

## مقایسه تأثیر دو نوع تمرین هوازی استقامتی پیوسته و منقطع بر سطوح پروتئین شوک حرارتی ۷۰ در موش‌های با تومور سرطان سینه

امید صالحیان<sup>۱</sup>، دکتر رحمن سوری<sup>۲</sup>، دکتر زهیر حسن<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۶/۱۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۰۱/۲۷

### چکیده

هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر مقایسه اثر دو نوع تمرین استقامتی پیوسته و منقطع بر سطوح HSP70 در موش‌های مبتلا به سرطان سینه است. بدین منظور ۳۰ عدد موش بلب سی ماده (۴ تا ۵ هفته‌ای میانگین وزنی ۱۷/۷۶ گرم) خریداری شد که پس از مرحله کاشت تومور آدنیوکارسیومای موشی، به‌طور تصادفی به سه گروه: تومور - کنترل، تومور - تمرین استقامتی پیوسته و تومور - تمرین استقامتی منقطع تقسیم شدند. آزمودنی‌ها به مدت شش هفته تحت تأثیر برنامه تمرینی قرار گرفتند. تمرین استقامتی پیوسته با شدت ۲۵ درصد  $vo_2max$  در هفته اول شروع شد و در پایان هفته به شدت ۷۵ درصد  $vo_2max$  رسید. تمرین استقامتی منقطع نیز با شدت ۲۰ درصد  $vo_2max$  در هفته اول با یک تکرار شروع شد و با شدت ۵۵ درصد  $vo_2max$  با ۱۰ تکرار در هفته آخر به پایان رسید. بعد از خاتمه تمرینات و جدا کردن طحال موش، سنجش HSP70 با استفاده از آزمایش الیزا انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌سویه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) تجزیه و تحلیل شدند. نتایج نشان داد اگرچه میزان HSP70 در گروه منقطع کمتر از گروه کنترل بود، اما این اختلاف معنی‌دار نبود ( $p > 0/05$ ). همچنین یافته‌ها نشان داد میزان HSP70 در گروه استقامتی از گروه کنترل بیشتر است. با این حال، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $p > 0/05$ ). نتایج پژوهش نشان داد به دنبال تغییر در میزان این پروتئین، تمرینات استقامتی منقطع سبب کاهش معنی‌دار حجم تومور و تمرینات استقامتی سبب افزایش معنی‌دار حجم تومور در مقایسه با گروه کنترل شده است ( $p = 0/00$ ). طبق یافته‌های پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت ورزشی استقامتی منقطع با تغییر در میزان HSP70 می‌تواند به‌عنوان مکمل در کنار سایر روش‌های درمانی در بهبود و درمان تومور مؤثر باشد.

**واژگان کلیدی:** پروتئین شوک گرمایی (HSP70)، تمرین استقامتی پیوسته، تمرین استقامتی منقطع، سرطان سینه، حجم تومور، موش بلب سی.

### مقدمه

سرطان سینه شایع ترین بدخیمی در میان زنان است که در کشورهای غربی حدود ۱/۳ از کل سرطان‌ها و در ایران اولین علت مرگ زنان ۴۰ تا ۴۵ ساله محسوب می‌شود (۲، ۱۶). از میان عوامل مهم دخیل در روند رشد سرطان سینه می‌توان به خانواده پروتئین‌های شوک حرارتی<sup>۱</sup> اشاره کرد که از میان آن‌ها HSP70 به‌عنوان مهم‌ترین عضو این خانواده و بخش مهمی از بازوی حمایتی ایمنی شناخته شده است (۱۰). وجود اعضای خانواده HSP70 هم برای کارکرد طبیعی و هم برای حفظ حیات سلول در شرایط استرس کاربرد دارد (۱۴). عوامل استرس‌زایی چون بیش‌گرمایی، ایسکمی، هیپوکسی و همچنین فعالیت ورزشی استقامتی سبب افزایش تجمع و بیان این پروتئین می‌شود (۱۷). افزایش بیان این پروتئین تحت این شرایط با افزایش تکثیر سلول‌های سرطانی، کاهش میزان تمایزپذیری، افزایش متاستاز گره لنفاوی و کاهش بهبود سرطان سینه همراه است (۸). HSP70 که از آن به‌عنوان نماد بقای سرطان یاد شده است، از مرگ تدریجی سلول جلوگیری می‌کند؛ در نتیجه بیان این فاکتور به هر طریقی سبب رشد توده سرطانی می‌شود. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد کاهش میزان HSP70 باعث مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود (۲۳، ۲۵). با وجود ارتباط مستقیم بین HSP70 و سلول‌های سرطانی، تا کنون تأثیر فعالیت بدنی بر سطوح این پروتئین در انسان‌ها یا حیوانات مبتلا به سرطان به‌طور جدی بررسی نشده است و مطالعات انجام شده در این زمینه با توجه به نوع، مدت و شدت فعالیت بدنی مورد بررسی، نتایج ضد و نقیضی در بر داشته است (۳).

سالمان و همکاران (۲۰۰۰)<sup>۲</sup> در تحقیقی روی موش‌های آزمایشگاهی مشاهده کردند میزان HSP70 در این موش‌ها بعد از اجرای برنامه تمرین استقامتی هشت هفته‌ای با شدت متوسط روی تردمیل افزایش می‌یابد (۸، ۳۳). در حالی که تحقیقات دیگری تمرین با شدت زیاد را سبب افزایش معنی‌دار میزان HSP70 دانستند (۲۶) و تحقیقاتی نیز به رابطه‌ای مستقیم بین افزایش مدت و شدت فعالیت و میزان Hsp70 اشاره کردند (۲۹، ۳۸).

تحقیقات پیشین تا حدود زیادی به تغییرات سیستم‌های ساختاری و فیزیولوژیکی بدن در پاسخ به تمرینات ورزشی با شدت‌های گوناگون در موش‌ها یا افراد مبتلا به سرطان سینه پرداخته است و تا کنون تحقیقی مبنی بر اینکه فعالیت‌های ورزشی با تأثیر مستقیم بر سطوح Hsp70 سبب تغییراتی در حجم تومور گردد، دیده نشده است. وودز و همکاران (۱۹۹۴) با بررسی تأثیرات تمرینات استقامتی با شدت‌های متفاوت بر پاسخ‌های سیستم ایمنی از جمله ماکروفاژها تغییرات غیرآشکاری

1. Heat shock protein

2. Samelman TR. et al (2000)

در حجم تومور مشاهده کردند (۳۶). از سوی دیگر، تامسون و همکاران (۱۹۹۵) افزایش بهبود آمادگی قلبی عروقی را عامل اصلی کاهش حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان سینه دانستند (۳۵). همچنین تحقیقات جدید نشان می‌دهد حجم تومور در راستای تأثیر فعالیت ورزشی بر میزان رگ‌زایی افزایش می‌یابد (۳۹). علی نژاد و همکاران (۱۳۸۷) در تحقیقی مشابه تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی پیوسته با شدت متوسط را بر میزان حجم تومور کاهشی ارزیابی کردند (۲). بر همین اساس، با توجه به اهمیت گسترش روز افزون سرطان سینه در میان زنان جوان، وجود نتایج ضد و نقیض در مورد تأثیر فعالیت ورزشی پیوسته بر میزان Hsp70 و حجم تومور، کمبود تحقیقات مقایسه‌ای در مورد تأثیر انواع فعالیت ورزشی و اینکه تا کنون تأثیر تمرینات استقامتی منقطع بر میزان این فاکتور و تغییرات حجم تومور بررسی نشده است و به‌منظور بررسی دقیق‌تر این فاکتور که از آن به‌عنوان نماد بقای سرطان یاد می‌شود، محقق با انتخاب آزمودن‌های حیوانی به‌دلیل امکان کنترل و نظارت بیشتر به دنبال یافتن پاسخ این پرسش بود که فعالیت ورزشی استقامتی پیوسته و فعالیت استقامتی منقطع چه تأثیری بر میزان HSP70 دارد و به تبع آن چه تغییراتی در میزان حجم تومور ایجاد می‌کند.

### روش‌شناسی پژوهش

نوع مطالعه، کاربردی و روش تحقیق از نوع طرح نیمه‌تجربی با سه گروه (یک گروه کنترل و دو گروه تجربی) بود. تمامی آزمایش‌ها مطابق دستورالعمل مربوط به آیین‌نامه حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد (۱۱). بدین منظور، ۳۰ عدد موش بلب سی ماده (۴ تا ۵ هفته‌ای میانگین وزنی ۱۷/۷۶ گرم) از مؤسسه پاستور خریداری و به حیوان‌خانه دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تهران منتقل شد. حیوانات به تعداد محدود و در قفس‌های جداگانه (۱۰ سر موش در قفس بزرگ) در اتاق مخصوص موش‌ها در دمای ۲۳ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. میزان رطوبت ۴۵ درصد تنظیم شد و دوره ۱۲ ساعته روشنایی - تاریکی رعایت شد. غذای حیوانات عبارت بود از آب و غذای معمول موش که به‌صورت آزاد و در اختیار تا پایان پروتکل در دسترس آن‌ها بود (۱۱).

ابتداءً، بعد از بیهوش کردن موش‌ها و شکافتن موضعی ناحیه زیرجلدی شکم آن‌ها تومور آدنئوکارسینومای موشی به بدن آن‌ها پیوند زده و عمل بخیه انجام شد. سپس، نوع سرطان با آزمایشات پاتولوژیک اثبات شد (۹) بعد از این مرحله، موش‌ها به مدت ۱۰ روز با شرایط زندگی در حیوان‌خانه سازگار شدند و سپس پروتکل پژوهشی آغاز شد. بدین منظور موش‌ها به شکل تصادفی در سه گروه هفت‌تایی تقسیم شدند که عبارت بودند از: گروه کنترل تومور، گروه تومور و تمرین استقامتی و گروه تومور و تمرین اینتروال. هر سه گروه بعد از داشتن یک هفته

زندگی طبیعی، به منظور سازش با شرایط آزمایشگاه سرطانی شدند. به غیر از گروه اول (کنترل و تومور) که تا پایان پروتکل زندگی طبیعی داشت، گروه دوم (تومور و تمرین استقامتی) و گروه سوم (تومور و تمرین اینتروال) مطابق پروتکل تمرینی زیر به تمرین پرداختند و در پایان هفته هفتم همه گروه‌ها به منظور سنجش فاکتورهای مربوط کشته شدند.

آزمودنی‌ها در دو گروه تمرین استقامتی و تمرین تناوبی به مدت شش هفته روی نوار گردان ۱۰ کاناله تمرین کردند به این صورت که هر هفته ۵ جلسه بین ساعت ۸ تا ۱۲ ظهر تمرین می‌کردند. به منظور رعایت اصل اضافه بار برنامه تمرینی به دو مرحله زمانی تقسیم شد که با افزایش مدت و شدت تمرین و تکرار تمرینات - که به عنوان عوامل اساسی در اصل اضافه بار تدریجی مطرح‌اند - حاصل شد. در گروه استقامتی پیوسته مدت جلسه تمرینی از ۱۰ دقیقه شروع و در آخرین جلسه به ۴۵ دقیقه رسید. سرعت دویدن نیز از ۱۰ متر بر دقیقه در جلسه اول شروع و به ۲۸ متر بر دقیقه در آخرین جلسه ختم شد. شدت تمرین نیز فزاینده بود به گونه‌ای که شدت آن در اولین جلسه معادل ۲۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و در آخرین جلسه معادل ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود (۴) برنامه تمرین تناوبی نیز در همین مدت با سرعت ۵ متر بر دقیقه، یک تکرار یک دقیقه‌ای و شیب ۵ درصد در هفته اول شروع و در پایان هفته ششم با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه، ۱۰ تکرار یک دقیقه‌ای و شیب ۲۵ درصد خاتمه یافت. شدت تمرین در این پروتکل در هفته اول ۲۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و بر اساس اصل اضافه بار در هفته آخر به ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی رسید. فواصل استراحتی نیز به صورت نسبت‌های یک به یک چهارم (۱:۱/۴) در نظر گرفته شده بود. برای گرم کردن، حیوانات در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه می‌دویدند. برای سرد کردن نیز در انتهای جلسه تمرینی، سرعت نوار گردان به‌طور معکوس کاهش می‌یافت تا به سرعت اولیه برسد (۲۰).

پس از پایان پروتکل تمرینی و به منظور از بین بردن تأثیر کوتاه‌مدت فعالیت ورزشی، ۲۴ ساعت پس از آخرین تمرین موش‌ها کشته شدند. توجه به این نکته که سنجش دقیق پروتئین‌های شوک گرمایی با استفاده از لایزت طحال بهترین گزینه است، طحال حیوانات به منظور سنجش Hsp70 جدا شد و از سلول‌ها طحال لایزت به‌دست آمد. بافت طحال، با استفاده از هاون شیشه‌ای له شد و در محیط کشت PRMI واجد آنتی پروتئاز سانتیریوفوژ شد. سپس، سلول‌ها با استفاده از بافر لیز کننده چندین بار شستشو داده شدند و در نهایت، مایع رویی در حجم‌های کوچک ۲۰۰ میکرولیتر فریز شد. بعد از جمع‌آوری همه نمونه‌ها آزمایش الیزا برای سنجش HSP70 انجام شد. به دنبال پیوند و پیدایش تومور و تا پایان هفته هفتم (روز کشتار)، هر دو روز یک بار طول و

عرض تومور با استفاده از کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد و میزان آن، با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور  $\{3.14 * (\text{length} * \text{with} * \text{height})\}$  تعیین شد (۱۵). عدد محاسباتی روز آخر به عدد محاسباتی روز اول تقسیم شد و مقدار نهایی حجم تومور برای هر موش به دست آمد.

اطلاعات به دست آمده بر اساس میانگین و انحراف استاندارد دسته‌بندی و توصیف شدند. برای ارزیابی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون آماری کولموگروف - اسمیرنوف<sup>۱</sup> و همگنی واریانس‌های گروه‌ها از آزمون آماری لوون<sup>۲</sup> استفاده شد. برای ارزیابی اختلاف بین گروه‌ها از تحلیل واریانس یک‌سویه<sup>۳</sup> و در صورت معنی‌دار بودن آن برای تعیین اختلافات بین گروهی از آزمون توکی<sup>۴</sup> استفاده شد. سطح معنی‌داری ( $p < 0/05$ ) در نظر گرفته شد. برای انجام محاسبات آماری نرم‌افزار spss.17 استفاده شد.

### یافته‌های پژوهش

#### الف. اثر تمرینات بر سطوح HSP70 پلاسما

نتایج نشان داد اگرچه میزان HSP70 در گروه تناوبی کمتر از گروه کنترل است، این اختلاف معنی‌دار نیست ( $p > 0/05$ ). همچنین یافته‌ها نشان داد میزان HSP70 در گروه استقامتی بیشتر از گروه کنترل است با این حال، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $p > 0/05$ ) (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد HSP70 در گروه‌ها

گروه‌ها	تومور و تمرین استقامتی پیوسته	تومور و تمرین استقامتی منقطع	تومور
HSP70 (ng/ml)	$0.36 \pm 0.58$	$0.37 \pm 0.36$	$0.36 \pm 0.16$

#### ب. اثر تمرینات بر حجم تومور

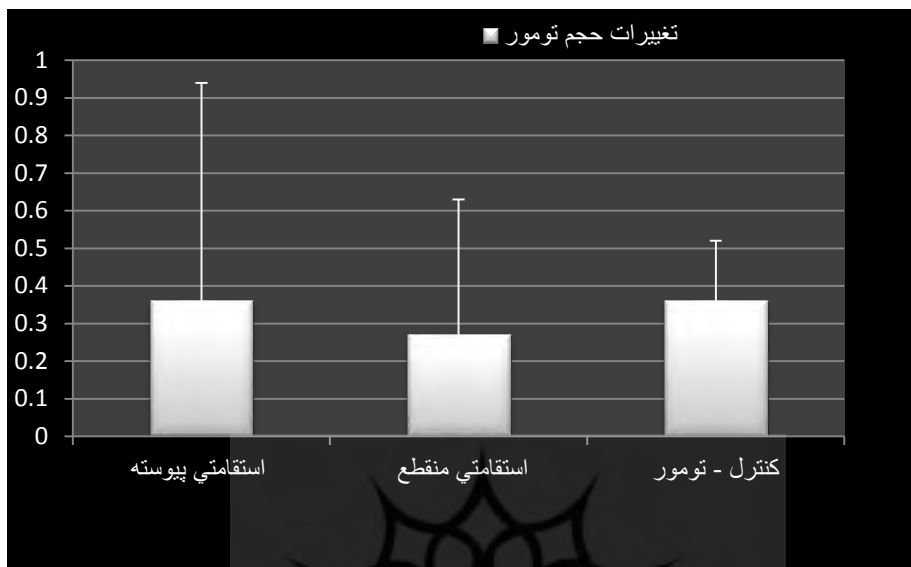
نتایج پژوهش نشان داد تمرینات استقامتی منقطع سبب کاهش معنی‌دار حجم تومور در مقایسه با گروه کنترل شده است ( $p = 0/00$ ) در حالی که تمرینات استقامتی پیوسته سبب افزایش معنی‌دار حجم تومور در مقایسه با گروه کنترل شده است ( $p = 0/00$ ) (شکل ۱) (تصویر ۱ و ۲).

1 -Kolmogrov – smirnov test

2 -leven

3 -One way analysis of variance

4 .Tukey



شکل ۱. تغییرات HSP70 در گروه‌های کنترل و تجربی



تصویر ۱ و ۲. شکل حجم تومور در قبل و پس از ورزش

### بحث و نتیجه‌گیری

هدف اصلی از انجام پژوهش حاضر مقایسه تأثیر فعالیت استقامتی پیوسته و منقطع بر میزان HSP70 و حجم تومور به دنبال تغییرات HSP70 در موش‌های مبتلا به سرطان بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد فعالیت استقامتی سبب افزایش میزان HSP70 و فعالیت استقامتی منقطع سبب کاهش میزان آن می‌شود که البته در هیچ‌یک از این دو مورد تفاوت معنی‌داری با

گروه کنترل مشاهده نشد.

سرطان سینه شایع‌ترین سرطان در میان زنان ایرانی و سایر کشورهاست. میانگین سنی مبتلایان به این بیماری در ایران ۱۰ سال کمتر از کشورهای توسعه یافته است (۳۷). با توجه به اینکه درمان‌های رایج (جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی و هورمون درمانی) فقط در نیمی از سرطان‌ها مؤثر بوده است، فعالیت ورزشی به‌عنوان درمان مکمل عاملی مهم و اساسی در بازتوانی بسیاری از بیماری‌های مزمن به‌شمار می‌رود (۳۱). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی با شدت متوسط سبب کاهش میزان مرگ و میر در نتیجه انواع سرطان از جمله سرطان سینه می‌شود (۱۲). این مطالعات بیان کرده‌اند که زنان فعال از نظر ورزشی حدود ۳۰٪ کمتر به سرطان سینه مبتلا می‌شوند که بیشتر به‌علت تأثیرگذاری فعالیت ورزشی بر تعدیل هورمون‌ها و کاهش وزن بدن است (۲۱). یافته نشان می‌دهد فعالیت ورزشی تغییرات معنی‌داری در بعضی از عوامل مهم دخیل در سرطان ایجاد می‌کند و سبب می‌شود عوارض آن تا حدود ۵۰٪ کاهش یابد (۱۶).

HSP70 نقشی بسیار مهم در وضعیت آپوپتوزیس ایفا می‌کند. این پروتئین از یک سو با مسدود کردن یا کاهش مسیر کاسپازها که از فاکتورهای مهم در آپوپتوزیس‌اند از مرگ سلول‌ها جلوگیری می‌کند و از سوی دیگر به بازسازی سلول‌های توموری آسیب‌دیده می‌پردازد (۳۰). تحقیقات نشان می‌دهد هر گونه تغییر در حجم تومور در تعامل مستقیم این پروتئین با سیستم ایمنی است که سبب افزایش حساسیت سیستم ایمنی در مقابل استرس‌های فیزیولوژیکی مانند ورزش می‌شود (۲۸). نتایج پژوهش حاضر با نتایج برخی تحقیقات همسو و با برخی تحقیقات نیز ناهمسو است. تحقیقات مختلف افزایش میزان HSP70 را به دنبال ورزش تأیید می‌کنند (۲۲). گزارش پژوهش‌های همسو نشان می‌دهد ورزش بلندمدت موجب ایجاد استرس اکسایشی می‌شود که خود سبب تحریک تولید پروتئین‌های شوک حرارتی به‌عنوان بخش مهم پاسخ حفاظت سلولی در جلوگیری از بروز آسیب می‌شود (۱۸). لوک و همکاران (۱۹۹۰)<sup>۱</sup> نیز در تحقیقی روی موش‌های نر بالغ به این نتیجه رسیدند که هرچه مدت تمرینات استقامتی بیشتر شود (بین ۲۰ تا ۶۰ دقیقه روی تردمیل)، بیان HSP70 در عضله اسکلتی و طحال نیز بیشتر می‌شود (۲۲). همچنین ساملمن و همکاران (۲۰۰۰)<sup>۲</sup> در تحقیقی روی ۳۴۴ رت به این نتیجه رسیدند که انجام تمرینات استقامتی با شدت متوسط سبب افزایش بیان کلیه پروتئین‌های شوک حرارتی می‌شود که از میان آن‌ها بیان HSP70 بارزتر است (۳۳). کوین و همکاران (۲۰۰۲)<sup>۳</sup> نیز در مقاله‌ای مروری اعلام کردند انجام فعالیت ورزشی با هر شدتی به‌علت افزایش دمای بافت‌ها و بدن

1 . Locke et al (1990)

2 . Samelman et al (2000)

3 . Kevin et al (2002)

مانند فاکتوری استرسی عمل می‌کند و پروتئین‌های شوک حرارتی، به‌ویژه HSP70 به‌منظور جلوگیری از آسیب در سلول در پاسخ به این استرس متناسب با شدت و مدت تمرین بیان می‌شوند (۱۷). اوگاتا و همکاران (۲۰۰۹)<sup>۱</sup> و نیس و همکاران (۲۰۰۷)<sup>۲</sup> نیز در تحقیقات مشابهی به‌منظور بررسی پاسخ HSP70 به فعالیت‌های ورزشی استقامتی درازمدت با شدت متوسط به این نتیجه رسیدند که این‌گونه تمرینات سطوح این پروتئین را در مقایسه با سایر اعضای خانواده پروتئین‌های شوک حرارتی بیشتر افزایش می‌دهد (۲۷، ۲۹).

از طرف دیگر، کارایان و همکاران (۲۰۰۱)<sup>۳</sup> در تحقیقی روی میزان بیان پروتئین‌های شوک حرارتی در محیط‌های مختلف به این نتیجه رسیدند که انجام فعالیت ورزشی کوتاه مدت سبب افزایش بیان پروتئین‌های شوک حرارتی نمی‌شود (۱۳). به دنبال این تحقیقات کامپسی و همکاران (۲۰۰۳)<sup>۴</sup> نیز به همین نتایج دست یافتند که انجام فعالیت‌های ورزشی با شدت و مدت متفاوت روی میزان بیان پروتئین‌های شوک حرارتی در نقاط مختلف بدن از جمله هیپوتالانوس، هیپوکامپ، طحال، قلب و عضله اسکلتی تأثیر متفاوتی دارد و اذعان داشتند هرچه شدت و مدت فعالیت کمتر شود، میزان بیان این پروتئین‌ها نیز کمتر می‌شود (۵). آقاعلی نژاد و همکاران (۱۳۸۶) در تحقیقی با عنوان «تأثیر تمرینات استقامتی بر میزان HSP70» دریافتند فعالیت ورزشی استقامتی با شدت متوسط سبب کاهش میزان این پروتئین و در نتیجه، کاهش میزان حجم تومور می‌شود (۱). وودز و همکاران (۱۹۹۴)<sup>۵</sup> نیز دریافتند انجام فعالیت ورزشی تغییرات معنی‌داری در حجم تومور ایجاد نمی‌کند (۳۶). نکته قابل توجه اینکه در میان تحقیقات متعدد، تحقیقی یافت نشد که تأثیر تمرینات استقامتی منقطع را بر میزان این پروتئین بررسی کرده باشد و از این حیث تحقیق حاضر تا کنون تنها تحقیقی است که این عامل را بررسی کرده است.

با توجه به مطالعات محققان و یافته‌های تحقیق به این نتیجه می‌رسیم که یکی از علل تغییرات حجم تومور، افزایش یا کاهش میزان HSP70 است که در موش‌های مبتلا به سرطان با افزایش یا کاهش مدت و شدت تمرین میزان بیان HSP70 دچار تغییر شده است؛ در نتیجه حجم تومور نیز تغییر می‌یابد. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد انجام تمرینات استقامتی با شدت متوسط سبب بهبود زندگی

- 
1. Ogata et al (2009)
  2. Niess et al (2007)
  3. Karyn et al (2001)
  4. Campisi et al (2003)
  5. Woods et al (1994)



افراد مبتلا به سرطان می‌شود. در پژوهش حاضر از دو نوع فعالیت برای بررسی سلول‌های توموری استفاده شده است و از آنجا که فعالیت ورزشی با ایجاد تغییراتی در درون سلول در حکم استرس عمل می‌کند، قابل پیش‌بینی است که این تغییرات علاوه بر HSP70 روی حجم تومور نیز مؤثر است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد انجام شش هفته فعالیت ورزشی استقامتی موجب افزایش معنی‌دار حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان می‌شود و انجام شش هفته فعالیت ورزشی استقامتی منقطع سبب کاهش معنی‌دار حجم تومور در این موش‌ها گردید. بر اساس تحقیق حاضر، در موش‌های دارای تومور انجام فعالیت استقامتی پیوسته سبب ایجاد استرس دیگری علاوه بر استرس ناشی از تومور می‌شود؛ در نتیجه حجم تومور بیشتر افزایش می‌یابد.

تحقیقات زیلنکی و همکاران (۲۰۰۴)<sup>۱</sup> روی موش‌های باب سی دارای تومور نیز این نتیجه را تأیید کرد که انجام هر گونه فعالیت با شدت متوسط و در سطح پایین از رگ‌زایی و رشد تومور جلوگیری می‌کند (۳۹). پژوهش‌های متعددی نشان داده‌اند که انجام فعالیت با شدت متوسط نه تنها سبب افزایش میزان HSP70 نمی‌شود، بلکه موجب تأخیر در متاستاز و مرگ ناشی از سلول‌های توموری می‌شود که همگی به کاهش میزان حجم تومور منجر می‌شود (۲۴). البته با توجه به تحقیقات اخیر، فعالیت استقامتی با شدت متوسط و فعالیت استقامتی منقطع از یک سو با کاهش عوامل همچون ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها سبب انهدام سلول‌های توموری و از سوی دیگر با تغییر در مسیر افزایش فاکتورهای رشدی و رگ‌سازی در داخل سلول توموری در کاهش حجم تومور مؤثرند (۲۴) همچنین تامسون و همکاران (۱۹۹۴)<sup>۲</sup> در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که هر گونه فعالیت ورزشی با شدت بیشتر از ۷۰ درصد  $Vo_{2max}$  سبب افزایش و هر گونه فعالیت با شدت کمتر از ۷۰ درصد سبب کاهش حجم تومور می‌شود (۳۴).

با توجه به یافته‌های محققان در سال‌های اخیر و یافته‌های این پژوهش انجام هر گونه فعالیت استقامتی با شدت متوسط و انجام فعالیت‌های اینتروال سبب کاهش میزان HSP70 و در نتیجه کاهش حجم تومور می‌شود.

## منابع:

۱. عبدالهی کاکرودی، حوا. "بررسی تأثیر اسانس پونه بر تهوع و استفراغ بیماران تحت شیمی درمانی بیمارستان امید مشهد سال ۱۳۷۸". پایان نامه کارشناسی ارشد پرستاری. دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۱۳۷۹

1 . Zielinski et al (2004)

2 . Thompson et al (1994)

۲. اثر تمرین استقامتی پیوسته بر میزان HSP70 و طول عمر موش‌های مبتلا به تومور سرطان سینه آف‌آلی نژاد حمید، توفیقی اصغر، محمدحسن زهیر، مهدوی مهدی، شاهرخی سمیه المپیک تابستان ۱۳۸۷؛ ۱۶(۲) (پیاپی ۴۲): ۷۵-۸۶
3. Banfi Giuseppe, Dolci Alberto, Verna Roberto and Corsi Massimiliano M. (2004). "Exercise raises serum heat shock protein 70 (HSP70) levels". Clin Chem Lab Med. 42 : PP: 1445-1446.
  4. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. J Appl Physiol. 1979 Dec;47(6):1278-83
  5. Campisi Jay , Leem Ted H., Greenwood Ben N., Hansen Michael Kl,; Moraska Albert, Higgins Karianne, Smith Taro P., and Monika Fleshner (2003) ." Habitual physical activity facilitates stress- induced HSP72 induction in brain, peripheral, and immune tissues". Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol . 284 (2) : PP:520-530.
  6. Cohen LA, Choi KW,Wang CX. (1988). "Influence of dietaryfat, caloric restriction, and voluntary exercise on N-nitrosomethylurea-induced mammary tumorigenesis in rats". Cancer Res;48:4276^83.
  7. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv E, Vogel V, Shepherd J, Vachon C, Smith-Bindman R, Kerlikowske K. (2009). Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. J Natl Cancer Inst 101: 384–398.
  8. Fehrenbach E, Passek F, Niess AM, Pohla H, Weinstock C, Dickhuth H, and Northoff H. (2000). "HSP expression in human leukocytes is modulated by endurance exercise". Med Sci Sports Exerc; 32: 592–600.
  9. Feyzi R, Hassan ZM, Mostafaie A. Modulation of CD4+ and CD8+ tumor infiltrating lymphocytes by a fraction isolated from Shark cartilage: Shark cartilage modulates anti-tumor immunity. International Immunopharmacology 2003; 3: 921-926
  10. Georgopolis, C.; and W.J. Welch. (1993). "Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones". Annu. Rev. Cell Biol. 9: 601–634.
  11. Guide to the care ad use of experimental animals-edited by: Ernest D. Olfert,DVM;Brenda M.Cross,DVM;and A. Ann McWilliams 1993
  12. Harriss DJ, Atkinson G, Batterham A, George K, Cable NT, Reilly T,Haboubi N, Renehan AG. (2009). Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2):a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-timephysical activity. Colorectal Dis 11: 689–701.

13. Karyn Hamilton L., Powers K.Scott, Sugiura Takao, Kim Sunjoo, Lennon Shannon, Tumer Nihal and Mehta Jawahar L. (2001). "Short-term exercise raining can improve myocardialtolerance to I/R without elevation ing heat shock proteins". *Am J Physiol Heart Circ Physiolp* : 281 : PP: 346-352.
14. Hightower LE and Hendershot LM. (1997). "Molecular chaperones and the heat shock response at Cold Spring Harbor". *Cell Stress Chaperones* 2: 1–11.
15. Hoffman-Goetz, L.; K.M. May, Y. Arumugam .(1994). "Exercise training and mouse mammary tumor metastasis". *Anticancer Res.* 14:2627–32.
16. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Berschactivity, AJ, Stampfer MJ, Baron JA, Egan KM, Willett WC .(2008). Physical and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *CancerEpidemiol Biomarkers Prev* 17: 379–386.
17. Kevin C. Kregel. (2002). "Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance". *J Appl Physiol*; 92: 2177–2186.
18. Khasssf Muna. Child Robert B, McArdle Anne, Brodie David A. Esanu Cristian, and Jackson J. (2000). "Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise". *J Appl Physiol* : 90 : PP: 1031-1035.
19. Kruk. Joanna et al. (2004). "Psychological stress and the risk of breast cancer: a case – control study". *Cancer detection and prevention.*28:399 – 408.
20. Lawler JM, Powers SK, Hammeren J, Martin AD. Oxygen cost of treadmill running in 24-month-old Fischer-344 rats *Med Sci Sports Exerc.* 1993 Nov;25(11):1259-64
21. Lee I-M , Oguma Y .(2006). Physical activity . In: Schottenfeld D , Fraumeni JF , eds. *Cancer Epidemiology and Prevention* . 3rd ed. New York, NY : Oxford University Press ; : 449 – 467.
22. Locke M, Noble EG, and Atkinson BG. (1990). "Exercising mammals synthesize stress proteins". *Am J Physiol Cell Physiol* 258: C723–C72.
23. Mads Daugaard, Marja Jaattela .(2005). "Hsp 70-2 is required for tumor cell growth and survival". *Cell Cycle.* 4(7):877-880.
24. Mark R. Zielinski, Melissa Muenchow, Matthew A. Wallig, Peggy L. Horn and Jeffrey A. Woods. (2004). Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization". *Appl Physiol.* 96:2249-2256.
25. Mikkel Rohde, Mads Daugaard, Mette Hartvig Jensen, Kristian Helin, Jesper Nylandsted and Marja Jäättelä. (2005). "Members of the heat-shock protein 70 family promote cancer cell growth by distinct mechanisms". *Genes & Dev.* 19: 570-582.

26. Morton p,james .(2008). the exercise –induce stress response in skletel muscle :failure during aginig .*appl.physiol,nutr.metab.*33:1033-1041.
27. Niess AM, Simon P.( 2007). Response and adaptation of skeletal muscle to exercise—the role of reactive oxygen species. *Front Biosci* 12: 4826–4838.
28. Noessner , e: Gasper V. Milani, A. Brandl, P.J. Hutzler, M.C. Kuppner, M. Roos and et al. (2002). “Tumor-derived heat shock protein 70 peptide complexes are cross-presented by human dendritic. *J Immunol.* Nov 15;169(10):5424-32.
29. Ogata T. (2008).Prolonged exercise training induces long-term enhancement of HSP70 expression in rat plantaris muscle *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296:R1557-R1563.
30. Pockley, A. G. (2003). "Heat shock proteins as regulators of the immune response". *Lancet*; 362: 469 476.
31. Risberg, T. Vickers, A. Bermnes, R.M. Wist, E.A. Kasa, S. Cassileth, B.R. (2003) .Does of alternative medicine predict survival from cancer?. *Euro. J. Cancer*, 39:372-377.
32. Rusch HP and Kline BE. (1944).The effect of exercise on the growth of a mouse tumor. *Cancer Res* 4: 116 118.
33. Samelman TR. (2000). "Heat shock protein expression is increased in cardiac and skeletal muscles of Fischer 344 rats after endurance training". *Exp Physiol*; 85: 92–102.
34. Thompson HJ .(1994). Effect of exercise intensity and duration on the induction of mammary carcinogenesis *Cancer Res*;54:1960^ 3s.
35. Thompson HJ,Westerlind KC, Snedden J, Briggs S, Singh M. (1995).Exercise intensity dependent inhibition of 1-methyl-1-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in female F-344 rats. *Carcinogenesis*; 16:1783 ^ 6.
36. Woods JA, Davis JM, Kohut ML, Ghaffar A, Mayer EP, Pate RR.( 1994).Effects of exercise on the immune response to cancer. *Med Sci Sports Exerc*;26: 1109 ^ 15. 21.
37. Yassaee,V.R. Zeinali,S. Harirchi,I. Jarvandi,S. Mohagheghi, M.A. Hornby, D. Dalton, A. Novel .(2002).mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in Iranian women with early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 4:R6.
38. Young-Oh Shina,b, Jae-Keun Oha, Jun-Sang Baec, Mi-Young Leec, Jeong-Beom Leeb,c., Hun-Mo Yangc, Young-Ki Minc, Takaaki Matsumotob.(2004). Progressive strenuous exercise induces the expression of HSP70 in rat skeletal muscles and myocardium: *Journal of Thermal Biology* 29 765–768.
39. Zielinski MR, Muenchow M,Wallig MA, Horn PL Woods JA.(2004). Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization *JAppl Physiol*;96:2249^56.