



تأثیر ۶ هفته تمرین استقامتی و عصاره تاکسول بر VEGF و ترومبواسپاندین در بافت کلیه موش های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم

صدیقه جعفرزاده: گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
آسیبه عباسی دلویی: گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران (* نویسنده مسئول) abbasi.dalooi@gmail.com
علیرضا براری: گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

سرطان گردن رحم، تاکسول، تمرینات استقامتی، VEGF، ترومبواسپاندین

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۵/۰۶

تاریخ چاپ: ۹۹/۰۸/۰۶

زمینه و هدف: هدف از این پژوهش تأثیر شش هفته تمرین استقامتی و عصاره تاکسول بر VEGF و ترومبواسپاندین در بافت کلیه موش های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم بود.

روش کار: در این تحقیق تجربی، تعداد ۳۵ سر موش ماده C57 با سن هشت هفته، به‌طور تصادفی به پنج گروه کنترل (سالم)، کنترل (سرطان)، عصاره تاکسول، تمرین (سرطان) و عصاره تاکسول-تمرین (سرطان) با هفت سر موش در هر گروه تقسیم شدند. کاشت تومورهای سرطانی در زیر پوست بخش فوقانی لگن انجام شد. گروه تمرین، پروتکل تمرینی استقامتی شامل سه جلسه در هفته، ۵۰ دقیقه در هر جلسه با سرعت ۱۴-۱۸ متر بر ثانیه به مدت شش هفته را اجرا کردند. مقدار ۶۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز، عصاره خالص تاکسول به صورت زیر صفاقی تزریق شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح $p < 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد عصاره تاکسول و تمرینات استقامتی سطوح VEGF بافت کلیه موش های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم را به‌طور معنی داری کاهش می‌دهد ($p=0.000$). همچنین عصاره تاکسول و تمرینات استقامتی سطوح ترومبواسپاندین بافت کلیه موش‌های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم را به‌طور معنی داری افزایش داد ($p=0.000$).
نتیجه گیری: با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر به نظر می‌رسد، تمرینات استقامتی هوازی و عصاره تاکسول احتمالاً می‌توانند مداخلات موثری برای کاهش پیش‌روی سرطان گردن رحم باشند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Jafarzadeh S, Abbassi Dalooi A, Barari A. The effect of 6-week endurance training and taxol extract on kidney tissue VEGF and thrombospondin in C57 mice with cervical cancer. Razi J Med Sci. 2020;27(8):22-31.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.



Original Article

The effect of 6-week endurance training and taxol extract on kidney tissue VEGF and thrombospondin in C57 mice with cervical cancer

Seddiqe Jafarzadeh: Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

Asieh Abbassi Daloui: Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
(*Corresponding author) abbasi.daloui@gmail.com

Alireza Barari: Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

Abstract

Background and aims: Cervical cancer is one of the most common cancers in women. Genital carcinomas, especially cervical cancer, make up almost 12% of all cancers in women and are the second most common female genital cancer in the world. Cervical cancer is caused by specific papillomavirus (HPV) infections. Various factors, including regular exercise, reduce the risk of cancer. An active lifestyle can reduce the risk of developing cancer. Studies show that active women are 20 to 30 percent less likely to develop cancer than inactive women.

Clinical evidence suggests that angiogenesis plays an important role in cervical cancer. Specifically, overexpression of VEGF is associated with unpleasant oncological consequences in cervical cancer tumors. VEGF is an important growth factor involved in neoangiogenesis and is expressed in glomerular podocytes and renal endothelial cells. Also, Thrombospondin-1 (TSP1) inhibits tumor growth and metastasis and is a potent inhibitor of angiogenesis and tumorigenesis in vivo.

Taxol is a compound of diterpene with a complex structure that is often extracted from the yew plant. This substance is currently the most important natural anti-cancer compound with a different mechanism from other similar drugs in this field, worldwide for the treatment of various cancers such as skin, lung, urinary tract, esophagus, lymph nodes and ... It is used effectively.

To date, no study has examined the response of VEGF and thrombospondin-1 to aerobic exercise in patients with cervical cancer. On the other hand, today there is an increasing tendency to use plants and their compounds as potential anti-cancer drugs that have a direct toxic activity on malignant cells. The results of the present study can help to better explain the factors involved in cervical cancer; Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of 6-Week Endurance training and Taxol extract on kidney tissue VEGF and Thrombospondin in C57 Mice with Cervical Cancer.

Methods: In this experimental study, 35 female C57 mice, eight weeks old, were randomly divided into 5 groups: control (healthy), control(cancer), Taxol extract, training(cancer), and Training-Taxol extract (cancer) with 7 mice in each group. The implantation of cancerous tumors was performed under the skin of the upper pelvis. The training group completed the endurance training protocol, which included 3 sessions per week, 50 minutes per session, at a speed of 14-18 m/s for six weeks. A dose of 60 mg/kg/day, a pure extract of Taxol was injected peritoneally. Data were analyzed by t-test, One-way ANOVA and post hoc Bonferroni's at the significant level $p < 0.05$.

Keywords

Cervical cancer,
Taxol,
Endurance training,
VEGF,
Thrombospondin

Received: 27/07/2020

Published: 27/10/2020

Results: The results showed that the use of taxol extract and endurance exercises significantly reduced the levels of VEGF in kidney tissues of C57 mice with cervical cancer ($p=0.000$). Also, the use of taxol extract and endurance exercises significantly reduced the levels of thrombospondin in kidney tissues of C57 mice with cervical cancer ($p=0.000$).

Conclusion: The findings of this study were consistent with the results of Previous research [19,20,25]. VEGF in response to exercise is due to the binding of VEGF to receptors on endothelial cells, which is a stimulus for the angiogenesis process. Also, Decreased VEGF can be due to binding to other proteins, including heparin sulfate and endothelial stem cells. It is possible that one of the reasons for the decrease in VEGF in response to the exercise is due to the increase of VEGF production inhibitors, namely ANP and CNP. Another reason for the decrease in VEGF to exercise can be explained from the perspective of somatostatin. Taxol is a diterpene compound with a complex structure. It is rich in isoflavones. Flavonoids such as 3,4 dihydroxyflavones, 1,3 dihydroxyflavones, Fisetin, Apigenin and Lutelin are able to inhibit angiogenesis in vitro in the micromolar concentration range. The results of studies have shown that taxol inhibits angiogenesis at low concentrations of picomolar by inhibiting the production of VEGF and inhibiting the protein expression of alpha factor induced by hypoxia. There were some limitations in the present study, such as the lack of measurement of other angiogenic factors and anti-angiogenic factors. According to the findings of this study, aerobic endurance training and Taxol extract may be effective interventions to reduce the progression of cervical cancer.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Jafarzadeh S, Abbassi Dalooi A, Barari A. The effect of 6-week endurance training and taxol extract on kidney tissue VEGF and thrombospondin in C57 mice with cervical cancer. Razi J Med Sci. 2020;27(8):22-31.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

مقدمه

طی دهه‌های اخیر با وجود موفقیت‌هایی در زمینه کنترل و پیشگیری از بیماری‌های واگیر، میزان بروز و شیوع بیماری‌های غیر واگیر به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است، در این بین، در برخی از کشورها سرطان بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی دومین علت مرگ و میر به شمار می‌رود (۱) و در حال پیشرفت به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشتی محسوب می‌شود (۲). سرطان دهانه رحم یکی از سرطان‌های شایع زنان است. کارسینوماهای دستگاه تناسلی به‌ویژه سرطان گردن رحم، تقریباً ۱۲ درصد از همه سرطان‌ها را در زنان تشکیل می‌دهد و دومین بدخیمی شایع دستگاه تناسلی زنان در جهان می‌باشد. سرطان گردن رحم توسط عفونت‌های پاپیلوماویروس اختصاصی (HPV) Human Papillomavirus ایجاد می‌شود. آلودگی به این ویروس می‌تواند طی یک پروسه ۱۰-۱۵ سال باعث بروز کارسینوما سنگفرشی دهانه رحم شود که یک بیماری بسیار کشنده است (۳). پیشرفت سرطان به‌طور بسیار شدیدی بقاء بیمار را به خطر می‌اندازد و استراتژی‌های درمانی را با شکست مواجه می‌کند. عوامل مختلفی از جمله فعالیت ورزشی منظم منجر به کاهش خطر بروز سرطان می‌شود (۴). سبک زندگی فعال می‌تواند خطر پیشرفت سرطان را کاهش دهد. مطالعات نشان می‌دهند زنان فعال ۲۰ تا ۳۰ درصد کمتر از زنان غیرفعال به انواع سرطان مبتلا می‌شوند (۵). اگرچه سازوکارهای زیادی برای توضیح این کاهش وجود دارد اما شواهد کمی برای اثبات هر کدام وجود دارد.

تحقیقات نشان داده‌اند که اختلال در فرآیندهای فیزیولوژیک آنژیوژنز می‌تواند در بیماری‌های مختلف انسان از جمله سرطان منجر به آسیب عروق شود (۶). آنژیوژنز تولید عروق خونی جدید است و جریان خون کافی و اکسیژن برای رشد بافت‌ها را فراهم می‌کند. شواهد بالینی نشان می‌دهند که آنژیوژنز نقش مهمی در سرطان دهانه رحم ایفا می‌کند. به‌طور مشخص، بیان بیش از حد VEGF با پیامدهای آنکولوژیک ناخوشایند در تومورهای سرطان دهانه رحم همراه است (۷). مطالعات نشان داده‌اند که در نمونه‌های بافتی بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم، بیان VEGF افزایش می‌یابد و این افزایش سطح VEGF با پیشرفت خطر

ابتلا به متاستاز و پیشرفت بیماری مرتبط است (۸). VEGF یک عامل رشد مهم درگیر در نئوآنژیوژنز است و در پدوسیت‌های گلومرولی و سلول‌های اندوتلیال کلیه بیان می‌شود. این عامل رشد برای هیپرتروفی گلومرولی و تکثیر سلولی اندوتلیال در پاسخ به کاهش نفرون‌ها ضروری است و تنظیم منفی VEGF ممکن است به توسعه گلومرولواسکلروز و فیبروز توبولی بینابینی منجر شود (۹). ترومبواسپاندین‌ها نیز به وسیله تنظیم کردن تکثیر، مهاجرت و تشکیل لوله‌های مویرگی سلول‌های اندوتلیال، اثرات مثبت و منفی روی رگزایی دارند ترومبواسپاندین-۱ (TSP1) یک گلیکوپروتئین بزرگ ماتریکس خارج سلولی است و بسته به پروتئازهایی که قطعات TSP1 را به وجود می‌آورند می‌تواند دارای فعالیت تحریک یا مهار رگزایی داشته باشد. TSP1 رشد و متاستاز تومور را مهار می‌کند و یک مهارکننده قوی رگزایی و تومورزایی در *in vivo* است (۱۰).

طی دهه‌های اخیر و به دنبال شناسایی فرایند رگ‌زایی و نقش مسلم این پدیده در بروز و گسترش بیماری‌های مزمن مختلف از جمله بیماری سرطان، محققان را برای یافتن ترکیبات مختلف دارای اثرات مهار رگ‌زایی از جمله ترکیبات مشتق از منابع گیاهی به تکاپو واداشت. با توجه به مصرف منابع طبیعی گیاهی در جوامع مختلف و به دلیل اثر ضد رگ‌زایی آنها، نقش پیشگیرانه و درمانی آنها در بروز این بیماری‌ها اهمیت بسیاری پیدا می‌کند. تاکسول یک ترکیب دی‌ترپنی با ساختاری پیچیده می‌باشد که غالباً از گیاه سرخدار استخراج می‌گردد. این ماده در حال حاضر به‌عنوان مهم‌ترین ترکیب طبیعی ضد سرطان با مکانیسمی متفاوت از سایر داروهای مشابه در این زمینه، در سراسر دنیا برای درمان انواع سرطانها از جمله سرطان پوست، ریه، مجاری ادرار، مری، غدد لنفاوی و ... به‌طور موثر مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱). در حالت نرمال بین فاکتورهای آنژیوژنیکی و آنژیوستاتیکی تعادل برقرار است (۱۲). اما همواره در موقعیت‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی تعادل بین عوامل آنژیوژنیکی مثبت و منفی بر هم می‌خورد. مطالعات متعددی در سال‌های اخیر پاسخ VEGF به ورزش کوتاه مدت را نشان داده‌اند. VEGF mRNA در طی فعالیت ورزشی کوتاه مدت و بعد از آن در انسان افزایش می‌یابد (۱۳)؛ با این

آزمایشگاهی انسیتیتو پاستور کرج تهیه و به مرکز تحقیقات منتقل شدند. حیوانات پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی دو هفته‌ای با محیط جدید، به صورت تصادفی به ۵ گروه کنترل (سالم)، کنترل (سرطانی)، تمرین (سرطانی)، عصاره (سرطانی) و تمرین-عصاره (سرطانی) تقسیم شدند. برای یکسان سازی آزمودنی‌ها به لحاظ وزنی، ابتدا وزن کشی شده و در قفس‌های با تفاوت وزنی 2 ± 20 گرم دسته بندی شدند.

حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در طی دوره آشنایی با محیط جدید و آشنایی با نوارگردان و هم چنین دوره اجرای پروتکل در قالب گروه‌های ۵ سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف با ابعاد $15 \times 15 \times 30$ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد و در دمای محیطی با $1/4 \pm 22$ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوا 4 ± 55 درصد نگهداری شدند. موش‌های صحرایی با غذاهای تولید مراکز تولید خوراک دام به صورت پلت تغذیه می‌شوند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام بهرپور کرج بود که همین میزان با توجه به وزن-کشی هفتگی در هر قفس قرار داده شد.

شش هفته پس از اجرای تحقیق، تمام حیوانات با شرایط کاملاً مشابه و به دنبال ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و تزریقات (جهت حذف اثرات حاد تمرین و مکمل)، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۶۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم) و زایلوزین (۵ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن) با نسبت ۵ به ۲ بی هوش و فدا شدند. پس از شکافتن حفره شکمی بافت کلیه به دقت جدا و پس از شستشو با آب مقطر و توزین وزن، در دمای 70^- فریز شد. سطوح کلیه با استفاده از روش الایزا و کیت‌های ویژه تعیین شد. در پژوهش حاضر میزان VEGF بافت کلیه با استفاده از کیت شرکت (Cayman chemical) ساخت کشور آمریکا برحسب پیکوگرم/میلی لیتر و میزان ترومبواسپاندین-۱ بافت کلیه با استفاده از کیت شرکت استابوفارم ساخت کشور چین بر حسب نانوگرم/میلی لیتر و به روش الایزا اندازه گیری شد.

عصاره خالص آبی برگ درخت سرخ دار به مقدار ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش مکمل

حال VEGF برای اعمال اثرات رگ‌زایی خود، باید در سطح پروتئین نیز افزایش یابد. تغییر سطوح VEGF پس از دوره تمرینات در افراد سالم مشاهده شده است (۱۴-۱۶). با این وجود در افراد مبتلا به سرطان دهانه رحم متعاقب فعالیت ورزشی اطلاعاتی در دسترس نیست.

پیشنهاد شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند بر بهبود کیفیت زندگی و دیگر پیامدهای مرتبط با سلامت بیماران سرطانی مفید می‌باشد (۱۷،۱۸). مطالعات صورت گرفته در زمینه تاثیر فعالیت بدنی بر میزان ترومبواسپاندین-۱ بسیار محدود می‌باشد و در این زمینه اطلاعات اندکی در دسترس است (۱۹،۲۰). با توجه به دانش ما، تاکنون در هیچ تحقیقی پاسخ VEGF و ترومبواسپاندین-۱ به فعالیت ورزشی هوایی در افراد مبتلا به سرطان دهانه رحم بررسی نشده است. تاکنون مطالعات نسبتاً کمی برای مشخص شدن سودمندی مداخلات ورزشی در بهبود و درمان سرطان رحم انجام شده است. از طرفی امروزه گرایش به سمت استفاده از گیاهان و ترکیبات آنها به‌عنوان داروهای ضد سرطانی بالقوه که فعالیت سمی مستقیمی بر روی سلول‌های بدخیم داشته باشند، رو به افزایش است. به‌طوری که در حال حاضر، بیش از نیمی از داروهای ضد سرطانی مورد استفاده، مشتق از منابع طبیعی مثل گیاهان، جانوران دریایی و میکروارگانیسم‌ها هستند. لذا نتایج مطالعه حاضر می‌تواند به تبیین بهتر عوامل درگیر در سرطان دهانه رحم کمک نماید. با توجه به موارد یاد شده تحقیق حاضر به دنبال بررسی یک دوره فعالیت استقامتی و مکمل گیاهی تاکسول بر VEGF و ترومبواسپاندین-۱ بافت کلیه در موش‌های C57مبتلا به سرطان گردن رحم می‌باشد.

روش کار

این پژوهش یک مطالعه تجربی بود که در آن امکان کنترل عوامل تاثیرگذار بر نتایج تحقیق ایجاد گردید. پروتکل این مطالعه بر مبنای دستورالعمل کمیته تحقیقات و اخلاق با شناسه اخلاق IR.ut.Rec.19.33.2016 مصوب و اجرا شد. در پژوهش حاضر ۳۵ سر موش C57 که از لحاظ ژنتیکی مشابه با یکدیگر بود، از مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات

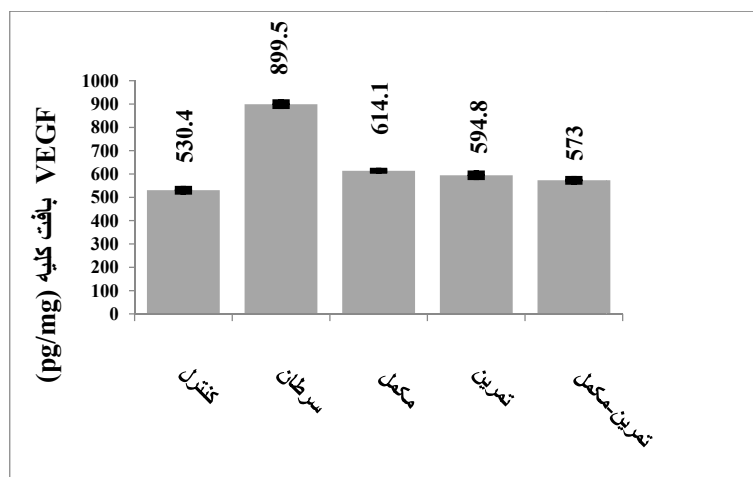
با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد و سطح معنی داری $p < 0/05$ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

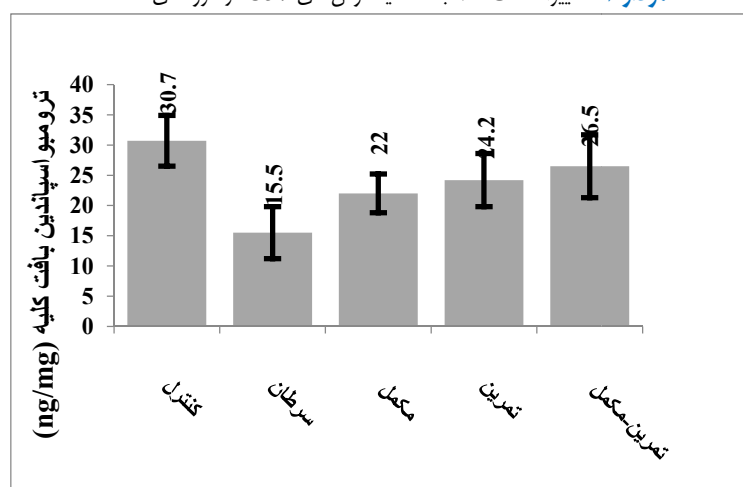
نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که عصاره تاکسول و تمرینات استقامتی بر VEGF بافت کلیه موش های C57 مبتلا به سرطان گردنه رحم تاثیر دارد ($p=0/001$). نتایج آزمون بونفرونی نشان داد تغییرات VEGF بافت کلیه در گروه سرطان نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری دارد ($p=0/001$). تغییرات VEGF بافت کلیه در گروه های عصاره تاکسول، تمرین و تمرین- عصاره تاکسول نسبت به گروه سرطان به طور معنی داری کمتر بود ($p=0/001$). همچنین تغییرات VEGF بافت کلیه در گروه های عصاره تاکسول، تمرین و تمرین- عصاره تاکسول تفاوت معنی داری نداشت

تاکسول به صورت صفاقی تزریق شد. برنامه تمرینی استقامتی در شش هفته و هر هفته پنج جلسه اجرا شد. به این صورت که در دو هفته اول زمان برنامه تمرینی ۲۵ دقیقه بود که با سرعت ۱۴ متر بر دقیقه ادامه داشت، در دو هفته دوم با افزایش برنامه تمرینی به ۳۰ دقیقه سرعت به ۱۶ متر بر دقیقه افزایش یافت و سپس در دو هفته نهایی (هفته پنجم و ششم) با انجام برنامه تمرینی در ۳۰ دقیقه، سرعت به ۱۸ متر بر دقیقه رسید. شدت تمرین در نظر گرفته شده معادل ۵۰-۶۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی موش ها بود.

پس از کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌های وزنی از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. سپس از تحلیل واریانس یک طرفه برای تغییرات بین گروهی و آزمون تعقیبی بونفرونی برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. تمام عملیات آماری پژوهش



نمودار ۱- تغییرات VEGF بافت کلیه موش‌های C57 در گروه‌های مختلف



نمودار ۲- تغییرات ترومبوآسپاندین بافت کلیه موش‌های C57 در گروه‌های مختلف

جدول ۱- نتایج آزمون ضریب همبستگی پیرسون VEGF و ترومبواسپاندین در بافت کلیه موش های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم

ترومبواسپاندین	ضریب همبستگی	VEGF
-۰/۶۵۷	سطح معنی داری	
۰/۰۰۰	تعداد	
۳۵		

مقایسه با گروه های دیگر است. تغییرات انکوژنیک و هیپوکسی در سلول‌های توموری ممکن است از طریق فاکتورهای آنژیوژنیک در القاء و گسترش رگ زایی نقش داشته باشند (۲۱). به‌طور مشخص، بیان بیش از حد VEGF با پیامدهای انکولوژیک ناخوشایند در تومورهای سرطان دهانه رحم همراه است (۵). مطالعات نشان داده‌اند که در نمونه‌های بافتی بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم، بیان VEGF افزایش می‌یابد و این افزایش سطح VEGF با پیشرفت خطر ابتلا به متاستاز و پیشرفت بیماری مرتبط است (۸). در تحقیق حاضر نیز نتایج موید افزایش سطوح VEGF در گروه سرطان دهان رحم بود. تغییرات انکوژنیک سلول‌های توموری ممکن است از طریق فاکتورهای آنژیوژنیک در القاء و گسترش رگ زایی نقش داشته باشد. موتاسیون در ژن های انکوژنیک H-ras, K-ras, V-raf, V-src موجب القاء بیان VEGF می‌گردد. همچنین موتاسیون در ژن سرکوبگر TP53 منجر به کاهش تولید تروسپوندین و افزایش بیان VEGF شده و در نتیجه رگ زایی فعال می‌شود. دیگر فاکتورهای رشد رگ زایی مانند $TGF\beta, \alpha$ توسط موتانت ras افزایش یافته و منجر به فعال شدن نواحی پروموتورژن های فاکتور رشد آنژیوژنیک می‌شوند (۲۲). نتایج حاصل از تحقیق حاضر در گروه مصرف کننده تاکسول، نشان دهنده کاهش VEGF در مقایسه با گروه سرطان گردن رحم است، تاکسول به‌عنوان یک ترکیب پیچیده بیوشیمیایی و دارای خاصیت ضدسرطان، عموماً از گیاهان جنس سرخدار استخراج می‌گردد. افزایش کاربرد تاکسول برای تحقیقات پایه ای و شیمی درمانی سرطان، بهبود فرآیندهای تولیدی موجود برای تولید این فرآورده گیاهی خیلی مهم را طلب می‌کند (۲۳). در تحقیق حاضر نیز نتایج موید افزایش سطوح VEGF در گروه سرطان دهان رحم بود. این داروی ضدسرطان مکانیسم متفاوتی از داروهای ضدسرطان متداول دارد. سه داروی ضد سرطان جدید به نام های اپوتیلون B و A و دیسکودرمولاید از واکنش

($p=1/000$).

همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که عصاره تاکسول و تمرینات استقامتی بر ترومبواسپاندین بافت کلیه موش های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم تاثیر دارد ($p=0/001$). نتایج آزمون بونفرونی نشان داد تغییرات ترومبواسپاندین بافت کلیه در گروه سرطان نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری دارد ($p=0/001$). تغییرات ترومبواسپاندین بافت کلیه در گروه‌های عصاره تاکسول ($p=0/098$)، تمرین ($p=0/008$) و تمرین-عصاره تاکسول ($p=0/001$) نسبت به گروه سرطان به‌طور معنی داری بالاتر بود. همچنین تغییرات ترومبواسپاندین بافت کلیه در گروه های عصاره تاکسول، تمرین و تمرین-عصاره تاکسول تفاوت معنی داری نداشت ($p=1/000$). همچنین برای بررسی ارتباط بین VEGF با ترومبواسپاندین در بافت کلیه موش‌های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم از روش تحلیل همبستگی پیرسون استفاده شد. چون ارزش p از سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده کمتر است لذا بین VEGF با ترومبواسپاندین در بافت کلیه موش های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم ارتباط معنی‌داری وجود دارد. نتایج آماری بررسی ارتباط بین VEGF با ترومبواسپاندین در بافت کلیه موش های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم در جدول ۱ آمده است.

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف تاکسول و تمرینات استقامتی سطوح VEGF بافت کلیه موش‌های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم را به‌طور معنی داری کاهش می‌دهد. بحث در مورد مکانیسم‌ها و عوامل تاثیرگذار در تحقیق حاضر را در سه قسمت جداگانه و با توجه به ارتباط سرطان گردن رحم و تمرین با VEGF و همچنین اثر مکمل تاکسول بر VEGF ادامه خواهیم داد. نتایج حاصل از تحقیق حاضر در گروه سرطان گردن رحم، نشان دهنده افزایش VEGF در

وجود دارد که افزایش سوماتوستاتین در پاسخ به فعالیت، عامل کاهش و عدم ترشح VEGF باشد. برخی مطالعات نیز حاکی از افزایش یا عدم تغییر سطوح VEGF به دنبال ورزش می‌باشد که با نتایج تحقیق حاضر همخوان نمی‌باشد (۲۷-۳۱). اگرچه مکانیسم مولکولی نقش تمرین بر فرایند آنژیوژنز کمتر شناخته شده است ولی مطالعات اخیر نشان می‌دهند که ترشح فاکتورهای آنژیوژنیک در پاسخ به فعالیت رابطه مستقیمی با شدت تمرین دارد. در واقع تمرینات با شدت بالا باعث آسیب دیدن تارهای عضلانی شده و این به نوبه خود منجر به افزایش بیان ژنی فاکتورهای آنژیوژنیک می‌شود. تناقض موجود در تحقیقات گزارش شده را می‌توان به عواملی از جمله نوع تمرین، شدت، مدت، طول دوره تمرین نیز مرتبط دانست. ممکن است ناهمخوانی نتایج به دست آمده ناشی از روشهای متفاوت به کار گرفته شده باشد. حتی در برخی موارد ممکن است شرایط متفاوت آزمودنیها از نظر سن، جنس و میزان آمادگی بدنی در نتایج ناهمگون حاصله اثرگذار باشد.

همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف تاکسول و تمرینات استقامتی سطوح ترومبواسپاندین بافت کلیه موش های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم را به طور معنی داری افزایش می‌دهد. علاوه بر فاکتورهای متعددی که رگ زایی در سرطان فیزیولوژیک و پاتولوژیک را تحریک می‌کنند فاکتورهای مهار کننده این فرآیند نیز شناسایی شده اند. بیش از ۴۰ مهار کننده درون زای رگ زایی وجود دارند و ترومبواسپاندین یکی از این مهار کننده ها به شمار می‌رود (۳۲). تاکسول یک ترکیب دی ترپنی با ساختاری پیچیده می‌باشد. این ماده غنی ایزوفلاونها هستند فلاونوئیدهایی مانند سه و چهار دی هیدروکسی فلاون، یک و سه دی هیدروکسی فلاون، Fisetin، Apigenin و Lutelin قادر به مهار رگ زایی تحت شرایط *in vitro* در محدوده غلظتی میکرومولار هستند. فرآورده های طبیعی مفید حاوی طیفی از مواد شیمیایی آلی پیچیده هستند که ممکن است فعالیت سینرژیک داشته باشند این احتمال وجود دارد که آنها با مسیرهای پیام رسانی سلول و مسیر آپوپتوز برهمکنش کرده و برخورد سلول های سرطانی با سیستم ایمنی را تحت تاثیر خود قرار دهند

پلیمریزه شدن پروتئین توبولین و سنتز میکروتوبول ها ممانعت می‌کند، در حالی که تاکسول موجب پلیمریزه شدن توبولین شده و دپلیمریزه شدن آن را متوقف می‌کند و در نتیجه چرخه تقسیم میتوزی سلول متوقف می‌شود. تاکسول با تشکیل دوک تقسیم غیرطبیعی، موجب توقف رونویسی در مرحله G2/M تقسیم میتوز و بدین ترتیب موجب مرگ سلول های در حال تکثیر می‌شود (۱۱). نتایج مطالعات نشان داده که تاکسول در غلظت های پایین پیکومولار یا ممانعت از تولید VEGF و جلوگیری از بیان پروتئینی فاکتور آلفای القاء شونده توسط شرایط هایپوکسی، سبب مهار رگ زایی می‌شود (۲۴). نتایج تحقیق حاضر نیز همخوان با تحقیقات پیشین نشان داد که تاکسول سطوح VEGF را کاهش می‌دهد. بنابراین، با توجه به ویژگیهای ضد رگ زایی که تاکسول از خود نشان داده، خواص ضد توموری آن بیش از پیش تقویت می‌شود. نتایج حاصل از تحقیق حاضر در گروه تمرینات استقامتی نشان دهنده کاهش VEGF در مقایسه با گروه سرطان گردن رحم است. نتایج تحقیق حاضر مبنی بر کاهش VEGF به دنبال تمرینات استقامتی با یافته های مطالعات قبلی همخوان می‌باشد (۲۵). مکانیسم کاهش VEGF در پاسخ به تمرین به خوبی واضح و روشن نشده است. کاهش VEGF به دنبال ورزش به این معنی نیست که فعالیت ورزشی میزان تولید VEGF را کاهش می‌دهد، اما امکان دارد که این کاهش موقتی VEGF در پاسخ به ورزش، ناشی از اتصال VEGF به گیرندهای موجود بر روی سلول های اندوتلیال باشد که این اتصال، محرکی برای رخ دادن فرایند آنژیوژنز می‌باشد. همچنین کاهش VEGF می‌تواند ناشی از اتصال به سایر پروتئین ها از جمله سولفات هپارین و سلول های بنیادی اندوتلیال باشد (۱۵). این احتمال وجود دارد که یکی از دلایل کاهش VEGF در پاسخ به فعالیت ناشی از افزایش بازدارنده های تولید VEGF یعنی ANP و CNP باشد (۲۶). همچنین از دیگر دلایل کاهش VEGF به ورزش را می‌توان از دیدگاه سوماتوستاتین توضیح داد. تحقیقات نشان داده‌اند که اتصال سوماتوستاتین به گیرنده *ss2-R* مانع از تولید VEGF در سلول های اندوتلیال می‌شود. از طرفی در پاسخ به فعالیت میزان ترشح سوماتوستاتین افزایش می‌یابد (۱۵). پس این امکان نیز

متالوپروتئینازها با ترومبواسپاندین پیشنهاد می‌شود برای تبیین بهتر نتایج سطوح این عوامل نیز مورد بررسی قرار گیرد. علاوه بر این، از آنجایی که یکی از دلایل کاهش VEGF در پاسخ به فعالیت ناشی از افزایش بازدارنده های تولید VEGF یعنی ANP و CNP می‌باشد پیشنهاد می‌شود که در تحقیقی مشابه این عوامل نیز بررسی شود.

نتیجه گیری

با توجه به یافته های تحقیق حاضر به نظر می‌رسد به نظر می‌رسد سرطان گردن رحم سبب افزایش VEGF کلیه موش ها می‌شود و بکارگیری تمرین استقامتی و استفاده از مکمل گیاهی تاکسول احتمالاً می‌تواند کاهش آن را در پی داشته باشد و از عوارض پاتوفیزیولوژیک افزایش آن، جلوگیری کند.

تقدیر و تشکر

این تحقیق حاصل از پایانامه کارشناسی ارشد در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی انجام می‌باشد. بدینوسیله نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از این واحد دانشگاهی اعلام می‌دارند.

References

1. Díaz M, Osella A, Aballay L, Muñoz S, Lantieri M, Butinof M, et al. Cancer incidence pattern in Cordoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev.* 2009; 18(4):259-66.
2. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez- Gómez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980–2007. *Ann Oncol* 2010; 21(3): 14-20.
3. Oaknin A, Rodriguez-Freixinos V. Bevacizumab in the Treatment of Cervical Cancer – Current Evidence and Next Steps. *European Oncology & Haematology*, 2016;12(1):32
4. Montaruli A, Patrini P, Roveda E, Carandente F. Physical activity and breast cancer. *Sport Sci Health* 2012; 8(1):1-13.
5. Lee I-M. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(11): 1823-7.
6. Khazaei M, Salehi E, Rashidi B. Pan PPAR Agonist, Bezafibrate, Restores Angiogenesis in Hindlimb Ischemia in Normal and Diabetic Rats. *Int J Pept* 2012; 6372-82.
7. Ferrara, N. VEGF as a therapeutic target in

و بدین ترتیب رگ زایی را مهار نمایند. مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی با شدت متوسط سبب کاهش میزان مرگ و میر ناشی از انواع سرطان از جمله سرطان گردن رحم می‌شود. تحقیقات نشان داده‌اند تأثیر پذیری ترومبواسپاندین به تمرینات ورزشی محتمل است نتایج تحقیق حاضر با یافته های اولینیچ و همکاران (۲۰۱۳) و هویر و همکاران (۲۰۱۲) همخوان می‌باشد (۱۹،۲۰). تمرینات ورزشی دارای این پتانسیل می‌باشند که بر ساختار و چگالی مویرگی بافت تأثیر می‌گذارند. محرک‌های آنژیوژنیک مجموعه‌ای از عوامل هستند که موجب تغییرات ساختاری و فیزیولوژیکی عروق خونی می‌شوند. عوامل مختلفی باعث عروقی شدن بافت در هنگام فعالیت ورزشی می‌شوند. مهم‌ترین این عوامل هاپیوکسی، نیروهای همودینامیکی، متابولیت‌ها و اتساع‌کننده‌های عروق، انقباض عضلانی و انواع کشش‌ها هستند (۳۳). اولینیچ و همکاران (۲۰۱۳) در تحقیقی به بررسی در بیان زمانی چندین پروتئین پیش آنژیوژنزی و ضد آنژیوژنز در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی حاد و تمرینات ورزشی مزمن به دنبال ۳، ۵، ۷، ۱۴ و ۲۸ روز فعالیت اختیاری پس از ورزش حاد در موش های C57BL/6 پرداختند. نتایج آنها نشان داد بیان ترومبواسپاندین-۱ (TSP-1) در موشها ۱۴ و ۲۸ روز بعد از تمرین در مقایسه با روز ۵ و ۷ بعد از تمرینات ۹۰۰ درصد بیشتر بود و در مقایسه با گروه کنترل در حدود ۲۵۸-۱۸۰٪ افزایش نشان داد (۱۹). هویر و همکاران (۲۰۱۲) نیز در تحقیقی به بررسی اثر تمرین حاد و ۴ هفته تمرین هوازی بر روی بیان ژن و پروتئین عوامل پیش و آنتی آنژیوژنیک عضله اسکلتی در ۱۴ مرد جوان تمرین کرده پرداختند. نتایج نشان داد غلظت ورزش حاد باعث افزایش مشابهی در سطح ترومبواسپاندین-۱ شد. پس از تمرینات، محتوای MRNA TIMP1 افزایش مشابهی در بیان ژن پروتئین های پیش و آنتی آنژیوژنیک گردید. آنها پیشنهاد کردند که افزایش عوامل ضد آنژیوژنیک با ورزش برای تعدیل آنژیوژنز مهم است (۲۰). محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت که از جمله می‌توان به عدم اندازه گیری دیگر فاکتورهای آنژیوژنیک و فاکتورهای آنتی آنژیوژنیک اشاره کرد. همچنین با توجه به ارتباط

- cancer. *Oncology* 2005; 69(3): 11–16.
8. Lee, C., Shrieve, D., Zempolich, K., Lee, R., Hammond, E., Handrahan, D. et al. Correlation between human epidermal growth factor receptor family (EGFR, HER2, HER3, HER4), phosphorylated Akt (P-Akt), and clinical outcomes after radiation therapy in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2005; 99: 415–421.
 9. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Vriese AS. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int.* 2004; 65(6): 2003-17.
 10. Adams JC, Lawler J. The thrombospondins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(10):a009712.
 11. Yari Khosroshahi A, Habibi Khaniani B, Naghdibadi H. Review on taxol as the most important anticancer natural drug. *JMP.* 2006; 2 (18) :1-10
 12. Goodwin AM. In vitro assays of angiogenesis for assessment of angiogenic and anti-angiogenic agents. *Microvasc Res.* 2007; 74:172–83.
 13. Gavin TP, Robinson CB, Yeager RC, England JA, Nifong LW, Hickner RC. Angiogenic growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96: 19–24
 14. Nemet D, Hong S, Mills PJ, Ziegler MG, Hill M, Cooper DM. Systemic vs. local cytokine and leukocyte responses to unilateral wrist flexion exercise. *J. Appl. Physiol.* 2002; 93: 546–554
 15. Gu J, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair T. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. *BMC Physiol.* 2004; 4(2):1-7.
 16. Kraus RM, Stallings WH, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96: 1445–1450
 17. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42:1409–26.
 18. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8: 756-766.
 19. Olenich SA., Gutierrez-Reed N, Gerald N. Audet I and I. Mark Olfert. Temporal response of positive and negative regulators in response to acute and chronic exercise training in mice. *J Physiol* 2013; 20: 5157–5169
 20. Hoier B., N. Nordsborg, S. Andersen, L. Jensen, L. Nybo, J. Bangsbo and Y. Hellsten. Pro- and anti-angiogenic factors in human skeletal muscle in response to acute exercise and training. *J Physiol* 2012; 590(3): 595–606
 21. Robson MC, Payne WG, Garner W, Biundo J, Giacalone VF, Cooper DM and et al. Integrating the results of phase IV (postmarketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that regranex (Becaplermin) Gel 0.01% is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulcers. *J Appl Res* 2005; 5:35-45.
 22. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(3):423-436.
 23. Miyake H, Monia BP, Gleave ME. Inhibition of progression to androgen-independence by combined adjuvant treatment with antisense BCLXL and antisense BCL-2 oligonucleotides plus Taxol after castration in the shionogi tumor model. *Int. J. Cancer.* 2000; 86: 855-862.
 24. Kingston DG, Newman DJ. Taxoids: cancer-fighting compounds from nature. *Curr Opin Drug Discov Deve.* 2007; 110: 130-144.
 25. Amani-Shalamzari S, Aghaalinejad H, Alizadeh S, Kazmi A, Saei M A, Minayi N et al. 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
 26. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611.
 27. Uysalab N, M Kirayab, Ar Sismanc, Um Camsarid, C. Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats. *Biotech Histochem* 2015; 90(1): 442-453.
 28. Gagliardi JA, Maciel N, Castelano JL, Miksztoiwicz V, Berg G, Gelpi RJ. Plasma VEGF Level Changes with Exercise in Patients with Chronic Coronary Artery Disease. *Clin. Cardiol.* 2015; 83(3): 232-235
 29. Tolouei Azar J, Ravasi A, Soori R, Akbarnejad A, Hemati Nafar M. The Effect of 8 Weeks Aerobic Training on Angiogenesis (VEGF) and Angiostatic (ES) Factors in Sedentary Women. *J Urmia Univ Med Sci.* 2017; 27 (12) :1032-1040
 30. Karami S, Ramezani A. Adaptation in Response of Excitation and Inhibition Factors of Angiogenesis after 4 Weeks of Progressive Resistant Training in Sedentary Men. *Horizon Med Sci.* 2016; 22 (4) :267-274
 31. Nourshahi M, Hedayati M, Nemati J, Ranjbar K, Gholamali M. Effect of 8 weeks' endurance training on serum vascular endothelial growth factor and endostatin in Wistar rats. *koomesh.* 2012; 13 (4) :474-479
 32. Rodriguez SK, Wemin G, Liping L, Band MA, Paulson EK, Meydani M, Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate, inhibits vascular endothelial growth factor angiogenic signaling by disrupting the formation of a receptor complex. *Int J Cancer* 2006; 118: 1635–1644.
 33. Bloor CM. Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis.* 2005;8(3):263-71.