

مقایسه تأثیر چهار هفته تمرین ورزشی تداومی و تناوبی بر سطوح سرمی و عضلانی آیریزین در موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان

بنت‌الهدی اسدی^۱، ماندانا غلامی^{۲*}، حسین عابد نطنزی^۲، نادر شاکری^۲

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۰۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۲/۰۴

زمینه و هدف آیریزین، یک میوکین مترشح از عضله اسکلتی است که می‌تواند رشد سلول‌های سرطانی را تحت تأثیر قرار دهد و بر تغییرات توده عضلانی تأثیرگذار باشد. در پژوهش حاضر، تأثیر چهار هفته تمرین ورزشی تداومی و تناوبی بر سطوح سرمی و عضلانی آیریزین در موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان، بررسی شده است. **مواد و روش‌ها** تعداد ۳۲ سر موش ماده Balb/c در چهار گروه هشت‌تایی شامل گروه‌های کنترل سالم، کنترل توموری، تمرین تناوبی+تومور و تمرین تداومی+تومور قرار گرفتند. به منظور القای سرطان پستان از رده سلولی MC4-L2 استفاده شد. برنامه تمرین ورزشی (تناوبی و تداومی) به مدت چهار هفته و پنج جلسه در هفته اجرا شد. ۴۸ ساعت بعد از جلسه آخر تمرین، نمونه‌های خونی و بافت عضله دوقلو گرفته شد و به منظور اندازه‌گیری سطوح آیریزین به روش الایزا استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی صورت گرفت و معناداری $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها افزایش معنادار سطوح سرمی آیریزین در گروه‌های تمرین تداومی ($p=0.002$) و تناوبی ($p=0.011$) در مقایسه با گروه کنترل توموری مشاهده شد. حجم تومور نیز در گروه تداومی و تناوبی در مقایسه با گروه کنترل توموری به صورت معناداری کاهش یافت ($p \leq 0.05$)، اما تغییر معناداری در وزن عضله دوقلو بعد از تمرین تداومی و تناوبی مشاهده نشد ($p > 0.05$).

نتیجه‌گیری باتوجه به یافته‌های حاضر می‌توان بخشی از تأثیرات ضدتوموری مشاهده شده به دنبال تمرینات تداومی و تناوبی را با افزایش سطوح آیریزین مرتبط دانست و اینکه تفاوت معناداری بین دو نوع برنامه تمرین ورزشی تداومی و تناوبی وجود ندارد.

کلیدواژه‌ها:

سرطان پستان، حجم تومور، تمرین ورزشی.

۱. مقدمه

رشد تومور و افزایش آمادگی عضلانی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان نشان داده‌اند [۳]. بر اساس مطالعات صورت گرفته، فعالیت ورزشی منظم، منجر به کاهش ۳۰-۴۰ درصدی خطر بروز سرطان پستان در زنان می‌شود [۴] اگرچه هنوز سازوکار دقیق اثرگذاری تمرین ورزشی بر سرطان مشخص

تمرینات ورزشی، تأثیرات مثبتی متعددی بر پیشگیری و بهبود انواع مختلف سرطان از جمله سرطان پستان دارد [۱،۲]. مطالعات حیوانی نیز نقش تمرینات ورزشی را در کاهش روند

* نویسنده مسئول: ماندانا غلامی

نشانی: تهران، انتهای بزرگراه شهید ستاری، میدان دانشگاه، بلوار شهدای حصارک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، دانشکده ادبیات، علوم انسانی و اجتماعی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی.

تلفن: ۰۹۱۲۱۴۹۱۸۶۸

رایانامه: m.gholami@srbiau.ac.ir

شناسه ORCID: 0000-0001-8960-4123

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0001-6221-4133

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۷، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۹، ص ۶۶۳-۶۷۱
آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

ورزشی بر موش‌های مبتلا به سرطان پستان، اثرات مثبت تمرینات ورزشی در کاهش حجم تومور را به تنظیم افزایشی بیان ژن‌های سرکوبگر تومور و کاهش ژن‌هایی نسبت داده‌اند که با تسریع روند رشد تومور همراه هستند [۱۳]. برخی مطالعات صورت گرفته نیز نقش تمرینات ورزشی در مقابله با تحلیل عضلانی ناشی از سرطان را به اثبات رسانده‌اند [۱۴]. با این همه، به منظور شناسایی و معرفی مسیرهای مختلف تأثیر انواع مختلف تمرینات ورزشی در مهار رشد تومور و مقابله با فرایند کاشکسی ناشی از سرطان باید مطالعات بیشتری صورت گیرد. بنابراین، محقق در پژوهش حاضر با بررسی تأثیر تمرینات ورزشی به صورت تداومی و تناوبی بر سطوح سرمی و عضلانی آیریزین به دنبال بررسی نقش احتمالی این میوکین در تأثیرات مشاهده شده به دنبال تمرین ورزشی در بافت‌های عضلانی و توموری می‌باشد. دلیل اصلی انتخاب بافت عضله دوقلو برای بررسی تغییرات آیریزین در پژوهش حاضر این بود که عضله اسکلتی، یکی از جایگاه‌های ترشح آیریزین است و تمرین ورزشی به صورت دویدن تأثیر بیشتری بر این عضله دارد.

۲. مواد و روش‌ها

۱.۲. تغذیه و نگهداری موش‌ها

پژوهش حاضر با شماره کد اخلاق IR.SSRI.REC.1397.315 در سامانه کد اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی ثبت شده است. به منظور اجرای مطالعه حاضر که از نوع تجربی بود، تعداد ۳۲ سر موش ماده Balb/c با دامنه سنی شش تا هشت هفته و دامنه وزن ۱۷-۱۴ گرم از انستیتوی پاستور تهران خریداری و به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران منتقل شدند. شرایط استاندارد نگهداری موش‌ها شامل چرخه ۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی برای تطابق فیزیولوژیک، دمای اتاق بین ۲۶-۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴۵ درصد در طول دوره پژوهش رعایت شد. موش‌ها در گروه‌های مختلف به صورت آزادانه به آب و غذای استاندارد موش دسترسی داشتند. پس از انتقال موش‌ها به آزمایشگاه، به مدت یک هفته به منظور سازگاری با محیط بدون هیچگونه مداخله‌ای نگهداری شدند. سپس سلول‌های سرطانی MC4-L2 به منظور القای تومور پستان به موش‌ها تزریق شد. لازم به ذکر است که تمامی مراحل تمرین و اجرای پژوهش مطابق

نشده است، برخی محققان تأثیرات تمرین ورزشی در مهار رشد سلول‌های توموری پستان را به عوامل مترشحه از عضله اسکلتی (میوکین^۱) نسبت داده‌اند [۵].

آیریزین، یکی از میوکین‌های شناخته شده است که عملکردهای مختلف بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۶]. از آنجایی که بیان فعال‌کننده همکار گیرنده گامای فعال شده با تکثیر پروگسیزوم^۲ (PGC1- α) و فیبرونکتین نوع ۳ دامنه حاوی پروتئین ۵ (FNDC5^۳) به عنوان پیش‌ساز آیریزین در عضله اسکلتی با تمرین ورزشی تحریک می‌شود، تغییرات در سطوح آیریزین گردش خون، با فعالیت ورزشی مرتبط است که توجه مطالعات بسیاری را به خود جلب کرده است [۷]. مطالعات حیوانی و همچنین *in vitro* نشان داده‌اند که آیریزین، تأثیرات ضدالتهابی دارد و تولید سایتوکاین‌هایی از قبیل اینترلوکین ۶ (IL-6)، IL-1 β و عامل نکروز تومور آلفا (TNF- α ^۴) را تعدیل می‌کند و بر سطوح عوامل رونویسی؛ از قبیل پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK^۵) و فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-Kb^۶) نیز تأثیر می‌گذارد و با کاهش تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS^۷) همراه است. علاوه بر این، آیریزین، از سلول‌های بتای پانکراس در برابر آپوپتوز ایجاد شده توسط سطوح بالای گلوکز، محافظت می‌کند و تأثیرات مثبت آیریزین در بافت‌های دیگری مانند استخوان نیز مشاهده شده است [۸]. برخی مطالعات صورت گرفته نیز مطرح کرده‌اند که سطوح آیریزین در بیماران سرطانی، دستخوش تغییر می‌شود؛ به نحوی که تنظیم کاهشی سطوح آیریزین را در بیماران مبتلا به سرطان پستان نشان داده‌اند [۹]. آیریزین می‌تواند بر روند رشد سلول‌های سرطانی تأثیرگذار باشد و تأثیرات مهاری بر تکثیر و همچنین جابه‌جایی (متاستاز) سلول‌های توموری داشته باشد [۱۰]. اما برخلاف این گفته‌ها، در پژوهشی دیگر محققان بیان کردند که آیریزین، تأثیری بر تکثیر سلولی و پتانسیل بدخیمی رده‌های سلولی مختلف مرتبط با چاقی ندارد [۱۱]. بر این اساس، یافته‌های موجود در رابطه با تأثیر آیریزین بر سرطان و رشد تومور ضد و نقیض است و به‌ویژه در رابطه با تغییرات در سطوح عضلانی آیریزین و FNDC-5 به عنوان ژن آیریزین و تأثیر آن بر کاشکسی (تحلیل توده چربی و عضلانی در بیماران سرطانی) ناشی از سرطان به عنوان یکی از پیامدهای ثانویه سرطان [۱۲] اطلاعی در دست نیست.

در مقابل، تحقیقات صورت گرفته در رابطه با تأثیر تمرینات

4. Tumor necrosis factor- α
5. Mitogen-activated Protein Kinase
6. Nuclear Factor-Kappa B
7. Reactive Oxygen Species

1. Myokine
2. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
3. Fibronectin Type III Domain Containing 5

۳.۲. برنامه تمرین تداومی

برنامه تمرین تداومی به صورت دویدن روی نوار گردان مخصوص جوانگان در پژوهش حاضر بعد از یک هفته آشناسازی با نوار گردان اجرا شد. برنامه آشناسازی با سرعت ۶-۱۰ متر بر دقیقه و به مدت یک هفته و هر جلسه حدود ۱۰ دقیقه صورت گرفت. برنامه تمرین ورزشی تداومی به مدت چهار هفته و پنج جلسه در هفته اجرا شد. برنامه تمرین تداومی در دو هفته اول با سرعت ۱۴ متر در دقیقه به مدت ۲۵ دقیقه و در دو هفته آخر با ۱۶ متر در دقیقه و به مدت ۳۰ دقیقه اجرا شد [۱۵].

۴.۲. برنامه تمرین تناوبی

به منظور اجرای تمرین تناوبی، در انتهای یک هفته آشناسازی، آزمون تعیین توان هوازی بیشینه موش‌ها به عمل آمد [۱۶]. این آزمون بدین صورت است که بعد از پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۲-۱۰ متر بر دقیقه، سرعت نوار گردان هر سه دقیقه یک بار از سرعت اولیه شش متر بر دقیقه به میزان سه متر بر دقیقه افزایش یافت، حداکثر سرعت بیشینه زمانی محاسبه شد که موش‌ها قادر نبودند در آن سرعت بدونند [۱۷]. سپس، تمرینات ورزشی تناوبی با ۷۰-۶۰ درصد سرعت بیشینه (۲۳ متر بر دقیقه) آغاز گردید. پروتکل تمرین تناوبی مشتمل بر وهله‌های دویدن دو دقیقه‌ای و متعاقب آن دو دقیقه دویدن فعال با ۵۰ درصد سرعت بیشینه بود (۱۶ متر بر دقیقه). تعداد وهله‌های دویدن ۱۰ وهله در نظر گرفته شده بود. طول دوره تمرینی، چهار هفته بود و برنامه تمرین ورزشی تناوبی پنج روز در هفته اجرا شد [۱۸]. قبل و بعد از اجرای برنامه تمرین تداومی و تناوبی، موش‌ها به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به منظور گرم کردن و سرد کردن روی نوارگردان می‌دویدند. برنامه تمرین ورزشی تداومی و تناوبی در جدول ۱ گزارش شده است.

با دستورالعمل مؤسسه سلامت و تغذیه در مورد مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و اصول اخلاقی کار با حیوانات رعایت شد.

۲.۲. کشت و تزریق رده سلولی MC4-L2

بعد از تهیه رده سلولی کارسینومای مجاری پستان گیرنده استروژن مثبت (ER+) MC4-L2 از مرکز ذخایر ژنتیک، سلول‌ها در فلاسک T75 در محیط DMEM با ۱۵ میلی مول بافر HEPES، گلوتامین، پنی سلین ۱۰۰ µg/ml، استرپتومایسین ۱۰۰ µg/ml و FBS ۱۰ درصد کشت داده شدند و این فرایند تا زمان رسیدن تعداد سلول‌های سرطانی به میزان مورد نظر ادامه داشت. نهایتاً سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱۰ میلیون سلول در هر میلی لیتر بافر PBS تهیه شد و به هر کدام از موش‌های گروه توموری یک میلیون سلول تزریق شد [۱۵]. بدین منظور، ابتدا موش‌ها با تزریق کتامین و زایلازین (با نسبت ۱۰ به ۱) بی‌هوش شدند و سپس توسط متخصص یک میلیون سلول سرطانی به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست موش‌ها تزریق شد. تقریباً دو هفته بعد از تزریق سلول‌های سرطانی، تومور در ناحیه تزریق شده قابل لمس بود. پس از پیدایش تومور، موش‌های توموری به صورت مساوی و تصادفی در سه گروه هشت تایی شامل گروه کنترل توموری، تمرین تداومی+تومور و تمرین تناوبی+تومور تقسیم بندی شدند. یک گروه سالم نیز به عنوان گروه کنترل سالم و مشتمل بر هشت موش در نظر گرفته شد. موش‌ها در گروه‌های مختلف پژوهشی از نظر سن و وزن و همچنین دسترسی آزادانه به آب و غذا و نگهداری شرایط یکسانی داشتند. گروه‌های کنترل سالم و کنترل توموری در هیچ مداخله ورزشی شرکت نداشتند و موش‌ها در گروه تداومی و تناوبی به مدت چهار هفته در تمرینات ورزشی شرکت کردند.

جدول ۱. برنامه تمرین ورزشی تداومی و تناوبی به مدت چهار هفته

برنامه تمرین تداومی			
هفته	سرعت (متر بر دقیقه)	مدت (دقیقه)	جلسه در هفته
دو هفته اول	۱۴	۲۵	۵
دو هفته دوم	۱۶	۳۰	۵
برنامه تمرین تناوبی			
هفته	سرعت (متر بر دقیقه)	تعداد تناوب‌های شدید دو دقیقه‌ای	جلسه در هفته
هفته ۱-۴	۲۳	۱۰	۵

۵.۲. سنجش متغیرهای مورد بررسی

اندازه‌گیری حجم تومور توسط کولیس دیجیتالی (از شرکت YATO 7201 ساخت کشور لهستان با دقت ۰/۰۲ میلی‌متر) انجام شد و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور $[V=\pi/6 (w \times L^2)]$ میزان آن تعیین گردید [۱۹]. حجم تومور در دو بعد اندازه‌گیری شد. بزرگ‌ترین بعد تومور به عنوان طول (L) تومور و بعد دیگر (در زاویه ۹۰ درجه) به عنوان عرض (W) در نظر گرفته شد. خون‌گیری و جداسازی بافت عضلانی، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه برنامه تمرین ورزشی تناوبی انجام شد. به منظور جمع‌آوری نمونه‌های خونی، بلافاصله بعد از بیهوش کردن موش‌ها با ترکیب زایلازین و کتامین (به ترتیب با نسبت ۱۰ به ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، خون‌گیری، مستقیماً از بطن چپ قلب موش‌ها انجام شد و سپس به منظور جداسازی سرم، نمونه‌های خونی، سانتریفیوژ شدند. در مرحله بعدی، بافت عضله دوقلو جدا گردید و وزن عضله دوقلو توسط ترازوی پزشکی (ساخت شرکت Sartorius آلمان) اندازه‌گیری شد. سپس بافت عضلانی بلافاصله در نیتروژن مایع فریز و تا زمان انجام آزمایش‌های مورد نظر در فریزر با دمای ۸۰- نگهداری شد. در آزمایشگاه، با استفاده از بافر لیز کننده، عضله دوقلو هموزن و سپس به منظور جداسازی مایع رویی (سوپرناتانت) سانتریفیوژ شد [۱۸]. سوپرناتانت به منظور اجرای آزمون الایزا مورد استفاده قرار گرفت. اندازه‌گیری آیریزین به روش الایزا و با کیت مخصوص سنجش آیریزین ساخت شرکت ZellBio کشور آلمان با شماره کاتالوگ ZB-11479C-M9648 با حساسیت 0.05 ng/mL طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. پژوهش حاضر با شماره کد اخلاق IR.SSRI.REC.1397.405 در کمیته اخلاق پژوهشگاه

تربیت بدنی و علوم ورزشی ثبت شده است.

۶.۲. روش‌های آماری تجزیه و تحلیل داده‌ها

تجزیه و تحلیل کلیه داده‌های پژوهش، با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام شد. نخست به منظور اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک استفاده شد که نتایج آن، بیانگر طبیعی بودن توزیع داده‌ها بود. به منظور مقایسه تغییرات بین گروهی از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و به منظور تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری $p < 0.05$ در نظر گرفته شده بود.

۳. یافته‌ها

بررسی تغییرات وزن عضله دوقلو با آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت بین گروه‌های پژوهشی، معنادار است ($p < 0.001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که وزن عضله دوقلو در گروه کنترل سالم، به صورت معناداری بیشتر از گروه‌های کنترل توموری، تمرین تناوبی+تومور و تمرین تناوبی+تومور است ($p < 0.001$). علاوه بر این، اختلاف وزن عضله دوقلو بین گروه‌های تمرین کرده (تناوبی و تناوبی) با گروه کنترل توموری، معنادار نبود ($p > 0.05$). یافته‌های حجم تومور نیز نشان داد که کاهش حجم تومور در گروه‌های تناوبی+تومور ($p < 0.001$) و تناوبی+تومور ($p < 0.001$) در مقایسه با گروه کنترل توموری معنادار بوده است اما تفاوت معناداری بین گروه تمرین تناوبی با تمرین تناوبی مشاهده نشد. ($p = 0.681$). میزان وزن بدن، وزن عضله دوقلو، حجم تومور و سطوح آیریزین در بافت عضله دوقلو در گروه‌های پژوهشی، به صورت میانگین \pm انحراف معیار در جدول ۲ ارائه شده است.

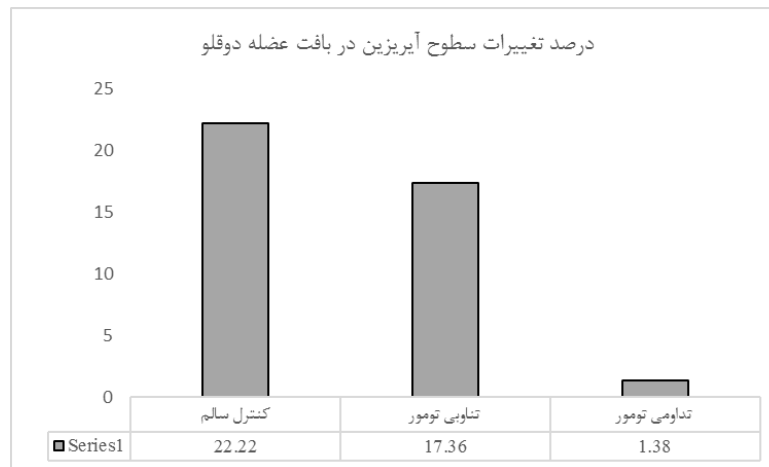
جدول ۲- تغییرات وزن بدن و وزن عضله دوقلو (انحراف معیار \pm میانگین)

ردیف	گروه	وزن عضله دوقلو (میلی‌گرم)	حجم تومور (سانتی‌متر مکعب)	وزن موش‌ها (گرم)	سطوح آیریزین در بافت عضله دوقلو (ng/ml)
۱	کنترل سالم	۱۱۳/۳ \pm ۸/۶۰	-	۲۱/۰ \pm ۶/۸۹	۱/۰ \pm ۷۶/۴۱
۴	کنترل توموری	۹۲/۲ \pm ۶۲/۶۱	۰/۰ \pm ۶۷۶/۰۷۶	۲۱/۰ \pm ۴۲/۷۸	۱/۰ \pm ۴۴/۲۶
۵	تناوبی تومور	۹۷/۶ \pm ۵۰/۲۵	# ۰/۰ \pm ۳۹۵/۰۶۱	۲۱/۰ \pm ۵۷/۵۳	۱/۰ \pm ۶۹/۳۷
۶	تناوبی تومور	۹۸/۶ \pm ۳۷/۳۲	# ۰/۰ \pm ۴۲۵/۰۷۴	۲۱/۰ \pm ۰/۶۳	۱/۰ \pm ۳۴/۴۶

∗ نشانۀ تفاوت معنادار با گروه‌های توموری (کنترل توموری، تناوبی+تومور، تناوبی+تومور) # نشانۀ تفاوت معنادار با گروه کنترل توموری

آیریزین بافت عضله دوقلو برای گروه‌های مختلف نسبت به گروه کنترل توموری در نمودار ۱ نشان داده شده است.

با وجود این، بررسی تغییرات سطوح آیریزین در بافت عضله دوقلو گروه‌های مختلف پژوهشی تفاوت معناداری را نشان نداد ($p = 0.197$). درصد تغییرات مشاهده شده در سطوح



نمودار ۱. درصد تغییرات سطوح آیریزین بافت عضله دوقلو نسبت به گروه کنترل توموری

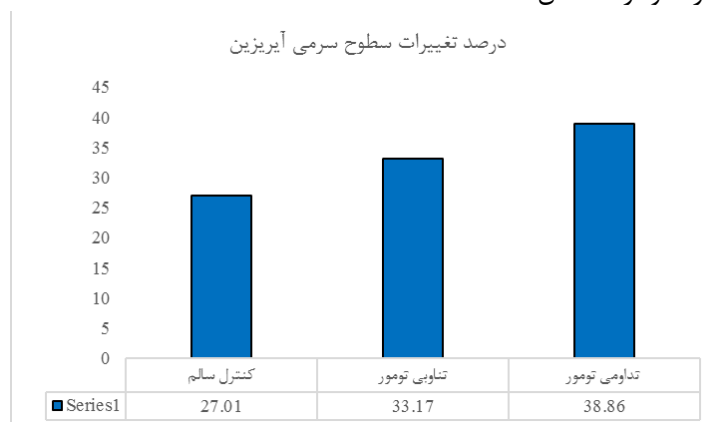
بین گروه کنترل توموری با گروه‌های کنترل سالم ($p=0/045$)، تناوبی تومور ($p=0/011$) و تداومی تومور ($p=0/002$) تفاوت معناداری وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی برای سطوح سرمی آیریزین در جدول ۳ گزارش شده است.

یافته‌های حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین سطوح سرمی آیریزین در گروه‌های مختلف پژوهشی، اختلاف معناداری وجود دارد ($p=0/002$). به منظور بررسی محل اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آن نشان داد

جدول ۳. نتایج آزمون تعقیبی توکی برای سطوح سرمی آیریزین

گروه	کنترل سالم	کنترل تومور	تناوبی تومور	تداومی تومور
کنترل سالم	-	0/045	0/930	0/628
کنترل تومور	-	-	0/011	0/002
تناوبی تومور	-	-	-	0/930

درصد تغییرات سطوح سرمی آیریزین در گروه‌های مختلف نسبت به گروه کنترل توموری، در نمودار ۲ نشان داده شده است.



نمودار ۲. درصد تغییرات سطوح سرمی آیریزین در مقایسه با گروه کنترل توموری

۴. بحث و نتیجه‌گیری

هدف از اجرای پژوهش حاضر، بررسی و مقایسه تأثیر چهار هفته تمرین تناوبی و تناوبی بر سطوح سرمی و عضلانی آیریزین در موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطوح آیریزین سرمی در گروه کنترل سالم، بیشتر از گروه کنترل توموری بود. همچنین، سطوح سرمی آیریزین در گروه‌های تمرین‌کرده؛ شامل گروه تناوبی و تناوبی، نسبت به گروه کنترل توموری، به صورت معناداری بیشتر بود. با وجود این، بررسی تغییرات آیریزین در بافت عضله دوقلو، تفاوت معناداری را بین گروه‌های مختلف پژوهشی نشان نداد.

یافته‌های حاضر، احتمالاً بیانگر این واقعیت است که کاهش سطوح آیریزین گردش خون، یکی از مسیرهایی است که به‌واسطه آن، رشد تومور، گسترش می‌یابد. در تأیید یافته‌های مطالعه حاضر، پروواتوپولو^۱ و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که سطوح سرمی آیریزین در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه کنترل سالم، به صورت معناداری کاهش پیدا می‌کند. این محققان بیان کردند که کاهش سطوح سرمی آیریزین می‌تواند به عنوان یک عامل تشخیصی و پیش‌بینی‌کننده مستقل در سرطان پستان مورد توجه باشد [۹].

بر اساس یافته‌های حاضر، به نظر می‌رسد که تمرین ورزشی می‌تواند از طریق تنظیم افزایشی آیریزین، به کند کردن روند رشد تومور منجر شود. در مورد تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح آیریزین در نمونه‌های سرطانی اطلاعی در دست نیست، اما در تأیید یافته‌های حاضر، مطالعات دیگری نیز نقش انواع مختلفی از تمرینات ورزشی شامل تمرین استقامتی و مقاومتی را در افزایش سطوح آیریزین تأیید کرده‌اند [۲۰، ۲۱]. با وجود این، برخی از مطالعات نیز برخلاف یافته‌های پژوهش حاضر، تغییر نیافتن و حتی کاهش سطوح آیریزین را بعد از یک دوره تمرینات ورزشی نشان داده‌اند [۲۲، ۲۳].

در رابطه با تأثیرات ضدتوموری آیریزین، گانون^۲ و همکاران (۲۰۱۵) در پژوهشی تأثیرات سرکوبی معنادار آیریزین را بر تعداد، مهاجرت و حیات سلول‌های سرطانی پستان نشان دادند. علاوه بر این، تحریک مرگ سلولی آپوپتیک و سرکوب فعالیت NFκB در رده‌های سلول بدخیم را مشاهده کردند [۱۰]. این یافته‌ها از نتایج حاضر حمایت می‌کند و فرضیه مطرح شده در پژوهش حاضر در رابطه با تأثیرات ضدتوموری تمرین ورزشی تناوبی و تناوبی به‌واسطه افزایش سطوح سرمی آیریزین را تأیید می‌کند، هرچند سازوکار دقیق سلولی و مولکولی آن باید در مطالعات آتی مشخص

شود. یافته‌های گانون و همکاران (۲۰۱۵) تأیید می‌کند که آیریزین می‌تواند ویژگی‌های بدخیم را تغییر دهد و توسعه و تهاجم سلول‌های سرطان پستان را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

باوجود این، آس آلتای^۳ و همکاران (۲۰۱۶) برخلاف یافته‌های پژوهش حاضر نشان دادند که سطوح آیریزین در موش‌های مبتلا به سرطان معده در مقایسه با گروه کنترل سالم به صورت معنادار افزایش یافته است. این محققان، افزایش سطوح آیریزین در نمونه‌های سرطانی را به تنظیم افزایشی بیان ژن آیریزین و PGC1-α در بافت چربی سفید و قهوه‌ای و ترشح آن به درون جریان خون، نسبت دادند [۲۴]. شاید دلیل اصلی ناهم‌سو بودن یافته‌های آس آلتای و همکاران (۲۰۱۶) با یافته‌های پژوهش حاضر را بتوان با نوع متفاوت سرطان القا شده (سرطان پستان در مقایسه با سرطان معده) و دوره طولانی بعد از تزریق سلول‌های سرطانی (۲۰ هفته) در مقایسه با پژوهش حاضر (چهار هفته) نسبت داد. در واقع، بر اساس موارد مطرح شده می‌توان ادعا کرد که آیریزین در انواع مختلف رده‌های سلولی، رفتارهای متفاوتی دارد و احتمالاً مدت‌زمان قرارگیری در معرض سلول‌های سرطانی نیز عامل مؤثری در تعیین سطوح سرمی آیریزین باشد.

نتایج حاضر نشان داد که حداقل در کوتاه‌مدت، تمرینات ورزشی نمی‌تواند با تغییر معنادار آیریزین در بافت عضلانی نمونه‌های سرطانی همراه باشد. همچنین، با وجود کاهش معنادار وزن عضله دوقلو در گروه‌های سرطانی در مقایسه با گروه کنترل سالم، تفاوت معناداری بین سطوح آیریزین عضلانی در گروه‌های مختلف مشاهده نشد. از این رو، احتمالاً تغییرات در وضعیت کاشکسی موش‌های مبتلا به سرطان پستان، مستقل از تغییرات در سطوح عضلانی آیریزین اتفاق می‌افتد. در تأیید یافته‌های حاضر، برنموهل^۴ و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند که سه هفته فعالیت روی چرخ گردان در نمونه‌های حیوانی، تأثیر معناداری بر سطوح عضلانی آیریزین و همچنین سطوح آیریزین سرمی ندارد [۲۵]. یافته دیگر تحقیق برنموهل و همکاران (۲۰۱۴) این بود که پاسخ آیریزین در بافت‌های عضلانی مختلف با هم تفاوت دارد و به نظر می‌رسد که با بررسی یک بافت عضلانی مشخص از جمله عضله دوقلو نمی‌توانیم تفسیر دقیق و جامعی از تغییرات عضلانی آیریزین به دنبال تمرینات ورزشی داشته باشیم. در پژوهشی دیگر که روی رت‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب صورت گرفت،

موش‌های سرطانی، مستقل از تغییرات در سطوح عضلانی آیریزین باشد. نهایتاً با توجه به تفاوت در سطوح آیریزین بین بافت‌های مختلف عضلانی، بررسی تغییرات این میوکین در عضلات اسکلتی گوناگون، توصیه می‌شود.

با توجه به یافته‌های حاضر، مبنی بر کاهش حجم تومور و به صورت هم‌زمان افزایش در سطوح سرمی آیریزین، می‌توان بخشی از تأثیرات ضدتوموری مشاهده شده در پژوهش حاضر را با افزایش سطوح آیریزین، مرتبط دانست. با وجود این، با توجه به عدم تغییر سطوح آیریزین در بافت عضله دوقلو به دنبال تمرینات ورزشی و تزریق سلول‌های سرطانی، می‌توان به این نتیجه رسید که احتمالاً سازوکارهای دیگری غیر از آیریزین در کاشکسی ناشی از سرطان و اثرگذاری احتمالی تمرین ورزشی بر آن نقش دارند.

تقدیر و تشکر

مطالعه حاضر، بر اساس یافته‌های پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی نگاشته شده است. از مسئولین دانشکده پیراپزشکی دانشگاه تهران به دلیل کمک‌های بی‌دریغشان در کشت و تزریق سلول‌های سرطانی و آزمایشگاه رازی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات به دلیل انجام روش‌های آزمایشگاهی تشکر می‌شود.

سئو^۱ و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که چهار هفته تمرین ورزشی پس از تغذیه با رژیم غذایی پرچرب، تأثیر معناداری بر میزان بیان پیش‌ساز آیریزین (FNDC-5) در بافت عضلانی ندارد. با وجود این، برخلاف یافته‌های حاضر، تغییر معناداری در سطوح سرمی آیریزین نیز مشاهده نشد [۲۶]. به نظر می‌رسد که وضعیت متفاوت نمونه‌های مورد بررسی (دارای تومور پستان در مقایسه با تغذیه با رژیم غذایی پرچرب)، تفاوت در جامعه آماری (موش در مقایسه با رت) و نهایتاً روش متفاوت بررسی تغییرات آیریزین در یافته‌های متناقض مشاهده شده، دخیل هستند.

بر اساس یافته‌های آیدین^۲ و همکاران (۲۰۱۴) می‌توان بیان کرد که یکی از دلایل اصلی افزایش سطوح سرمی آیریزین بعد از چهار هفته تمرین ورزشی و هم‌زمان عدم تغییر معنادار سطوح عضلانی آن، تولید بیشتر آیریزین در برخی بافت‌های دیگر از قبیل بافت قلب در مقایسه با توده عضله اسکلتی است [۲۷]. متأسفانه در پژوهش حاضر، تغییرات آیریزین صرفاً در بافت عضلانی، بررسی شدند. در مجموع، با توجه به ترشح آیریزین توسط بافت‌های مختلف بدن، تغییرات در سطوح سرمی آیریزین را نمی‌توان صرفاً با تغییرات آیریزین در بافت عضلانی مرتبط دانست. یافته‌های حاضر تأکید می‌کند که افزایش سیستمیک سطوح آیریزین می‌تواند دارای اثرات ضدتوموری باشد، هرچند که مسیر پیام‌رسانی این عمل آیریزین باید در مطالعات آتی، بررسی شود. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که تغییرات توده عضلانی در

References

- [1]. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell metabolism*. 2018; 27(1):10-21.
- [2]. Siewierska K, Malicka I, Kobierzycki C, Paslawska U, Cegielski M, Grzegorzolka J, et al. The impact of exercise training on breast cancer. *in vivo*. 2018; 32(2):249-54.
- [3]. Shalamzari SA, Daneshfar A, Sablouei MH, Fiatarone MA. The Effect of Aerobic Training on Tumor Growth, Adiponectin, Leptin and Ghrelin in Mice with Breast Cancer. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2018(In Press).
- [4]. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of nutrition*. 2002; 132(11):3456S-64S.
- [5]. Dalamaga M. Interplay of adipokines and myokines in cancer pathophysiology: emerging therapeutic implications. *World journal of experimental medicine*. 2013 Aug 20;3(3):26.
- [6]. Albrecht E, Norheim F, Thiede B, Holen T, Ohashi T, Schering L, Lee S, Brenmoehl J, Thomas S, Drevon CA, Erickson HP. Irisin—a myth rather than an exercise-inducible myokine. *Scientific reports*. 2015; 5:8889.
- [7]. Qiu S, Cai X, Sun Z, Schumann U, Zügel M, Steinacker JM. Chronic exercise training and circulating irisin in adults: a meta-analysis. *Sports medicine*. 2015; 45(11):1577-88.
- [8]. Buscemi S, Corleo D, Buscemi C, Giordano C. Does iris (in) bring bad news or good news? *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2018;23(4): 431-42.
- [9]. Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, Kalles V, Matiatou MA, Papapanagiotou I, et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC cancer*. 2015; 15(1):898.
- [10]. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *International journal of cancer*. 2015; 136(4): 197-202.
- [11]. Moon HS, Mantzoros CS. Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines. *Metabolism*. 2014; 63(2):188-93.
- [12]. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiological reviews*. 2009; 89(2):381-410.
- [13]. Isanejad A, Alizadeh AM, Shalamzari SA, Khodayari H, Khodayari S, Khori V, et al. MicroRNA-206, let-7a and microRNA-21 pathways involved in the anti-angiogenesis effects of the interval exercise training and hormone therapy in breast cancer. *Life sciences*. 2016; 151:30-40.
- [14]. Hasani F, Gholami M, Ghazalian F. Effect of Six Weeks of Endurance Training on Tumor Volume and Muscle Myostatin Levels in Female Mice with Breast Cancer: Implications for Cachexia. *ijbd*. 2018; 11 (3) :44-45
- [15]. Shalamzari SA, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Khatib ZK, Kazemi A, et al. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth

- factor in breast cancer bearing mice. Iranian journal of basic medical sciences. 2014;17(4):231-58.
- [16]. Hayes J, Chappell M. Individual consistency of maximal oxygen consumption in deer mice. *Functional Ecology*. 1990;495-503.
- [17]. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007;14(6):753-60.
- [18]. Shamsi MM, Chekachak S, Soudi S, Quinn L, Ranjbar K, Chenari J, et al. Combined effect of aerobic interval training and selenium nanoparticles on expression of IL-15 and IL-10/TNF- α ratio in skeletal muscle of 4T1 breast cancer mice with cachexia. *Cytokine*. 2017; 90:100-8.
- [19]. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *Journal of applied physiology*. 2009;108(2):343-8.
- [20]. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481(7382):463-8.
- [21]. Zhao J, Su Z, Qu C, Dong Y. Effects of 12 weeks resistance training on serum irisin in older male adults. *Frontiers in physiology*. 2017; 8:171.
- [22]. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, Kaestner L, Meyer T. Irisin and exercise training in humans—results from a randomized controlled training trial. *BMC medicine*. 2013; 11(1):235.
- [23]. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *The Journal of physiology*. 2013; 591(21):5393-400.
- [24]. Us Altay D, Keha EE, Ozer Yaman S, Ince I, Alver A, Erdogan B, et al. Investigation of the expression of irisin and some cachectic factors in mice with experimentally induced gastric cancer. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2016; 109(12):785-90.
- [25]. Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, Langhammer M, Hoeflich A, Maak S. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *International journal of biological sciences*. 2014; 10(3):338.
- [26]. Seo DY, Kwak HB, Lee SR, Cho YS, Song IS, Kim N, et al. Effects of aged garlic extract and endurance exercise on skeletal muscle FNDC-5 and circulating irisin in high-fat-diet rat models. *Nutrition research and practice*. 2014; 8(2):177-82.
- [27]. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*. 2014; 52:68-73.

Comparison the effect of four weeks continuous and interval exercise training on serum and muscular levels of irisin in breast cancer bearing mice

Bentol Hoda Asadi¹, Mandana Gholami^{2*}, Hossein Abed Natanzi², Nader Shakeri²

1. M.A student, Department of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran .
2. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Irisin is one of the skeletal muscle secreted myokine that can affect the growth of cancer cells and influence the muscular tissue changes. In the present study, the effect of four weeks continuous and interval exercise training on serum and muscular levels of irisin in breast cancer bearing mice were investigated.

Materials and Methods: The 32 female Balb/c mice assigned in four group with eight mice including: healthy control, tumor control, interval training+tumor and continuous training+tumor groups. In order to induce breast cancer, MC4-L2 cell line were used. Interval and continuous exercise training program conducted in four weeks and five sessions per week. The 48 hours after last exercise training session, blood samples and gastrocnemius muscle tissue were isolated and used for measurement of irisin levels by ELISA method. Data analyze performed by one-way analysis of variance test and Tukey post-hock test and significant considered at $p \leq 0.05$.

Results: Significant increase of irisin serum levels in continuous ($p=0.002$) and interval ($p=0.011$) training group compared to tumor control group was observed. Tumor volume significantly decreased in continuous and interval training group ($p > 0.05$), but not significant changes in gastrocnemius muscle weight observed after continuous and interval training ($p > 0.05$).

Conclusion: According to present study findings, the observed anti-tumor effects of continuous and interval training can partly attribute to increase in irisin levels and there is no significant difference between continuous and interval exercise training.

Received: 2019/01/29

Accepted: 2019/05/25

Keywords: Breast Cancer, Tumor Volume, Exercise Training.