

# تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی روی برخی از عوامل آنژیوژنز در زنان مبتلا به سرطان پستان

فضل الله فتح‌الهی شورا به<sup>۱</sup>، دکتر بهمن تاروردی زاده<sup>۲\*</sup>، مژگان کیهانی<sup>۳</sup>

۱. دانشجوی دکترای بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۲. استادیار گروه تربیت بدنی، دانشکده تحصیلات تکمیلی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بوشهر، بوشهر، ایران.
۳. دانشجوی کارشناسی ارشد تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده تحصیلات تکمیلی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بوشهر، بوشهر، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۳/۱۷

## خلاصه

**مقدمه:** سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان می‌باشد. در ایران ۱۶٪ از کل سرطان‌ها در هر دو جنس مردان و زنان مربوط به سرطان پستان می‌باشد و رتبه اول ابتلاء را در بین زنان ایرانی دارد. افزایش عوامل رگ‌زایی از جمله VEGF، FGF و NO در مراحل ابتدایی سرطان خطرناک می‌باشند، اما در مراحل درمانی در جهت بهبود آن کمک می‌کند، بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر روی عوامل آنژیوژنز در زنان مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه نیمه تجربی در سال ۱۳۹۴ بر روی ۳۰ زن مبتلا به سرطان پستان که مراحل درمانی را طی کرده بود انجام شد. افراد به طور تصادفی به دو گروه کنترل (۱۴ نفر) و تمرین مقاومتی (۱۶ نفر) تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه تمرینات مقاومتی را با شدت ۷۰-۵۰٪ حداکثر یک تکرار بیشینه انجام دادند. جهت بررسی متغیرهای VEGF، FGF و NO، ۴۸ ساعت قبل و بعد از آخرین جلسه تمرین از آزمودنی‌ها نمونه خون گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) و آزمون‌های تی مستقل و وابسته انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه ۸ هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار در سطوح VEGF، FGF و NO گروه تجربی در مقایسه به گروه کنترل گردید (p=۰/۰۰۰۱).

**نتیجه‌گیری:** هشت هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش سطوح برخی عوامل آنژیوژنز می‌شود. این افزایش عوامل آنژیوژنز باعث افزایش توده عضلانی بدن و در نتیجه کاهش خستگی در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌گردد.

**کلمات کلیدی:** آنژیوژنز، تمرین مقاومتی، سرطان پستان

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر بهمن تاروردی‌زاده؛ دانشکده تحصیلات تکمیلی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بوشهر، بوشهر، ایران. تلفن: ۰۹۱۲۳۴۲۱۸۵  
پست الکترونیک: bt432004@yahoo.com

## مقدمه

در منطقه مدیترانه شرقی سرطان پستان در زنان، شایع‌ترین سرطان و دومین علت مرگ بعد از سرطان ریه می‌باشد. در ایران ۱۶٪ از کل سرطان‌ها مربوط به سرطان پستان می‌باشد و رتبه اول ابتلاء را در بین زنان ایرانی دارد (۱). سرطان پستان سالیانه تعداد زیادی از زنان را درگیر می‌کند. علل محیطی، ژنتیک و سبک زندگی، مهم‌ترین دلایل ابتلاء به این بیماری هستند. سرطان پستان علت اصلی مرگ در اثر بدخیمی در زنان ۴۰-۴۴ ساله، مسئول ۳۳٪ تمام سرطان‌های زنان و ۲۰٪ مرگ‌های ناشی از سرطان زنان می‌باشد. سرطان پستان در کشورهای غربی در حدود یک سوم سرطان‌ها را شامل می‌شود (۲). آخرین گزارش‌های انجمن سرطان ایران نیز نشان می‌دهد که ۲۵٪ از کل سرطان‌های زنان ایران مربوط به سرطان پستان می‌باشد. آمار سرطان پستان در سطوح بین‌المللی نیز بالاست و میزان ابتلاء به این بیماری در کشورهای مختلف متفاوت است. به‌علاوه، یافته‌ها نشان می‌دهد زنان ایرانی حداقل یک دهه زودتر به سرطان پستان مبتلا می‌شوند. در سرطان پستان نیز همانند دیگر سرطان‌ها، خوش‌خیم یا بدخیم بودن تومور یا نئوپلاسم، نشان دهندهٔ وخامت بیماری است (۳). تومورهای بدخیم برای رشد بیشتر از ۱ تا ۲ میلی‌متر مکعب نیازمند رشد شبکهٔ عروقی جدیدی برای تأمین اکسیژن و مواد مغذی هستند. سازوکاری که موجب به وجود آمدن این شرایط برای رشد بافت توموری می‌شود، با آنژیوژنز (به وجود آمدن مویرگ‌های جدید از مویرگ‌های قبلی) ارتباط دارد (۴). در سال ۱۹۴۵ آلجیر و چالکلی اولین کسانی بودند که نتیجه گرفتند رشد تومور برای توسعهٔ یک شبکهٔ عروقی درونی به آنژیوژنز وابسته است. در دههٔ ۱۹۷۰ نیز پزشک جراح فولکمن اولین کسی بود که فرض کرد هدف‌گیری منبع خونی از طریق جلوگیری از آنژیوژنز، به توقف رشد تومور و حتی کوچک شدن آن منجر می‌شود و امروزه تئوری "آنژیوژنیک سوئیچ" یعنی تنظیم تعادل بین مولکول‌های آنژیوژنیک و آنتی آنژیوژنیک در محیط کوچک تومور پذیرفته شده است. زمانی که فاکتورهای آنژیوژنیک بر تأثیر عوامل آنتی آنژیوژنیک غلبه کند، تومور ماهیت آنژیوژنیک به

دست می‌آورد و به تشکیل رگ‌های خونی جدید و رشد تومور می‌انجامد و بر عکس مولکول‌های آنژیوژنیک و آنتی آنژیوژنیک که از سلول‌های سرطانی سرچشمه می‌گیرند با نوع و محل تومور تغییر می‌کنند، این مولکول‌ها با پیشرفت و برگشت تومور نیز تغییر پذیرند (۵).

یکی از مهم‌ترین عوامل آنژیوژنیک، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)<sup>۱</sup> می‌باشد که قوی‌ترین میتوزن رشدی مخصوص سلول‌های اندوتلیال، با وزن مولکولی ۳۵ تا ۴۵ کیلو دالتون می‌باشد. سرطان انواع مختلف VEGF را در مقادیر زیاد بیان می‌کند. هایپوکسی که مشخصهٔ بارز تومور است علت اصلی ترشح VEGF می‌باشد (۶). این تحریک VEGF موجب رشد، مهاجرت و بقای سلول‌های اندوتلیال و در نتیجه گسترش بیشتر شبکهٔ عروقی و رشد تومور می‌شود، اما تحریک بیشتر فاکتورهای آنتی آنژیوژنیک نسبت به فاکتورهای آنژیوژنیک به کاهش روند آنژیوژنز می‌انجامد، در نتیجه باعث توقف رشد تومور و حتی بازگشت آن می‌شود (۶). پژوهش‌های بالینی نقش آنتی آنژیوژنیک‌ها را در درمان سرطان نشان داده‌اند و اکنون آنتی آنژیوژنیک‌تراپی به عنوان روش درمانی مؤثر استفاده می‌شود که درمان با اندوستاتین یکی از مؤثرترین آن‌هاست. اندوستاتین طی شرایط خاص مانند بیماری‌ها یا ورزش تحت تأثیر قرار می‌گیرد. تغییرات VEGF سطوح این فاکتور طی برخی بیماری‌ها مانند بیماری‌های قلبی، عصبی - عروقی، روماتوئید، چاقی و سرطان به ویژه سرطان‌های سینه، پروستات و ریه مشخص شده است (۸). همچنین VEGF در مهاجرت، تکثیر و تجزیه ماتریکس سلول‌های اندوتلیال از جمله نیتریک اکساید (NO) نقش دارد (۹). نیتریک اکسید در اندوتلیوم توسط نیتریک‌اکسید سنتاز اندوتلیالی سنتز و به عنوان یک تنظیم کننده پلیوتروپیک درگیر در سرطان‌زایی عمل می‌کند. نیتریک اکسید معمولاً به عنوان یک شمشیر دولبه عمل می‌کند. یکی دیگر از شاخص‌های آنژیوژنز FGF می‌باشد. عوامل رشد فیبروبلاست یا FGFها، از خانواده عوامل رشد

<sup>1</sup> Vascular endothelial growth factor

## روش کار

این مطالعه نیمه تجربی در سال ۱۳۹۴ بر روی بر روی ۳۰ زن مبتلا به سرطان پستان که مراحل درمانی را طی کرده بود 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، 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. معیارهای ورود به مطالعه شامل: پرداختن به درمان در مرحله ۱ تا ۳ بیماری و انجام جراحی، شیمی درمانی یا پرتودرمانی و قرار داشتن تحت دارو درمانی در حال حاضر، یائسه بودن و عدم قاعدگی از حداقل ۱۲ ماه قبل از شروع پژوهش، غیر سیگاری بودن و عدم استعمال سیگار حداقل ۱۲ ماه قبل از شروع تمرینات ورزشی، غیر الکلی بودن و داشتن سن بین ۴۴-۴۵ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: بیماری قلبی، دیابت، پر فشارخونی غیر قابل کنترل (فشارخون سیستولی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و فشارخون 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 داشتن هرگونه مشکل که مانع شرکت افراد در برنامه تمرین مقاومتی می‌شد.

شماره تماس و آدرس تمام افراد واجد شرایط ثبت گردید و با تمام بیماران حائز شرایط تماس گرفته شد و از بیماران برای شرکت در پژوهش دعوت به عمل آمد. از این تعداد ۷۰ نفر اعلام آمادگی نمودند و با بیماران 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<sup>۱</sup> (PAR-Q) و فرم رضایت شرکت در پژوهش توسط تمام افراد تکمیل و تحویل پژوهشگر گردید. با بررسی پرسشنامه‌ها مشخص گردید که ۴۱ نفر

می‌باشند و در آنژیوژنز، درمان زخم‌ها و توسعه جنینی نقش دارند. FGFs نقش کلیدی در فرآیندهای گسترش و تمایز طیف گسترده‌ای از سلول‌ها و بافت‌ها را دارد. کاهش عامل FGF باعث کاهش توده عضلانی و در نتیجه ضعف عضلانی و در نهایت ناتوانی جسمانی می‌شود (۱۰).

از آنجایی که رگ‌زایی و ازدیاد جریان خون درون تومور برای رشد تومور ضروری می‌باشد، فعالیت ورزشی منظم می‌تواند باعث رقابت بین عضلات اسکلتی تومور جهت دریافت خون گردد (۱۱). فرضیه‌ای بیان می‌دارد که به هنگام فعالیت‌های ورزشی بین ریز محیط تومور و عضلات فعال در بهرمندی از توزیع خون، اکسیژن و مواد مغذی مجادله‌ای صورت می‌گیرد و از آنجایی که جریان خون تومور کاهش می‌یابد و متعاقباً کم اکسیژنی در قسمت میانی تومور رخ می‌دهد، احتمال وقوع آپوپتوز در تومور افزایش می‌یابد (۱۲). در این راستا در مطالعه امانی و همکاران (۲۰۱۴) که به بررسی اثر تمرینات استقامتی بر سطوح VEGF بافتی موش‌های مبتلا به سرطان پستان پرداختند، بعد از ۸ هفته تمرین، سطوح VEGF در موش‌های مبتلا به سرطان پستان کاهش یافت. همچنین حجم تومور در این موش‌ها کاهش معنی‌داری داشت (۸).

از آنجایی که عده‌ای از بیماران مبتلا به سرطان پستان بعد از مراحل درمانی از جمله جراحی یا شیمی درمانی از دارویی نظیر تاموکسیفین استفاده می‌کنند که این دارو یک عامل قوی ضد رگ‌زایی می‌باشد، این بیماران بعد از بهبود دچار ضعف عضلانی و خستگی ناشی از مصرف داروها می‌شوند (۱۳). تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که بیماران بعد از انجام مراحل درمانی دچار خستگی و ضعف عضلانی می‌شوند که می‌تواند بهبودی کامل این افراد را به تعویق اندازد که ناشی از عدم خون‌رسانی کافی به بدن به دلیل کاهش عوامل آنژیوژنز می‌باشد (۱۴).

با توجه به موارد ذکر شده، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی روی برخی از عوامل آنژیوژنز در زنان مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

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

حائز شرایط لازم برای شرکت در مطالعه هستند 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 داشتند که از این تعداد ۳۵ نفر فرم رضایت‌نامه را به طور کامل تکمیل کرده بودند. در ادامه ۵ نفر از افراد بنا به دلایل شخصی از ادامه همکاری در طرح انصراف دادند و در نهایت ۳۰ نفر انتخاب شدند. این ۳۰ نفر به طور تصادفی ساده به گروه تجربی (۱۶ نفر) و گروه شاهد (۱۴ نفر) تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت ۸ هفته و هر هفته به مدت ۳ جلسه تمرینات مقاومتی را انجام دادند. گروه کنترل در این مدت هیچ‌گونه فعالیت ورزشی نداشتند.

### پروتکل تمرین مقاومتی

پروتکل تمرین مقاومتی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته اجرا شد. در ابتدا یک تکرار بیشینه افراد با استفاده از فرمول ذیل محاسبه شد:

$$1RM = \frac{\text{وزنه جابه‌جا شده (کیلوگرم)}}{[0.0278 \times (\text{تعداد تکرار تا خستگی}) - 1.0278]}$$

برنامه تمرین شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن با انواع حرکات کششی و نرمشی در عضلات بالا تنه و پایین تنه بود که زیر نظر مربی انجام می‌شد. پروتکل اصلی تمرین مقاومتی شامل حرکات پرس پا، پرس سینه، حرکت پارویی، خم کردن زانوها (پشت ران)، سرشانه، پشت بازو، باز کردن زانو (جلو پا) و جلو بازو بود. برنامه تمرین مقاومتی به صورت پیشرونده انجام شد؛ به گونه‌ای که در هفته‌های اول و دوم ۲ ست با ۱۲ تکرار، هفته‌های سوم و چهارم ۳ ست با ۱۰ تکرار، هفته‌های پنجم و ششم ۳ ست با ۸ تکرار و هفته‌های هفتم و هشتم ۴ ست با ۶ تکرار انجام شد. به علاوه، برنامه تمرین مقاومتی مذکور از ۳۰٪ یک تکرار بیشینه (1RM) در شروع تمرینات به ۶۵-۵۰٪ یک تکرار بیشینه در پایان هفته هشتم رسید. مدت زمان استراحت بین تکرارها نیز ۲ دقیقه در نظر گرفته شد. آزمودنی‌ها در انتهای هر جلسه تمرینی به

مدت ۱۰ دقیقه حرکات سرد کردن را اجرا نمودند. در ضمن زمان اجرای پروتکل‌ها در زمان عصر انجام می‌شد.

### اندازه‌گیری شاخص‌های خونی

به آزمودنی‌ها توضیح داده شد که ۴۸ ساعت قبل از نمونه‌گیری خونی در پیش‌آزمون و پس‌آزمون در هیچ‌گونه فعالیت بدنی شرکت نکنند. خون‌گیری از آزمودنی‌های تحقیق 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. تمام کیت‌های اندازه‌گیری شده تهیه شده از شرکت پادگین طب بود.

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 گردید. 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، جهت بررسی تفاوت‌های بین گروهی و درون گروهی به ترتیب از آزمون تی مستقل و وابسته استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در جدول ۱ آمارهای توصیفی و متغیرهای اندازه‌گیری شده در گروه کنترل و تجربی در پیش و پس از ۸ هفته تمرین مقاومتی مشخص شده است.

جدول ۱- شاخص‌های آنتروپومتریکی آزمودنی‌های پژوهش

گروه	مشخصات			
	سن (سال)	قد ایستاده (سانتی‌متر)	وزن بدن (کیلوگرم)	شاخص توده بدنی
کنترل	۵۵±۴/۳	۱۶۳/۵±۴/۴۴	۶۲/۲±۳/۶	۲۳/۳±۳/۷
مقاومتی	۵۶/۱±۳/۱	۱۶۲/۵±۱/۵	۶۳/۸±۴/۵	۲۴/۱±۲/۹

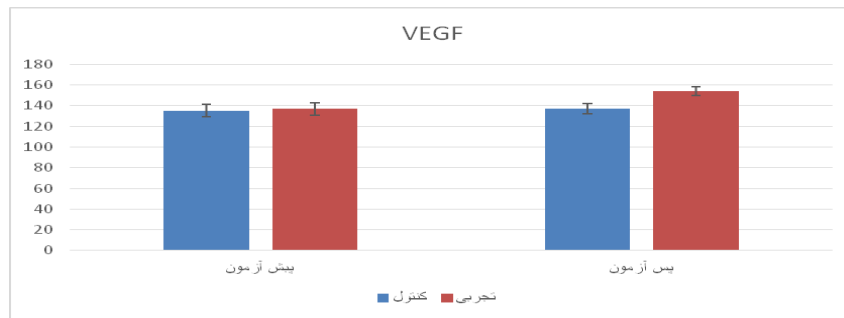
جدول ۲ مقایسه میانگین‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون VEGF در گروه تجربی و گروه کنترل را نشان می‌دهد.

**جدول ۲- مقایسه تغییرات VEGF در دو گروه کنترل و تجربی**

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	سطح معنی‌داری
تجربی	۱۳۷±۶	۱۵۴±۴	۰/۰۰۰۱
گروه کنترل	۱۳۵±۶	۱۳۷±۵	۰/۰۷
مقدار تی مستقل	۴/۱۹۵		
سطح معنی‌داری	۰/۰۰۰۱		

مقایسه میزان تغییرات پیش‌آزمون و پس‌آزمون VEGF بین دو گروه کنترل و تجربی، تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $p=0/0001$ ). مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون VEGF بین دو گروه تجربی و کنترل در شکل ۱ آورده شده است.

با توجه به جدول ۲، در مقایسه میانگین‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون در گروه تجربی، میزان VEGF افراد بعد از انجام تمرینات افزایش معنی‌داری داشت ( $p=0/0001$ ) ولی در مورد گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری در میزان VEGF افراد در پیش‌آزمون و پس‌آزمون مشاهده نشد ( $p=0/07, t=2/95$ ).



شکل ۱- مقایسه تغییرات پیش‌آزمون و پس‌آزمون VEGF (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) در دو گروه مورد مطالعه

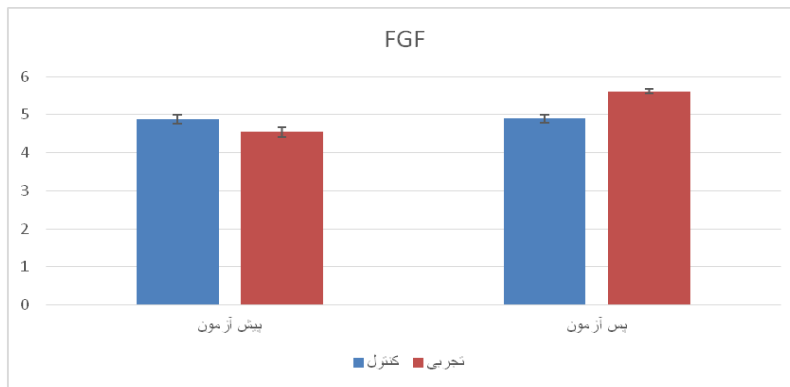
در جدول ۳ مقایسه میانگین‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون FGF در گروه تجربی و گروه کنترل را نشان می‌دهد.

**جدول ۳- مقایسه تغییرات FGF در دو گروه کنترل و تجربی**

FGF (pg.mg protein)	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	سطح معنی‌داری
تجربی	۴/۵۵±۰/۱۳	۵/۶۱±۰/۰۶	۰/۰۰۰۱
گروه کنترل	۴/۸۸±۰/۱۲	۴/۹±۰/۱	۰/۷۲۳
مقدار تی مستقل	۱/۴۵۰		
سطح معنی‌داری	۰/۰۰۰۱		

مقایسه میزان تغییرات پیش‌آزمون و پس‌آزمون FGF بین دو گروه کنترل و تجربی تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $p<0/001$ ). مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون FGF بین دو گروه تجربی و کنترل در شکل ۲ آورده شده است.

با توجه به جدول ۵، در مقایسه میانگین‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون در گروه تجربی، میزان FGF افراد بعد از انجام تمرینات افزایش معنی‌داری داشت ( $p=0/0001, t=2/83$ ) ولی در مورد گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری در میزان FGF افراد در پیش‌آزمون و پس‌آزمون مشاهده نشد ( $p=0/723, t=4/38$ ).



شکل ۲- مقایسه تغییرات پیش آزمون و پس آزمون FGF (میکروگرم بر لیتر) در دو گروه مورد مطالعه

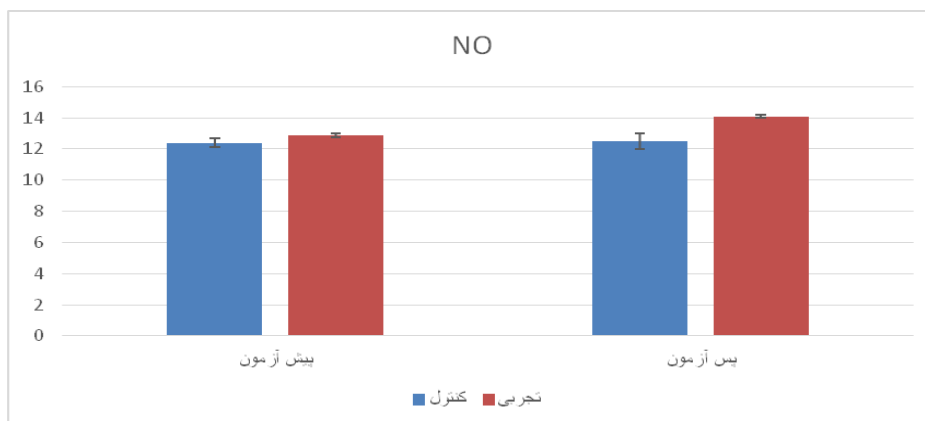
جدول ۴ مقایسه میانگین‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون از ۸ هفته را نشان می‌دهد. NO در گروه تجربی و گروه کنترل پس

جدول ۶- مقایسه تغییرات اکسید نیتریک در دو گروه کنترل و تجربی

سطح معنی‌داری	پس آزمون	پیش آزمون	اکسید نیتریک
۰/۰۰۲	$14/1 \pm 0/9$	$12/88 \pm 0/12$	تجربی
۰/۷۵	$12/5 \pm 0/5$	$12/4 \pm 0/3$	گروه کنترل
		-۰/۹۷	مقدار تی مستقل
		۰/۰۰۱	سطح معنی‌داری

مقایسه میزان تغییرات پیش‌آزمون و پس‌آزمون NO بین دو گروه کنترل و تجربی، تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $p=0/001$ ). مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون NO بین دو گروه تجربی و کنترل در شکل ۳ آورده شده است.

با توجه به جدول ۶، در مقایسه میانگین‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون در گروه تجربی، میزان اکسید نیتریک (NO) افراد بعد از انجام تمرینات تفاوت معنی‌داری داشت ( $t=-2/23$ ،  $p=0/002$ )، ولی در مورد گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری در میزان NO افراد در پیش‌آزمون و پس‌آزمون مشاهده نشد ( $p=0/75$ ،  $t=0/823$ ).



شکل ۳- مقایسه تغییرات پیش آزمون و پس آزمون NO (میکرومول در لیتر) در دو گروه مورد مطالعه

## بحث

مطالعه حاضر که به بررسی تأثیر تمرین مقاومتی بر عوامل مؤثر رگ‌زایی پرداخت، نشان داد که این فاکتورها می‌توانند نقش مؤثری در بقای یا عدم بقای بیمار داشته باشند. در مطالعه حاضر ۸ هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار در میزان عوامل رگ‌زایی زنان مبتلا به سرطان پستان گردید. نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه نورشاهی و همکاران (۲۰۱۳) که به بررسی تأثیر ۶ هفته تمرین استقامتی بر میزان VEGF و اندوستاتین بافت توموری در موش‌های صحرایی مبتلا به سرطان پستان پرداختند (۱۵) و همچنین با نتایج مطالعه رابرت و همکاران (۲۰۱۴) که اثر تمرینات هوازی را بر عوامل رگ‌زایی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان بررسی کردند، همخوانی داشت (۱۵). نتایج این مطالعه با مطالعه یانگ و همکاران (۲۰۰۶) که به بررسی اثر ۳ هفته تمرینات استقامتی بر روی موش‌های مبتلا به سرطان پستان پرداختند و نتایج آن نشان داد که تمرین هوازی باعث افزایش VEGF در موش‌های مبتلا به سرطان پستان می‌شود، همخوانی داشت (۱۶). همچنین با نتایج مطالعه نورشاهی و همکاران (۲۰۱۱) که ۸ هفته تمرین استقامتی بر روی نوارگردان باعث کاهش سطوح اندوستاتین و افزایش VEGF در سرم موش‌ها گردید، همخوانی داشت (۱۵)، ولی با نتایج مطالعه امانی شلمزاری و همکاران (۲۰۱۴) که به بررسی اثر تمرینات استقامتی بر VEGF موش‌های مبتلا به سرطان پستان پرداختند، همخوانی نداشت که این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت در نوع پروتکل تحقیق و شدت تمرین در مطالعه فوق باشد (۸).

از علل افزایش عوامل رگ‌زایی در این تحقیق می‌توان محرک‌های رگ‌زایی را در نظر گرفت. محرک‌های رگ‌زایی مجموعه‌ای از عواملی هستند که موجب تحریک تشکیل عروق جدید می‌شوند. مهم‌ترین این عوامل هایپوکسی، نیروهای همادینامیکی، متابولیت‌ها، اتساع کندهای عروقی، انقباض عضلانی، برخی سایتوکاین‌ها و انواع کشش‌ها می‌باشند. هایپوکسی از علل اصلی افزایش عوامل رگ‌زایی می‌باشد. در شرایط هایپوکسی سلول‌های هسته‌دار قادرند به

کمبود اکسیژن پاسخ دهند. از آنجایی که در نمونه‌های تحقیق به دلایلی مانند شیمی درمانی و مراحل درمانی و همچنین عدم فعالیت بدنی در طولانی مدت، تمرینات مقاومتی منجر به افزایش شرایط هایپوکسی در این بیماران شده است که در این شرایط افزایش چشم‌گیری در پروتئین و mRNA فاکتور ناشی از هایپوکسی (HIF-1) رخ می‌دهد که این فاکتور در انواع بافت‌های پستانداران و به‌طور خاص در عضلات اسکلتی بیان می‌شود، کمپلکس HIF-1 بعد از شکل‌گیری می‌تواند عناصر واکنش دهنده به هایپوکسی را که روی ژن‌های هدف در هسته قرار دارند، شناسایی کند و سرانجام منجر به رونویسی ژن VEGF گردد. درجه‌ای که هایپوکسی موجب بیان VEGF می‌شود مشخص نیست و به‌طور چشم‌گیری بین گونه‌های حیوانی و انواع بافت‌ها متفاوت می‌باشد (۱۷). تحقیقات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی منجر به بیان mRNA و پروتئین VEGF بالاتری می‌گردد. تمرینات قدرتی باعث افزایش ۳ تا ۴ برابری جریان خون می‌شود که این می‌تواند باعث ایجاد نیروهای همودینامیکی (شیر استرس<sup>۱</sup>) شود. منظور از شیر استرس نیروهای همودینامیکی موازی با جدار دیواره عروقی است که از اصطکاک جریان خون جداره حاصل می‌شود. شیر استرس به‌طور عمده باعث آرتریوژنز و آنژیوژنز می‌گردد. به‌نظر می‌رسد افزایش حاد و فوری شیر استرس بیشتر موجب ترشح اتساع کندهای عروقی به ویژه NO می‌گردد و از این طریق عروق متسع می‌شوند. اما افزایش مزمن شیر استرس باعث تغییرات ساختاری، به ویژه افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می‌شود (۱۸). شیر استرس از طریق فعال‌سازی کانال‌های یونی به ویژه کانال‌های پتاسیمی موجب تولید و افزایش NO می‌شود، این تغییرات موجب فعال‌سازی گیرنده‌های تیروزین کینازی فاکتورهای رشد به ویژه VEGF می‌شود. همچنین نشان داده شده است که شیر استرس از طریق گیرنده‌های اینتگرینی  $\alpha v \beta 3$  موجب بیان فاکتور رشد فیروبلست پایه (bFGF) از سلول‌های اندوتلیال عروقی می‌شود که در نهایت منجر به افزایش FGF می‌شود (۱۹). کاهش FGF در افراد

<sup>1</sup> Shear stress

مبتلا به سرطان به دلیل داروهای شیمی درمانی وجود دارد که این کاهش به دلیل نقش FGF در افزایش توده عضلانی، منجر به ناتوانی جسمانی و در نهایت کاهش کیفیت زندگی افراد مبتلا به سرطان پستان می‌شود (۲۰). بنابراین یکی از عواملی که منجر به آزاد شدن سطوح VEGF سرمی بیشتر گروه تجربی نسبت به گروه کنترل گردید، بالاتر بودن جریان خون عضله افراد تمرین کرده بود که موجب شد اعمال فشار برشی بیشتری بر جدار عروق وارد گردد (۱۸).

یکی دیگر از متغیرهای این تحقیق که باعث افزایش VEGF گردید، اکسید نیتریک (NO) بود. اکسید نیتریک به‌طور موضعی توسط آندوتلیوم عروق عضلانی و تارهای عضلانی در طی انقباض و در پاسخ به جریان خون بالا یا به عبارتی افزایش شیر استرس ترشح می‌شود. منبع اصلی تولید اکسید نیتریک در سلول‌های اندوتلیال eNOS<sup>۱</sup> می‌باشد که در طی تمرین ورزشی و شیر استرس فعال می‌شود. تمرین مقاومتی با تأثیر بر روی حسگرهای مکانیکی (پروتئین-G) که در غشاء سلول‌های اندوتلیال وجود دارد، موجب فعال‌سازی eNOS و در نهایت تولید NO می‌شود. در طی مراحل اولیه آنژیوژنز، تنظیم افزایشی VEGF به شیر استرس و آزاد شدن NO وابسته است، اما در مراحل بعدی آنژیوژنز، درگیری NO در فرآیند آنژیوژنز مستقل از VEGF می‌باشد. همچنین یکی از دلایل افزایش NO در اثر تمرینات مقاومتی تا حدودی تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش و تولید آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشد (۲۱). مطالعه فتح‌اللهی شورابه و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که تمرینات مقاومتی باعث افزایش رادیکال‌های آزاد می‌شود و مطالعات مختلف از دولبه بودن NO در تمرینات ورزشی نام برده‌اند (۲۲).

همچنین از دیگر دلایل افزایش VEGF بر اثر تمرینات مقاومتی، می‌توان به افزایش آدنوزین اشاره کرد. آدنوزین محصول متابولیسم ATP می‌باشد. در شرایط کمبود اکسیژن و یا انقباض عضلانی، مقدار قابل توجهی از آدنوزین تولید می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهد که آدنوزین افزایش یافته باعث افزایش اتساع‌پذیری عروق

عضلات، ارتقاء تعادل انرژی، افزایش بیان فاکتورهای رشدی، افزایش تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و در نهایت تشکیل عروق جدید در بافت‌های مختلف می‌شود (۲۳). ۷۰-۵۰٪ پاسخ رگ‌زایی در شرایط هایپوکسی توسط آدنوزین میانجی‌گری می‌شوند. در رابطه با سایر متابولیت‌ها، از آنجایی که تمرینات مقاومتی تا حدودی لاکتات تولید می‌کند، لاکتات تولیدی به‌وسیله تحریک تولید VEGF و فیبروبلاست‌ها توسط سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژها سنتز کلاژن را توسعه می‌دهد (۱۹). لاکتات به‌طور غیر مستقیم از طریق افزایش تولید VEGF مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را میانجی‌گری می‌کند.

از آنجایی که تمرینات قدرتی همراه با کشش‌های چرخه‌ای و کشش استاتیکی همراه است، بنابراین از علل افزایش عوامل رگ‌زایی در این مطالعه کشش چرخه‌ای و کشش ایستاتیک می‌باشد. برعکس شیر استرس که تنها سلول‌های اندوتلیال عروقی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۲)، اعمال بار یا کشش منجر به فعال‌سازی طیف وسیعی از سلول‌ها از جمله میوسیت‌ها عضله اسکلتی، سلول‌های ماهواره‌ای، فیبروبلاست‌های بین بافتی، سلول‌های عضله صاف عروقی، پری‌سیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال می‌شود. نشان داده شده است که میزان ترشح فاکتورهای آنژیوژنیک، بسته به نوع محرک اعمال شده، متفاوت است و ترشح سطوح MMP<sup>۲</sup> تنها زمانی که عضله تحت کشش قرار می‌گیرد، از طریق جوانه زدن باعث تشکیل عروق جدید می‌شود (۱۹).

### نتیجه‌گیری

تمرینات مقاومتی باعث افزایش میزان عوامل رگ‌زایی می‌شود که در نگاه اول این نتیجه مطلوب و مفید برای بیماران مبتلا به سرطان پستان نمی‌باشد، زیرا افزایش عوامل رگ‌زایی باعث افزایش حجم تومور و متاستاز در بیماران می‌شود. البته این مطلب کاملاً درست می‌باشد، به‌ویژه زمانی که بیمار هیچ کدام از مراحل درمانی را طی نکرده باشد. در حالی که در این مطالعه بیماران مبتلا به سرطان پستان مراحل درمانی از جمله شیمی درمانی،

<sup>2</sup> Matrix metalloproteinase

<sup>1</sup> nitric oxide synthase



طی کرده‌اند، بسیار مفید می‌باشد و می‌توان از این پروتکل به عنوان یک مکمل درمانی غیر دارویی استفاده کرد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

ماسکومی و دارو درمانی را انجام داده بودند و می‌توان سیستم پاسخگویی بدن این بیماران را مشابه افراد سالم در نظر گرفت. همچنین تمرینات مقاومتی باعث هایپرتروفی عضلانی می‌گردد که برای این بیماران بسیار مفید می‌باشد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت تمرینات مقاومتی برای آن دسته از افرادی که مراحل درمانی خود

### منابع

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1):11-30.
2. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132(11 Suppl):3456S-64.
3. Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen ('Nolvadex'): a review: Antitumour treatment. *Cancer Treat Rev* 2002; 28(4):165-80.
4. Farzanegi P, Habibian M, Delavari H. The effect of aerobic exercise on the levels of vascular endothelial growth factor and glucose in hypertensive postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Qom Univ Med Sci* 2014; 8(4):6-12. (Persian).
5. Semenza LG. Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodeling. *J Cell Biochem* 2007; 102(4):840-7.
6. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun* 2011; 25(2):811-6.
7. Kamat A, Rajoria S, George A, Suriano R, Shanmugam A, Megwalu U, et al. Estrogen-mediated angiogenesis in thyroid tumor microenvironment is mediated through VEGF signaling pathways. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137(11):1146-53.
8. Aghaalienejad H, Alizadeh S, Kazmi A, Minayi N, Shokrolahi F. The effect of endurance training on the level of tissue IL-6 and VEGF in mice with breast cancer. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2014; 16(2):10-21. (Persian).
9. Ghosh S, Ashcraft K. An IL-6 link between obesity and cancer. *Frontiers Biosci* 2012; 5(1):461-78.
10. Langston W, Childow JH Jr, Booth BH, Barlow SC, Lefer DJ, Patel RP, et al. Regulation of endothelial glutathione by ICAM-1 governs VEGF-A-mediated eNOS activity and angiogenesis. *Free Radic Biol Med* 2007; 42(5):720-9.
11. Sasser AK, Sullivan NJ, Studebaker AW, Hendey LF, Axel AE, Hall BM. Interleukin-6 is a potent growth factor for ER- $\alpha$ -positive human breast cancer. *FASEB J* 2007; 21(13):3763-70.
12. Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(8):1782-90.
13. Langsenlehner U, Krippel P, Renner W, Yazdani-Biuki B, Eder T, Köppel H, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90(2):113-5.
14. Noorshahi M, Babaei A, Bigdeli MR, Ghasemi BM. The effect of six weeks of resistance training on tumor tissue VEGF and endostatin in mice with breast cancer. *Sport Biosci* 2013; 5(17):27-46. (Persian).
15. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther* 2013; 139(3):392-404.
16. Simon MP, Tourmaire R, Pouyssegur J. The angiopoietin-2 gene of endothelial cells is up-regulated in hypoxia by a HIF binding site located in its first intron and by the central factors GATA-2 and Ets-1. *J Cell Physiol* 2008; 217(3):809-18.
17. Jing SW, Wang YD, Kuroda M, Su JW, Sun GG, Liu Q, et al. HIF-1 $\alpha$  contributes to hypoxia-induced invasion and metastasis of esophageal carcinoma via inhibiting E-cadherin and promoting MMP-2 expression. *Acta Med Okayama* 2012; 66(5):399-407.
18. Friedmann B, Frese F, Menold E, Bartsch P. Effects of acute moderate hypoxia on anaerobic capacity in endurance-trained runners. *Eur J Appl Physiol* 2007; 101(1):67-73.
19. Pirouz M, Nourshahi M. The effect of eight weeks training in hypoxia-normobaric and normal situation on serum VEGF, erythropoietin concentration, fatigue index and VO<sub>2</sub>max. *Quart J Sport Biosci Res* 2013; 3(10):19-31. (Persian).
20. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J Appl Physiol* 2004; 96(6):2249-56.
21. Shoorabeh FF, Dabidiroshan 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. *Midd East J Rehabil Health* 2016; 3(1):e33651.
22. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(9):607-15.