

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و عصاره چای سبز بر برخی عوامل التهابی در بافت پروستات موش‌های سالم

صابر ساعد موجشی^۱، مرضیه ناقب‌جو*^۲، ذکریا وهاب‌زاده^{۳،۴}، داریوش شیخ‌الاسلامی وطنی^۵

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزش، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

۳. مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۴. استادیار بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۵. دانشیار فیزیولوژی ورزش، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۶/۰۶

زمینه اصلاح سبک زندگی، از جنبه‌های مهم پیشگیری از بیماری‌های مختلف از جمله انواع سرطان می‌باشد. هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و دریافت عصاره چای سبز بر سطوح فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB)، سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) و پروتئین سرکوبگر تومور p53 در بافت پروستات موش‌های سالم بود.

روش کار در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی نر به‌صورت تصادفی در چهار گروه تمرین هوازی، عصاره چای سبز، تمرین هوازی + عصاره چای سبز و کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرین هوازی شامل راه رفتن و دویدن روی نوارگردان با شدت کم تا متوسط (سرعت ۱۰-۳ متر در دقیقه، سه نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با تناوب استراحتی ۲ دقیقه‌ای در هر جلسه، پنج جلسه در هفته) بود. عصاره چای سبز نیز روزانه به‌میزان ۱/۳ میلی‌لیتر از محلولی با غلظت ۱۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر به گروه‌های مربوطه گاوژ گردید (سه جلسه در هفته). چهل و هشت ساعت پس از پایان مداخله، بافت‌برداری انجام شد. روش‌های آماری آنالیز کوواریانس و آنالیز واریانس یک‌راهه برای تحلیل نتایج استفاده شد.

یافته‌ها تمرین هوازی، سبب افزایش معنادار سطح پروتئین NF-κB نسبت به گروه کنترل شد ($P = 0.02$)، اما ترکیب تمرین هوازی و مصرف عصاره چای سبز، تغییر معناداری در سطح پروتئین NF-κB ایجاد نکرد. سطوح پروتئین‌های COX-2 و p53 نیز متعاقب تمرین هوازی و مصرف عصاره چای سبز، تغییر معناداری نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری به‌نظر می‌رسد مصرف مکمل چای سبز می‌تواند سطح پروتئین NF-κB متعاقب تمرین هوازی را تعدیل کند که نشان‌دهنده اثرات ضدالتهابی چای سبز و نقش احتمالی آن در پیشگیری از سرطان پروستات می‌باشد.

کلیدواژه‌ها:

تمرین هوازی، عصاره چای سبز، NF-κB، COX-2، غده پروستات.

۱. مقدمه

نقش مهمی در انواع سرطان‌ها از جمله سرطان پروستات دارند (۱). تمرین ورزشی و تعادل انرژی دارای اثرات بالقوه بر نشانگرهای زیستی سرطان هستند و این مشارکت می‌تواند با هم‌پوشانی، اثرات

پیشگیری از سرطان، یکی از مسائل مهم سلامتی در کشورهای توسعه‌یافته است. سطح پایین فعالیت بدنی و رژیم غذایی نامناسب،

* نویسنده مسئول: مرضیه ناقب‌جو

نشانی: گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

دورنگار:

تلفن: ۰۵۶۳۲۲۰۲۰۳۲

رایانه: m_saghebjoo@birjand.ac.ir

شناسه ORCID: 0000-0001-5862-5490

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0002-3366-4968

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۷، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۹، ص ۳۹۳-۴۰۱

آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

در میان ژن‌های سرکوبگر، پروتئین سرکوبگر تومور p53 شناخته‌ترین عامل در برابر سلول‌های سرطانی هستند. پروتئین p53 یک فاکتور رونویسی است که با فعال‌سازی ژن مسیر پایین‌دست، سبب توقف چرخه تکثیر سلولی در طی سرطان و مهار سرطان می‌شود. عوامل تحریکی زیادی مانند استرس اکسیداتیو، سبب فعال شدن p53 می‌شود (۱۶). در پاسخ به عوامل تحریکی، p53 سبب فعال شدن عوامل سرکوب‌کننده تقسیم سلولی، تحریک آپوپتوز و نوسازی DNA می‌شود. با آسیب و جهش در DNA یا عوامل استرسی دیگر، پروتئین‌های سرکوبگری مانند p53 فعال می‌شوند (۱۷). درمان‌های تغذیه‌ای و تجویز تمرینات ورزشی مناسب، رویکرد هدفمندی برای تغییر مسیرهای کلیدی در سرطان ایفا می‌کنند (۱۸) و سبب بهبود کیفیت زندگی می‌شود. در حالی که اصلاح رژیم غذایی و تمرین ورزشی به تنهایی، اثرات سودمندی در طی و بعد از درمان سرطان پروستات دارد (۱۹)، تأثیر ترکیب تمرین ورزشی و مداخلات تغذیه‌ای بر سرطان پروستات، هنوز در حال بررسی می‌باشد. با توجه به اهمیت بهبود سبک زندگی، به‌نظر می‌رسد تعدیل رژیم غذایی و داشتن سبک زندگی فعال می‌تواند سبب پیشگیری و حتی درمان برخی بیماری‌های مزمن شود. بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تمرین ورزشی هوازی با شدت کم تا متوسط و مصرف عصاره چای سبز بر فرایندهای درگیر در بروز سرطان پروستات انجام گرفت.

۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. حیوانات آزمایشگاهی

در این تحقیق تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی نر ویستار با سن ۱۶ هفته و میانگین وزنی $331/71 \pm 16/5$ گرم مطالعه شدند. موش‌ها از انیستیتو پاستور کرج تهیه و به مرکز پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی کردستان منتقل شدند. به‌منظور کاهش استرس مربوط به انتقال حیوانات و سازگاری با محیط جدید، موش‌ها به‌مدت دو هفته، تحت شرایط جدید نگهداری شدند و در طول این مدت، به‌منظور آشنایی با نحوه راه رفتن و دویدن روی نوارگردان، روزانه ۱۰ دقیقه با سرعت پنج متر بر دقیقه روی نوارگردان فعالیت کردند. دمای محیط نگهداری حیوانات، 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد با چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت بود. سپس نمونه‌ها به‌شکل تصادفی در چهار گروه مساوی (هشت سر در هر گروه) شامل تمرین هوازی، عصاره چای سبز، تمرین هوازی+ عصاره چای سبز و کنترل تقسیم شدند. موش‌ها با غذای مخصوص جوندگان (به‌صورت پلت)، محصول مرکز تولید خوراک

بیشتری را اعمال کند (۲). چندین مکانیسم بیولوژیکی در تأثیر پیشگیرانه تمرین ورزشی در سرطان بیان شده است که فقط به کاهش ذخایر چربی درون‌شکمی مربوط نمی‌شود بلکه از طریق افزایش دفاع ایمنی ضدسرطانی (۳)، کاهش سطح انسولین و فاکتور رشد شبه انسولینی-۱ از طریق افزایش پروتئین‌های پیوندی نیز مؤثر است (۴). تمرینات ورزشی طولانی‌مدت، یکی از راه‌کارهای پیشگیرانه و اثربخش در بیماری‌های مزمن است و نشان داده شده است که این تمرینات، نقش مهمی در بهبود عوامل التهابی دارند (۵). بنابراین، این امکان وجود دارد که تمرینات هوازی منظم بتواند سبب بهبود نیم‌رخ التهابی مستقل از کاهش وزن شود. مطالعات نشان داده است که تمرینات طولانی‌مدت سبب کاهش سایتوکین‌های التهابی و التهاب مزمن درجه پایین از طریق کاهش سطوح فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF- κ B)^۱ و سیکلو اکسیژناز-۲ (COX-2)^۲ می‌شود (۶).

رژیم غذایی، یکی از فاکتورهای مهم در شیوه زندگی است و ۸۰ درصد سرطان‌های روده بزرگ، پستان و پروستات، به این عامل نسبت داده شده است (۷). خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدتوموری چای سبز، توجه بسیاری از مردم را به‌خود جلب کرده است (۸). چای سبز، حاوی اجزای فعال مانند کاتچین‌های اپی گالوکاتچین گالات (EGCG)^۳ و اپی گالوکاتچین (EC)^۴ است (۹) و به‌عنوان یک فاکتور پیشگیری‌کننده از سرطان معرفی شده است. چندین مسیر التهابی به‌عنوان مسیر اصلی برای التهاب مزمن ذکر شده است که از جمله آن‌ها NF- κ B و COX-2 می‌باشد. مسیر NF- κ B توجه زیادی را در مطالعات به‌خود جلب کرده است؛ زیرا بر بیشتر پاسخ‌های سلولی مانند تنظیم چرخه سلولی، تکثیر سلولی، آپوپتوز و التهاب اثر دارد که همگی آن‌ها در سرطان‌زایی مشارکت دارند (۱۰). فعال‌سازی متقابل بین NF- κ B و سایتوکین‌های التهابی باعث می‌شود که NF- κ B نقش مهمی در التهاب و توسعه سرطان داشته باشد؛ بنابراین NF- κ B به‌عنوان یک هدف در پیشگیری و درمان سرطان مطرح است (۱۱). یکی از اهداف پایین‌دست NF- κ B، COX-2 می‌باشد که کلیدی‌ترین آنزیم تنظیمی در سنتز پروستاگلاندین‌ها از اسید آراشیدونیک است (۱۲). اکثر گزارش‌ها حاکی از افزایش بیان COX-2 در سرطان پروستات هستند و ارتباط مستقیم بین درجه تومور و تمایز سلول‌های سرطان پروستات با سطح COX-2 را نشان می‌دهند (۱۳، ۱۴)؛ بنابراین، مهار هدفمند COX-2 به‌عنوان یک رویکرد امیدوارکننده و عملی برای جلوگیری از سرطان محسوب می‌شود (۱۵).

3. Epigallocatechin gallate
4. Epigallocatechin

1. Nuclear factor kappa B
2. Cyclooxygenase -2

هر جلسه ۱/۳ میلی لیتر از این محلول گاواژ گردید (۲۳). این دوز، به عنوان دوز مؤثر در پیشگیری از سرطان شناخته شده است. در سراسر دوره تحقیق، این محلول سه روز در هفته به گروه‌های عصاره، گاواژ گردید (۲۴). به منظور کنترل اثر استرس گاواژ، به گروه‌های کنترل و تمرین نیز آب خالص گاواژ شد.

۲.۴. بافت‌برداری و سنجش‌های آزمایشگاهی

متعاقب ۴۸ ساعت از آخرین جلسه پروتکل تحقیق، موش‌ها به‌وسیله ترکیبی از کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلازین (۴ mg/kg) بی‌هوش شدند و بافت پروستات با عمل جراحی برداشته شد و بلافاصله در ازت مایع فرو برده شد و پس از ۱۰ دقیقه غوطه‌وری در ازت مایع، به فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد منتقل گردید. برای انجام سنجش‌های بیوشیمیایی، از قسمت خلفی بافت پروستات (۲۵)، ۱۰۰ میلی‌گرم بافت جدا و به‌طور کامل با هاون خرد شد. در مرحله بعدی، بافت خرد شده پس از اضافه کردن بافر فسفات (PBS) ^۱ و مهارکننده پروتئاز (PI) ^۲ و فیل متیل سولفونیل فلوراید (PMSF) ^۳، با دستگاه التراسونیک به مدت سه نوبت ۴۰ ثانیه‌ای با توقف ۱۰ ثانیه‌ای بین آن‌ها هم‌موژن شد. سپس بافت هم‌موژن شده، به مدت ۱۲ دقیقه با نیروی ۱۰۰۰۰ در دمای چهار درجه سانتی‌گراد، سانتریفیوژ و مایع شفاف رویی آن برای انجام آنالیزهای بیوشیمیایی برداشته شد. به‌منظور سنجش متغیرهای بیوشیمیایی تحقیق، کیت‌های الایزای NF-κB (حساسیت کیت: ۰/۳۹ نانوگرم در میلی‌لیتر)، p53 (حساسیت کیت: ۳/۱۲ پیکوگرم در میلی‌لیتر) و COX-2 (حساسیت کیت: ۰/۳۹ نانوگرم در میلی‌لیتر) ساخت شرکت Cusabio Biotech کشور چین، بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده آن مورد استفاده قرار گرفت.

۲.۵. روش‌های آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ آنالیز شدند. تشخیص نرمال بودن توزیع داده‌ها، با آزمون شاپیرو-ویلک و بررسی تجانس واریانس‌های متغیرهای مورد مطالعه نیز با استفاده از آزمون لون صورت گرفت. با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها و برقراری تجانس واریانس‌های مورد مطالعه، به‌منظور بررسی تغییرات وزن موش‌ها از آزمون آنالیز کوواریانس و برای انجام آنالیز آماری متغیرهای بیوشیمیایی تحقیق، از آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌راهه و تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری آزمون‌ها نیز $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

دام به‌پرور کرج تغذیه شدند. آب مورد نیاز هر حیوان نیز در بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آن‌ها قرار داده شد. طی مراحل تحقیق، محدودیتی جهت دسترسی به آب و غذا وجود نداشت. وزن موش‌ها نیز به صورت هفتگی با ترازوی دیجیتال (Sartorius ENTRIS 3202-1S)، ساخت کشور آلمان) با حساسیت ۰/۰۱ گرم اندازه‌گیری شد. تمام آزمایش‌های حیوانی با دستورالعمل‌های استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی، مطابقت داشت و این تحقیق را کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان با شماره Ir.MUK.REC.1396.184 تصویب کرد.

۲.۲. پروتکل تمرین

برنامه تمرین هوازی بر روی نوارگردان پنج‌کاناله مخصوص جوندگان (مدل T.S9000 ساخت شرکت صنعت آزما، کشور ایران) انجام شد. تمرین با شدت کم (۳ متر در دقیقه) آغاز شد و در هفته هشتم به سرعت ۱۰ متر دقیقه رسید (پنج جلسه در هفته، ۴۵ دقیقه در هر جلسه شامل سه نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با ۲ دقیقه استراحت بین نوبت‌ها). سرعت نوارگردان به‌طور منظم در هر هفته یک متر در دقیقه، با ثابت ماندن زمان و شیب افزایش یافت (۲۰). این شدت تمرین در موش‌های سالم، زیر بیشینه و معادل ۳۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی می‌باشد (۲۱). شایان ذکر است که با توجه به پایین بودن شدت تمرین هوازی، بخش جداگانه‌ای به‌عنوان زمان گرم کردن و سرد کردن در برنامه تمرینی در نظر گرفته نشد (۲۲).

۲.۳. نحوه تهیه عصاره چای سبز و مکمل‌دهی

چای سبز مورد استفاده در مطالعه، از کشت‌زارهای استان گیلان تهیه شد. سپس ۲۵۰ گرم از چای سبز خریداری شده، با آسیاب برقی پودر شد. جهت تهیه عصاره آبی-الکلی، ۲۵۰ میلی‌لیتر محلول ۸۰ درصد متانول (۲۰۰ میلی‌لیتر متانول همراه با ۵۰ میلی‌لیتر آب) به پودر چای سبز اضافه شد. سپس به مدت ۲۴ ساعت در دمای آزمایشگاه (۲۸-۲۵ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شد. در مرحله بعد، محلول عصاره چای سبز از کاغذ صافی واتمن شماره یک عبور داده شد. عصاره صاف‌شده در دمای ۲۸-۳۰ درجه سانتی‌گراد به‌وسیله روتاری متصل به پمپ خلأ (RV8V-C ساخت شرکت IKA آلمان) تغلیظ و خشک گردید. شیشه حاوی عصاره، قبل و بعد از عصاره‌گیری توزین شد و میزان عصاره خشک برحسب گرم مشخص شد، سپس با غلظت ۱۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر اضافه شد و به هر موش در

3. Phenylmethylsulfonyl fluoride

1. Phosphate-buffered saline
2. Protease inhibitor

۳. یافته‌های پژوهش

گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ ارایه شده است.

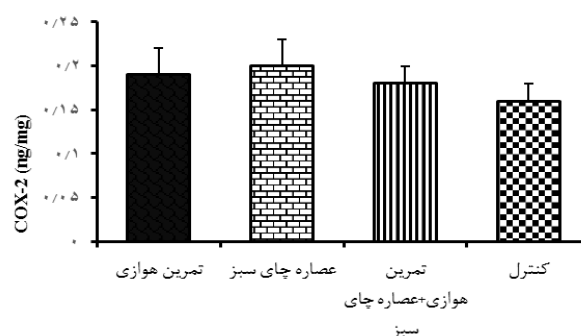
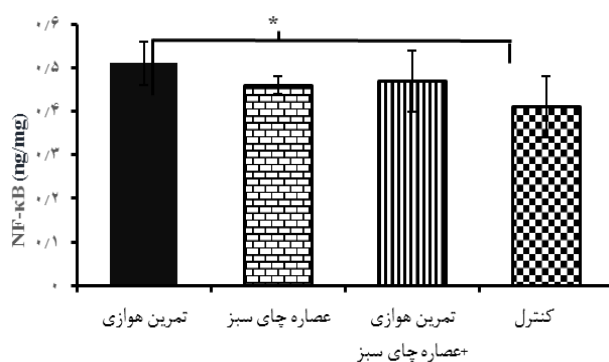
نتایج آزمون آنالیز کواریانس مربوط به تغییرات وزن موش‌ها در

جدول ۱. تغییرات وزن موش‌ها در گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	گروه	پیش‌آزمون (انحراف استاندارد ± میانگین)	پس‌آزمون (انحراف استاندارد ± میانگین)	مقدار F	سطح معناداری
وزن موش‌ها (گرم)	تمرین هوازی	۳۲۶/۵۵±۴/۵۲	۳۲۸/۷۵±۲/۱۸	۱/۴۲	۰/۲۴
	عصاره چای سبز	۳۵۰/۰۵±۷/۳۱	۳۸۰/۳۵±۹/۴۲		
	تمرین هوازی+عصاره چای سبز	۳۲۵/۵۵±۴/۹۱	۳۲۷/۸۸±۶/۱۴		
	کنترل	۳۳۱/۷۱±۱۶/۴۲	۴۱۰/۲۵±۶/۶۵		
		سطح معناداری	۰/۳۲	۰/۲۴	

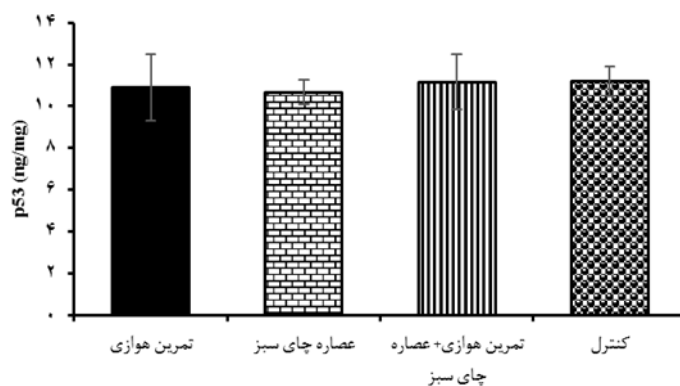
بر اساس نتایج، بین میانگین وزن پس‌آزمون موش‌ها بعد از حذف اثر پیش‌آزمون، تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P = 0/24$). بر اساس نتایج ارائه‌شده در نمودار ۱، بین سطح پروتئین NF- κ B بافتی گروه‌ها تفاوت معناداری مشاهده شد ($P = 0/03$)؛ به‌گونه‌ای که سطح پروتئین NF- κ B در گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل، به‌طور معناداری افزایش یافت ($P > 0/02$) و در گروه‌های عصاره و تمرین هوازی-عصاره چای سبز نسبت به گروه کنترل تغییر معناداری مشاهده نشد ($P > 0/05$) (نمودار الف ۱). از طرفی سطوح پروتئین‌های COX-2 و p53 بافت پروستات (به‌ترتیب نمودار ب ۱ و ج ۱) در گروه‌های مداخله در مقایسه با گروه کنترل تغییر معناداری نداشت ($P > 0/05$).

بر اساس نتایج، بین میانگین وزن پس‌آزمون موش‌ها بعد از حذف اثر پیش‌آزمون، تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P = 0/24$). بر اساس نتایج ارائه‌شده در نمودار ۱، بین سطح پروتئین NF- κ B بافتی گروه‌ها تفاوت معناداری مشاهده شد ($P = 0/03$)؛ به‌گونه‌ای که سطح پروتئین NF- κ B در گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل، به‌طور معناداری افزایش یافت ($P > 0/02$) و در گروه‌های عصاره و تمرین هوازی-عصاره چای سبز نسبت به گروه کنترل تغییر معناداری مشاهده نشد ($P > 0/05$) (نمودار الف ۱). از طرفی سطوح پروتئین‌های COX-2 و p53 بافت پروستات (به‌ترتیب نمودار ب ۱ و ج ۱) در گروه‌های مداخله در مقایسه با گروه کنترل تغییر معناداری نداشت ($P > 0/05$).



ب

الف



ج

نمودار ۱. سطح فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF- κ B) (الف)، پروتئین سرکوبگر تومور p53 (ب) و سیکلو اکسیژناز-۲ (COX-2) (ج) بعد از هشت هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره چای سبز. اطلاعات ارائه شده به‌صورت میانگین \pm انحراف استاندارد است. * معناداری در سطح $P < 0/05$

۴. بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح پروتئین NF-κB متعاقب هشت هفته تمرین هوازی، افزایش معناداری یافت. سطوح پروتئین‌های COX-2 و p53 نیز پس از هشت هفته تمرین و مصرف عصاره چای سبز، تغییر معناداری نداشت. همچنین، هشت هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره چای سبز، تأثیر معناداری بر وزن موش‌ها نداشت.

ارتباط بین التهاب و سرطان همواره در پزشکی مورد بحث بوده است. یافته‌های پیشین پیشنهاد داده‌اند که سرکوب التهاب، راهکار مؤثری در پیشگیری از سرطان و پیشرفت آن می‌باشد (۲۶). همچنین ارتباط معناداری بین التهاب بافت پروستات و شروع سرطان پروستات گزارش شده است (۲۷). فاکتور هسته‌ای کاپا B نقش کلیدی در التهاب، رشد و پیشرفت سرطان دارد. همچنین باعث تحریک تکثیر سلولی و جلوگیری از آپوپتوز می‌شود و می‌تواند موجب آنژیوژنز تومور و متاستاز شود (۲۸). مسیر NF-κB بر بیشتر پاسخ‌های سلولی درگیر در سرطانی شدن اثر می‌گذارد (۲۹). مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی، سبب افزایش معنادار سطح پروتئین NF-κB شد اما در گروه‌های مصرف‌کننده عصاره چای سبز و ترکیب تمرین هوازی و مصرف عصاره چای سبز، این افزایش مشاهده نشد. سایتوکین‌های التهابی، استرس‌های اکسیداتیو، فاکتورهای فیزیولوژیکی و روانی و تنش‌های داخل سلولی، باعث افزایش NF-κB می‌شود (۲۹). تمرین و انقباض عضلانی نیز سبب تحریک رهایش کلسیم سارکوپلاسمی، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و سایر عوامل استرس اکسیداتیو می‌شود (۳۰) و این عوامل سبب فعال شدن NF-κB می‌شود (۳۱). لیو^۲ و همکاران (۲۰۱۸) با بررسی تأثیر تمرینات با شدت متوسط بر سطح NF-κB در موش‌های دیابتی، مشاهده کردند که این تمرینات، سبب مهار سیگنالینگ NF-κB می‌شود (۳۲). در مطالعه حاضر، مصرف عصاره چای سبز، از افزایش NF-κB مشاهده شده در گروه تمرین هوازی جلوگیری کرد. استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی هنگام فعالیت ورزشی سبب کاهش یا جلوگیری از افزایش آسیب سلولی و بروز التهاب شده است (۳۳). مکانیسم احتمالی جلوگیری از آسیب سلولی و التهاب می‌تواند به علت افزایش سطح پروتئین‌ها و بیان ژن‌های پیش‌آپوپتوزی با مهار NF-κB از طریق فعال شدن کینازها و مسیر کمپلکس سیگنالی IKK صورت گیرد (۳۴). فاکتور هسته‌ای کاپا B می‌تواند یکی از مسیرهای سیگنالی اصلی باشد که عصاره چای سبز با تأثیر بر این مسیر می‌تواند نقش حمایتی در برابر سرطان پروستات ایفا کند. در واقع، عصاره چای

سبز سبب کاهش فعالیت NF-κB می‌شود که این عمل از طریق مهار پروتئوزوم ناشی از عصاره چای سبز می‌باشد (۳۵).

یکی از اهداف بزرگ مولکولی NF-κB در طی التهاب، بیان و فعال کردن COX-2 است که در بیوسنتز و التهاب پروستاگلاندین‌ها دخیل است (۱۵). عامل هسته‌ای کاپا B باعث افزایش بیان COX-2، آنزیم محدودکننده سرعت در بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها می‌شود که میانجی فرایندهای التهابی است (۳۶). در مطالعه حاضر، افزایش سطح NF-κB در گروه تمرین هوازی، منجر به افزایش سطح پروتئین COX-2 نگردید. مکانیسم احتمالی تغییر نیافتن سطح COX-2 در تمرین ورزشی می‌تواند ناشی از شدت تمرین باشد. در واقع، با افزایش شدت تمرین ورزشی، احتمال افزایش سطح COX-2 افزایش می‌یابد (۳۶). نشان داده شده است که افزایش ROS، باعث افزایش NF-κB می‌شود که در بروز سرطان پروستات نقش دارد. با توجه به این که در مطالعه حاضر، شدت تمرین پایین بود؛ می‌توان این احتمال را مطرح کرد که افزایش NF-κB ناشی از تمرین هوازی در سطحی نبوده است که باعث افزایش COX-2 شود و مصرف عصاره چای سبز نیز با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی آن می‌تواند ROS ناشی از تمرین را کاهش دهد و از افزایش سطح پروتئین NF-κB جلوگیری کند.

مطالعات انجام‌شده در خصوص نقش p53، بیشتر بر نقش سرکوبگری توموری آن متمرکز هستند. مطالعات اخیر پیشنهاد داده‌اند که p53 می‌تواند نقش مهمی در متابولیسم ایفا کند (۳۷). اکثر سلول‌های سرطانی برای تأمین انرژی به گلیکولیز بی‌هوازی وابسته هستند (۳۸) و کاهش p53 می‌تواند سبب افزایش وابستگی به گلیکولیز هوازی شود. سیدقمی و همکاران (۱۳۹۶) در بررسی اثر هشت هفته تمرین استقامتی بر سطح پروتئین p53 در موش‌های دیابتی، تفاوت معناداری را بین گروه تمرین با کنترل مشاهده نکردند (۳۹). به نظر می‌رسد تفاوت در متغیرهای تمرینی مانند مدت و شدت تمرین و همچنین مطالعه بر روی نمونه‌های سالم و بیمار می‌تواند بر سطح پروتئین p53 متعاقب مداخلات تمرینی، تأثیرگذار باشد (۳۹). مشاهده شده است که p53 از طریق چندین مکانیسم مهاری، منجر به افزایش متابولیسم هوازی و مهار متابولیسم بی‌هوازی می‌شود. فعالیت p53 حساس به وضعیت ردوکس سلولی می‌باشد و نقش آن به‌عنوان میانجی هموستاز ردوکس اثبات شده است (۴۰). تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که کاهش p53 سبب افزایش گلیکولیز بی‌هوازی در سلول‌های سرطانی و پیشرفت آن به سمت متاستاز می‌شود (۴۱). افزایش گلیکولیز بی‌هوازی در بسیاری از سلول‌های سرطانی رخ می‌دهد.

(۴۸)، افزایش انرژی مصرفی (۴۹) و تحریک اکسیداسیون لیپید باشد (۴۹). کنترل وزن بدن بعد از مصرف چای سبز در بسیاری از تحقیقات در مدل‌های حیوانی و انسانی نشان داده شده است (۴۹، ۵۰). در مطالعه حاضر نیز افزایش نیافتن معنادار وزن در موش‌های مصرف‌کننده عصاره چای سبز، یافته‌های مطالعات قبلی را تأیید کرد (۵۱، ۵۲). در مجموع مشخص شده است که کنترل وزن، خطر ابتلا به سرطان را کاهش می‌دهد. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد تمرین هوازی و مصرف عصاره چای سبز، به‌تنهایی و در ترکیب با یکدیگر از طریق کنترل وزن می‌تواند اثرات مطلوبی در پیشگیری از سرطان پروستات داشته باشد.

از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر، بررسی نشدن تأثیر شدت‌های مختلف تمرین هوازی و دوزهای مختلف عصاره چای سبز بر متغیرهای مورد مطالعه است. محدودیت دیگر این مطالعه ارزیابی نشدن تعادل اکسیدانی / آنتی‌اکسیدانی پس از هشت هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره چای سبز می‌باشد؛ لذا در مجموع با توجه به محدودیت‌های ذکر شده، تشخیص مکانیسم‌های تأثیر تمرین هوازی و عصاره چای سبز بر مسیرهای بالادست و پایین دست NF- κ B، COX-2 و p53 دشوار است.

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، تمرین هوازی، باعث افزایش واسطه التهابی NF- κ B در بافت پروستات موش‌های سالم شد و مصرف عصاره چای سبز احتمالاً به‌دلیل دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی، از افزایش NF- κ B در این بافت جلوگیری کرد؛ بنابراین به نظر می‌رسد برای بهره‌مندی از اثرات مطلوب تمرین هوازی (از جمله کنترل وزن)، مصرف عصاره‌های آنتی‌اکسیدانی مانند چای سبز همراه با تمرین هوازی می‌تواند در کاهش التهاب ناشی از تمرین مؤثر باشد. با این حال انجام مطالعات بیشتر در این زمینه، ضروری است.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری، صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور (INSF) با کد ۹۶۰۰۱۵۰۴ انجام شده است.

References

- Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Cormie P, Joseph D, Chambers SK, et al. Exercise preserves physical function in prostate cancer patients with bone metastases. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2018;50(3):393-399.
- Campbell KL, McTiernan A. Exercise and biomarkers for cancer prevention studies. *The Journal of Nutrition*. 2007;137(1 Suppl):161S-169S.
- Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer*. 1989;64(3):598-604.
- Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retino in relation to risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(23):1767-76.

از سوی دیگر p53 نیز نقش مهمی در توسعه فسفوریلاسیون اکسایشی (به‌واسطه تحریک تنفس میتوکندریایی و کاهش گلیکولیز) دارد؛ بنابراین در سلول‌های سرطانی و عملکرد p53، مسیرهای متضاد تولید انرژی به ترتیب از طریق متابولیسم بی‌هوازی و هوازی مشاهده می‌شود که موضوعی جالب توجه است (۴۲). به نظر می‌رسد که مصرف عصاره چای سبز همراه با تمرین ورزشی به‌علت اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود، منجر به کاهش التهاب ناشی از تمرین ورزشی می‌شود. همچنین، افزایش نیافتن p53 را می‌توان به ایجاد سازگاری‌های ناشی از تمرین در متابولیسم هوازی مرتبط دانست. در حالی که مکانیسم زیربنایی چگونگی نقش تنظیمی p53 بر بیوژنز میتوکندریایی ناشی از تمرین، به‌طور کامل درک نشده است اما مشاهده شده است که p53 می‌تواند به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم سبب تنظیم بیان و فعالیت فاکتور رونویسی A میتوکندریایی (Tfam)^۱ شود؛ بنابراین این فرایند سبب تنظیم هدفمند ژنوم میتوکندریایی می‌شود (۴۳). مطالعات اپیدمیولوژیکی گزارش داده‌اند که تمرین ورزشی می‌تواند سبب کاهش خطر بیشتر انواع سرطان‌ها، از جمله سرطان پروستات، پستان و ریه شود (۴۴) و بر اساس شواهد، ۷-۴ ساعت تمرین در هفته برای این منظور مناسب می‌باشد (۴۴). بر اساس نتایج مطالعه حاضر، وزن بدن موش‌ها متعاقب هشت هفته تمرین هوازی در مقایسه با گروه کنترل تغییر معناداری نداشت. ترولینگ^۲ و همکاران (۱۹۹۴) نشان دادند که تمرین با شدت متوسط، سبب کاهش وزن موش‌ها به‌دلیل کاهش میزان کالری دریافتی شد (۴۵). شواهد به‌دست‌آمده به‌ویژه مطالعات اپیدمیولوژیک آینده‌نگر با مدل‌های حیوانی و مطالعات مکانیسمی آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان، در سال ۲۰۱۶، از تأثیر کنترل وزن در پیشگیری از سرطان حمایت می‌کند (۴۶). همچنین شواهد قابل‌توجهی از مطالعات هم‌گروهی آینده‌نگر وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش شاخص توده بدنی (BMI)^۳، با افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات پیشرفته همراه است (۴۷). مکانیسم اصلی کنترل وزن به‌طور کامل مشخص نیست و می‌تواند شامل چندین عامل تأثیرگذار مانند تغییر در مصرف غذا، مهار جذب چربی روده‌ای

- [5]. Koh Y, Park KS. Responses of inflammatory cytokines following moderate intensity walking exercise in overweight or obese individuals. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2017;13(4):472-476.
- [6]. Adamopoulos S, Parissis I, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2001;22(9):791-7.
- [7]. Cummings JH, Bingham SA. Diet and the prevention of cancer. *British Medical Journal*. 1998;317(7173):1636-40.
- [8]. Sheng R, Gu ZL, Xie ML, Zhou WX, Guo CY. Epigallocatechin gallate protects H9c2 cardiomyoblasts against hydrogen dioxides-induced apoptosis and telomere attrition. *European Journal of Pharmacology*. 2010;641(2-3):199-206.
- [9]. Lassed S, Deus CM, Djebbari R, Zama D, Oliveira PJ, Rizvanov AA, et al. Protective effect of green tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) against prostate cancer: from in vitro data to Algerian patients. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017:1691568.
- [10]. Janssens S, Tschopp J. Signals from within: the DNA-damage-induced NF- κ B response. *Cell Death and Differentiation*. 2006;13(5):773-84.
- [11]. Lin Y, Bai L, Chen W, Xu S. The NF- κ B activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2010;14(1):45-55.
- [12]. Flamiatos IF, Beer TM, Graff IN, Eilers KM, Tian W, Sekhon HS, et al. Cyclooxygenase - 2 (COX - 2) inhibition for prostate cancer chemoprevention: double - blind randomised study of pre - prostatectomy celecoxib or placebo. *BJU International*. 2017;119(5):709-716.
- [13]. Gallego GA, Prado SD, Fonseca PJ, Campelo RG, Espinosa JC, Aparicio LA. Cyclooxygenase-2 (COX-2): a molecular target in prostate cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2007;9(11):694-702.
- [14]. Nascimento-Gonçalves E, Faustino-Rocha AI, Seixas F, Ginja M, Colaco B, Ferreira R, et al. Modelling human prostate cancer: Rat models. *Life Sciences*. 2018;203:210-224.
- [15]. Kundu JK, Shin YK, Kim SH, Surh YJ. Resveratrol inhibits phorbol ester-induced expression of COX-2 and activation of NF- κ B in mouse skin by blocking I κ B kinase activity. *Carcinogenesis*. 2006;27(7):1465-74.
- [16]. Meek DW. Regulation of the p53 response and its relationship to cancer. *Biochemical Journal*. 2015;469(3):325-46.
- [17]. Bevuss K, Erlich AT, Triolo M, Hood DA. The Role of p53 in determining mitochondrial adaptations to endurance training in skeletal muscle. *Scientific Reports*. 2018;8(1):14710.
- [18]. Barsevick AM, Irwin MR, Hinds P, Miller A, Berger A, Jacobsen P, et al. Recommendations for high-priority research on cancer-related fatigue in children and adults. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(19):1432-40.
- [19]. Mohamad H, McNeill G, Haseen F, N'Dow I, Craig LC, Heys SD. The effect of dietary and exercise interventions on body weight in prostate cancer patients: a systematic review. *Nutrition and Cancer*. 2015;67(1):43-60.
- [20]. McCullough DJ, Nguyen LM-D, Siemann DW, Behnke BJ. Effects of exercise training on tumor hypoxia and vascular function in the rodent preclinical orthotopic prostate cancer model. *Journal of Applied Physiology*. 2013;115(12):1846-54.
- [21]. Fenning A, Harrison G, Dwyer D, Rose Meyer R, Brown L. Cardiac adaptation to endurance exercise in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2003; 251 (1-2): 51-9.
- [22]. Saedmocheshi S, Saghebjo M, Vahabzadeh Z, Sheikholeslami-Vatani D. Aerobic training and green tea extract protect against NMU-induced prostate cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2019; 51(11):2210-2216.
- [23]. Mohamad AM, El-Beshbishy HA, El-Mahdy MA. Green tea extract attenuates cyclosporine A-induced oxidative stress in rats. *Pharmacological Research*. 2005;51(1):51-7.
- [24]. Adhami VM, Siddiqui IA, Sarfaraz S, Khwaja SI, Hafeez BB, Ahmad N, et al. Effective prostate cancer chemopreventive intervention with green tea polyphenols in the TRAMP model depends on the stage of the disease. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(6):1947-53.
- [25]. Arrovo-Acevedo J, Herrera-Calderón O, Chávez-Asmat R, Anampa-Guzmán A, Chumpitaz-Cerrate V, Enciso-Roca E. Protective effect of *Chuquiraga spinosa* extract on N-methyl-nitrosourea (NMU) induced prostate cancer in rats. *Prostate International*. 2017;5(2):47-52.
- [26]. Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF- κ B pathway in the treatment of inflammation and cancer. *The Journal of Clinical Investigation*. 2001;107(2):135-42.
- [27]. Stock D, Groome PA, Siemens DR. Inflammation and prostate cancer: a future target for prevention and therapy? *Urologic Clinics of North America*. 2008;35(1):117-30.
- [28]. Kaltschmidt B, Greiner I, Kadhim H, Kaltschmidt C. Subunit-specific role of NF- κ B in cancer. *Biomedicines*. 2018;6(2): E44.
- [29]. Li F, Zhang J, Arfuso F, Chinnathambi A, Zaved M, Alharbi SA, et al. NF- κ B in cancer therapy. *Archives of Toxicology*. 2015;89(5):711-31.
- [30]. Hughes K, Antonsson A, Grundström T. Calmodulin dependence of NF κ B activation. *FEBS letters*. 1998;441(1):132-136.
- [31]. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2017;2:17023.
- [32]. Liu HW, Chang SJ. Moderate exercise suppresses NF- κ B signaling and activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α axis to attenuate muscle loss in diabetic db/db mice. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:636.
- [33]. Di Lorenzo C, Dell'Agli M, Sangiovanni E, Dos Santos A, Uberti F, Moro E, et al. Correlation between catechin content and NF- κ B inhibition by infusions of green and black tea. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2013;68(2):149-54.
- [34]. Nomura M, Ma W, Chen N, Bode AM, Dong Z. Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced NF- κ B activation by tea polyphenols,(-)-epigallocatechin gallate and theaflavins. *Carcinogenesis*. 2000;21(10):1885-90.
- [35]. Connors SK, Chornokur G, Kumar NB. New insights into the mechanisms of green tea catechins in the chemoprevention of prostate cancer. *Nutrition and Cancer*. 2012;64(1):4-22.
- [36]. Kim SY, Jun TW, Lee YS, Na HK, Surh YJ, Song W. Effects of exercise on cyclooxygenase - 2 expression and nuclear factor - κ B DNA binding in human peripheral blood mononuclear cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1171:464-71.
- [37]. Matoba S, Kang JG, Patino WD, Wragg A, Boehm M, Gavrillova O, et al. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*. 2006;312(5780):1650-3.
- [38]. Robey RB, Hay N. Is Akt the "Warburg kinase"? - Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis. *Seminars in Cancer Biology*; 2009; 19(1):25-31.
- [39]. Sevedgomi F, Bashiri J, Gholami F. Effect of high intensity endurance training on p53 and cytochrome-c gene expression in male rat soleus muscle. *Armaghane Danesh*. 2017;22(5):608-22. (In Persian).
- [40]. Wang PY, Zhuang J, Hwang PM. p53: exercise capacity and metabolism. *Current Opinion in Oncology*. 2012;24(1):76-82.
- [41]. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309-14.
- [42]. Zhou S, Kachhap S, Singh KK. Mitochondrial impairment in p53-deficient human cancer cells. *Mutagenesis*. 2003;18(3):287-92.
- [43]. Bartlett JD, Close GL, Drust B, Morton JP. The emerging role of p53 in exercise metabolism. *Sports Medicine*. 2014;44(3):303-9.

- [44]. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2001;33(6 Suppl):S530-50; discussion S609-10.
- [45]. Thorling EB, Jacobsen NO, Overvad K. The effect of treadmill exercise on azoxymethane - induced intestinal neoplasia in the male fischer rat on two different high - fat diets. *Nutrition and Cancer*.1994; 22(1):31-41.
- [46]. Colditz GA, Peterson LL. Obesity and cancer: evidence, impact, and future directions. *Clinical Chemistry*. 2018;64(1):154-62.
- [47]. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(8):484-98.
- [48]. Ikeda I, Imasato Y, Sasaki E, Nakayama M, Nagao H, Takeo T, et al. Tea catechins decrease micellar solubility and intestinal absorption of cholesterol in rats. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1992;1127(2):141-6.
- [49]. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M, et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70(6):1040-5.
- [50]. Monteiro R, Assuncao M, Andrade JP, Neves D, Calhau C, Azevedo I. Chronic green tea consumption decreases body mass, induces aromatase expression, and changes proliferation and apoptosis in adult male rat adipose tissue. *The Journal of Nutrition*. 2008;138(11):2156-63.
- [51]. Takami S, Imai T, Hasumura M, Cho YM, Onose I, Hirose M. Evaluation of toxicity of green tea catechins with 90-day dietary administration to F344 rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2008;46(6):2224-9.
- [52]. Raederstorff DG, Schlachter MF, Elste V, Weber P. Effect of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2003;14(6):326-32.

The Effect of Eight Weeks Aerobic Training and Green Tea Extract on Some Inflammatory Factors in Prostate Tissue of Healthy Rats

Saber Saed-Mocheshi¹, Marziyeh Saghebjoo², Zakaria Vahabzadeh^{3&4}, Dariush Sheikholeslami Vatani⁵

1. Ph.D Student in Exercise Physiology, University of Birjand, Birjand, Iran.
2. Associate Professor in Exercise Physiology, University of Birjand, Birjand, Iran.
3. Liver and Digestive Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
4. Assistant professor in Clinical Biochemistry, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
5. Associate Professor in Exercise Physiology, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.

Abstract

Introduction: Lifestyle modification is an important aspect of preventing various diseases, including various types of cancer. The aim of the present study was to investigate the effect of eight weeks of aerobic training and green tea extract on levels of nuclear factor kappa B (NF-κB), cyclooxygenase-2 (COX-2) and suppressor protein of p53 in prostate tissue of healthy rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 32 male Wistar rats were randomly divided into four groups: green tea extract, exercise training, green tea extract + exercise training, and control. The exercise training program included aerobic training on a low to moderate intensity on the treadmill (at a speed of 3-10 m/s, 3 sets of 15 min with 2 min of rest between sets, 5 days a week). Green tea extract was gavaged at a dose of 1.3 ml of solution at a concentration of 10 mg/100 ml (3 sessions per week). Scarify was performed 48 hours after the end of the intervention. The results were analyzed using parametric statistical methods of analysis of covariance and one way ANOVA.

Results: Aerobic training significantly increased NF-κB protein level compared to the control group ($P = 0.02$), but the combination of aerobic training and consumption of green tea extract did not significantly change the NF-κB protein level. The COX-2 and p53 protein levels did not change significantly after aerobic training and consumption of green tea extract ($P > 0.05$).

Conclusion: It seems that green tea consumption can modulate the NF-κB level following aerobic training, which indicates the anti-inflammatory effects of green tea and its possible role in preventing prostate cancer.

Received: 2019/05/26

Accepted: 2019/08/28

Keywords: Aerobic training, Green tea extract, NF-κB, COX-2, Prostate gland.