

## تأثیر چهار هفته تمرین تداومی و تناوبی بر سطوح پروتئین-۱ جاذب شیمیایی مونوسیت‌ها در سرم و بافت عضلانی موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان

سمانه جمالی نژاد<sup>۱</sup> - ماندانا غلامی<sup>۲\*</sup> - حسین عابد نطنزی<sup>۳</sup>

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

۲ و ۳. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۶/۲۲، تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۰۳/۰۴)

### چکیده

عوامل التهابی نقش عمده‌ای در گسترش انواع مختلف سرطان و کاشکسی ناشی از سرطان دارند. در مقابل، تمرینات ورزشی می‌تواند تأثیرات ضدالتهابی داشته باشد. بنابراین، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۴ هفته تمرین تداومی و تناوبی بر سطوح MCP-1 در سرم و بافت عضلانی موش‌های ماده حامل تومور پستان بود. ۳۲ سر موش ماده نژاد balb/c به صورت تصادفی در چهار گروه کنترل، کنترل توموری، تمرین تداومی+تومور و تمرین تناوبی+تومور قرار گرفتند. برای القای تومور پستان رده سلول MC4-L2 به موش‌ها تزریق شد. برنامه تمرین تناوبی و تداومی با شدت متوسط به مدت ۴ هفته و ۵ جلسه در هفته اجرا شد. با گذشت ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرین ورزشی، خون‌گیری و جداسازی عضله دوقلو برای تعیین سطوح MCP-1 به روش الایزا انجام گرفت. حجم تومور نیز با کولیس دیجیتال اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام گرفت. نتایج کاهش معنادار سطوح سرمی MCP-1 در گروه تمرین تداومی و تناوبی و همچنین کاهش معنادار MCP-1 در بافت عضله دوقلو گروه تناوبی نسبت به گروه کنترل توموری را نشان داد ( $P < 0.05$ ). حجم تومور نیز در هر دو گروه تمرین‌کرده کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل توموری داشت ( $P < 0.05$ )، اما تمرین ورزشی تداومی و تناوبی تأثیری بر وزن عضله دوقلو نداشت ( $P > 0.05$ ). با توجه به یافته‌های حاضر، احتمالاً نقش مثبت تمرینات ورزشی در موش‌های سرطانی تا حدودی به واسطه تعدیل عوامل التهابی مانند MCP-1 اعمال می‌شود.

### واژه‌های کلیدی

حجم تومور، سرطان، کاشکسی، MCP-1.

## مقدمه

انواع مختلفی از سلول‌ها به‌ویژه در صورت تحریک از طریق استرس اکسایشی، سایتوکاین‌ها یا فاکتورهای رشدی تولید می‌شود (۹). مطالعات صورت‌گرفته نقش MCP-1 را در گسترش سرطان پستان نشان داده‌اند که تا حدودی به‌واسطه فراخوانی و فعال‌سازی ماکروفاژهای مرتبط با تومور اعمال می‌شود (۱۰). علاوه بر تأثیراتی که MCP-1 می‌تواند در توسعه و رشد تومور داشته باشد، اخیراً نشان داده شده است که MCP-1 در کاشکسی سرطان نیز نقش دارد (۱۱). با وجود این، اطلاع‌زبادی در خصوص مسیره‌های اثرگذاری MCP-1 بر کاشکسی در دست نیست و باید مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

در حال حاضر هیچ دارو یا مداخله مشخصی برای مقابله کردن با سیستم‌های فیزیولوژیک مختلفی که به‌وسیله کاشکسیا تحت تأثیر قرار می‌گیرند، وجود ندارد (۱۲). با وجود این، شواهد زیادی از تأثیرات مثبت تمرین ورزشی در مقابله با کاشکسی حمایت کرده‌اند (۱۳). فعالیت ورزشی به‌صورت بالقوه می‌تواند مداخله نویدبخش برای پیشگیری و درمان کاشکسی سرطان باشد (۱۴). تمرین ورزشی موجب افزایش توده بدون چربی، قدرت و عملکرد عضلانی، آمادگی قلبی‌تنفسی و کاهش خستگی می‌شود و در نهایت به افزایش کیفیت زندگی بیماران سرطانی منجر می‌شود و از این‌رو تمرین ورزشی می‌تواند استراتژی ایده‌آلی در کمک به مدیریت کاشکسی وابسته به سرطان باشد (۱۴). براساس شواهد موجود، یکی از مسیره‌های اثرگذاری مثبت انواع مختلف تمرینات ورزشی در کنترل و مدیریت کاشکسی، مربوط به تأثیرات ضدالتهابی تمرینات ورزشی و در نتیجه کاهش سطوح عوامل التهابی است (۱۵) که همسو با این گفته‌ها مطالعات متعددی اثت‌تأثیرات ضدالتهابی تمرینات ورزشی مختلف را گزارش کرده‌اند (۱۶). مطالعات اندکی در خصوص تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح MCP-1 صورت

کاشکسی سرطان اختلال پیچیده‌ای است که با کاهش پیش‌رونده وزن بدن شامل کاتابولیسم بافت چربی و عضله اسکلتی مشخص می‌شود و بیش از ۵۰ درصد بیماران سرطانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱). تحلیل توده عضلانی ویژگی بارز کاشکسی سرطان است (۲). هیچ تعریف بالینی ویژه‌ای برای تحلیل توده عضلانی ناشی از سرطان وجود ندارد. با وجود این، کاشکسی سرطان را از نظر بالینی می‌توان به‌عنوان کاهش بیش از ۵ درصد وزن بدن در یک دوره شش‌ماهه در مقایسه با قبل از بیماری تعریف کرد (۳).

سازوکارهای مختلفی می‌توانند به بروز کاشکسی منجر شوند که از جمله آنها می‌توان به افزایش عوامل التهابی و التهاب سیستمیک اشاره کرد (۴). ریزمحیط تومور به افزایش تولید عوامل و سایتوکاین‌های التهابی مختلف و در نهایت شکل‌گیری التهاب سیستمیک منجر می‌شود. التهاب سیستمیک با افزایش لیپولیز و کاهش بافت چربی و همچنین تحلیل توده عضلانی، کاهش قدرت عضلانی و خستگی همراه است (۵). التهاب علاوه بر تأثیراتی که در توسعه کاشکسی دارد، می‌تواند رشد تومور را نیز تحت تأثیر قرار دهد و موجب افزایش توموروزن شود (۶). در واقع، التهاب وابسته به سرطان از نشانه‌های اصلی سرطان است و التهاب در محیط تومور نقش مهمی در توسعه، رشد و متاستاز سلول‌های سرطانی ایفا می‌کند و امروزه مسیره‌های سیگنالینگ مولکولی و سلولی که ارتباط بین التهاب و سرطان را موجب می‌شوند، موجب عرضه و معرفی داروهای ضدالتهابی برای درمان سرطان شده است (۷).

پروتئین-۱ جاذب شیمیایی مونوسیت‌ها (MCP-1) یک سایتوکاین پیش‌التهابی است که در پاتوژنز انواع مختلف بیماری‌ها نقش دارد (۸). این سایتوکاین توسط

تمامی مراحل تمرین و اجرای پژوهش مطابق با دستورالعمل مؤسسه سلامت و تغذیه در مورد مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت و اصول اخلاقی کار با حیوانات رعایت شد.

#### کشت و تزریق سلول‌های سرطانی

پس از تهیه رده سلولی کارسینومای مجاری پستان گیرنده استروژن مثبت (ER+) MC4-L2 از مرکز ذخیره ژنتیک، سلول‌ها در فلاسک T75 در محیط DMEM با ۱۵ میلی‌مول بافر HEPES، گلوتامین، پنی سلین ۱۰۰  $\mu\text{g/ml}$ ، استرپتومایسین ۱۰۰  $\mu\text{g/ml}$  و FBS ۱۰ درصد کشت داده شدند و این فرایند تا زمان رسیدن تعداد سلول‌های سرطانی به میزان موردنظر ادامه داشت. در نهایت سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱۰ میلیون سلول در هر میلی‌لیتر بافر PBS تهیه شد و به هر کدام از موش‌های گروه توموری یک میلیون سلول تزریق شد. بدین‌منظور، موش‌ها در ابتدا با تزریق دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلازین به‌صورت درون‌صفاقی، بی‌هوش شدند و سپس توسط متخصص یک میلیون سلول سرطانی به‌صورت زیرجلدی به ناحیه بالای ران سمت راست موش‌ها شد (۱۹). تقریباً دو هفته بعد از تزریق سلول‌های سرطانی، تومور در ناحیه تزریق شده قابل لمس بود. بعد از پیدایش تومور، موش‌های توموری به‌صورت مساوی و تصادفی در سه گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل توموری، تمرین تناوبی+تومور و تمرین تناوبی+تومور دسته‌بندی شدند. یک گروه سالم نیز به‌عنوان گروه کنترل سالم و مشتمل بر ۸ موش در نظر گرفته شد. موش‌ها در گروه‌های مختلف پژوهشی از نظر سن و وزن و همچنین دسترسی آزادانه به آب و غذا و نگهداری شرایط یکسانی داشتند.

موش‌ها در گروه‌های کنترل سالم و کنترل توموری در هیچ مداخله‌ای شرکت نداشتند و موش‌ها در گروه تناوبی

گرفته است. برخی مطالعات، کاهش معنادار سطوح MCP-1 را در موش‌های سرطانی بعد از تمرینات ورزشی نشان داده‌اند (۱۷). در مقابل، برخی محققان عنوان کرده‌اند که تمرینات ورزشی تأثیری بر سطوح MCP-1 در رت‌ها ندارد (۱۸). علاوه بر این، در زمینه تأثیر تمرینات ورزشی مختلف بر تغییرات در سطوح MCP-1 بافت عضلانی از جمله در موش‌های سرطانی اطلاعی در دست نیست. بنابراین، با توجه به تناقض یافته‌های موجود و اطلاع ناکافی درباره تأثیر تمرینات ورزشی مختلف بر سطوح سرمی و عضلانی MCP-1 از جمله در نمونه‌های سرطانی، بررسی تغییرات این سایتوکاین به‌منظور تعیین چگونگی اثرگذاری تمرین ورزشی بر سرطان و کاشکسی ناشی از سرطان بسیار حائز اهمیت است. از این‌رو، محقق در پژوهش حاضر برای نخستین‌بار تغییرات در سطوح سرمی و عضلانی MCP-1 را در موش‌های ماده حامل تومور پستان بررسی کرده است.

#### روش پژوهش

##### تغذیه و نگهداری موش‌های مورد بررسی

در یک پژوهش تجربی، تعداد ۳۲ سر موش ماده Balb/c شش تا هشت‌هفته‌ای با دامنه وزن ۱۷-۱۴ گرم از انستیتوی پاستور تهران خریداری و به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران منتقل شدند. شرایط استاندارد نگهداری موش‌ها شامل چرخه ۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی برای تطابق فیزیولوژیک، دمای اتاق بین ۲۶-۲۲ درجه سلسیوس و رطوبت ۴۵ درصد در طول دوره پژوهش رعایت شد. موش‌ها در گروه‌های مختلف به‌صورت آزادانه به آب و غذای استاندارد موش دسترسی داشتند. پس از انتقال موش‌ها به آزمایشگاه، به مدت یک هفته به‌منظور سازگاری با محیط بدون هیچ‌گونه مداخله‌ای نگهداری شدند. سپس سلول‌های سرطانی به‌منظور القای تومور پستان به موش‌ها تزریق شد. شایان ذکر است که

می‌دویدند. در طول اجرای تمرین ورزشی شوک الکتریکی خاموش و از شوک الکتریکی برای تحریک موش‌ها به دویدن استفاده نشد.

#### سنجش متغیرهای مورد بررسی

اندازه‌گیری حجم تومور به وسیله کولیس دیجیتال انجام گرفت و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور  $[V = \pi/6 (w \times L^2)]$  میزان آن تعیین شد (۲۴). حجم تومور در دو بعد اندازه‌گیری شد. بزرگ‌ترین بعد تومور به عنوان طول (L) تومور و بعد دیگر (در زاویه ۹۰ درجه) به عنوان عرض (W) در نظر گرفته شد. به منظور جمع‌آوری نمونه‌های خونی بلافاصله بعد از بی‌هوش کردن موش‌ها با ترکیب زایلازین و کتامین، خون‌گیری مستقیماً از قلب موش‌ها انجام گرفت و سپس به منظور جداسازی سرم، نمونه‌های خونی سانتریفیوژ شدند. سپس بافت عضله دوقلو جدا شد و وزن عضله دوقلو توسط ترازوی پزشکی (ساخت شرکت Sartorius آلمان) اندازه‌گیری شد. سپس بافت عضلانی بلافاصله در نیتروژن مایع فریز و تا زمان انجام آزمایش‌های موردنظر در فریزر با دمای ۸۰- نگهداری شد. در آزمایشگاه، با استفاده از بافر لیزکننده، عضله دوقلو هموزن و سپس به منظور جداسازی مایع رویی (سوپرناتانت) سانتریفیوژ شد (۲۳). سوپرناتانت به منظور اجرای آزمون الایزا به کار رفت. اندازه‌گیری MCP-1 سرمی و عضلانی (در سوپرناتانت: مایع رویی به دست آمده در انتهای سانتریفیوژ بافت عضله) به روش الایزا و با کیت مخصوص سنجش MCP-1 ساخت شرکت cusabio با شماره کاتالوگ CSB-E07430m طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام گرفت.

#### روش‌های آماری تجزیه و تحلیل داده‌ها

تمامی داده‌های حاصل از پژوهش حاضر با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ تجزیه و تحلیل شد. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک استفاده

و تناوبی به مدت چهار هفته در تمرینات ورزشی شرکت کردند.

#### برنامه تمرین تداومی و تناوبی

تمرین استقامتی در پژوهش حاضر شامل چهار هفته دویدن روی نوار گردان مخصوص جوندگان بود که بعد از یک هفته آشناسازی با نوار گردان شروع شد. آشناسازی با سرعت ۱۰-۶ متر بر دقیقه و به مدت یک هفته انجام گرفت. برنامه تمرین ورزشی استقامتی با شدت متوسط با سرعت ۱۴ متر در دقیقه در دو هفته اول شروع شد و در نهایت در دو هفته آخر به ۱۶ متر در دقیقه رسید (۲۰).

#### برنامه تمرین تناوبی

به منظور اجرای تمرین تناوبی، در انتهای یک هفته آشناسازی، آزمون تعیین توان هوازی بیشینه موش‌ها به عمل آمد (۲۱). این آزمون بدین صورت است که بعد از پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰-۱۲ متر بر دقیقه، سرعت نوار گردان هر سه دقیقه یک بار از سرعت اولیه ۶ متر بر دقیقه به میزان ۳ متر بر دقیقه افزایش یافت، حداکثر سرعت بیشینه زمانی محاسبه شد که موش‌ها قادر نبودند در آن سرعت بدوند (۲۲). سپس، تمرینات ورزشی تناوبی با ۷۰-۶۰ درصد سرعت بیشینه (۲۳ متر بر دقیقه) آغاز شد. پروتکل تمرین تناوبی مشتمل بر وهله‌های دویدن دودقیقه‌ای و متعاقب آن دو دقیقه دویدن فعال با ۵۰ درصد سرعت بیشینه بود (۱۶ متر بر دقیقه). تعداد وهله‌های دویدن ۱۰ وهله در نظر گرفته شده بود. طول دوره تمرینی چهار هفته بود و برنامه تمرین ورزشی تناوبی پنج روز در هفته اجرا شد (۲۳). به منظور اعمال اضافه‌بار، هر دو هفته یکبار آزمون تعیین سرعت بیشینه از موش‌ها به عمل آمد و شدت تمرین ورزشی بر مبنای سرعت جدید تغییر داده شد (۲۳). قبل و بعد از اجرای برنامه تمرین تداومی و تناوبی، موش‌ها به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به منظور گرم کردن و سرد کردن روی نوار گردان

شد که نتایج آن طبیعی بودن توزیع داده‌ها را نشان داد. از این رو، برای مقایسه تغییرات بین گروهی از آزمون آنوای یکراهه و به منظور تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین، سطح معناداری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

برای آنالیز داده‌ها، از یافته‌های تمامی گروه‌های پژوهشی (در مجموع شامل ۳۲ موش) استفاده شد و هیچ‌کدام از موش‌ها از پژوهش خارج نشدند. مقادیر وزن بدن، حجم تومور و همچنین وزن عضله دوقلو در گروه‌های مختلف پژوهشی در جدول ۱ گزارش شده است.

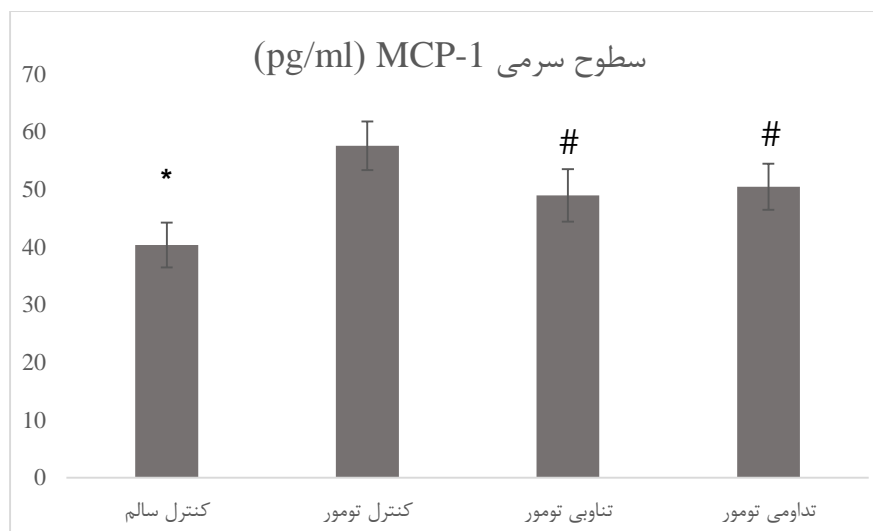
جدول ۱. سطوح متغیرهای مورد بررسی در گروه‌های پژوهشی (انحراف معیار  $\pm$  میانگین)

ردیف	گروه	وزن عضله دو قلو (میلی‌گرم)	حجم تومور (سانتی‌متر مکعب)	وزن موش‌ها (گرم)
۱	کنترل سالم	$113/8 \pm 3/60$ *	-	$21/6 \pm 0/89$
۴	کنترل تومور	$92/62 \pm 2/61$	$0/676 \pm 0/076$	$21/42 \pm 0/78$
۵	تناوبی تومور	$97/50 \pm 6/25$	$0/395 \pm 0/061$ #	$21/57 \pm 0/53$
۶	تداومی تومور	$98/37 \pm 6/32$	$0/425 \pm 0/074$ #	$21/00 \pm 0/63$

\* نشانه تفاوت معنادار با گروه‌های توموری # نشانه تفاوت معنادار با گروه کنترل توموری

پژوهشی تفاوت معناداری وجود دارد ( $P < 0.001$ ). به منظور بررسی محل تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آن نشان داد بین گروه کنترل سالم با گروه‌های کنترل تومور ( $P < 0.001$ )، تناوبی تومور ( $P = 0.002$ ) و تداومی تومور ( $P < 0.001$ ) تفاوت معناداری وجود دارد. همچنین، نتایج نشان داد که بین گروه تناوبی تومور با گروه کنترل تومور ( $P = 0.002$ ) و بین گروه تداومی تومور با گروه کنترل تومور ( $P = 0.11$ ) تفاوت معناداری وجود دارد. تغییرات سطوح سرمی MCP-1 در نمودار ۱ نشان داده شده است.

بررسی تغییرات وزن عضله دوقلو توسط آزمون آنالیز کوواریانس نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه کنترل سالم با گروه‌های توموری وجود دارد ( $P < 0.001$ )، اما تفاوت بین گروه‌های توموری از نظر آماری معنادار نبود ( $P > 0.05$ ). نتایج حجم تومور نیز نشان داد که بین گروه تناوبی+تومور با گروه کنترل تومور ( $P < 0.001$ ) و گروه تداومی+تومور با گروه کنترل تومور ( $P < 0.001$ ) تفاوت معناداری وجود دارد. بر مبنای نتایج حاضر، چهار هفته تمرین تناوبی یا تداومی به کاهش معنادار حجم تومور در مقایسه با گروه کنترل تومور منجر شده است (جدول ۱). یافته‌های حاصل از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که بین سطوح سرمی MCP-1 در گروه‌های مختلف

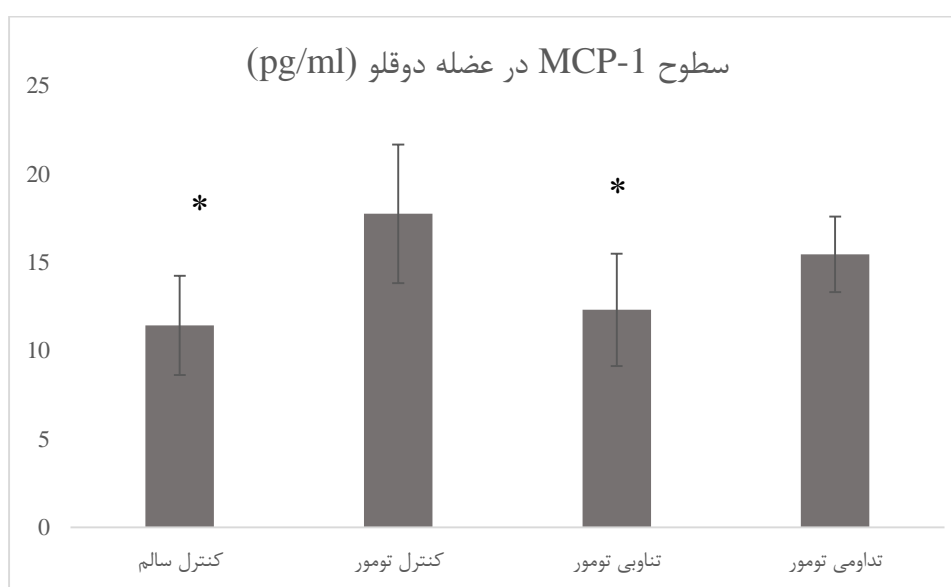


نمودار ۱. تغییرات سطح سرم MCP-1\* نشانه اختلاف معنادار با گروه‌های توموری. # نشانه کاهش معنادار در مقایسه با

#### گروه کنترل تومور

اختلاف معناداری وجود مشاهده شد. بر مبنای نتایج حاضر، سطوح MCP-1 در بافت عضله دوقلو گروه تناوبی تومور بعد از چهار هفته تمرین در مقایسه با گروه کنترل توموری به صورت معناداری پایین تر است. تغییرات سطح MCP-1 در بافت عضله دوقلو در گروه‌های مختلف در نمودار ۲ نشان داده شده است.

علاوه بر این، نتایج نشان داد که بین سطوح MCP-1 در بافت عضله دوقلو گروه‌های مختلف پژوهشی اختلاف معناداری وجود دارد ( $P=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه کنترل سالم با گروه کنترل تومور ( $P=0/002$ ) اختلاف معناداری وجود دارد. همچنین بین گروه تناوبی تومور با گروه کنترل تومور ( $P=0/008$ )



نمودار ۲. تغییرات سطح MCP-1 در بافت عضله دوقلو\* نشانه اختلاف معنادار با گروه کنترل تومور

## بحث و نتیجه‌گیری

هدف از اجرای پژوهش حاضر، بررسی تأثیر چهار هفته تمرین ورزشی تناوبی و تناوبی بر حجم تومور و سطوح MCP-1 در سرم و بافت عضلانی موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بود. یافته اصلی پژوهش حاضر این بود تمرین تناوبی و تناوبی به کاهش معنادار سطوح سرمی MCP-1 در مقایسه با گروه کنترل تومور منجر می‌شود. همچنین، سطوح عضلانی MCP-1 در گروه تمرین تناوبی+تومور به صورت معناداری کمتر از گروه کنترل تومور بود.  $ccl2$  (MCP-1) کموکاینی است که توسط رده‌های سلولی مختلف از جمله سرطان پستان بیان می‌شود (۲۵). بخش عمده‌ای از افزایش سطوح MCP-1 در گروه‌های توموری را می‌توان به تولید کموکاین MCP-1 توسط ریزمحیط تومور مربوط دانست که منجر به تجمع عناصر سرکوب سیستم ایمنی در تومور می‌شود و MCP-1 را به‌عنوان یک هدف درمانی قابل توجه مطرح کرده است (۲۶). در تأیید این گفته‌ها، نتایج حاضر نیز نشان داد که کاهش سطوح MCP-1 در گروه‌های تمرین کرده با کاهش معنادار حجم تومور در مقایسه با گروه کنترل همراه بوده است که بر نقش مؤثر تعدیل سطوح عوامل التهابی مانند MCP-1 در کاهش روند رشد تومور تأکید دارد.

یافته‌های پژوهش حاضر موافق با یافته‌های مورفی<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۱) بود و در هر دو پژوهش کاهش معنادار حجم تومور بعد از یک دوره تمرین استقامتی (۲۰ هفته) مشاهده شد. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، مورفی و همکاران (۲۰۱۱) کاهش معنادار سطوح عوامل التهابی شامل MCP-1 و IL-16 را در گروه توموری تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل توموری نشان دادند. این محققان کاهش التهاب سیستمیک را به‌عنوان یکی از مکانیزم‌های اصلی سرکوب رشد تومور پستان معرفی کردند (۱۷). اما،

اسپیکر<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۱۴) برخلاف یافته‌های حاضر نشان دادند که شش هفته دویدن اختیاری بر روی چرخ گردان موجب تغییر معناداری در سطوح سرمی TNF- $\alpha$ ، MCP-1 و اینترلکین ۶ نمی‌شود (۱۸). ناهم‌سویی یافته‌های حاضر با نتایج مطالعه اسپیکر و همکاران (۲۰۱۴) را می‌توان به نوع متفاوت برنامه تمرینی (تمرین اختیاری در مقایسه با تمرین اجباری در پژوهش حاضر) و آزمودنی‌ها (رت چاق در مقایسه با موش توموری) در مقایسه با پژوهش حاضر نسبت داد. به نظر می‌رسد که شدت تمرینات ورزشی در تعدیل عوامل التهابی بسیار مؤثر است، به نحوی که کاهش معنادار MCP-1 بافت عضله دوقلو تنها در گروه تناوبی (که شدت تمرین تا حدودی بالاتر از گروه تناوبی بود) مشاهده شد. همچنین، محققان کاهش معنادار بیان MCP-1 را در بافت چربی پشت مغبنی و زیرپوستی بعد از نه هفته تمرین استقامتی روی نوار گردان نشان دادند. علاوه بر کاهش بیان MCP-1، کاهش بیان سایر عوامل التهابی مانند عامل نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) نیز مشاهده شد (۲۷).

در پژوهشی دیگر، شلمزاری و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که شش هفته تمرین استقامتی روی نوار گردان به کاهش معنادار سطوح IL-6 و VEGF در بافت تومور موش‌های حامل تومور پستان منجر می‌شود (۲۰). البته در پژوهش حاضر به‌جای بررسی تغییرات MCP-1 در بافت تومور، تغییرات سرمی این سایتوکاین بررسی شده است. همه این یافته‌ها بر تأثیرات ضدالتهابی تمرینات ورزشی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان تأکید دارد که می‌تواند به کاهش معنادار حجم تومور نیز منجر شود. در واقع، به نظر می‌رسد که تمرین ورزشی منظم از طریق تنظیم افزایشی عوامل ضدتوموری یا ضدالتهابی و کاهش عوامل التهابی (TGF- $\beta$ ، IL-6، MCP-1) می‌تواند نقش عمده‌ای در کاهش رشد تومور داشته باشد که محققان این تأثیرات

گزارش کردند که هیچ‌کدام از این دو نوع تمرین (استقامتی و مقاومتی) با تغییر معناداری در وزن توده عضلانی (پلاتاریس و دوقلو) در مقایسه با گروه کنترل همراه نبوده است (۳۰). خامویی و همکاران (۲۰۱۶) عنوان کردند که تمرینات مقاومتی و استقامتی نمی‌توانند از کاهش وزن ناشی از القای تومور جلوگیری کنند، اما تمرینات هوازی ممکن است از طریق فعال‌سازی مسیر mTOR با تحلیل توده عضلانی در موش‌های سرطانی مقابله کند. البته مدت زمان دوره تمرین در پژوهش حاضر کمتر از پژوهش مذکور بود و خامویی و همکاران (۲۰۱۶) به‌جای تومور پستان از رده سلولی C26 سرطان روده استفاده کردند.

یکی دیگر از یافته‌های پژوهش حاضر این بود که چهار هفته تمرین تناوبی و تداومی به کاهش معنادار حجم تومور در مقایسه با گروه کنترل منجر می‌شود. علی‌رغم این یافته‌ها، نتایج در خصوص تأثیر تمرینات ورزشی بر حجم تومور نمونه‌های حیوانی ضدونقیض است و محققان کاهش (۱۷)، افزایش (۳۱) و عدم تغییر (۳۲) حجم تومور را در پی تمرینات ورزشی نشان داده‌اند. براساس مطالعات صورت‌گرفته عواملی مانند نوع، شدت و مدت تمرینات ورزشی و همچنین نوع تومور القاشده و نمونه‌های حیوانی مورد بررسی می‌توانند تأثیر تمرینات ورزشی بر حجم تومور را تحت تأثیر قرار دهند. باکورا<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۷) در تأیید یافته‌های حاضر نشان دادند که ۱۰ هفته تمرین شدید روی نوار گردان به کاهش معنادار حجم تومور در رت‌های حامل تومور Walker 256 منجر می‌شود (۳۳). علاوه‌بر این، تمرینات ورزشی با افزایش معنادار بقا در مقایسه با گروه کنترل تومور همراه بود. آلمیدا و همکاران (۲۰۰۹) نیز همسو با یافته‌های پژوهش حاضر نشان دادند که تمرین با شدت ۵۰ درصد ظرفیت عملکردی موجب

مثبت تمرینات ورزشی را به اثرات ضدالتهابی آن نسبت داده‌اند که در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است. در خصوص سازوکارهای ضدالتهابی فعالیت ورزشی بر سه سازوکار تمرکز شده است: کاهش چربی احشایی، رهائش سایتوکاین‌های ضدالتهابی از عضله در حال انقباض (میوکین) و کاهش بیان گیرنده‌های شبه‌تول (TLRs) روی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها (با مهار متعاقب آن در مسیرهای پایین‌دست مانند تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی). علاوه‌بر این، به سازوکارهای دیگری مانند مهار نفوذ مونوسیت‌ها و ماکروفاژها به درون بافت چربی و تغییر فنوتیپ ماکروفاژهای درون بافت چربی نیز اشاره شده است (۲۸).

یکی دیگر از یافته‌های پژوهش حاضر این بود که هیچ‌کدام از برنامه‌های تمرین تناوبی و تداومی تأثیری بر وزن عضله دوقلو نداشته است. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، داس‌نوس<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۶) دریافتند که دو هفته تمرین مقاومتی (۸ جلسه) با ۱۰ تکرار و ۶۵ درصد 1RM تأثیر معناداری بر وزن عضله EDL و پلاتاریس در رت‌های ویستار توموری‌شده با سلول‌های سرطانی Walker 256 ندارد (۲۹). در پژوهش حاضر نیز همسو با یافته‌های مذکور تغییر معناداری در وزن عضله دوقلو در پی چهار هفته تمرین تناوبی و تداومی مشاهده نشد و به‌نظر می‌رسد دلیل اصلی این یافته‌ها و عدم تغییرات معنادار در وزن توده عضلانی با دوره کوتاه تمرین ورزشی در پژوهش حاضر و پژوهش داس‌نوس و همکاران (۲۰۱۶) مرتبط باشد. در پژوهشی دیگر و در تأیید یافته‌های حاضر، خامویی<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۱۶) در بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی (۳ جلسه در هفته) و استقامتی (۵ جلسه در هفته) بر وزن عضله دوقلو و پلاتاریس در موش‌های Balb/c ماده

3. Bacurau

1. das Neves

2. Khamoui



## نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر بر این نکته تأکید دارد که تمرین ورزشی به صورت تناوبی و تداومی نقش مؤثری در پیشگیری از رشد تومور دارد که با تأثیرات ضدالتهابی تمرین ورزشی در تعدیل MCP-1 مرتبط است، اما تغییرات توده عضلانی معنادار نبود. به نظر می‌رسد تأثیرات ضدتوموری تمرینات ورزشی حتی در دوره‌های کوتاه تمرین نیز قابل حصول است، اما به منظور مشاهده تغییرات بیشتر در توده عضلانی باید طول دوره تمرینی بیشتر از چهار هفته باشد، هرچند نوع تومور القاشده نیز می‌تواند مؤثر باشد.

## تقدیر و قدردانی

مطالعه حاضر برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی است. بدین وسیله از مسئولان دانشکده پیراپزشکی تهران و دکتر علیزاده به دلیل کمک‌های بی‌دریغشان در کشت و تزریق سلول‌های سرطانی تشکر می‌شود.

کاهش معنادار حجم و وزن تومور در مقایسه با گروه کنترل شده است (۳۳). علی‌رغم این نتایج، تغییرات MCP-1 در بافت عضلانی نمونه‌های سرطانی برای نخستین بار در پژوهش حاضر بررسی شده است و اطلاع چندان در مورد تغییرات این عامل به دنبال انواع مختلف تمرینات ورزشی در نمونه‌های سرطانی در دست نیست. بررسی سطوح MCP-1 در بافت تومور می‌توانست به تفسیر نتایج حاضر کمک کند. همچنین، مقایسه تمرینات ورزشی مختلف نیز می‌تواند در پژوهش‌های بعدی مورد توجه قرار گیرد. براساس نتایج حاضر، تمرینات تناوبی و تداومی به مدت چهار هفته تأثیر معناداری در پیشگیری از تحلیل توده عضلانی ندارد، البته در پژوهش حاضر وزن توده چربی بررسی نشده است. براساس مطالعات صورت گرفته به نظر می‌رسد که تعامل بافت چربی و عضله می‌تواند نقش مؤثری در تعیین پیشرفت سرطان داشته باشد و تغییرات عوامل التهابی مانند MCP-1 در بافت چربی و عضلانی می‌تواند رشد و پسرفت تومور را تحت تأثیر قرار دهد.

## منابع و مأخذ

1. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiological reviews*. 2009;89(2):381-410.
2. George J, Cannon T, Lai V, Richey L, Zanation A, Neil Hayes D, et al. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: Part II. Pathophysiology. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2007;29(5):497-507.
3. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2002;52(2):72-91.
4. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2005;8(3):265-9.
5. Tsoi M, Robertson G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2013;24(4):174-83.
6. Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2008;66(1):1-9.

7. Coimbra M, Banciu M, Fens MH, de Smet L, Cabaj M, Metselaar JM, et al. Liposomal pravastatin inhibits tumor growth by targeting cancer-related inflammation. *Journal of Controlled Release*. 2010;148(3):303-10.
8. Christiansen T, Richelsen B, Bruun J. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *International journal of obesity*. 2005;29(1):146.
9. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of interferon & cytokine research*. 2009;29(6):313-26.
10. Steiner JL, Murphy EA. Importance of chemokine (CC-motif) ligand 2 in breast cancer. *The International journal of biological markers*. 2012;27(3):179-85.
11. Talbert EE, Lewis HL, Farren MR, Ramsey ML, Chakedis JM, Rajasekera P, et al. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is associated with cachexia in treatment-naïve pancreatic cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9(2):358-68.
12. Mantovani G, Madeddu C, Maccio A. Drugs in development for treatment of patients with cancer-related anorexia and cachexia syndrome. *Drug design, development and therapy*. 2013;7:645.
13. Lira FS, Neto JCR, Seelaender M. Exercise training as treatment in cancer cachexia. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2014;39(6):679-86.
14. Schneider CM, Hsieh C, Sprod LK, Carter S, Hayward R. Cancer treatment-induced alterations in muscular fitness and quality of life: the role of exercise training. *Annals of Oncology*. 2007;18(12):1957-62.
15. Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2013;4(2):111-24.
16. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*. 2005;98(4):1154-62.
17. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux T, McClellan J, Steiner J, Carmichael M, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. *Cytokine*. 2011;55(2):274-9.
18. Speaker KJ, Cox SS, Paton MM, Serebrakian A, Maslanik T, Greenwood BN, et al. Six weeks of voluntary wheel running modulates inflammatory protein (MCP-1, IL-6, and IL-10) and DAMP (Hsp72) responses to acute stress in white adipose tissue of lean rats. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;39:87-98.
19. Khor V, Shalamzari SA, Isanejad A, Alizadeh AM, Alizadeh S, Khodayari S, et al. Effects of exercise training together with tamoxifen in reducing mammary tumor burden in mice: Possible underlying pathway of miR-21. *European journal of pharmacology*. 2015;765:179-87.
20. Shalamzari SA, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Khatib ZK, Kazemi A, et al. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth

- factor in breast cancer bearing mice. Iranian journal of basic medical sciences. 2014;17(4):231.
21. Hayes J, Chappell M. Individual consistency of maximal oxygen consumption in deer mice. *Functional Ecology*. 1990:495-503.
  22. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007;14(6):753-60.
  23. Shamsi MM, Chekachak S, Soudi S, Quinn L, Ranjbar K, Chenari J, et al. Combined effect of aerobic interval training and selenium nanoparticles on expression of IL-15 and IL-10/TNF- $\alpha$  ratio in skeletal muscle of 4T1 breast cancer mice with cachexia. *Cytokine*. 2017;90:100-8.
  24. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *Journal of applied physiology*. 2009;108(2):343-8.
  25. Wang J, Yang M, Li Y, Han B. The role of microRNAs in the chemoresistance of breast cancer. *Drug development research*. 2015;76(7):368-74.
  26. Yoshimura T. The chemokine MCP-1 (CCL2) in the host interaction with cancer: a foe or ally? *Cellular & molecular immunology*. 2018.
  27. Sakurai T, Izawa T, Kizaki T, Ogasawara J-e, Shirato K, Imaizumi K, et al. Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;379(2):605-9.
  28. 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. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(9):607.
  29. das Neves W, Alves CRR, de Almeida NR, Guimarães FLR, Ramires PR, Brum PC, et al. Loss of strength capacity is associated with mortality, but resistance exercise training promotes only modest effects during cachexia progression. *Life sciences*. 2016;163:11-22.
  30. Khamoui AV, Park B-S, Kim D-H, Yeh M-C, Oh S-L, Elam ML, et al. Aerobic and resistance training dependent skeletal muscle plasticity in the colon-26 murine model of cancer cachexia. *Metabolism*. 2016;65(5):685-98.
  31. Almeida PWM, Gomes-Filho A, Ferreira AJ, Rodrigues CEM, Dias-Peixoto MF, Russo RC, et al. Swim training suppresses tumor growth in mice. *Journal of applied physiology*. 2009;107(1):261-5.
  32. Woods JA, Davis JM, Kohut ML, Ghaffar A, Mayer EP, Pate RR. Effects of exercise on the immune response to cancer. *Medicine and science in sports and exercise*. 1994;26(9):1109-15.
  33. Bacurau AVN, Belmonte MA, Navarro F, Moraes MR, Pontes Jr FL, Pesquero JL, et al. Effect of a High-Intensity Exercise Training on the Metabolism and Function of

Macrophages and Lymphocytes of Walker 256 Tumor-Bearing Rats. *Experimental Biology and Medicine*. 2007;232(10):1289-99.

## **The Effect of 4 Weeks of Continuous and Interval Training on Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) in Serum and Muscular Tissue of Female Mice with Breast Cancer**

**Samaneh Jamali Nejad<sup>1</sup> - Mandana Gholami<sup>2\*</sup> - Hossein Abed Natanzi<sup>3</sup>**

**1.MSc Student, Department of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. 2,3. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran**

**(Received: 2018/09/13; Accepted: 2019/05/25)**

### **Abstract**

Inflammatory factors have a major role in developing different types of cancer and cancer related cachexia. In contrast, training can exert anti-inflammatory effects. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of 4 weeks of continuous and interval training on levels of MCP-1 in serum and muscular tissue of female mice with breast cancer. 32 female balb/c mice were randomly divided into four groups: control, tumor control, continuous training + tumor and interval training + tumor. In order to induce breast tumor, MC4-L2 cell line was injected into mice. Moderate intensity continuous and interval training were conducted for four weeks and five sessions per week. 48 hours after the last training session, blood samples were collected and the gastrocnemius muscle was separated to determine the levels of MCP-1 by ELIZA method. Moreover, tumor volume was measured by digital caliper. Data were analyzed by SPSS software and one-way analysis of variance test and Tukey post hoc test. Results indicated significant decrease of serum MCP-1 levels in continuous and interval training groups and also significant decrease of MCP-1 in gastrocnemius muscle tissue of interval training group compared with tumor control group ( $P < 0.05$ ). In addition, tumor volume indicated significant decrease in both training groups compared with tumor control group ( $P < 0.05$ ), but continuous and interval training did not affect gastrocnemius muscle weight ( $P > 0.05$ ). With regard to the present findings, the positive role of training in tumorous mice may be exerted partly by mediating inflammatory factors such as MCP-1.

### **Keywords**

Cachexia, cancer, MCP-1, tumor volume.

---

\* Corresponding Author: Email: m.gholami@srbiau.ac.ir; Tel: +989121491868