تأثیر تمرینات هوازی و مصرف آب انار بر سطوح سرمی استروژن، پروژسترون و پروتئین P53 در زنان مبتلا به سرطان پستان

دکتر محسن اکبرپوربنی[۱]، دکتر فضل‌الله فتح‌الهی شورابه[۲*]، مرضیه یوسفوند[۳]، مریم قاسمی[۳]، دکتر عباس مهران‌پور[۴]

۱. دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران.
۲. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۳. کارشناسی ارشد گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران.
۴. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه غیرانتفاعی طلوع مهر قم، قم، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۰ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۰/۰۳/۰۹

خلاصه

مقدمه: سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان و علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در میان زنان است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل آب انار بر سطوح سرمی استروژن، پروژسترون و پروتئین P53 در زنان مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

روش‌کار: این مطالعه نیمه‌تجربی به‌صورت پیش‌آزمون و پس‌آزمون در سال ۱۳۹۸ بر روی ۴۰ نفر از زنان مبتلا به سرطان پستان استان قم انجام شد. افراد به‌طور تصادفی به چهار گروه ۱۰ نفره کنترل، آب انار، تمرین هوازی و تمرین هوازی و مصرف آب انار تقسیم شدند. گروه‌های تمرین هوازی و تمرین هوازی+مصرف آب انار به‌مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه تمرینات را انجام دادند. همچنین گروه‌های مصرف آب انار روز جلسه تمرین و در حالت ناشتا ۱۰۰ سی‌سی آب انار مصرف می‌کردند. جهت بررسی متغیرهای تحقیق ۴۸ ساعت قبل و بعد از اجرای پروتکل از شرکت‌کنندگان ۴ سی‌سی خون گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و آزمون تی مستقل و تحلیل واریانس یک طرفه انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیق نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار در سطوح سرمی استروژن، پروژسترون ($p<۰/۰۵$) و افزایش معنی‌دار در سطوح پروتئین P53 ($p<۰/۰۵$) در زنان مبتلا به سرطان پستان گردید. بر اساس نتایج مطالعه، استروژن و پروژسترون در گروه‌های مصرف آب انار و تمرین هوازی کاهش داشت، اما این کاهش معنی‌دار نبود ($p<۰/۰۵$). همچنین نتایج نشان داد که مصرف آب انار به‌مدت ۸ هفته باعث کاهش غیر معنی‌داری در سطوح استروژن و پروژسترون و افزایش معنی‌داری در سطوح P53 زنان مبتلا به سرطان پستان گردیده است ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی+ مصرف آب انار باعث کاهش عوامل خطرزای سرطان پستان و افزایش پروتئین مرتبط با مرگ سلولی p53 در زنان مبتلا به سرطان می‌گردد.

کلمات‌کلیدی: استروژن، پروژسترون، تمرین هوازی، سرطان پستان، P53

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر فضل الله فتح‌الهی شورابه؛ دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران. **تلفن**: ۰۲۵-۳۲۱۰۳۶۶۷؛ **پست الکترونیک**: f.fathollahi1363@gmail.com

مقدمه

مطالعات زیادی نشان می‌دهد که افزایش فعالیت بدنی، راه‌حلی مؤثر و کم‌هزینه برای مقابله با چاقی و اضافه وزن است (۳). مکانیسم مولکولی که از طریق آن فعالیت ورزشی بر بافت چربی تأثیر می‌گذارد، به‌خوبی شناخته نشده است؛ ولی تحقیقات حاکی از تأثیر ورزش بر تغییر فنوتیپ بافت چربی سفید به قهوه‌ای است، به این معنی که فعالیت ورزشی تراکم نسبی چربی قهوه‌ای را افزایش می‌دهد. سرطان پستان یک مشکل شایع مربوط با سلامت است که زنان سراسر دنیا خصوصاً کشورهای در حال توسعه را تحت تأثیر قرار داده است؛ به‌گونه‌ای که بعد از سرطان ریه، دومین سرطان شایع در جهان بوده و یک سوم از تعداد کل موارد ابتلاء به سرطان‌ها را در تمام دنیا تشکیل می‌دهد (۱). ایران نیز از این قاعده مستثنا نبوده و براساس برآوردهای انجام شده، سرطان پستان ۴/۲۱٪ از کل موارد ابتلاء به سرطان را شامل می‌شود؛ به‌طوری‌که از هر ۳۵ زن ایرانی، یک نفر در معرض ابتلاء به آن قرار می‌گیرد. امروزه ثابت شده است که حدود نیمی از سرطان‌های پستان دارای گیرنده‌های استروژن و پروژسترون روی سلول‌های توموری می‌باشد که در خصوص هورمون‌های فوق باعث رشد تومور می‌شود (۲). مطالعات متعددی نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به سرطان پستان که از نظر گیرنده‌های استروژن مثبت می‌باشند، با درمان‌های ضداستروژن از طول عمر بیشتری نسبت به بیماران فاقد گیرنده‌های فوق برخوردار می‌باشند. امروزه اندازه‌گیری میزان گیرنده‌های استروژن و پروژسترون به‌طور وسیعی برای اهداف درمانی و تعیین پیش‌آگهی در سرطان پستان انجام می‌گیرد (۳). نقش استروئیدهای تخمدانی در ایجاد و پیشرفت سرطان پستان بر کسی پوشیده نیست. حدود ۶۰٪ نئوپلاسم‌های پستانی از نظر وجود گیرنده‌های استروژن و پروژسترون مثبت است که معرف نقش آنها در زیست‌شناختی این بیماری می‌باشد (۴). گیرنده‌های پروژسترونی و استروژنی در بافت پستان می‌تواند برنامه‌های ژنتیکی خاصی را انتخاب و کنترل نماید که باعث تکامل غدد پستانی و فرآیندهای شروع و پیشرفت پستان شود. همان‌طور که این گیرنده‌ها موجب تغییرات خاصی در بافت طبیعی پستان می‌شود، بر روی بافت‌های سرطانی پستان نیز تأثیرات عمده‌ای مانند تکثیر بی‌قاعده و القاء رفتارهای تهاجمی تومور اعمال می‌کند (۵). استروژن و پروژسترون اثرات سرطانی خود را از طریق واکنش‌های فسفوریلاسیونی اعمال می‌کند (۶). در محیط تیمار سلول‌های سرطانی با هورمون استروژن و پروژسترون و یا داروهای ضدهورمونی ممکن است سبب یک تأخیر یا پیشرفت در رشد سلول‌های سرطانی شود (۷). از طرف دیگر ژن p53 یکی از مهم‌ترین ژن‌های مهارکننده تومور است که در نیمی از سرطان‌ها دچار جهش می‌شود (۸). ژن p53 یک فسفوپروتئین هسته‌ای ۵۳ کیلو دالتونی ۳۹۳ آمینواسیدی را کد می‌کند که عملکرد طبیعی آن محافظت از ژنوم در مقابل صدمات وارده است. این فرآیند منجر به ترمیم ژنوم می‌گردد و در صورت عدم ترمیم، آنکوپروتئین p53 با القاء مرگ سلولی منجر به آپوپتوزیز سلول می‌شود و از این طریق سلول‌های کارسینوژنیک را حذف می‌نماید (۹). مطالعات نتایج مختلفی از تأثیر پروژسترون بر P53 را گزارش کرده‌اند (۵).

فعالیت بدنی منظم امکان ابتلاء به سرطان پستان را ۴۰-۳۰٪ کاهش می‌دهد (۱۰). محققان اعتقاد دارند که که برنامه ورزشی منظم در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته، سطوح فعالیت افراد را بدون افزایش سطح خستگی بالا می‌برد. همچنین از آنجا که برنامه ورزشی باعث افزایش سطح فعالیت می‌شود، در این بیماران نتایج دیگری از جمله کاهش اضطراب، افزایش کیفیت زندگی و حس رضایت در بیمار رخ می‌دهد (۱۱، ۱۲). شعبانی (۲۰۱۷) نشان داد که تمرین همزمان مقاومتی و هوازی باعث کاهش میزان استروژن در زنان مبتلا به سرطان پستان می‌گردد (۱۳). در مطالعه کاظمی و همکار (۲۰۱۵) ۸ هفته تمرین هوازی باعث افزایش استرادیل در زنان مبتلا به سرطان پستان گردید (۱۴). امروزه با توجه به نقش و کارکرد گیاهان دارویی، مدتی است که ذهن محققان را به خودت جلب کرده است (۱۵). یکی از گیاهان دارویی که دارای اثرات فوق‌العاده

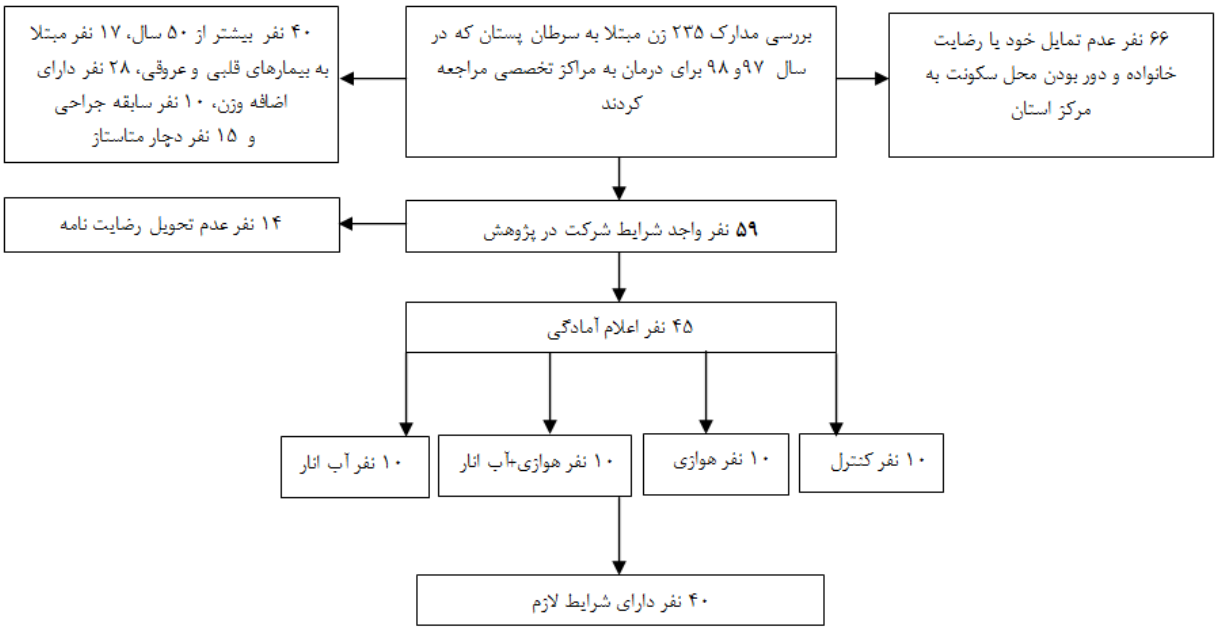
می‌باشد، انار است. انار یکی از قدیمی‌ترین میوه‌های شناخته شده و بومی خاورمیانه می‌باشد (۱۶).

ترکیبات انار به‌طور مؤثری مانع رگزایی و قدرت تهاجم و رشد و القاء آپوپتوز در خطوط سلول‌های سرطان پستان می‌گردند. اثرات ضد تهاجمی، ضد تکثیر سلولی و آنتی آنزیوژنز انار به مدولاسیون پروتئین‌های BCL-2، افزایش P27 و P21 و کاهش پروتئین کینازهای وابسته به سایکلین نسبت داده می‌شود. ترکیبات انار سبب مهار رگ‌زایی از طریق کاهش فاکتور رشد اندوتلیال ورید ناف انسان و MCF-7 خطوط سلول سرطان پستان و در نتیجه مانع رشد تومور می‌شود (۱۷).

سطوح بالای استروژن سرم (به‌طور عمده استرون و استرادیول) و سطوح پایین گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی بعد از یائسگی، خطر ابتلاء به سرطان پستان را به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد. بعد از یائسگی، بیشترین میزان استروژن خون از تبدیل آندروژن آدرنال به استرون حاصل می‌شود که برخی از استرون‌ها به استرادیول (استروژن فعال در بافت پستان) تبدیل می‌گردد (۱۸). بازداری یا مهار سیکلوژناز توسط ترکیبات موجود در میوه انار، روغن دانه یا ترکیبات خالص شده انار، سبب کاهش PGE2 (کاهش‌دهنده بیان آروماتاز) می‌شود و آندروژن آدرنال را به استرون تبدیل می‌کند (۱۹). به‌نظر می‌رسد که الاجیک اسید سبب آپوپتوز، مهار فعالیت مسیرهای التهابی و رگ‌زایی می‌گردد. این روش در مدل‌های حیوانی آزمون شده است و نیاز به تأیید در پژوهش‌های انسانی دارد (۲۰). بنابراین از آنجایی‌که تاکنون هیچ‌گونه مطالعه‌ای در زمینه تأثیر آب انار و تمرین هوازی بر زنان مبتلا به سرطان پستان در داخل کشور انجام نشده است، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل آب انار بر استروژن، پروژسترون و پروتئین p53 در زنان مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

روش‌کار

این مطالعه نیمه‌تجربی به‌صورت پیش‌آزمون و پس‌آزمون در سال ۱۳۹۸ بر روی ۴۰ نفر از زنان مبتلا به سرطان پستان در استان قم انجام شد. افراد در ۴ گروه ۱۰ نفره تمرین هوازی، تمرین هوازی و مصرف آب انار، مصرف آب انار و گروه کنترل قرار گرفتند. دیاگرام ۱ نحوه ورود افراد به مطالعه را نشان می‌دهد.



دیاگرام ۱- مراحل اجرای طرح تحقیق در زنان مبتلا به سرطان پستان

این طرح ابتدا در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه قم به شماره IR.QOM.REC.1399.001 تصویب گردید. نمونه‌های آماری پژوهش را زنان ۴۵-۳۰ سال شهرستان قم تشکیل می‌دادند که دارای پرونده در مراکز تخصصی (مطب‌های متخصصان زنان و زایمان، متخصصین جراحی و داخلی) شهرستان قم بودند. برای تعیین نمونه‌های آماری این پژوهش پس از کسب مجوزهای لازم، ابتدا فهرست اسامی بیمارانی که سرطان پستان آنها حداقل از ۶ ماه قبل (با توجه به‌نظر پزشک متخصص و جهت تعیین قطعی سرطان و عدم متاستاز) محرز شده بود، از بایگانی مدارک پزشکی بیمارستان‌های مورد نظر تهیه گردید. نمونه‌های این تحقیق با توجه به نتایج سونوگرافی، زنان غیریائسه مبتلا به سرطان خوش‌خیم و بدون متاستاز بافت‌های پستانی بودند که از بین تعداد ۲۳۵ بیمار دارای پرونده درمانی که در طی سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ به مراکز تخصصی مورد نظر مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. پس از هماهنگی و بررسی‌های اولیه و کنار گذاشته شدن افراد غیرواجد شرایط جهت شرکت در پژوهش، در پاییز سال ۱۳۹۸، ۵۹ بیمار واجد شرایط شناسایی و انتخاب شدند. شماره تلفن و آدرس محل سکونت آنها ثبت و از تمام این بیماران برای حضور در این پژوهش دعوت به‌عمل آمد. در نهایت با استفاده از نرم‌افزار G*power، ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان به‌عنوان نمونه آماری تعیین و انتخاب گردید. سپس نمونه‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه مساوی: کنترل، تمرینات هوازی، مصرف آب انار و تمرینات هوازی و مصرف آب انار تقسیم شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: عدم انجام پرتودرمانی در زمان اجرای پژوهش، عدم انجام رمانی و آندروژن درمانی در حال حاضر، عدم انجام هرگونه جراحی در ارتباط با سرطان، عدم ابتلاء به بیماری‌های قلبی-عروقی، عدم ابتلاء به بیماری‌های سیستمیک مزمن مانند دیابت و هیپرتیروئیدی، عدم ابتلاء به ناهنجارهای هورمونی یا سیستم ایمنی، عدم ابتلاء به بیماری‌های ذهنی و روانی، مصرف نکردن سیگار و مشروبات الکلی، نداشتن مشکلات یا عیوب جسمانی مانند مشکلات سیستم عضلانی، اسکلتی و مغزی، عصبی که مانع از انجام فعالیت ورزشی گردد، نداشتن سابقه هیپرتانسیون شدید (بیشتر از ۱۶۰ بر روی ۹۰ میلی‌متر جیوه، مراحل جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی را پشت سر گذاشته و از ۶ ماه قبل از شروع پژوهش درگیر هیچ‌گونه درمان اختصاصی برای درمان سرطان نباشند، عدم مصرف سیگار و الکل و حداقل ۱۲ ماه قبل از شروع تمرینات ورزشی سابقه مصرف انواع دخانیات و الکل نداشتند، نداشتن سابقه تمرینات ورزشی مداوم قبل از شروع برنامه تمرینی و عدم ابتلاء به متاستاز سلول‌های سرطانی به بافت‌ها و ارگان‌های دیگر بدن بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: افزایش فشارخون بیشتر از ۳ درجه در زمان استراحت که ناشی از فشار تمرینات باشد، ایجاد حالت تهوع و سرگیجه به‌دنبال تمرین، داشتن دردهای تکراری و مزمن در نواحی مختلف بدن که مانع از انجام تمرینات شود، هرگونه مشکلات قلبی و تنفسی که در طی مدت اجرای پروتکل حادث شود و خستگی و تنگی نفس بیش از حد، قبل و حین انجام تمرینات که موجب کبودی یا تغییر رنگ بیمار شود.

محدودیت‌های تحقیق شامل: عدم کنترل دقیق تأثیر داروهای مصرفی بر متغیرهای پژوهش، عدم امکان برای کنترل غذاها و نوشیدنی‌های مصرفی آزمودنی‌ها، عدم دسترسی به بافت سرطانی جهت بررسی‌های دقیق‌تر و سیکل قاعدگی نامنظم بود.

وسایل و ابزارهای اندازه‌گیری مورد استفاده در این مطالعه شامل: ترازو برای اندازه‌گیری وزن شرکت‌کنندگان از نوع دیجیتال با دقت ۰/۰۰۱ کیلوگرم ساخت کشور ژاپن، قدسنج دیجیتال جهت اندازه‌گیری قد آزمودنی‌ها ساخت کشور ایران، ضربان‌شمار دیجیتال پولار ساخت کشور فنلاند، فشارسنج جیوه‌ای آل پیکادو ساخت کشور آلمان، دستگاه الایزا STAT FAX 2100 ساخت کشور ژاپن جهت اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی و دستگاه ماموگرافی برای تصویربرداری از پستان جهت تشخیص قطعی سرطان و وضعیت خوش‌خیمی یا بدخیمی تومور بود.

در این مطالعه از فعالیت هوازی به‌عنوان مداخله ورزشی استفاده گردید. برنامه تمرینی مورد استفاده بر اساس آخرین دستورالعمل کالج آمریکایی پزشکی ورزشی (American College of Sports Medicine) در سال ۲۰۱۰ تنظیم شد؛ به‌طوری‌که شرکت‌کنندگان گروه تمرین به‌مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه تمرین هوازی فزاینده را که شدت آن بر حسب ضربان قلب هدف تعیین شد، اجرا نمودند. ضربان قلب هدف براساس روش کارونن محاسبه گردید. آزمودنی‌ها هفته‌ای ۳ جلسه تمرین را با نظارت دو متخصص ثابت اجرا کردند. بر اساس تحقیقات صورت گرفته و با در نظر گرفتن سن آزمودنی‌ها، از تمرین با شدت پایین تا متوسط برای این بیماران استفاده شد. ضربان قلب با استفاده از ضربان‌سنج پلار مورد سنجش قرار گرفت. آزمودنی‌های گروه تمرین به‌مدت ۸ هفته، هر هفته ۳ جلسه و هر جلسه بین ۹۰-۶۰ دقیقه در برنامه تمرینی شرکت کردند. هر جلسه برنامه تمرین هوازی در سه بخش شامل گرم کردن، فعالیت اصلی و سرد کردن اجرا شد. گرم کردن به‌مدت ۱۵-۱۰ دقیقه و شامل حرکات کششی و نرمشی بود. سپس شرکت‌کنندگان به‌مدت ۶۵-۳۵ دقیقه بر روی دوچرخه ثابت با شدت ۷۰-۵۰٪ حداکثر ضربان قلب به فعالیت اصلی پرداختند. سپس هر دو هفته با توجه به توان شرکت‌کنندگان بین ۱۰-۵٪ حداکثر ضربان به فعالیت اصلی افزوده می‌شد. در پایان هر جلسه نیز عمل سرد کردن شامل حرکات نرمشی و کششی به‌مدت ۱۰ دقیقه انجام می‌شد. در این مدت هیچ‌گونه فعالیت ورزشی توسط گروه کنترل انجام نشد (۲۱).

دو گروه از آزمودنی‌ها یعنی گروه مصرف‌کننده آب انار و گروه تمرین هوازی با مصرف آب انار، علاوه بر تمرین ورزشی یک روز در میان در حالت ناشتا ۱۰۰ سی‌سی آب انار طبیعی نیز دریافت کردند (۲۰).

جهت اندازه‌گیری شاخص‌های خونی، به شرکت‌کنندگان توضیح داده شد که ۴۸ ساعت قبل از مراحل نمونه‌گیری خون قبل و پس از آزمون، نباید در هیچ‌گونه فعالیت بدنی شرکت کنند. خون‌گیری از شرکت‌کنندگان این پژوهش 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 دور بر دقیقه به‌مدت ۱۰ دقیقه برای جداسازی سرم سانتریفیوژ شده و پس از آن سرم‌های استخراج شده جهت آنالیزهای آزمایشگاهی و اندازه‌گیری شاخص‌های مورد بررسی در این مطالعه، در ظرف‌های ویژه اپندروف توزیع و بلافاصله در فریز ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و جهت بررسی متغیرهای تحقیق به آزمایشگاه‌های تخصصی ارسال گردید.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و روش‌های آمار توصیفی و استنباطی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های آماری میانگین و انحراف استاندارد، برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف، جهت بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون لوین، برای بررسی تفاوت‌های درون‌گروهی از آزمون تی وابسته و برای بررسی تفاوت‌های بین‌گروهی از تحلیل واریانس یک‌طرفه با استفاده از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این پژوهش به‌منظور اطمینان از این که بین گروه‌های مورد مطالعه، تفاوت‌های اولیه‌ای از نظر ویژگی‌های عمومی وجود ندارد، گروه‌های مختلف تحقیق بررسی شدند و تفاوت آماری معناداری در مقادیر سن، قد و وزن، BMI آزمودنی‌ها در آغاز دوره بین گروه‌های مختلف تحقیق وجود نداشت.

نتایج بررسی تحلیل درون‌گروهی نشان داد که پس از اعمال متغیرهای تحقیق در گروه تمرین هوازی+آب انار پس از ۸ هفته، تغییرات کاهشی معنی‌داری در پروژسترون، استروژن و افزایش P53 مشاهده شد ($p<۰/۰۵$)؛ به‌طوری‌که شاخص P53 در گروه تمرین هوازی+آب انار از مرحله پیش‌آزمون به پس‌آزمون کاهش معنی‌دار در شاخص‌های استروژن و پروژسترون

معنی‌داری را نشان دادند، درحالی‌که در گروه‌های تمرین هوازی، آب انار و کنترل این تغییرات درون‌گروهی معنی دار نبود ($p>0/05$). همچنین براساس نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه، تفاوت معنی‌دار بین‌گروهی در شاخص p53 بین گروه تمرین هوازی+آب انار با گروه کنترل در مرحله پس‌آزمون مشاهده شد ($p<0/05$)، درحالی‌که تفاوت معنی‌دار بین‌گروهی بین گروه‌های تجربی (تمرین هوازی+آب انار، تمرین هوازی و آب انار) با یکدیگر مشاهده شد.

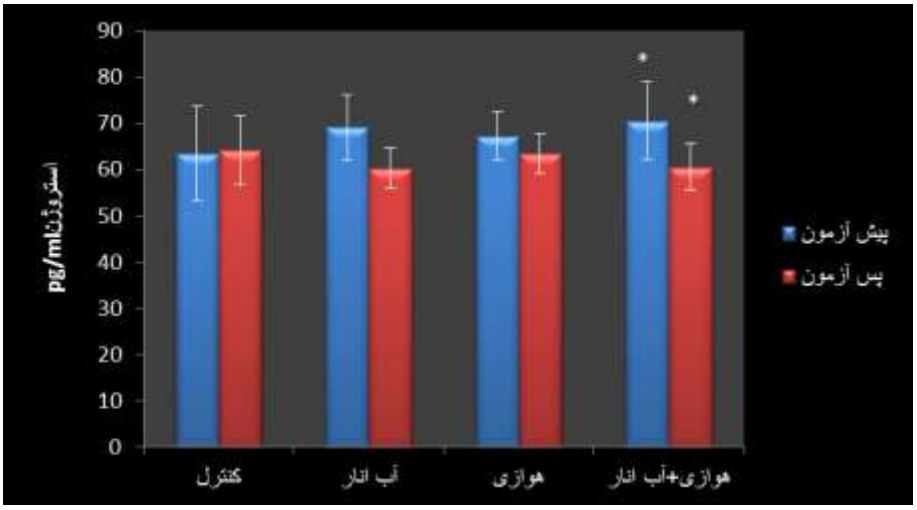
همچنین بر اساس نتایج بین‌گروهی، بین مقادیر پس‌آزمون استروژن و پروژسترون در گروه‌های آب انار و کنترل {به‌ترتیب ($p=0/89$) و($p=0/29$)} و همچنین بین گروه تمرین هوازی و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود نداشت {به‌ترتیب ($p=0/057$) و($p=0/114$)}، ولی بین مقادیر استروژن و پروژسترون در گروه تمرین هوازی+آب انار و گروه کنترل ($p>0/05$)، تفاوت معنی‌داری وجو داشت. در گروه تمرین هوازی+آب انار و گروه تمرین هوازی ($p>0/05$) و همچنین در گروه تمرین هوازی+آب انار و گروه آب انار تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p>0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرها در گروه‌های مختلف تحقیق

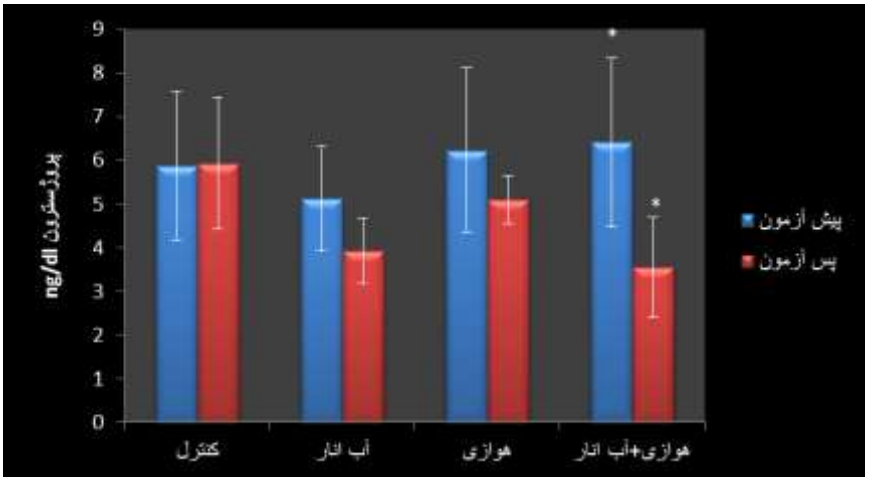
شاخص	زمان	گروه کنترل	گروه آب انار	گروه تمرین هوازی	گروه تمرین هوازی+آب انار
سن (سال)		۴۰/۲۵±۵/۲۲	۴۲/۱۹±۳/۱۱	۴۴/۲۸±۱/۳۶	۴۳/۱±۱/۴۵
قد (سانتی‌متر)		۱۷۰/۶۳±۴/۳۷	۱۶۸/۵۷±۳/۱۱	۱۷۰/۵۲±۳/۷۷	۱۷۱/۶۸±۴/۵۵
وزن (کیلوگرم)	پیش‌آزمون	۶۴/۵۸±۳/۵۴	۶۴/۵۸±۳/۵۴	۶۶/۷۱±۲/۹۶	۶۷/۲۹±۳/۲۲
	پس‌آزمون	۶۵/۷۸±۳/۶۵	۶۳/۲۹±۳/۷۷	۶۲/۵۴±۳/۱۱	۶۱/۸۷±۱/۶۶
استروژن (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	پیش‌آزمون	۶۳/۴۲±۱۰/۲۴	۶۹/۱۱±۷/۱۹	۶۷/۱۷±۵/۲۹	‡۷۰/۵۶±۸/۴۴*
	پس‌آزمون	۶۴/۲۲±۷/۴۷	۶۰/۲۲±۴/۳۶	۶۳/۴۷±۴/۱۷	‡۶۰/۵۷±۵/۱۵*
پروژسترون (نانوگرم در میلی‌لیتر)	پیش‌آزمون	۵/۸۷±۱/۶۹	۵/۱۲±۱/۱۹	۶/۲۳±۱/۸۸	‡۶/۴۱±۱/۹۳*
	پس‌آزمون	۵/۹۳±۷/۵۱	۳/۹۲±۰/۷۵	۵/۱±۰/۵۵	‡۳/۵۵±۱/۱۵*
P53 (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	پیش‌آزمون	۱۸۰/۴۴±۴۴/۱۱	۱۵۸/۲۵±۳۲/۱۹*	‡۱۴۴/۶۳±۳۰/۶۴*	‡۱۹۳/۳۱±۵۰/۸۸*
	پس‌آزمون	۱۸۰/۴۵±۴۴/۲۳	۲۸۹/۸۵±۵۵/۴۴*	‡۲۳۴/۹۳±۴۱/۳۸*	‡۳۵۵/۸۵±۷۰/۲۰*

* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری از مرحله پیش‌آزمون به پس‌آزمون ($p>0/05$)

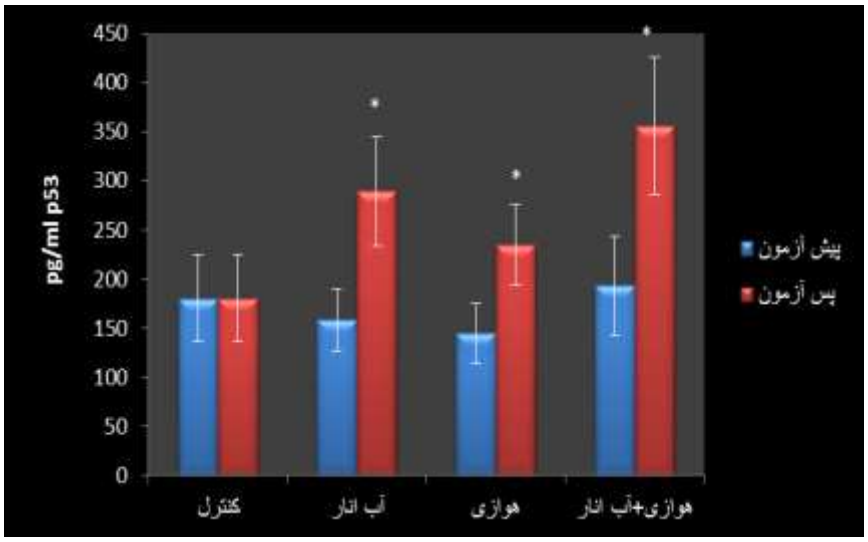
‡ نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل ($p>0/05$)



شکل ۱- مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون استروژن در گروه‌های مورد مطالعه



شکل ۲- مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون پروژسترون در گروه‌های مورد مطالعه



شکل ۳- مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون P53 در گروه‌های مورد مطالعه

بحث

در مطالعه حاضر که با هدف بررسی و مقایسه تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی، مصرف مکمل آب انار و ترکیب تمرین- آب انار بر استروژن، پروژسترون و پروتئین P53 در زنان مبتلا به سرطان پستان انجام شد، ۸ هفته تمرین مقاومتی باعث کاهش معنی‌دار در سطوح استروژن و پروژسترون زنان مبتلا به سرطان پستان گردید ($p<۰/۰۵$). همچنین ۸ هفته تمرین مقاومتی همراه با مصرف مکمل آب انار باعث افزایش معنی‌دار پروتئین سرکوبگر تومور P53 در زنان مبتلا به سرطان پستان گردید ($p<۰/۰۵$). نتایج این تحقیق با نتایج مطالعه کاظمی و همکار (۲۰۱۵) که به بررسی اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی آدیپونکتین و استرادیول زنان مبتلا به سرطان پستان پرداختند و همچنین با نتایج مطالعه میرآخوری و همکاران (۲۰۱۳) که به بررسی اثر تمرین هوازی بر استرادیول پلاسما و بیان miR-206 و ERα موش‌های مبتلا به سرطان پستان پرداختند، همخوانی داشت، ولی با نتایج مطالعه یون و همکاران (۲۰۱۸) که به بررسی تأثیر نوع ورزش بر استروژن، نشانگر تومور، عملکرد ایمنی، عملکرد آنتی‌اکسیدان و آمادگی جسمی در زنان چاق پس از یائسگی پرداختند و با نتایج مطالعه انری ادریس و همکاران (۲۰۱۵) که به بررسی تأثیر تمرین هوازی بر نشانگرهای سرطان پستان پرداختند، همخوانی نداشت (۱۴، ۲۴-۲۲). علت این عدم همسویی ممکن است مربوط به نوع نمونه‌های آزمون، پروتکل تحقیق، شدت و مدت تمرین باشد. امروزه ثابت شده است که حدود نیمی از سرطان‌های پستان دارای گیرنده‌های استروژن و پروژسترون روی سلول‌های توموری می‌باشند که در حضور هورمون‌های فوق باعث رشد تومور می‌شوند

(۲۵). استروژن به‌عنوان یک میتوژن برای سلول‌های سرطانی پستان شناسایی شده است. استرادیول مضاعف‌سازی سلول را به‌وسیله گیرنده‌های استروژن α و β می‌دهد. استرادیول هورمون جنسی استروئیدی است که در سرطان پستان نقش دارد. در زنان چاق و مبتلا به سرطان پستان، استرادیول بیش از حد تولید می‌شود. از طرفی فعالیت‌های بدنی در هورمون‌های بدن تأثیر می‌گذارد (۲۶). تمرین هوازی از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله کاهش هورمون‌های جنسی آندروژنی، موجب کاهش استروژن می‌گردد (۲۷). از آنجایی که هورمون‌های جنسی از نوع هورمون‌های وابسته به چربی هستند و تمرین هوازی باعث سوختن کامل چربی‌ها می‌شود، بنابراین تمرین هوازی مانع افزایش استروژن می‌گردد. کلسترول، پیش‌ساز هورمون‌های استروئیدی به‌ویژه استروژن می‌باشد که در سلول‌های سرطان پستان نقش مهمی دارند. تمرین هوازی از طریق کاهش کلسترول، باعث کاهش استروژن می‌شود (۲۸). یکی دیگر از دلایل کاهش استرادیول در این مطالعه مربوط به متابولیسم استروژن می‌باشد. تمرین هوازی باعث تغییر آنزیم استرادیول به استرون شده و سپس استرون را به ۲ و ۱۶α هیدروکسیل می‌کند که فعالیت بدنی منجر به افزایش متابولیت ۲- هیدروکسی استرون در ادرار می‌شود (۲۸). همچنین تمرین هوازی از طریق افزایش سیستم ایمنی منجر به کاهش استروژن می‌گردد (۲۹). یکی دیگر از نتایج این تحقیق، تأثیر مصرف آب انار بر کاهش استروژن زنان مبتلا به سرطان پستان بود. انار دارای یک مولکول بیواکتیو به نام یورولیتین می‌باشد که می‌تواند به گیرنده استروژن باند شود و فعالیت ضداستروژنی داشته باشد. در واقع یورولیتین به‌عنوان جایگزین ۲۷ هیدروکسی کلسترول که تنظیم‌کننده انتخابی گیرنده استروژن می‌باشد، رقابت می‌کند و مانع از اتصال آن می‌شود؛ به‌عبارت دیگر انار می‌تواند با ۲۷- هیدروکسی کلسترول رقابت کند و از تکثیر ایجاد شده توسط ۲۷ هیدروکسی کلسترول جلوگیری کند (۳۰). نتیجه این تحقیق نشان داد که تمرین هوازی نیز منجر به کاهش پروژسترون می‌شود. تمرین هوازی از طریق افزایش سطوح آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و کاهش آنزیم تری گلیسیرید لیپاز کبدی، منجر به کاهش کلسترول می‌شود و از آنجایی که کلسترول پیش‌ساز پروژسترون می‌باشد، در نتیجه تمرین هوازی منجر به کاهش پروژسترون می‌گردد (۳۱). همچنین نتیجه این تحقیق نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی به‌همراه مصرف مکمل آب انار باعث افزایش پروتئین P53 در زنان مبتلا به سرطان پستان می‌گردد. تمرین هوازی از طریق افزایش مسیر JNK باعث افزایش پروتئین P53 می‌گردد (۳۲).

پروتئین p53 به‌دلیل داشتن سازوکار عملکردی چندگانه در فعال کردن پروتئین‌های درگیر در ترمیم DNA آسیب دیده، القاء توقف چرخه سلولی در نقطه کنترلی G1/S و القاء آپوپتوز درصورتی‌که آسیب‌های وارد شده به DNA جبران‌ناپذیر باشند، به‌عنوان ژن ضدسرطانی شناخته شده است (۲۹). p53 در مسیر مستقل از رونویسی، به‌طور مستقیم میتوکندری‌ها را هدف قرار می‌دهد؛ به‌طوری‌که پس از آسیب به DNA، نسبتی از پروتئین‌های p53 از هسته خارج شده و به غشای بیرونی میتوکندری متصل می‌شوند (۳۳). p53 میتوکندریایی به Bcl-۲ و Bcl- XL متصل شده و اثر مهاری آنها بر پروتئین‌های Bak و Bax را خنثی می‌کند و در نهایت موجب نفوذپذیر شدن میتوکندری و آزاد شدن سیتوکروم C می‌شود. p53 در مسیر مستقل از رونویسی، به‌طور مستقیم میتوکندری‌ها را هدف قرار می‌دهد؛ به‌طوری‌که پس از آسیب به DNA، نسبتی از پروتئین‌های p53 از هسته خارج شده و به غشای بیرونی میتوکندری متصل می‌شوند (۳۴). p53 میتوکندریایی به Bcl-۲ و Bcl-XL متصل شده و اثر مهاری آنها بر پروتئین‌های Bak و Bax را خنثی می‌کند و در نهایت موجب نفوذپذیر شدن میتوکندری و آزاد شدن سیتوکروم C می‌شود (۳۴).

نتیجه‌گیری

هشت هفته تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل آب انار باعث کاهش عوامل گسترش سلول‌های سرطانی از

جمله استروژن و پروژسترون در زنان مبتلا به سرطان و افزایش عوامل سرکوبگر تومور از جمله پروتئین P53 می‌گردد. از آنجایی که تاکنون هیچ مطالعه به بررسی تأثیر همزمان مصرف آب انار و تمرین هوازی بر فاکتورهای گسترش سلول‌های سرطانی نپرداخته است، جهت اطمینان بیشتر از نتایج این تحقیق به بررسی‌های بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد آقای/خانم راضیه یوسفوند گرایش فیزیولوژی ورزشی دانشگاه قم می‌باشد. بدین‌وسیله از تمامی زنان مبتلا به سرطان پستان که ما را در انجام دادن این تحقیق یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Fathollahi Shoorabeh F, Tarverdyzadeh B, Aminbaksahayesh S. Effect of 8 weeks resistance training on some antioxidant/oxidative indexes in postmenopausal women with breast cancer. The Horizon of Medical Sciences 2017; 23(4):279-83.
2. Fathollahi Shourabeh F, Tarverdizadeh B, Keihani M. The impact of eight weeks of resistance training on some angiogenesis indicators in women with breast cancer. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2017; 20(3):9-17.
3. Tarverdizadeh B, Bedrous Oghoubian Salmasi M. The Effect of Interval Training on HSP70 and Some Inflammatory, Growth and Functional Markers among Women with Breast Cancer. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2016; 19(37):16-24.
4. Homaei-Shandiz F, Saeidi-Saedi H, Sharifi NO. Correlation of estrogen and progesterone receptors with menopausal status in breast cancer patients referred to Omid and Ghaem hospitals. Journal of Birjand University of Medical Sciences 2009; 16(2):42-8.
5. Sheikhpour R, Mohiti Ardekani J. The effect of progesterone on p53 protein in T47D cell line. The Journal of Urmia University of Medical Sciences 2014; 25(10):954-60.
6. Naghshvar F, Torabizadeh ZH, Emadian O, Zare A, Ghahremani M. Status of estrogene, progesterone receptors and HER-2/neu expression in invasive breast cancer. J Gorgan Univ Med Sci 2007; 8(4):64-67.
7. Wen C, Wu L, Fu L, Wang B, Zhou H. Unifying mechanism in the initiation of breast cancer by metabolism of estrogen. Molecular Medicine Reports 2017; 16(2):1001-6.
8. Synnott NC, O'Connell D, Crown J, Duffy MJ. COTI-2 reactivates mutant p53 and inhibits growth of triple-negative breast cancer cells. Breast Cancer Research and Treatment 2020; 179(1):47-56.
9. Abdal Dayem A, Choi HY, Yang GM, Kim K, Saha SK, Cho SG. The anti-cancer effect of polyphenols against breast cancer and cancer stem cells: molecular mechanisms. Nutrients 2016; 8(9):581-88.
10. Nezamdoost Z, Saghebjoo M, Hoshyar R, Hedayati M, Keska A. High-Intensity Training and Saffron: Effects on Breast Cancer-related Gene Expression. Med Sci Sports Exerc 2020; 52(7):1470-1476.
11. Akbarpour M, Fatollahi Shourabeh F, Moradpoorian M, Hamidi M. Investigation of Some MicroRNAs Related to Cell Death to Eight-Week Resistance Training in Women with Breast Cancer. J Fasa Univ Med Sci 2020; 10(1):2043-52.
12. Patel JG, Bhise AR. Effect of aerobic exercise on cancer-related fatigue. Indian journal of palliative care 2017; 23(4):355-61.
13. Shabani R. The Effect of Concurrent Aerobic–Resistance Exercise Training on Estrogen Level and Glucose Homeostasis of Menopausal Females with Blood Glucose Impairment. Iranian Journal of Rehabilitation Research 2017; 3(3):1-10.
14. Kazemi A, Kalantari Khandni B. The effect of 8 weeks aerobic training on serum levels of adiponectin and estradiol in women with breast cancer. Iranian Quarterly Journal of Breast Disease 2015; 8(3):16-24.
15. Akbarpour M, Fathollahi Shoorabeh F, Faraji F. Effect of eight weeks of resistance training with supplementation of pomegranate juice on oxidative. Antioxidant factors and lipid profiles in women with type 2 diabetes. Journal of Knowledge & Health 2019; 14(3):52-8.
16. Esmaeilinezhad Z, Boldaji RB. The Effect of Pomegranate and Its Compounds on Breast Cancer. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences 2019; 27(8):1814-1825.
17. Sharma P, McClees SF, Afaq F. Pomegranate for prevention and treatment of cancer: an update. Molecules 2017; 22(1):177-208.
18. Poorjavad M. Estrogen Replasement Therapy in Postmenopausal Women and Breast Cancer. Razi Journal of Medical Sciences 1999; 6(3):194-200.
19. Kapoor R, Ronnenberg A, Puleo E, Chatterton Jr RT, Dorgan JF, Seeram NP, et al. Effects of pomegranate juice on hormonal biomarkers of breast cancer risk. Nutrition and cancer 2015; 67(7):1113-9.
20. Vicinanza R, Zhang Y, Henning SM, Heber D. Pomegranate juice metabolites, ellagic acid and urolithin a, synergistically inhibit androgen-independent prostate cancer cell growth via distinct effects on cell cycle control and apoptosis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013; 2013.

21. Fathie M, Moazami M, Esfahbodi A, Mohammad Rahimi G. Effects of an Eight-Week Aerobic Training Program on Anthropometric Indices and Cardiorespiratory Fitness of Middle-Aged Women with Breast Cancer. Iranian Journal of Ergonomics 2016; 3(4):49-56.
22. Mirakhori Z, Kordi MR, Alizadeh S, Anoosheh L, Amani Shalamzari S, Amini A, et al. The effect of aerobic training on plasma estradiol and mir-206 and erα expression in mice with breast cancer. Iranian Quarterly Journal of Breast Disease 2015; 7(4):23-32.
23. Yoon JR, Ha GC, Ko KJ, Kang SJ. Effects of exercise type on estrogen, tumor markers, immune function, antioxidant function, and physical fitness in postmenopausal obese women. Journal of exercise rehabilitation 2018; 14(6):1032-40.
24. Ennour-Idrissi K, Maunsell E, Diorio C. Effect of physical activity on sex hormones in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Research 2015; 17(1):1-11.
25. Naghshvar F, Torabizadeh ZH, Emadian O, Zare A, Ghahremani M. Status of estrogene, progesterone receptors and HER-2/neu expression in invasive breast cancer. J Gorgan Univ Med Sci 2007; 8(4):64-67. (Persian)
26. Mallick A, Taylor S. Therapeutic potential of estradiol in treating breast cancer. Breast Cancer Management 2019; 8(2):1758-11763.
27. Friedenreich CM, Neilson HK, Wang Q, Stanczyk FZ, Yasui Y, Duha A, et al. Effects of exercise dose on endogenous estrogens in postmenopausal women: a randomized trial. Endocrine-related cancer 2015; 22(5):863-76.
28. Yoon JR, Ha GC, Ko KJ, Kang SJ. Effects of exercise type on estrogen, tumor markers, immune function, antioxidant function, and physical fitness in postmenopausal obese women. Journal of exercise rehabilitation 2018; 14(6):1032-40.
29. Jarrete AP, Novais IP, Nunes HA, Puga GM, Delbin MA, Zanesco A. Influence of aerobic exercise training on cardiovascular and endocrine-inflammatory biomarkers in hypertensive postmenopausal women. Journal of Clinical & Translational Endocrinology 2014; 1(3):108-14.
30. Vini R, Sreeja S. Punica granatum and its therapeutic implications on breast carcinogenesis: A review. Biofactors 2015; 41(2):78-89.
31. Schmitz KH, Williams NI, Kontos D, Domchek S, Morales KH, Hwang WT, et al. Dose–response effects of aerobic exercise on estrogen among women at high risk for breast cancer: a randomized controlled trial. Breast cancer research and treatment 2015; 154(2):309-18.
32. Mantovani F, Collavin L, Del Sal G. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. Cell Death & Differentiation 2019; 26(2):199-212.
33. Kim MP, Lozano G. Mutant p53 partners in crime. Cell Death & Differentiation 2018; 25(1):161-8.
34. Walerych D, Napoli M, Collavin L, Del Sal G. The rebel angel: mutant p53 as the driving oncogene in breast cancer. Carcinogenesis 2012; 33(11):2007-17.