مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۷، شماره ۸، آبان ۱۳۹۹ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

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

صدیقه جعفرزاده: گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

آسیه عباسی دلویی: گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران (* نویسنده مسئول) abbasi.daloii@gmail.com

علیرضا براری: گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

چکیده

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

روش کار: در این تحقیق تجربی، تعداد ۳۵ سر موش ماده C57 با سن هشت هفته، به‌طـور تصـادفی بـه پـنج گـروه کنتـرل (سالم)، کنترل (سرطان)، عصاره تاکسول، تمرین (سرطان) و عصاره تاکسول –تمرین (سرطان) با هفت سـر مـوش در هـر گـروه 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 ۱۸-۱۴ متر بر ثانیه به مـدت شـش هفتـه را اجـرا کردنـد. مقـدار ۶۰ میلـی گرم/کیلوگرم/روز ، عصاره خالص تاکسول به صورت زیر صفاقی تزریق شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از تحلیل واریانس یـک طرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح $p<۰/۰۵$ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد عصاره تاکسول و تمرینات استقامتی سطوح VEGF بافت کلیه موش های C57 مبـتلا بـه سـرطان گـردن رحـم را بـه‌طـور معنـی داری کـاهش مـی‌دهـد ($p=۰/۰۰۰$). همچنـین عصـاره تاکسـول و تمرینـات اسـتقامتی سـطوح ترومبواسپاندین بافت کلیه موش‌های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم را به‌طور معنی داری افزایش داد ($p=۰/۰۰۰$).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر به نظر می‌رسد، تمرینات استقامتی هوازی و عصاره تاکسول احتمالاً مـی‌تواننـد مداخلات موثری برای کاهش پیش‌روی سرطان گردن رحم باشند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

سرطان گردن رحم،

تاکسول،

تمرینات استقامتی،

VEGF،

ترومبواسپاندین

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۵/۰۶

تاریخ چاپ: ۹۹/۰۸/۰۶

شیوه استناد به این مقاله:

Jafarzadeh S, Abbassi Daloii 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 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

Razi Journal of Medical Sciences. 2020;27(8):22-31. http://rjms.iums.ac.ir

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 Daloii: Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
(*Corresponding author) abbasi.daloii@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 pedocytes and renal endothelial cells. Also, Thrombospandine-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 thrombospandine-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 Bonferron's at the significant level $p<0.05$.

Keywords
Cervical cancer,
Taxol,
Endurance training,
VEGF,
Thrombospondin

Received: 27/07/2020
Published: 27/10/2020

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

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 Daloii 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

مقدمه

طی دهه‌های اخیر با وجود موفقیت‌هایی در زمینه کنترل و پیشگیری از بیماری‌های واگیر، میزان بروز و شیوع بیماری‌های غیر واگیر به‌طور قابل‌توجهی 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 (Human Papillomavirus (HPV ایجاد می‌شود. آلودگی به این ویروس می‌تواند طی یک پروسه ۱۰-۱۵ سال باعث بروز کارسینومای 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 هرکدام وجود دارد.

تحقیقات نشان داده‌اند که اختلال در فرآیندهای فیزیولوژیک آنژیوژنز می تواند 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 VEGFبا پیامدهای انکولوژیک 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). VEGFیک 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). ترومبواسپاندین ها نیز به وسیله تنظیم کردن تکثیر، مهاجرت و تشکیل لوله های 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 می آورند 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 دهه های اخیر و به دنبال شناسایی فرایند رگ زایی 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 رگ زایی 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 رگ زایی آنها، نقش پیشگیرانه و درمانی آنها در بروز این بیماریها اهمیت بسیاری پیدا می‌کند. تاکسول یک ترکیب دی ترپنی با ساختاری پیچیده می باشد که غالباً از گیاه سرخدار استخراج می گردد. 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 می گیرد (۱۱). در حالت نرمال بین فاکتورهای آنژیوژنیکی و آنژیوستاتیکی تعادل برقرار است (۱۲). اما همواره در موقعیت های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی تعادل بین عوامل آنژیوژنیک مثبت و منفی بر هم می خورد. مطالعات متعددی در سال های اخیر پاسخ VEGF به ورزش کوتاه مدت را نشان داده‌اند. VEGF mRNAدر طی فعالیت ورزشی کوتاه مدت و بعد از آن در انسان افزایش می‌یابد (۱۳)؛ با این

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

حال VEGFبرای 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 می باشد و در این زمینه اطلاعات اندکی در دسترس است (۱۹،۲۰). با توجه به دانش ما، تاکنون در هیچ تحقیقی پاسخ VEGF و ترومبواسپاندین-۱به فعالیت ورزشی هوازی در افراد مبتلا به سرطان دهانه رحم بررسی نشده است. تاکنون مطالعات نسبتا 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 میکروارگانیسم ها 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 موش های 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 کمیتهٔ 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 آزمایشگاهی انستیتو پاستور کرج تهیه و به مرکز تحقیقات منتقل شدند. حیوانات پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی دو هفته ای 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 آزمودنی ها به لحاظ وزنی، ابتدا وزن کشی شده و در قفس های با تفاوت وزنی ۲ ± ۲۰ 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 ۱۵ × ۱۵ × ۳۰ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد و در دمای محیطی با ۱/۴±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوا ۴±۵۵ 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 بهپرور 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 ۷۰- فریز شد. سطوح کلیه با استفاده از روش الایزا و کیت های ویژه تعیین شد. در پژوهش حاضر میزان VEGFبافت 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 استابیوفارم 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

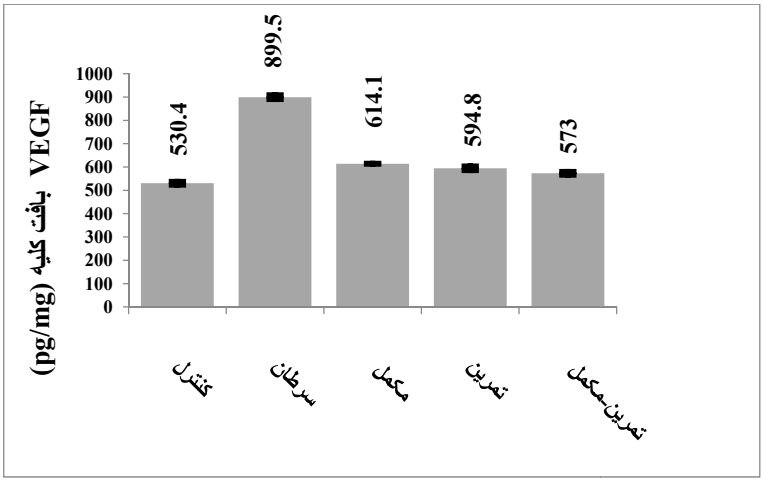
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

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 ۳۰دقیقه، سرعت به ۱۸ متر بر دقیقه رسید.شدت تمرین درنظر گرفته شده معادل ۵۰-۶۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی موش ها بود.

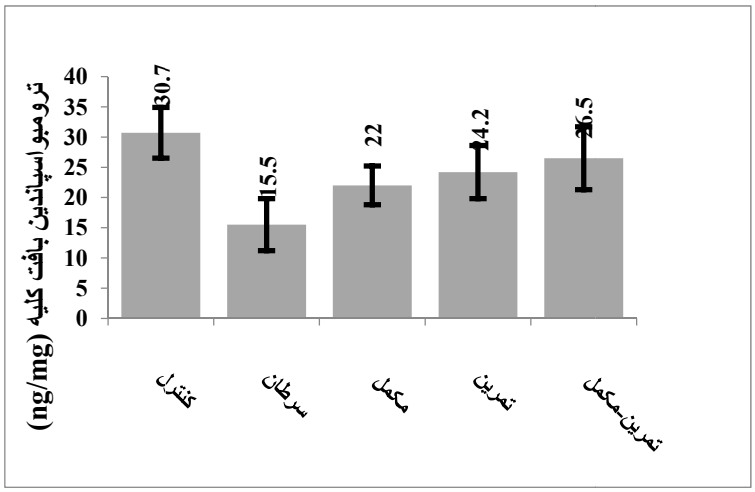
پس از کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌های وزنی از آزمون کولموگروف–اسمیرنوف استفاده شد. سپس از تحلیل واریانس یک طرفه برای تغییرات بین گروهی و آزمون تعقیبی بونفرونی برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. تمام عملیات آماری پژوهش با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد و سطح معنی داری p< ۰/۰۵ 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=۰/۰۰۱). نتایج آزمون بونفرونی نشان داد تغییرات VEGF بافت کلیه در گروه سرطان نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری دارد (p=۰/۰۰۱). تغییرات VEGF بافت کلیه در گروه های عصاره تاکسول، تمرین و تمرین- عصاره تاکسول نسبت به گروه سرطان به‌طور معنی داری کمتر بود (p=۰/۰۰۱). همچنین تغییرات VEGF بافت کلیه در گروه های عصاره تاکسول، تمرین و تمرین- عصاره تاکسول تفاوت معنی داری نداشت



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



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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

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

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

(p=۱/۰۰۰).

همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که عصاره تاکسول و تمرینات استقامتی بر ترومبواسپاندین بافت کلیه موش های C57 مبتلا به سرطان گردنه رحم تاثیر دارد (p=۰/۰۰۱). نتایج آزمون بونفرونی نشان داد تغییرات ترومبواسپاندین بافت کلیه در گروه سرطان نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری دارد (p=۰/۰۰۱). تغییرات ترومبواسپاندین بافت کلیه در گروه‌های عصاره تاکسول (p=۰/۰۹۸)، تمرین (p=۰/۰۰۸) و تمرین- عصاره تاکسول (p=۰/۰۰۱) 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=۱/۰۰۰). 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 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 VEGFبا 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 فاکتور های آنژیوژنیک در القاء و گسترش رگ زایی نقش داشته باشد. موتاسیون در ژن های انکوژنیک K-ras، H-ras، V-raf و V-src موجب القاء بیان VEGF می گردد. 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 TGFβ,α 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 می گردد. افزایش کاربرد تاکسول برای تحقیقات پایه ای و شیمی درمانی سرطان، بهبود فرآیندهای تولیدی موجود برای تولید این فرآورده گیاهی خیلی مهم را طلب می کند (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 BوA و دیسکودرمولاید از واکنش

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

پلیمریزه شدن پروتئین توبولین و سنتز میکروتوبول ها ممانعت می کند، در حالی که تاکسول موجب پلیمریزه شدن توبولین شده و دپلیمریزه شدن آن را متوقف می کند و در نتیجه چرخه تقسیم میتوزی سلول متوقف می شود. تاکسول با تشکیل دوک تقسیم غیرطبیعی، موجب توقف رونویسی در مرحله G2/Mتقسیم میتوز و بدین ترتیب موجب مرگ سلول های در حال تکثیر می شود (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 VEGFرا کاهش می‌دهد، اما امکان دارد که این کاهش موقتی VEGF در پاسخ به ورزش، ناشی از اتصال VEGF به گیرندهای موجود بر روی سلول‌های 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 می توان از دیدگاه سوماتوستاتین توضیح داد. تحقیقات نشان داده‌اند که اتصال سوماتوستاتین به گیرنده sst2-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 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 VEGFبه 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 آنژیوژنیکی می‌شود. تناقض موجود در تحقیقات گزارش شده را می توان به عواملی ازجمله نوع تمر ین، 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 به‌طور معنی داری افزایش می‌دهد. علاوه بر فاکتور های متعددی که رگ زایی در سرطان فیزیولوژیک و پاتولوژیک را تحریک می کنند فاکتور های 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 می رود (۳۲). تاکسول یک ترکیب دی ترپنی با ساختاری پیچیده می باشد. این ماده غنی ایزوفلاونها هستند فلانوئید هایی مانند سه و چهار دی هیدروکسی فلاوون، یک و سه دی هیدروکسی فلاوون، Fisetin، Apigenin و Lutelin قادر به مهار رگ زایی تحت شرایط in vitro در محدوده غلظتی میکرومولار هستند. فراورده 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

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 می شود. تحقیقات نشان داده‌اند تاثیر 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 می باشند که بر ساختار و چگالی مویرگی بافت تاثیر می گذارند. محرک‌های آنژیوژنیکی مجموعه‌ای از عوامل هستند که موجب تغییرات ساختاری و فیزیولوژیکی عروق خونی می‌شوند. عوامل مختلفی باعث عروقی‌شدن بافت در هنگام فعالیت ورزشی می‌شوند. مهم‌ترین این عوامل هایپوکسی، 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/6پرداختند. نتایج آنها نشان داد بیان ترومبواسپاندین-۱(TSP-1) در موشها ۱۴و ۲۸ روز بعد از تمرین در مقایسه با روز ۵ و ۷ بعد از تمرینات ۹۰۰درصد 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 TIMP1افزایش یافت. در مجموع، ورزش حاد باعث 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 آنژیوژنیکی و فاکتورهای آنتی آنژیوژنیک اشاره کرد. همچنین با توجه به ارتباط متالوپروتئینازها با ترمبواسپاندین 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 می رسد به‌نظر می‌رسد سرطان گردن رحم سبب افزایش VEGF کلیه موش ها می‌شود و بکارگیری تمرین استقامتی و استفاده از مکمل گیاهی تاکسول احتمالا می‌تواند کاهش آن را درپی 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 می دارند.

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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

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. Audet1 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. HellstenPro- 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 hemotherapy. Nat Rev Cancer 2004; 423:423-436.

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, Miksztowicz 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]