Properties of Curcumin. In: Hala G-M, editor. *Advances in Cancer Therapy.* Rijeka: IntechOpen; 2011. p. Ch. 16.
- Yu L, Fan Y, Ye G, Li J, Feng X, Lin K, et al. Curcumin inhibits apoptosis and brain edema induced by hypoxia-hypercapnia brain damage in rat models. *Am J Med Sci.* 2015; 349(6): 521-5 doi:10.1097/MAJ.0000000000000457 PMID:25867253
- Song K, Jung D, Jung Y, Lee SG, Lee I. Interaction of human Ku70 with TRF2. *FEBS Lett.* 2000; 481(1): 81-5 doi:10.1016/S0014-5793(00)01958-X PMID:10984620
- Borghini A, Giardini G, Tonacci A, Mastorci F, Mercuri A, Mrakic-Sposta S, et al. Chronic and acute effects of endurance training on telomere length. *Mutagenesis.* 2015; 30(5): 711-6 doi:10.1093/mutage/gev038 PMID:26001753
- Vijayakurup V, Carmela S, Carmelo D, Corrado T, Srinivas P, Gopala S. Phenethyl caffeate benzo[k]xanthene lignan with DNA interacting properties induces DNA damage and apoptosis in colon cancer cells. *Life Sci.* 2012; 91(25-26): 1336-44 doi:10.1016/j.lfs.2012.10.013 PMID:23123449
- Banaeifar AA, Gorzi A, Hedayati M, Nabiollahi Z, Rahmani Moghaddam N, Khantan M. Effect of an

- 8-week resistance training program on acetylcholinesterase activity in rat muscle. *Fez Med Sci J.* 2011;15(4):316-21.
16. Epstein J, Sanderson IR, Macdonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. *Br J Nutr.* 2010; 103(11): 1545-57 doi:10.1017/S0007114509993667 PMID:20100380
17. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, Poppe B, Roy N, De Paepe A, et al. Accurate Normalization of Real-Time Quantitative RT-PCR Data by Geometric Averaging of Multiple Internal Control Genes. *Genome Biol.* 2002; 3: 00341-003411 doi:10.1186/gb-2002-3-7-research0034 PMID:12184808 PMCID:PMC126239
18. moghiseh M, Mirzayan Shanjani S, Benaifar AA, Kazemzadeh. The Effect of Aerobic Exercise Training and Consumption of Curcumin Nano Micelles on the Expression Level of CASP3, CASP9, Bax and BCL2 Genes on Cardiac Tissues of Balb/C Mice with Induced Breast Cancer Treated with Doxorubicin. *Iran J Breast Dis.* 2023; 16(2): 67-83 doi:10.30699/ijbd.16.2.67
19. Sadeghian S, Kazemzadeh Y, Mohammadnejadpanah Kandi Y, Mirzayan Shanjani S, Sedaghati S. The Effect of Aerobic Exercise with Curcumin Consumption on Tissue Apoptosis Indices in the Liver Tissue of Rats Induced by Breast Cancer in the Doxorubicin Treatment Phase: An Experimental Study. *J Rafsanjan Univ Med Sci.* 2022; 21(4): 433-48 doi:10.52547/jrums.21.4.433
20. Vita GL, Aguenouz M, Sframeli M, Sanarica F, Mantuano P, Oteri R, et al. Effect of exercise on telomere length and telomere proteins expression in mdx mice. *Mol Cell Biochem.* 2020; 470(1-2): 189-97 doi:10.1007/s11010-020-03761-3 PMID:32447718
21. Ziaaldini MM, Koltai E, Csenge Z, Goto S, Boldogh I, Taylor AW, et al. Exercise training increases anabolic and attenuates catabolic and apoptotic processes in aged skeletal muscle of male rats. *Exp Gerontol.* 2015; 67: 9-14 doi:10.1016/j.exger.2015.04.008 PMID:25910622
22. Werner H, Sarfstein R, LeRoith D, Bruchim I. Insulin-like Growth Factor 1 Signaling Axis Meets p53 Genome Protection Pathways. *Front Oncol.* 2018; 6: 159 doi:10.3389/fonc.2016.00159 PMID:27446805 PMCID:PMC4917523
23. Zhou C, Chen Y, Wu Z, Lu W, Han J, Wu P, et al. Genome-wide analysis of the MYB gene family in physic nut (*Jatropha curcas* L.). *Gene.* 2015; 572(1): 63-71 doi:10.1016/j.gene.2015.06.072 PMID:26142104
24. Abdollahpour Y, Zolfaghari M, Ghaderi Pakdel F. The Effect of Eight Weeks of Moderate Intensity Resistance Training on Cardiac Telomerase Enzyme Content and Activity in Elderly Rats. *Community Health J.* 2018; 12(2): 22-9.
25. Wyatt HD, West SC, Beattie TL. InTERTpreting telomerase structure and function. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(17): 5609-22 doi:10.1093/nar/gkq370 PMID:20460453 PMCID:PMC2943602
26. Mason M, Schuller A, Skordalakes E. Telomerase structure function. *Curr Opin Struct Biol.* 2011; 21(1): 92-100 doi:10.1016/j.sbi.2010.11.005 PMID:21168327
27. Günes C, Rudolph KL. The role of telomeres in stem cells and cancer. *Cell.* 2013; 152(3): 390-3. doi:10.1016/j.cell.2013.01.010 PMID:23374336
28. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science (New York, NY).* 1995; 267(5203): 1445-9doi:10.1126/science.7878463 PMID:7878463
29. Liu J, Zhang C, Feng Z. Tumor suppressor p53 and its gain-of-function mutants in cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2014; 46(3): 170-9 doi:10.1093/abbs/gmt144 PMID:24374774 PMCID:PMC3932832
30. Palaniappan K, Holley RA. Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. *Int J Food Microbiol.* 2010; 140 (2-3): 164-8 doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2010.04.001 PMID:20457472
31. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009; 41(1): 40-59 doi:10.1016/j.biocel.2008.06.010 PMID:18662800 PMCID:PMC2637808
32. Prasad KN, Wu M, Bondy SC. Telomere shortening during aging: Attenuation by antioxidants and anti-inflammatory agents. *Mech Ageing Dev.* 2017; 164: 61-6. doi:10.1016/j.mad.2017.04.004 PMID:28431907
33. Sadeghi Boroujerdi S, Rahimi MR. The apoptotic response to resistance exercise with different intensities in athletes. *Medicina Dello Sport.* 2011; 64: 31-44.
34. Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *FASEB J.* 2004; 18(10): 1150-2 doi:10.1096/fj.03-1291fje PMID:15132982
35. Feizolahi F, Azarbayjani M, Nasehi M, Piri M. Comparison the Effect of Short-term Swimming Training and Curcumin Supplementation on Damaged Spatial Memory after Binge Ethanol Drinking in Male Rats: Preliminary Report. *J Med Plants.* 2017; 16(61): 174-84.
36. Baghaiee B, Karimi P, Siahkoughian M, Pescatello LS. Moderate aerobic exercise training decreases middle-aged induced pathologic cardiac hypertrophy by improving Klotho expression, MAPK signaling pathway, and oxidative stress status in Wistar rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2018; 21(9): 911-9.

How to Cite this Article:

Pourjafarian J, Kazemzadeh Y, Arshadi S, Banaefar A, Mohammadnajad Panahkandi Y. Simultaneous effects of nanocurcumin supplementation and resistance training on TERF2 gene expression and p21-p53 axis in muscle tissue of male rats. *Fez Med Sci J.* 2023; 27 (6): 590-598. doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.6.590