



## Evaluation of BECLINE-1 and LC3 gene expression in endometriosis rats following regular aerobic exercise and omega-3 intake

### Abstract

### Article Info

**Introduction:** Endometriosis is a systemic endocrine, immunological and gastrointestinal disease. Various cellular pathways are involved in the pathogenesis of endometriosis. One of these pathways is autophagy. The aim of this study was to evaluate the expression of BECLINE-1 and LC3 genes in endometriosis mice following regular aerobic exercise and omega-3 intake.

**Methods:** In this experimental study, 35 adult male Wistar rats were randomly divided into healthy control groups, endometriosis, endometriosis+exercise, endometriosis+omega 3, endometriosis+omega3+exercise after creating an endometriosis model. The duration of training in water was 30 minutes daily until the end of the training period. At the same time, the mice received omega-3 supplementation daily in the form of gavage at a dose of 2 ml / kg. One-way analysis of variance was applied to analyze the data.

**Results:** The results showed that the expression of BECLINE-1 and LC3 gene in the endometriosis group have a statistically significant increase compared to the healthy control group. All three groups of endometriosis+exercise, endometriosis+omega and endometriosis+exercise+omega had a statistically significant decrease as compared to the endometriosis group. The endometriosis+exercise+omega group showed decrease more than the other groups.

**Conclusion:** In general, the results of the present study indicate that the increased expression of autophagic genes produced in endometriosis can be inhibited by regular aerobic exercise such as swimming and also omega-3 supplementation. Pathological disorders in autophagy with exercise and also omega-3 supplementation may help recovery endometriosis by regulating the expression of LC3 and Beclin-1 genes.

**Keywords:** Autophagy, Endometriosis, Aerobic exercise, Omega 3

### Authors:

Zahra Rezaei<sup>1</sup>

Parvin Farzanegi<sup>\*2</sup>

Hajar Abbaszadeh<sup>3</sup>



## در موش های مدل اندومتریوز LC3 و BECLINE-1 بروزی میزان بیان ژن متعاقب تمرينات هوازی منظم و مصرف امگا ۳

### اطلاعات مقاله

### چکیده

زهرا رضایی<sup>۱</sup>  
پریون فرزانگی<sup>\*</sup>  
هاجر عباس زاده<sup>۲</sup>

**مقدمه:** اندومتریوز یک بیماری سیستمیک اندوکرین، ایمونولوژیک و گوارشی است. در پاتوژن بیماری اندومتریوز مسیرهای سلولی مختلفی در گیر هستند. یکی از این مسیرها اتوفازی می باشد. هدف پژوهش حاضر بررسی میزان بیان ژن BECLINE-1 و LC3 در موش های مدل اندومتریوز متعاقب تمرينات هوازی منظم و مصرف امگا ۳ بود.

**روش کار:** در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار پس از ایجاد مدل اندومتریوز به صورت تصادفی به گروه های کنترل-سالم، اندومتریوز، اندومتریوز+تمرين، اندومتریوز+امگا ۳، اندومتریوز+امگا ۳+تمرين دسته بندی شدند. مدت زمان تمرين در آب، روزانه ۳۰ دقیقه تا پایان مدت تمرين بود. همزمان موش ها مکمل امگا ۳ را به صورت روزانه و به شکل گاواز با دوز ۲ میلی لیتر در کیلوگرم دریافت می کردند. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید.

**یافته ها:** نتایج نشان داد بیان ژن BECLINE-1 and LC3 در گروه اندومتریوز نسبت به گروه کنترل- سالم افزایش معناداری به لحاظ آماری داشته است. هر سه گروه اندومتریوز+تمرين، اندومتریوز+امگا و اندومتریوز+تمرين+امگا نسبت به گروه اندومتریوز کاهش معناداری به لحاظ آماری داشته اند.

**نتیجه گیری:** به طور کلی نتایج تحقیق حاضر بیانگر آن است که افزایش بیان ژن های اتوفازی که در اندومتریوز ایجاد شده، می تواند با فعالیت ورزشی منظم هوازی مانند شنا و مکمل امگا ۳ مهار شود. احتمالا اختلال پاتولوژیک ایجاد شده در اتوفازی LC3 با انجام فعالیت ورزشی و مکمل امگا ۳ از طریق کاهش تنظیمی بیان ژن های LC3 و Beclin-1 در بهبود اندومتریوز کمک کننده خواهد بود.

**واژه های کلیدی:** اتوفازی، اندومتریوز، تمرينات هوازی، امگا ۳

### وابستگی سازمانی نویسندها

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

مختلفی در مورد تأثیر فعالیت ورزشی بر اتفاقی انجام شده است، جوکار و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرين ورزشی منجر به کاهش محتواهای پروتئین‌های FOXO3a و Beclin-1 بافت قلب و مهار اتفاقی در موش‌های مبتلا به دیابت می‌شود (۱۱). همچنین، آفاغلینیزاد و همکاران اثر تمرينات ورزشی در مقابله با رشد تومور از طریق تغییر در بیان ژن‌های Beclin-1 و LC3 در موش‌های مبتلا به سرطان را نشان داده‌اند (۱۲). مطالعات نشان داده است که انجام فعالیتهای ورزشی می‌توانند حداقل در مورد درمان اندومنتریوز، سودمند باشند (۱۳). با این حال سازوکارهای مکانیسم سلولی و مولکولی هنوز به خوبی شناخته نشده است. نشان داده شده که علاوه بر تمرين ورزشی عوامل دیگری مانند اسیدهای چرب چندگانه غیر اشباع امگا ۳ (O-PuFA) دارای پتانسیل کاهش نشانه‌های دردناک مربوط به آندومتریوز، کاهش اندازه ضایعه، حفظ توانایی بارداری در بیمار و بروز حداقل اثرات جانبی، می‌باشد (۱۴). مصرف غذایی با محتوای بالای اسیدهای چرب امگا ۳ دارای تأثیر ضد التهابی در عارضه‌هایی مانند آتروواسکلروزیس می‌باشد. مهم این است که نشان داده شده اسید چرب امگا ۳ ها می‌توانند به عنوان پیش ساز طیف گسترده‌ای از واسطه‌های دخیل در رفع التهاب عمل کنند (۹). محققان پیشنهاد کرده اند که انجام فعالیتهای ورزشی و نیز افزایش مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ می‌توانند موجب کاهش احتمال خطر آندومتریوز شود (۱۱). کمبود تحرک و مکمل امگا ۳ منجر به ایجاد زمینه‌های مختلفی در توسعه بیماری‌های التهابی می‌شوند (۱۶). آزمایش‌های متعددی برای مشاهده تأثیرات گسترده فعالیت بدنی و مصرف مکمل امگا ۳ بر مشکلات بهداشتی انسان مانند پیشگیری و بهبود بیماری‌های التهابی انجام شده است (۱۰، ۱۱، ۸). از مزایای مصرف مکمل امگا ۳ به همراه انجام فعالیت بدنی، می‌توان به نقش آن به عنوان کوفاکتور اشاره کرد (۱۱). لذا، با توجه به بررسی‌های انجام شده، تأثیر فعالیت بدنی و مصرف اسید چرب غیر اشباع به ویژه امگا ۳ بر میزان بیان ژن BECLINE-1 و LC3 در موش‌های مدل آندومتریوز بررسی نشده، بنابراین در این تحقیق به بررسی میزان بیان ژن BECLINE-1 و LC3 در موش‌های مدل آندومتریوز متعاقب تمرينات هوایی منظم و مصرف امگا ۳ پرداخته شد.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی بود. نمونه آماری مورد مطالعه این پژوهش شامل ۳۵ سر موش صحرائی ماده نژاد ویستار با سن حدود ۸ هفته‌ای بودند. موش‌ها پس از انتقال به محیط

مقدمه آندومتریوز یک بیماری مزمن و یک علت شایع درد مزمن لگنی است که در ۵-۱۵ درصد زنان در سنین باروری رخ می‌دهد (۱). با یک نگاه وسیع‌تر، آندومتریوز یک بیماری سیستمیک اندوکرین، ایمونولوژیک و گوارشی است (۲). شایع‌ترین محل های آندومتریوز در لگن می‌باشند و به ترتیب شامل تخدمان‌ها، بنیست دوگلاس، لیگامن‌های رحمی، پریتوین لگنی و دیواره رکتوواژینال (بافت بین رکتوم و واژن) می‌باشد (۳). از علت ایجاد آندومتریوز می‌توان به ناباروری، سابقه خانوادگی آندومتریوز، انسداد راه خروج طبیعی قاعده‌ی از بدن، سابقه عفونت لگنی و اختلال رحمی اشاره کرد (۲). براساس تحقیقات انجام شده علاوه بر عوامل محیطی، عوامل ارشی هم در ابتلا در این بیماری نقش مهمی دارد (۲، ۳). در پاتوژن‌بیماری آندومتریوز مسیرهای سلولی مختلفی درگیر هستند. یکی از این مسیرها اتفاقی می‌باشد. اتفاقی یک فرایند برنامه‌ریزی شده از نظر ژنتیکی و تکاملی حفاظت شده است که پروتئین‌های سلولی با عمر طولانی و ارگانها را تخریب می‌کند. در واقع اتفاقی شامل تشکیل وزیکول دو غشایی است که سیتوپلاسم و ارگانها را احاطه می‌کند و سپس با لیزوزومها ادغام می‌شود، بنابراین محتوای لیزوزوم را تخریب می‌کند (۴). اتفاقی پاسخی به فرایند آنابولیکی ساختن ماکرومولکولهای است و به منظور حفظ هموستاز انرژی، تامین کننده انرژی است (۵). دانشمندان با ارایه شواهد ثابت کرده‌اند که بین انواع مختلف مرگ سلولی، ارتباطی درونی وجود دارد (۶). مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و نکروز به موازات یکدیگر عمل کرده و اتفاقی را هم درگیر می‌کنند. شرایط و عوامل درونی می‌توانند تعادل بین مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و نکروز را تعیین کنند. در حالت ناتوانی برای سازگار شدن با شرایط گرسنگی، مسیر اتفاقی به سمت ۳۰ ژن ویژه، اتفاقی را تنظیم می‌کنند که از بین این ژن‌ها، LC3 (پروتئین زنجیره سبک ۳ مرتبط با میکروتوبول) نقش مهمی در اتفاقی پستانداران ایفا می‌کند و معمولاً به عنوان نشانگر تشکیل اتفاگوزوم مورد استفاده قرار می‌گیرد که تعداد اتفاگوزومهای مشاهده شده در بافت به نوبه خود می‌تواند به عنوان مقیاس فعالیت اتفاقی یک در نظر گرفته شود (۸). همچنین پروتئین Beclin-1 جزئی از کمپلکس فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کلاس III (PIK3C3) است که نقش اساسی در هسته‌گذاری و تشکیل اتفاگوزوم بر عهده دارد و همچنین به نظر می‌رسد در نروژن و مرگ سلولی نیز دخالت داشته باشد (۹). مشخص شده است که تمرين ورزشی می‌تواند اتفاقی و ترویج تخریب پروتئین‌های آسیب‌دیده را بهبود دهد (۱۰). پژوهش‌های

دریافت می کردند(۱۷). نمونه گیری بافتی موش ها جهت حذف اثر حاد تمرين، پس از ۴۸ ساعت بعد از آخرین برنامه تمرينی شنا انجام گرفت. برای این منظور ابتدا حیوانات با استفاده از تزریق صفائی کتامین (۳۰-۵۰ mg/kg) و زیالازین (۵-۳ mg/kg) بیهوش و سپس فدا شدن و پس از آن، جهت بررسی و مطالعات ژئی بافت های پیوند شده مورد ارزیابی قرار گرفتند. بدین منظور نمونه های بافتی با فرمولین ۱۰ درصد به تانک ازت متغیر شدن. برای بررسی بیان ژن های مورد مطالعه PCR Real Time استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت ها استخراج گردید و به cDNA تبدیل گردید. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن های LC3 و BECLINE-1 مورد بررسی قرار گرفت. برای تعزیزه و تحلیل یافته های این پژوهش از آزمون های شاپیرو ویلک، آنالیز واریانس یک طرفه و توکی برای مقایسه بین گروه های مختلف استفاده شد. کلیه محاسبات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS با ورژن ۲۳ و در سطح معنی داری.  $P < 0.05$  انجام شد.

### یافته ها

نتایج آزمون آنوفو نشان داد که بین گروه های مختلف پژوهش در سطوح بیان ژن-1 و Beclin-1 و LC3 تفاوت معناداری به لحاظ آماری وجود دارد ( $p-value \leq 0.0001$ ). نتایج آزمون تعقیبی نیز نشان داد میزان بیان ژن LC3 در گروه BECLINE-1 and LC3 در گروه اندومتریوز نسبت به گروه کنترل-سالم افزایش معناداری به لحاظ آماری داشته است ( $p-value \leq 0.0001$ ). هر سه گروه اندومتریوز+تمرين، اندومتریوز+امگا و اندومتریوز+تمرين+امگا نسبت به گروه اندومتریوز کاهش معناداری به لحاظ آماری در میزان بیان ژن BECLINE-1 and LC3 داشته ( $p-value \leq 0.0001$ ). گروه اندومتریوز+تمرين+امگا نسبت به گروه های دیگر کاهش بیشتری داشته است (جدول ۱).

### بحث

نتایج پژوهش نشان داد که با القای مدل اندومتریوز بیان ژن های LC3 و Beclin-1 در موشهای نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشت. از طرفی با اجرای روش های درمانی تمرين و امگا بیان ژن های ذکر شده در موشهای نسبت به گروه اندومتریوز کاهش معنیدار نشان داد که این کاهش در گروه ترکیبی تمرين+امگا بیشتر بود. تحقیقات نشان داده اند که تمرينات ورزشی می توانند یک عامل کلیدی در تنظیم پروتئین های در گیر در مسیر اتوفازی باشند و تنظیم

آزمایشگاه به طور تصادفی به گروه های پنج گانه کنترل-سالم (۷ سر)، اندومتریوز (۷ سر)، اندومتریوز+تمرين (۷ سر)، اندومتریوز+امگا (۷ سر)، اندومتریوز + امگا+تمرين (۷ سر) تقسیم شدند. نگهداری حیوانات مطابق با راهنمای انسستیتوی بین المللی سلامت و پروتکلهای این مطالعه با رعایت اصول اعلامیه هلسینکی و ضوابط اخلاق پزشکی انجام شده است. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. از آنجا که انتقال و جابجایی موش ها باعث ایجاد استرس در آن ها می گردد، آن ها به منظور سازگاری با محیط به مدت یک هفته پس از انتقال در آن محیط نگهداری شدن و برای آشنایی با آب به تمرينات کوتاه مدت شنا به مدت یک هفته پرداختند. در طی یک هفته آشنایی آزمودنی ها ۵ جلسه تمرين انجام می دادند که هر دفعه به مدت ۲۰ دقیقه جهت آشنایی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرينی به تمرين می پرداختند. آزمودنی ها پس از هر بار تمرين شنا پس از خشک کردن کامل با استفاده از حوله و خشک کن مخصوص به داخل قفس ها بازگردانده می شدند. برای ایجاد مدل اندومتریوزیز، پس از آن، ناحیه شکمی در طرف راست با بتادین تمیز شد. سپس با استفاده از تیغ بیستوری شکافی در پوست ناحیه پهلو در بخش لگنی داده شد. بعد از شکافتن عضله شکمی و ناحیه صفاق، ابتدا، بافت تخدمانی به همراه بخشی از بافت لوله رحمی برداشته شد. سپس در داخل ظرف استریل با یک سیسی (phosphate buffer solution) PS درگار داده شد. سپس هر بافت به یک قطعه یک در یک میلیمتر بربیده شد. قطعات بافتی که برای هر موش ۴ قطعه بود به ناحیه دیواره عضلانی لگنی سمت راست، به ناحیه صفاق شکمی، به ناحیه عضله قدامی دیواره شکمی و چربی اطراف تخدمان پیوند زده شدند. سپس ناحیه جراحی شده بخیه شدند و موشهایا به قفس مربوطه انتقال داده شدند (۱۵). موش های گروه اندومتریوز+تمرين و اندومتریوز+تمرين+امگا قبل از شروع پروتکل اصلی، به مدت یک هفته (۵ روز) هر دفعه به مدت ۲۰ دقیقه به منظور آشنایی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرينی، در داخل استخر آب قرار می گرفتند. سپس ۵ روز در هفته تا پایان دوره تحقیق در یک مخزن آب به ابعاد  $100 \times 50 \times 50$  سانتیمتری با درجه حرارت ۳۰-۳۲ درجه سانتیگراد در طی ۸ هفته به شنا می پرداختند. مدت زمان تمرين در آب، روزانه ۳۰ دقیقه تا پایان مدت تمرين بود (۱۳، ۱۶). همزمان موش ها مکمل امگا ۳ را به صورت روزانه و به شکل گاواز با دوز ۲ میلی لیتر در کیلوگرم (یعنی ۴۰۰ میلی گرم در کیلوگرم)

جدول ۱: شاخص‌های مرکزی و پراکندگی سطوح بیان ژن Beclin ۱ و LC3 در گروه‌های مختلف پژوهش

گروه	کنترل-سالم	اندومتریوز	اندومتریوز+تمرين	اندومتریوز+تمرين+آمگا	اندومتریوز+تمرين+آمگا
میانگین ± انحراف (Beclin-۱) معيار	۰۰۰۲۷±۰۰۰۰۹	*۰۰۰۱۸۳±۰۰۰۰۶۱	#\$۰۰۰۰۸۳±۰۰۰۰۱۳	#\$۰۰۰۰۷۴±۰۰۰۰۱۲	\$۰۰۰۰۵۷±۰۰۰۰۱۲
میانگین ± انحراف (LC3) معيار	±۰۰۰۰۰۲۳	±۰۰۰۰۰۱۷	±۰۰۰۰۰۱۳	±۰۰۰۰۰۲۳	±۰۰۰۰۰۱۴۵

\*: تغییرات معنادار نسبت به گروه کنترل-سالم، \$: تغییرات معنادار نسبت به گروه اندومتریوز+تمرين+آمگا.

مولکول‌های تنظیمی مهمی نقش ایفا می‌کنند. ژن بکلین ۱ (Beclin-1) دارای نقش مهمی در مسیرهای مرگ سلولی است. اتوفازی تحت شرایط استرس مانند گرسنگی، ایسکمی/ خون رسانی مجدد و عفونت پاتوژن فعال می‌شود و در شرایط پاتولوژیکی مختلف شامل سرطان و بیماریهای دژناسیون معزی ایجاد می‌شود. عموماً پذیرفته می‌شود که ROS، اتوفازی را القاء می‌کند. اتوفازی برای کاهش آسیب اکسیداتیو عمل می‌کند (۲۲). مطالعات زیادی، درگیری این مسیر، یا اختلال در این مسیر را در بیماری‌های مختلف گزارش داده‌اند. با عنوان مثال؛ تغییر در سطح پروتئین Beclin-1 قلب در بسیاری از شرایط بیماری مشاهده شده است. این پروتئین نقش احتمالی Beclin-1 تنظیم اولیه در توسعه اتوفازی را نشان می‌دهد. یک مولکول کلیدی در کنترل فعالیت اتوفازی است؛ فعالیت آن توسط سازوکارهای متعددی از جمله اصلاح پس از ترجمه، تعامل پروتئین با پروتئین و محلیسازی درون‌سلولی تنظیم می‌شود. با این حال، Beclin-1 با تنظیم اتوفازی و آپوپتوز نقش مهمی را به عنوان "چهارراه مرگ سلولی" ایفا می‌کند (۲۳). اتوفازی دارای عملکردی دوگانه است، از یک طرف باعث افزایش مدت و میزان بقای سلول و از طرف دیگر در مراحل پیشرفتیه باعث مرگ سلول می‌شود. به طور کلی تاکنون در خصوص نقش اتوفازی در فرآیند مرگ سلولی توافقی حاصل نشده است و ناهمگونی در نتایج بسیاری از مطالعه‌ها، بحث برانگیز بوده است. ماتسو و شرز شوال نشان دادند که استرس‌های اکسیداتیو، فقر غذایی، میتوکندری با عملکرد ناقص و هم‌چنین استرس‌های رتیکولوم، اندوپلاستیک، می‌توانند باعث القای اتوفازی شوند (۲۴). مطالعات نشان می‌دهد که تمرين هوازی باشدت پایین

اتوفازی توسط تمرينات ورزشی می‌توانند فرایندی کلیدی در سازوکارهای سلولی و مولکولی باشد (۱۲، ۱۱). برندت و همکاران افزایش محتوای پروتئین Beclin-1 مosh‌های سالم را نشان داده‌اند (۱۸). اگر اتوفازی تنظیم شود، می‌توانند از طریق تخریب پروتئین‌های دناتوره شده و تولید اسیدهای آمینه در سلولها زمینه‌ای رشد و بقای سلول را فراهم می‌کند (۱۱). اتوفازی یک فرایند ضروری برای عملکرد طبیعی باقتهای می‌باشد، بنابراین، تنظیم فرایند اتوفازی از طریق فعالیتهای ورزشی می‌تواند یک روش درمانی مفید در شرایط پاتولوژیک باشد (۱۹). مسیر اصلی پروتئین‌های درگیر در فرایند اتوفازی توسط سازوکارهای تنظیمی پیچیده‌ای تنظیم می‌شود که می‌توان به سیگنالهای ورودی گوناگون از جمله مواد مغذی، فاکتورهای رشدی، هورمون‌ها، غلاظت کلسیم داخل سلولی، میزان ATP، هیپوکسی و ... اشاره داشت (۲۰). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که LC3 می‌تواند مرگ سلولی و یا بقای آنرا افزایش دهد، همچنین به عنوان یکی از عوامل مؤثر در اتوفازی نیز شناخته شده است که بر اساس شواهد موجود می‌توانند عملکرد آپوپتوتیک داشته باشد (۲۰). گزارش شده است که کاهش فعالیت اتوفازیک بهدلیل کم شدن میزان بیان LC3 و Beclin-1 می‌تواند با توموروژن و افزایش رشد تومور همراه باشد. اما در شرایط پاتولوژیک متفاوت است. در شرایط استرس متابولیک، اتوفازی، برای محدود کردن نکروز و التهاب توموری، سلول را حمایت می‌کند، به گونه‌ای که در زمان عمل کردن اتوفازی به عنوان سدی در برابر استرس متابولیک، به علت اینکه در فرآیند مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و اتوفازی اختلال وجود دارد، اتوفازی منجر به ایجاد نکروز و مرگ سلولی در آزمایشگاه و محیط طبیعی می‌شود (۲۱). در تداخل بین مسیرهای مرگ سلولی،

۳ می توانند موجب کاهش احتمال خطر اندومنتریوز شود (۱۴).

### نتیجه گیری

بهطور کلی نتایج تحقیق حاضر بیانگر آن است که افزایش بیان ژن های اتوفائزی که در اندومنتریوز ایجاد شده، می توانند با فعالیت ورزشی منظم هوایی مانند شنا و مکمل امگا ۳ مهار شود. احتمالا اختلال پاتولوژیک ایجاد شده در اتوفائزی با انجام فعالیت ورزشی و مکمل امکا ۳ از طریق کاهش تنظیمی بیان ژن های LC3 و Beclin-1 در بهبود اندومنتریوز کمک کننده خواهد بود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی می باشد. بدینوسیله نویسندهای تشرک خود را از تمامی کسانی که در پیشبرد اهداف رساله یاری نموده اند، اعلام می دارند.

### تأثیدیه اخلاقی

این پژوهش توسط کمیته مراقبت از حیوانات و استفاده از آن در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری تایید شده است (شماره مجوز تصویب: REC.SARI.IAU.IR. 1399.120).

### تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافع توسط نویسندهای بیان نشده است.

می توانند با ایجاد مکانیسم حفاظتی منجر به کاهش بیان سایتوکینهای التهابی، استرس اکسیداتیو در بافت رحم، التهاب سیستمیک و در نتیجه بهبود پاسخ های ایمنی شود (۲۵). مونتگرو و همکاران در مطالعه خود به بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر اندومنتریوز در موش صحرایی پرداختند. هفتاد موش ماده نژاد ویستار به ۷ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند: موش هایی با ورزش سبک (شنا یک بار در هفته)، ورزش متوسط (شنا ۳ بار در هفته) و ورزش شدید (شنا ۵ بار در هفته) قبل یا بعد از ایجاد اندومنتریوز در آنها. در انتهای این پروتکل تجربی، پس از انجام فعالیت بدنی و بدون در نظر گرفتن تعداد آن، شاهد کاهش اندازه آسیب اندومنتریک بودند و در گروه های دارای فعالیت متوسط و شدید کاهش بیشتری مشاهده شد (۱۳). کروپا در مطالعه خود به بررسی روش های درمانی اندومنتریوز پرداختند این محققان از جمله روش های درمانی در زنان مبتلا به اندومنتریوز را درمان دارویی و جراحی و فعالیت ورزشی و مصرف آنتی اکسیدان های نامیدند (۲۶)، از طرفی تحقیقات نشان می دهد که اسیدهای چرب چندگانه غیر اشباع امگا ۳ خوارکی (o-pufa): اسید ایکوزاپتانولئیک (EPA) و اسید دکوزاگزا انوئیک (DHA) دارای پتانسیل کاهش نشانه های دردناک مربوط به اندومنتریوز، کاهش اندازه ضایعه، حفظ توانایی بارداری در بیمار در حین دارو درمانی، و دارای اثرات جانبی اندک یا بدون آن می باشند (۲۷). اسیدهای چرب چندگانه غیر اشباع امگا ۳ بواسطه رقابت با اسیدهای چرب امگا ۶ جهت تولید واسطه های لبییدی ضد التهابی، نقش مهمی در تنظیم پروستاگلاندین ها و سیتوکین ها که از عوامل مهم اندومنتریوز هستند، ایفا می کنند. مصرف غذایی با محتوای بالای (o-pufa) دارای تاثیر ضد التهابی می باشد. مهم این است که نشان داده شده است که (o-pufa) ها می توانند به عنوان پیش ماده ای تشکیل دامنه گسترده ای از واسطه های دخیل در رفع التهاب، عمل کنند (۲۸). در یک مدل اندومنتریوز بر روی موش ها اسید چرب امگا ۳ موجب کاهش اندازه ضایعات و تولید سیتوکین و پروستاگلاندین موضعی شده است. در یک مدل آندومتریوز با استفاده از موش های ۱-Fat که در آنها امگا ۶ می تواند به امگا ۳ تبدیل شود، تعداد ضایعات ایجاد شده در گروه موش های ۱-Fat در مقایسه با گروه کنترل، به نحوه چشمگیری کمتر شده است (۱۴) در مطالعات آزمایشگاهی با استفاده از آندومتریوم گرفته شده از زنان مبتلا به آندومتریوز نشان داده شده است که اسیدهای چرب امگا ۳ دارای تاثیر سرکوب گرایانه بر روی بقای سلول آندومتری می باشد (۲۹). یک مطالعه منسجم در مقیاس بزرگ در مورد نوع رژیم غذایی و احتمال خطر اندومنتریوز در زنان تحقیق نموده و نتیجه گرفته است که افزایش مصرف اسیدهای چرب امگا

## منابع

- phagy pathway in acute lymphoblastic leukemia patients. SJKU 2018; 23 (6): 142-151.
10. Chen CY, Hsu HC, Lee BC, Lin HJ, Chen YH, Huang HC, et al. Exercise training improves cardiac function in infarcted rabbits: involvement of autophagic function and fatty acid utilization. European journal of heart failure 2010; 12(4):323-30.
11. Jokar M, Sherafati Moghadam M. High intensity interval training inhibits autophagy in the heart tissue of type 2 diabetic rats by decreasing the content of FOXO3A and BECLIN-1 proteins. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism; Vol.18, No 6, 2019.
12. Agha-Alinejad H, Hashemi Jokar E. Effect of Six Weeks of Interval Exercise Training along with Selenium Nanoparticle Ingestion on Bcl-2 and LC3 Genes expression in the Tumor Tissue of Breast Tumor-Bearing Mice. Iranian Quarterly Journal of Breast Disease. 2019;12(2):26-37.
13. Montenegro, M. L., Boncher, C. M., Meola, J., Portella, R. L., Ribeiro-Silva, A., Brunaldi, M. O., ... & Rosa-e-Silva, J. C. (2019). Effect of Physical Exercise on Endometriosis Experimentally Induced in Rats. Reproductive Sciences, 26(6), 785-793.
14. Abokhrais, I. M., Denison, F. C., Whitaker, L. H., Saunders, P. T., Doust, A., Williams, L. J., & Horne, A. W. (2020). A two-arm parallel double-blind randomised controlled pilot trial of the efficacy of Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT1). PloS one, 15(1), e0227695
15. Kiani K, Movahedin M, Malekafzali H, Mirfasihi F, Nargess Sadati S.N, Moini A, et al. Effect of the estrus cycle stage on the establishment of murine endometriosis lesions. Int J Reprod Biomed (Yazd). 2018; 16(5): 305-314.
16. Manna I, Jana K, Samanta PK. Effect of in-
1. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML (February 2016). "Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis". The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2: CD009591.
2. Fang J, Piessens S (June 2018). "A step by step guide to sonographic evaluation of deep infiltrating endometriosis". Sonography. 5 (2): 67-75.
3. Colette S, Donnez J (July 2011). "Are aromatase inhibitors effective in endometriosis treatment?". Expert Opinion on Investigational Drugs. 20 (7): 917-31.
4. Hippert MM, O'Toole PS, Thorburn A. Autophagy in cancer: good, bad, or both? Cancer research. 2006; 66(19):9349-51.
5. Adraskela K, Veisaki E, Koutsilieris M, Philipou A. Physical exercise positively influences breast cancer evolution. Clinical breast cancer. 2017 Oct 1;17(6):408-17.
6. Ardery S, Horn A, Opoku Acheampong A, Baumfalk D, Behnke B. EXERCISE TRAINING DOES NOT ALTER PROSTATE TUMOR CELL GROWTH IN RAT SERUM OR PROSTATE CONDITIONED MEDIA. The FASEB Journal. 2018 Apr;32:855-19.
7. Almeida PW, Gomes-Filho A, Ferreira AJ, Rodrigues CE, Dias-Peixoto MF, Russo RC, Teixeira MM, Cassali GD, Ferreira E, Santos IC, Garcia AM. Swim training suppresses tumor growth in mice. Journal of applied physiology. 2009 Jul;107(1):261-5.
8. He JH, Luo RZ, Cai MY, Li M, Lu JB, Yuan ZY. Decreased expression of light chain 3 (LC3) increased the risk of distant metastasis in triple-negative breast cancer. Medical Oncology. 2013; 30(1):468.
9. Hasanpour SZ, Allah Bakhshian Farsani M, Hajifathali A, Mohammadi MH. Evaluation of Beclin 1 and Atg10 gene expression of the auto-

- P, Vandenabeele P. Autophagy: for better or for worse. *Cell research.* 2012 Jan;22(1):43-61.
24. Scherz-Shouval R, Elazar Z. ROS, mitochondria and the regulation of autophagy. *Trends in cell biology.* 2007 Sep 1;17(9):422-7.
  25. Siomara Hernandez, Myrella L. Cruz, Anne-lyn Torres-Reveron, Caroline B. Appleyard. Impact of physical activity on pain perception in an animal model of endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 2015 Jul-Sep; 7(3): 89–114.
  26. Krupa, A., Padała, O., Putowski, M., Konopelko, M., & Piasek, E. (2019). Available treatment methods for endometriosis. *Journal of Education, Health and Sport,* 9(7), 178-184.
  27. Wakefield SL, Lane M, Schulz SJ, Hebart ML, Thompson JG, Mitchell M. Maternal supply of omega-3 polyunsaturated fatty acids alter mechanisms involved in oocyte and early embryo development in the mouse. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2008 Feb;294(2):E425-34.
  28. Arem H, Neuhouser ML, Irwin ML, Cartmel B, Lu L, Risch H, Mayne ST, Yu H. Omega-3 and omega-6 fatty acid intakes and endometrial cancer risk in a population-based case-control study. *European journal of nutrition.* 2013 Apr;52(3):1251-60.
  29. Hansen SO, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhoea and diet. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2013 Jul 1;169(2):162-71.
  - tensive exercise-induced testicular gametogenic and steroidogenic disorders in mature male Wistar strain rats: a correlative approach to oxidative stress. *Acta Physiol Scand.* 2003; 178:33–40.
  17. Ghule AE, Kandhare AD, Jadhav SS, Zanwar AA, Bodhankar SL. Omega-3-fatty acid adds to the protective effect of flax lignan concentrate in pressure overload-induced myocardial hypertrophy in rats via modulation of oxidative stress and apoptosis. *International Immunopharmacology.* 2015 Sep 1;28(1):751-63.
  18. Brandt N, Gunnarsson TP, Bangsbo J, Pilegaard H. Exercise and exercise training induced increase in autophagy markers in human skeletal muscle. *Physiological reports* 2018; 6(7):e13651.
  19. Lee Y, Kwon I, Jang Y, Song W, Cosio-Lima LM, Roltsch MH. Potential signaling pathways of acute endurance exercise-induced cardiac autophagy and mitophagy and its possible role in cardioprotection. *The Journal of Physiological Sciences* 2017; 67(6):639-54.
  20. Tran TA, Ahn KS, Song YW, Moon JY, Cho M, Lim Y, Cho SK. Mechanism of 2', 3'-dimethoxyflavanone-induced apoptosis in breast cancer stem cells: Role of ubiquitination of caspase-8 and LC3. *Archives of biochemistry and biophysics.* 2014; 562:92-102.
  21. Shamsi MM, Chekachak S, Soudi S, Gharakhanlou R, Quinn LS, Ranjbar K, Rezaei S, Shirazi FJ, Allahmoradi B, Yazdi MH, Mahdavi M. Effects of exercise training and supplementation with selenium nanoparticle on T-helper 1 and 2 and cytokine levels in tumor tissue of mice bearing the 4 T1 mammary carcinoma. *Nutrition.* 2019 Jan 1;57:141-7.
  22. Jain A. P62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates elementdriven gene transcription. *J.Biol. Chem;* 2010. 285: 22576-22591.
  23. Wirawan E, Berghe TV, Lippens S, Agostinis