

# اثر یک دوره تمرین تناوبی بر میزان HSP70 و برخی شاخص های رشدی، التهابی و عملکردی زنان مبتلا به سرطان پستان

دکتر بهمن تاروردی زاده<sup>۱\*</sup>، ملانی بدروس اوقوبیان سلماسی<sup>۲</sup>

۱. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تحصیلات تکمیلی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بوشهر، بوشهر، ایران.

۲. کارشناس ارشد تربیت بدنی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۷/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۰۴

خلاصه

**مقدمه:** HSP70 ها جزء خانواده بزرگ پروتئین ها می باشند که ساختمان به شدت محافظت شده آنها نشان دهنده نقش مهم آنها در فرآیندهای اصلی سلول بوده و به عنوان ملازم مولکولی سایر پروتئین ها عمل می کنند. وجود این پروتئین در افراد مبتلا به سرطان پستان نماد بقاء سرطان می باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی بر میزان HSP70 و برخی شاخص های التهابی در زنان مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه در سال ۱۳۹۳ بر روی ۳۰ زن مبتلا به سرطان پستان در خرم آباد انجام شد. افراد به طور تصادفی در دو گروه ۱۵ نفره کنترل و اینتروال قرار گرفتند. گروه تجربی به مدت ۸ هفته و هر هفته سه جلسه تمرینات را انجام دادند. ۴۸ ساعت قبل و بعد از آزمون جهت بررسی متغیرهای تحقیق (HSP70، VO<sub>2peak</sub>، IL-6 و انسولین) از آزمودنی ها خون گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) و آزمون های تی مستقل و وابسته انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** هشت هفته تمرینات تناوبی باعث کاهش معنی دار IL-6 و انسولین شد (p=۰/۰۱۵). همچنین تمرین تناوبی باعث افزایش VO<sub>2peak</sub> و کاهش HSP70 در زنان مبتلا به سرطان پستان گردید (p=۰/۰۰۱).

**نتیجه گیری:** هشت هفته تمرینات تناوبی باعث کاهش معنی دار در سطوح HSP70، IL-6، انسولین و افزایش معنی دار در سطوح VO<sub>2peak</sub> زنان مبتلا به سرطان پستان می شود.

**کلمات کلیدی:** پروتئین شوک گرمایی ۷۰، تمرین تناوبی، سرطان پستان، عوامل التهابی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر بهمن تاروردی زاده؛ دانشکده تحصیلات تکمیلی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بوشهر، بوشهر، ایران. تلفن: ۰۹۱۲۳۲۶۲۱۸۵

پست الکترونیک: bt432004@yahoo.com

## مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان می‌باشد. احتمال ابتلاء به سرطان در طول عمر زنان ۱۰٪ می‌باشد (۱). سالانه بیش از ۳۰۰۰۰ نفر از ایرانیان در اثر سرطان، جان خود را از دست می‌دهند. تخمین زده می‌شود سالانه بیش از ۷۰,۰۰۰ مورد جدید سرطان در کشور اتفاق می‌افتد. با افزایش امید به زندگی و افزایش درصد سالمندی در جمعیت کشور، انتظار می‌رود موارد بروز سرطان در دو دهه آینده به دو برابر فعلی افزایش یابد (۲). در این میان تومور پستان شایع‌ترین سرطان و شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در زنان ایرانی می‌باشد. از طرف دیگر خوشبختانه این سرطان از دسته سرطان‌های قابل پیشگیری و قابل تشخیص زودرس است که با ارائه راهکارهای ویژه می‌توان منجر به کاهش مراجعه دیر هنگام و ارائه درمان مؤثر به منظور افزایش بقاء، کاهش مرگ‌ومیر و ارتقاء کیفیت زندگی بیماران شد (۲). سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان می‌باشد. در کشور ما نیز از هر ۱۰۰۰ نفر زن، ۶/۷ نفر به سرطان پستان مبتلا می‌شود (۲). آمار سرطان پستان در سطوح بین‌المللی نیز بالاست (۳). افزون بر این یافته‌ها نشان می‌دهد که زنان ایرانی حداقل یک دهه زودتر به سرطان پستان مبتلا می‌شوند که در این بین بیشتر گروه سنی مربوط به زنان ۳۵-۴۴ سال می‌باشد. از این رو سازمان‌ها و محققان زیادی در سرتاسر دنیا در تلاش هستند تا از طریق گسترش رویکردهای سالم در زندگی، میزان وقوع این بیماری را کاهش دهند (۴). درمان سرطان ممکن است یکی از انواع جراحی، شیمی‌درمانی، هورمون‌درمانی، پرتودرمانی و درمان بیولوژیک (ایمونوتراپی) یا مجموعه‌ای از چند روش ذکر شده باشد. در تمام این روش‌ها، سلول‌های سرطانی از بین برده می‌شوند. البته همراه با از بین رفتن سلول‌های سرطانی، تعدادی از سلول‌های سالم نیز تخریب می‌شوند و این رخداد، علت بروز عوارض جانبی درمان سرطان می‌باشد. یکی از درمان‌های پرکاربرد برای اغلب سرطان‌ها، شیمی‌درمانی است (۵). شیمی‌درمانی باعث مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌های خاص سرطانی و سلول‌های سالم بدن می‌شود و اثرات درمانی آن با اثرات جانبی همراه است

(۶). اثرات جانبی درمان سرطان در بافت‌های سالم موفقیت درمان را محدود ساخته است. تولید گونه‌های فعال اکسیژنی (ROS) ناشی از عامل بزرگ شیمی‌درمانی یعنی دوکسوروبیسین که یک داروی قوی در شیمی‌درمانی است، پذیرفته شده است. تولید ROS ناشی از دوکسوروبیسین با آسیب به DNA و آسیب‌های میتوکندریایی ارتباط داده شده است و این رابطه باعث ایجاد آسیب به سلول می‌شود و حفاظت و استحکام سلول را از بین می‌برد. علت این رابطه و مکانیزم مولکولی این اتفاق هنوز مشخص نیست (۷). نتایج مطالعات مختلف در انواع سرطان‌ها نشان می‌دهد که HSP در این افراد بالا می‌باشد. HSPها خانواده بزرگی از پروتئین‌ها می‌باشند که ساختمان به شدت محافظت شده آنها نشان دهنده نقش مهم آن در فرآیندهای اصلی سلول بوده و به عنوان ملازم مولکولی سایر پروتئین‌ها عمل می‌کنند. همچنین این پروتئین‌ها اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی دارند و به تاخوردگی اولیه و مجدد پروتئین‌ها کمک می‌کنند و باعث محافظت هسته سلول‌ها و غشای لیپیدی در مقابل آسیب می‌شوند و از آپوپتوزیس جلوگیری می‌کنند (۹). اگرچه HSPها با عنوان "پروتئین‌های استرسی" نیز نامیده می‌شوند، ولی اکثر آنها در شرایط غیر استرسی سلول به طور مستمر و یکنواخت وجود دارند و برای عملکرد طبیعی سلولی ضروری هستند و تنها تعداد کمی از آنها در زمان استرس ظاهر می‌شوند (۱۰). برخی عوامل پاتوفیزیولوژیکی مؤثر بر بیان این پروتئین شامل: منابع خارج سلولی و داخل سلولی گونه‌های اکسیژنی واکنش دهنده (ROS)، کلسیم آزاد داخل سلولی، فعال شدن پروتئازها و فعال شدن کمپلمان‌ها می‌باشد. HSPها جایابی پروتئین‌های سیتوپلاسمی را به درون میتوکندری تسهیل می‌نمایند (۱۱). این پروتئین‌ها همچنین موجودات زنده را در برابر استرس‌های محیطی محافظت می‌کنند. عملکرد HSPها، چه در شرایط استرس و چه در شرایط معمول، وابسته به ATP می‌باشد. HSP70 در پاسخ به عمل تحریک پروتئین‌های استرسی بسیار بیشتر از سایر پروتئین‌ها مشاهده می‌شود (۱۲). این پروتئین نسبتاً سنگین در خانواده HSPها در

قبال سلول‌های سرطانی نقشی دوگانه و متضاد ایفا می‌کند. از یک سو، به دلیل درگیر شدن در فرآیند چین خوردگی و یا جمع‌آوری پروتئین‌ها و عوامل درگیر در تکثیر سلولی به رشد و بقا سلول‌های سرطانی کمک می‌کند و به این ترتیب، مقاومت استرسی سلول‌های سرطانی را افزایش می‌دهد. از سوی دیگر، باعث تحریک مکانیزم ایمنی ذاتی شده و موجب افزایش متقابل فراهمی آنتی‌ژن‌های سرطانی برای لنفوسیت‌ها می‌شود و در نتیجه به ایمنی بدن در مقابل سرطان کمک می‌کند (۱۱). انسولین نیز یکی از مهم‌ترین عوامل رخداد و باز رخداد سرطان پستان می‌باشد. نتایج مختلف نشان داده‌اند که انسولین از طریق آبشار IGF-1 باعث تکثیر سلولی توده سرطانی می‌شود (۱۲).

تاکنون در داخل کشور مطالعه‌ای در زمینه اثر فعالیت ورزشی بر سطوح HSP‌های زنان مبتلا سرطان پستان انجام نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر ۸ هفته تمرینات مقاومتی بر HSP70 و سطوح انسولین زنان مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

## روش کار

این مطالعه در سال ۱۳۹۳ بر روی زنان مبتلا به سرطان پستان در شهرستان خرم‌آباد انجام شد. در ابتدا برای انتخاب نمونه به مراکز تخصصی سرطان و مطب متخصصین زنان و زایمان شهرستان خرم‌آباد مراجعه شد. سپس با هماهنگی مسئولین و پزشکان متخصص، فهرست اسامی و مدارک پزشکی ۳۷۳ زن مبتلا به سرطان پستان که از سال ۱۳۹۰ تا اواخر سال ۱۳۹۳ برای درمان به این مراکز مراجعه کرده بودند، در اختیار پژوهشگران قرار گرفت. پس از بررسی اولیه، ۲۲۰ نفر حائز شرایط شرکت در پژوهش بودند که شرایط بررسی پرونده‌ها در ذیل اشاره شده است، سپس شماره تماس و آدرس آنها ثبت شد. با تمام بیماران حائز شرایط تماس گرفته شد و از آنها برای شرکت در پژوهش دعوت به عمل آمد. از این تعداد ۷۰ نفر اعلام آمادگی کردند و با آنها در مجموعه ورزشی قرار ملاقات گذاشته شد. در روز مقرر، پس از ارائه توضیحات لازم و تشریح اهداف و مراحل انجام پژوهش توسط پژوهشگران، پرسشنامه

آمادگی در فعالیت ورزشی (PAR-Q)<sup>۱</sup> و فرم رضایت از شرکت در این پژوهش، توسط تمام افراد حاضر تکمیل و تحویل پژوهشگر گردید. با بررسی پرسشنامه‌ها مشخص شد که ۴۱ نفر با توجه به اعلام رضایت خود و خانواده و همچنین توانایی جسمانی با توجه به نظر پزشک معالج، توانایی شرکت در این طرح تحقیقاتی را دارند که از این ۳۵ نفر فرم رضایت‌نامه را به طور کامل تکمیل کرده بودند. سپس ۵ نفر از افراد بنا به دلایل شخصی از ادامه همکاری در این طرح تحقیقاتی انصراف دادند و در نهایت ۳۰ نفر انتخاب شدند. این ۳۰ نفر به طور تصادفی ساده به دو گروه تجربی (۱۵ نفر) و شاهد (۱۵ نفر) تقسیم شدند. سپس گروه تجربی به مدت ۸ هفته و هر هفته به مدت ۳ جلسه تمرینات تناوبی را انجام دادند. گروه کنترل در این مدت هیچ‌گونه فعالیت ورزشی نداشتند. برخی ویژگی‌های آزمودنی‌ها برای شرکت در این مطالعه عبارت بودند از: ۱- در مرحله ۱ تا ۳ بیماری به درمان پرداخته و جراحی، شیمی درمانی، پرتو درمانی کرده و در حال حاضر تحت دارو درمانی قرار داشتند. ۲- یائسه بودند و ۱۲ ماه قبل از شروع پژوهش هیچ دوره قاعدگی را تجربه نکرده بودند. ۳- غیر سیگاری بودند و ۱۲ ماه قبل از شروع تمرینات ورزشی سابقه هیچ‌گونه سیگاری را نداشتند. ۴- غیر الکلی بودند و ۵- بین ۶۴-۴۵ سال سن داشتند.

همچنین در بررسی اولیه پرونده پزشکی شرایط زیر مورد توجه قرار گرفت و چنانچه یکی از موارد زیر در مرد هر یک از بیماران صدق می‌کرد از وی برای شرکت در پژوهش دعوت به عمل نمی‌آمد: بیماری قلبی، دیابت، پر فشار خونی غیر قابل کنترل (فشار خون سیستولی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و فشار خون دیاستولی کم‌تر از ۹۰ میلی‌متر جیوه)، بیماری تیروئیدی، بیماری ذهنی، عفونت، ناهنجاری هورمونی یا ایمنی، تغییر وزن به میزان ۱۰٪ یا بیش از ۱۰٪ در ۶ ماه گذشته و هرگونه مشکلی که شرکت آن‌ها را در برنامه تمرین مقاومتی مختل نماید.

## اندازه‌گیری شاخص‌های خونی

به آزمودنی‌ها توضیح داده شد که ۴۸ ساعت قبل از نمونه‌گیری خونی در قبل از آزمون و پس از آزمون در

<sup>1</sup> Physical Activity Readiness - Questionnaire

ضربان قلب به سرد کردن می‌پرداختند. بنابراین کل زمان تمرین ۳۳ دقیقه بود. این برنامه تمرینی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه بر روی نوار گردان اجرا شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) انجام شد. برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های توصیف مرکزی و پراکندگی و برای اثر معنی‌داری از آمار استنباطی استفاده شد. برای این منظور، ابتدا با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف نحوه توزیع داده‌ها بررسی شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها و اینکه دو گروه بیشتر وجود نداشت، به ترتیب جهت بررسی تفاوت‌های بین گروهی و درون گروهی از آزمون‌های تی مستقل و وابسته استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شده‌اند. سن واحدهای پژوهش در گروه تمرین  $29/14 \pm 1/34$  سال و در گروه کنترل  $28/85 \pm 2/54$  سال و قد آنها در گروه تمرین  $163/14 \pm 3/89$  و در گروه کنترل  $159/57 \pm 7/11$  سانتی‌متر بود. میانگین و انحراف معیار وزن، قد و شاخص توده بدنی گروه‌های مختلف تحقیق قبل و پس از ۸ هفته در جدول ۴-۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد سن، وزن و قد گروه‌های تجربی و کنترل بعد از ۸ هفته

متغیرها	گروه تجربی	گروه کنترل	سطح معنی‌داری
سن (به سال)	$51/1 \pm 4/35$	$52/5 \pm 3/21$	۰/۸۵۹
قد (سانتی‌متر)	$163/14 \pm 3/89$	$159/57 \pm 7/11$	۰/۷۸۵
وزن (کیلوگرم)	$57/85 \pm 6/20$	$52/35 \pm 4/44$	۰/۶۵۸
شاخص توده بدنی	$21/83 \pm 4/20$	$20/77 \pm 3/22$	۰/۵۹۷

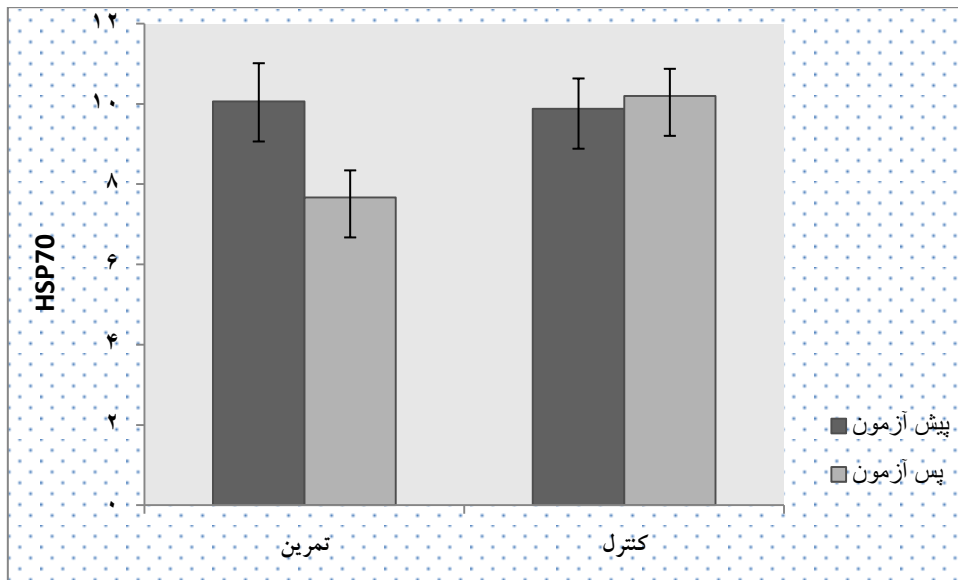
پیش از آزمون نشان داد ( $p < 0/001$ ). نمودار ۱ تغییرات HSP70 پس از آزمون نسبت به پیش از آزمون گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد.

هیچ‌گونه فعالیت بدنی شرکت نکنند. خون‌گیری از آزمودنی‌های تحقیق حاضر در دو مرحله (۴۸ ساعت قبل از اولین جلسه تمرینی و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین) متعاقب ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه انجام شد. در هر مرحله ۱۰ میلی‌لیتر خون از ورید پیش بازویی بیماران گرفته شد. سپس نمونه‌های خونی با دور ۱۵۰۰ RMP به مدت ۱۰ دقیقه برای جداسازی سرم سانتریفیوژ شدند. سپس سرم برای آنالیزهای بعدی شاخص‌های مورد نظر در تحقیق در ظرف‌های ویژه اپندروف توزیع و بلافاصله در فریز ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای اندازه‌گیری مقدار HSP72 از کیت الایزا شرکت (CAYMAN) و با ضریب تغییرات اندازه‌گیری گردید. همچنین اندازه‌گیری انسولین توسط آزمایشگاه تخصصی انجام گرفت.

### پروتکل تمرین تناوبی

برای اجرای برنامه تمرین تناوبی، ابتدا آزمودنی‌ها به مدت ۵ دقیقه با شدت ۵۰-۷۰ درصد بیشینه ضربان قلب (۶۰-۴۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی) دویده و پس از گرم شدن بدن، چهار تناوب ۴ دقیقه‌ای را با شدت ۹۵-۸۵٪ بیشینه ضربان قلب (۷۵-۸۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی) و سه تناوب ۳ دقیقه‌ای در میان تناوب‌های چهار دقیقه‌ای با شدت ۷۰-۵۰٪ حداکثر ضربان قلب (۶۰-۴۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی) اجرا می‌کردند. سرانجام، به مدت ۳ دقیقه نیز با شدت ۷۰-۵۰٪ حداکثر

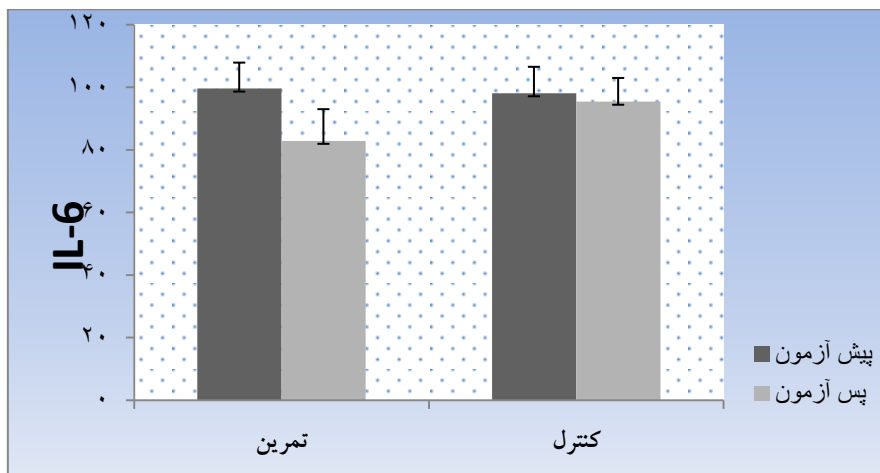
بر اساس نتایج حاصل از آزمون تی مستقل، تغییر معناداری در سطوح HSP70 خون افراد آزمودنی به دنبال ۸ هفته تمرین تناوبی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ( $p < 0/001$ ). از سوی دیگر نتایج حاصل از آزمون تی وابسته نیز تغییر معناداری نسبت به گروه



نمودار ۱- تغییرات HSP<sub>70</sub> پیش آزمون نسبت به پس آزمون گروه‌های مختلف، تفاوت معنی‌دار ( $p < 0.05$ )

معناداری پیدا کرد ( $p < 0.001$ ). تغییرات IL-6 پس آزمون نسبت به پیش آزمون گروه‌های مختلف در نمودار ۲ نشان داده شده است.

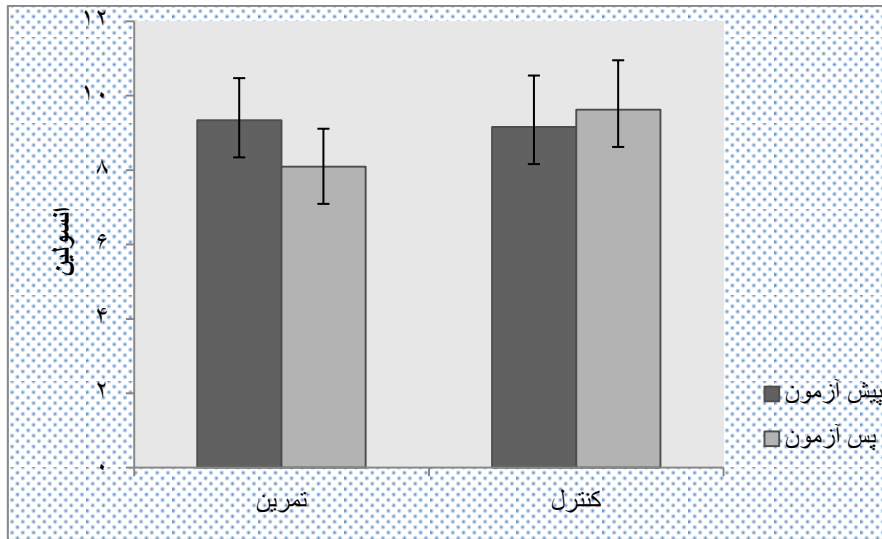
بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، سطوح IL-6 گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل تغییر معناداری پیدا نکرد ( $p = 0.199$ )، اما با وجود عدم معناداری، در گروه تمرین، مقادیر پس آزمون نسبت به پیش آزمون تغییر



نمودار ۲- تغییرات IL-6 پیش آزمون با پس آزمون گروه تمرین و کنترل

تغییر معناداری داشت ( $p = 0.015$ ). تغییرات انسولین پس آزمون نسبت به پیش آزمون گروه‌های تمرین و کنترل در نمودار ۳ نشان داده شده است.

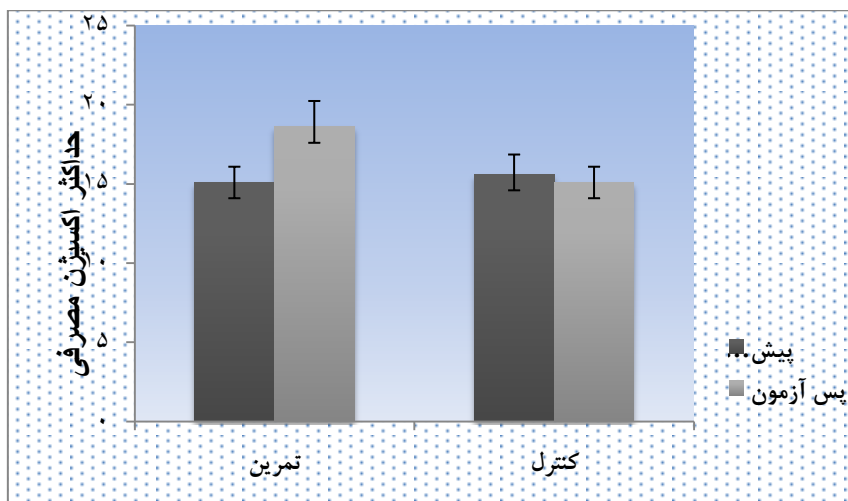
بر اساس نتایج حاصل از آزمون تی مستقل، سطوح انسولین پس آزمون گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل تغییر معناداری پیدا کرد ( $p = 0.015$ ). همچنین در گروه تمرین مقادیر پس آزمون نسبت به پیش آزمون



نمودار ۳- تغییرات انسولین پیش آزمون با پس آزمون گروه تمرین و کنترل

آزمون تغییر معناداری داشت ( $p < 0.001$ ). تغییرات  $VO_{2max}$  پس آزمون نسبت به پیش آزمون گروه‌های تمرین و کنترل در نمودار ۴ نشان داده شده است.

بر اساس نتایج حاصل از آزمون تی مستقل، سطوح  $VO_{2max}$  پس آزمون گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل تغییر معناداری پیدا کرد ( $p < 0.001$ ). همچنین در گروه تمرین مقادیر پس آزمون نسبت به پیش



نمودار ۴- تغییرات حداکثر اکسیژن مصرفی پیش آزمون با پس آزمون گروه تمرین و کنترل. \* تفاوت معنی‌دار ( $p < 0.05$ )

سازوکارهایی بتواند مرگ ناشی از سرطان و بازخداد آن را کاهش دهد. این احتمال وجود دارد که با فعالیت ورزشی بتوان آثار جانبی سرطان پستان را کاهش داد و از بازخداد آن جلوگیری کرد. در مطالعه حاضر ۸ هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار در میزان  $HSP_{70}$  در زنان مبتلا به سرطان پستان شد. از آنجایی که اغلب بیماران مبتلا به سرطان جهت درمان خود از داروی دوکسوروبیسین استفاده می‌کنند،

## بحث

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان می‌باشد و پس از بیماری‌های قلبی و عروقی، دومین عامل مرگ‌ومیر محسوب می‌شود (۱). با توجه به اینکه هم ابتلاء و هم درمان سرطان پستان دارای پیامدهای فیزیولوژیکی و روانی متعددی بر افراد مبتلا می‌باشد (۱۳)، از این‌رو پژوهشگران حوزه علوم ورزشی و پزشکی بر این باورند که ممکن است فعالیت ورزشی از طریق

همان‌طور که قبلاً بحث شد، بسیاری از مطالعات، فعالیت‌های ضد توموری دوکسوروبیسین را به توانایی آن برای جا دادن خود در حالت مارپیچی DNA و یا اتصال کوالانسی به پروتئین‌های درگیر در همانندسازی DNA و رونویسی نسبت داده‌اند. این جا گرفتن در DNA، منجر به مهار DNA، RNA، سنتز پروتئین و در نهایت مرگ سلول می‌شود (۱۵، ۱۴). دوکسوروبیسین همچنین چرخه سلولی را سد کرده و باعث مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوزیس) می‌شود (۱۶). اما از آنجایی که HSP70 مانع از آپتوزیس می‌شود، این پروتئین از یک سو از طریق فعال کردن کاسپازها از مرگ سلولی جلوگیری کرده و از سوی دیگر به بازسازی سلول‌های توموری می‌پردازد. بنابراین افزایش این پروتئین باعث مقاومت در شیمی درمانی می‌شود. یکی از دلایل کاهش سطوح HSP70 در اثر تمرینات تناوبی به دلیل کاهش سطوح کاسپازها می‌باشد که در اثر تمرینات ورزشی کاهش می‌یابند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که تمرین ورزشی باعث کاهش کاسپازها می‌شود، این کاهش باعث ایجاد آبشار ناقص در مسیر HSP70 و در نتیجه باعث مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌شود. در راستای اقدامات سلولی علیه این سازوکار، معمولاً از HSPها به عنوان پروتئین‌های درون سلولی نگهبانان مولکولی با عملکرد حفاظتی سلول نام برده می‌شود. آنها توانایی بیان در سطح سلول را دارند، همچنین می‌توانند به محیط خارج سلولی آزاد شوند. بیان HSPها در اثر شرایط استرس اکسایشی، التهاب، ایسکمی و تمامی عوامل بر هم زننده هموستاز متابولیسمی سلول افزایش می‌یابد (۱۷). بیان فراوان HSP70 باعث محافظت سلولی، جلوگیری از آپوپتوزیس و تخریب پروتئین و ارتقای فرآیند سیگنال‌دهی در طول دوره استرس سلولی می‌شود (۲۰).

صالحیان و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه خود نشان دادند که تمرینات استقامتی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان باعث کاهش بیان HSP70 و حجم تومور می‌شود که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۱). به نظر می‌رسد که افزایش بیشتر HSP70 در اثر تمرینات تناوبی در مطالعه حاضر، ناشی از تولید بیشتر

عوامل مرتبط با استرس اکسایشی از جمله ROS باشد که منجر به تحریک بیشتر فاکتورهای شوک گرمایی (HSF) و در نهایت افزایش فراخوان HSP70 می‌شود. از سوی دیگر در این مطالعه ۸ هفته تمرین تناوبی موجب کاهش سطوح HSP70 نسبت به گروه کنترل شد. حفاظت در مقابل آنچه که به طور طبیعی برای سلول تهدید کننده است، توسط القاء پیایی بیان زیاد فاکتورهای شوک گرمایی (HSFs) تقویت می‌شود. این استراتژی را پیش آمادگی می‌نامند و نه تنها توسط سلول‌ها استفاده می‌شود، بلکه کل بافت هدف می‌تواند از آن برای مقابله با عوامل استرسی استفاده کند، اما از آنجایی که در افراد مبتلا به سرطان پستان HSP70 دارای نقش پاتولوژیکی می‌باشد، بنابراین کاهش این پروتئین می‌تواند کمک به افزایش درمان با روش شیمی درمانی شود. علاوه بر این بی‌تردید نوع ورزش، مدت و شدت ورزش بر مکانیزم‌های حفاظتی تأثیر می‌گذارد که در شیوه‌های مخصوص هر بافت بیان می‌شود (۲۵-۲۷). هم اکنون بافت‌های ترشح کننده خانواده HSP70 برون سلولی، به طور کامل شناخته نشده‌اند. با این حال نشان داده شده است که این خانواده از قلب، کبد و مغز انسان و در طی فعالیت ورزشی ترشح می‌شود. به علاوه، بافت‌های طحال، روده و غدد لنفاوی نیز رهایش این شاخص در پی استرس به جریان خون را نشان داده‌اند.

#### تغییرات انسولین

در مطالعه حاضر ۸ هفته تمرینات تناوبی باعث کاهش غیر معنادار میزان انسولین زنان مبتلا به سرطان پستان گردید. نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه نوری و همکاران (۲۰۱۰) و کرمی و همکاران (۲۰۱۱) همخوانی داشت (۲۷، ۲۸). عدم معنی‌داری در نتایج این مطالعه ممکن است به دلیل شدت و مدت کم تمرینات باشد. همچنین کاهش مقدار انسولین ممکن است به دلیل کاهش وزن باشد. همانطور که نتایج مطالعه حاضر نشان داد وزن زنان مبتلا به سرطان پستان پس از ۸ هفته تمرینات تناوبی کاهش داشت. در اثر فعالیت‌های ورزشی به دلیل افزایش تراکم میتوکندریایی، ظرفیت آنزیم‌های اکسایشی عضلات افزایش می‌یابد. افزون بر این، افزایش فعالیت

پژوهشگران قبلی را تأیید می‌کند و نشان می‌دهد فعالیت ورزشی می‌تواند  $VO_{2peak}$  زنان یائسه مبتلا به سرطان سینه را بهبود بخشد. هرچند که بر اثر سرطان پستان و درمان ناشی از آن، ظرفیت هوازی زنان مبتلا به این بیماری کاهش می‌یابد، اما ممکن است فعالیت ورزشی بتواند بر بهبود و یا پیشگیری از کاهش این ظرفیت اثر داشته باشد. به نظر می‌رسد بهبود  $VO_{2peak}$  مربوط به تقویت دستگاه قلبی عروقی در انتقال اکسیژن و همچنین افزایش تعداد میتوکندری‌های عضله مخطط باشد.

### نتیجه‌گیری

هشت هفته تمرینات تناوبی باعث کاهش معنی‌دار در سطوح  $IL-6$ ،  $HSP70$ ، انسولین و افزایش معنی‌دار در سطوح  $VO_{2peak}$  زنان مبتلا به سرطان پستان می‌شود. با توجه به نتایج این تحقیق می‌توان پیشنهاد کرد که تمرینات تناوبی می‌تواند باعث کاهش خطر ابتلا مجدد به سرطان پستان گردد. بنابراین زنان مبتلا به سرطان پستان می‌توانند از این پروتکل به عنوان یک مکمل درمانی استفاده کنند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته شده از پایان‌نامه کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز می‌باشد. بدین‌وسیله از تمامی بیماران عزیز که در تمام مراحل انجام پایان‌نامه ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود و از خداوند منان برای آنان شفای عاجل طلب می‌نماییم.

آنزیم‌های چرخه انتقال الکترون، فعالیت دخالت‌کننده در اکسایش چربی می‌شود که باعث کاهش چربی احشایی و باعث کاهش چربی بدن و وزن بدن می‌شود. همچنین تمرینات ورزشی باعث افزایش جذب گلوکز خون می‌شوند که این امر به واسطه انتقال دهنده‌های گلوکز می‌باشد که در تمرینات ورزشی افزایش می‌یابند. در مطالعه حاضر مقدار  $VO_{2Peak}$  نیز در زنان مبتلا به سرطان پستان افزایش معنی‌داری داشت. ۸ هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش (۳۴/۴۰۲) در گروه تجربی شد، در حالی که در گروه کنترل میزان  $VO_{2Peak}$  هیچ‌گونه تغییری نداشت. نتایج این تحقیق با مطالعه نوری و همکاران (۲۰۱۰) همخوانی داشت (۲۷). گزارش‌ها حاکی از آن است که خستگی ناشی از درمان سرطان پستان، ظرفیت هوازی را در افراد مبتلا به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. همچنین برخی پژوهشگران نشان داده‌اند که سرطان پستان باعث کاهش ظرفیت هوازی در زنان مبتلا می‌شود. در مطالعه ویزوفسکی و همکاران (۲۰۰۵) که از چرخ کارسنج به مدت ۱۲ هفته استفاده شد، ظرفیت هوازی و عملکردی زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان بهبود یافت (۲۹) در گزارش موستیان و همکاران (۲۰۰۶) مشخص شد که فعالیت ورزشی ترکیبی می‌تواند باعث بهبود ظرفیت هوازی زنان مبتلا به سرطان پستان شود (۳۰). اشنايدر و همکاران (۲۰۰۷) ادعان نمودند که فعالیت ورزشی نظارت شده با شدت متوسط، باعث حفظ یا بهبود ظرفیت هوازی می‌شود (۳۱). مطالعه مک نلی و همکاران (۲۰۱۵) و نیکاندر و همکاران (۲۰۱۴) نیز حاکی از بهبود ظرفیت هوازی در اثر فعالیت ورزشی در زنان مبتلا به سرطان پستان بود (۳۲،۳۳). نتایج مطالعه حاضر یافته‌های

### منابع

1. Kooshyar MM, Nasiri MR, Nasiri K. Role of BRCA1 and BRCA2 genes in risk of breast cancer. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2016; 19(19):25-38. (Persian).
2. Shoorabeh FF, Dabidirosan V, Saraf BS, Nuri R. Investigating the effects of regular resistance training and prostatic massage on proinflammatory markers and serum prostate-specific antigen levels in males with prostate cancer. Middle East J Rehabil Health 2016; 3(1):e33651.
3. Box VG. The intercalation of DNA double helices with doxorubicin and nagalomycin. J Mol Graph Mod 2007; 26(1):14-9.
4. Cutts SM, Swift LP, Rephaeli A, Nudelman A, Phillips DR. Recent advances in understanding and exploiting the activation of anthracyclines by formaldehyde. Curr Med Chem Anticancer Agent 2005; 5(5):431-47.



5. Cutts SM, Parson's PG, Sturm RA, Phillips DR. Adriamycin-induced DNA adducts inhibit the DNA interactions of transcription factors and RNA polymerase. *J Biol Chem* 2014; 271(10):5422-9.
6. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91(5):710-7.
7. Molvarec A, Prohaszka Z, Nagy B, Kalabay L, Szalay J, Fust G, et al. Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum-2-hs glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *J Reprrod Immunol* 2007; 73(2):172-9.
8. Simoncikova P, Ravingerova T, Barancik M. The effect of chronic doxorubicin treatment on mitogen-activated protein kinases and heat stress proteins in rat hearts. *Physiol Res* 2008; 57(Suppl 2):S97-102.
9. Atalay M, Oksala NK, Laaksonen DE, Khanna S, Nakao C, Lappalainen J, et al. Exercise training modulates heat shock protein response in diabetic rats. *J Appl Physiol* 2008; 97(2):605-11.
10. Wonders KY, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Acute exercise protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2008; 7(3):147-54.
11. Asea AA, Pedersen BK. Heat shock proteins and whole body physiology. 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer Science & Business Media; 2009. P. 448.
12. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R. Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(2):182-9.
13. de Paleville DT, Topp RV, Swank AM. Effects of aerobic training prior to and during chemotherapy in a breast cancer patient: a case study. *J Strength Cond Res* 2007; 21(2):635-7.
14. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Hankinso SE. Circulating 2-hydroxy- and 16-hydroxy estrone levels and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(8):2029-35.
15. Fahey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol* 2005; 98(4):1534-40.
16. García-López D, Häkkinen K, Cuevas MJ, Lima E, Kauhanen A, Mattila M, et al. Effects of strength and endurance training on antioxidant enzyme gene expression and activity in middle-aged men. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17(5):595-604.
17. Kanyani AC, Morton JP, Mcardle A. The exercise-induced stress response is skeletal muscle: failure during aging. *Appl Physiol Nur Metab* 2014; 33(5):1033-41.
18. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R. Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(2):182-9.
19. Alessio HM, Hagerman AE. Oxidative stress, exercise and aging. Singapore: World Scientific; 2007.
20. Goon JA, Aini AH, Musalmah M, Anum MY, Nazaimoon WM, Ngah WZ. Effect of Tai Chi exercise on DNA damage, antioxidant enzymes, and oxidative stress in middle-age adults. *J Phys Act Health* 2006; 6(1):43-54.
21. Ascensa A, Magalha J, Soares J, Ferreira R, Neuparth M, Marques F, et al. Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. *Int J Cardiol* 2005; 100(3):451-60.
22. Hatao H, Oh-ishi S, Itoh M, Leeuwenburgh C, Ohno H, Ookawara T, et al. Effects of acute exercise on lung antioxidant enzymes in young and old rats. *Mech Ageing Dev* 2006; 127(4):384-90.
23. Kavazis AN, Smuder AJ, Min K, Tumer N, Powers SK. Short-term exercise training protects against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial damage independent of HSP72. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299(5):H1515-24.
24. Voegeli TS, Wintink AJ, Currie Rw. Heat shock protein 27 and 70 regulating angiotensin II-induced NF-kappaB: a possible connection to blood pressure control? *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33(5):1042-9.
25. Chen H, Yu YY, Zhang MJ, Deng XX, Yang WP, Ji J, et al. Protective effect of doxorubicin induced heat shock protein 72 on cold preservation injury of rat livers. *World J Gastroenterol* 2004; 10(9):1375-8.
26. Tupling AR, Bombardier E, Vigna C, Quadrilatero J, Fu M. Interaction between hsp70 and the SR ca<sup>2+</sup> pump: a potential mechanism for cytoprotection in heart and skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33(5):1023-32.
27. Kanyani AC, Morton JP, Mcardle A. The exercise-induced stress response is skeletal muscle: failure during aging. *Appl Physiol Nur Metab* 2008; 33(5):1033-41.
28. Andreadou I, Sigala F, Iliodromitis EK, Papaefthimiou M, Sigalas C, Aligiannis N, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42(3):549-58.
29. Frantz S, Kobzik L, Kim YD, Fukazawa R, Medzhitov R, Lee RT, et al. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *J Clin Invest* 1999; 104(3):271-80.