مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۱، شماره پیوسته ۱۰۷، ۲۴ شهریور۱۴۰۳ https://doi.org/10.47176/rjms.31.107

مقاله پژوهشی

تاثیرتمرین هوازی و مصرف عصاره آناناس بر بیان ژن P53 بافت کبد و حجم تومور موش های مبتلا به سرطان ملانوما

حمیده طاولی: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

حسین عابد نطنزی: گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی،دانشگاه آزاد اسلامی،واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران (*نویسنده مسئول) abednazari@gmail.com

محمد علی آذر بایجانی: استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی تهران مرکزی، تهران، ایران

علیرضا ایرانبخش: گروه زیست شناسی، دانشکده:علوم و فناوری‌های همگرا، دانشگاه آزاد اسلامی،واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: سرطان ملانوما شدیدترین سرطان پوست است. اخیراً نقش تمرینات ورزشی در پیشگیری و درمان سرطان بسیار مورد توجه قرار دارد. آناناس میوه‌ای ا ست که خواص ضد سرطانی آن مطرح شده ا ست. P53 یک ژن مهار کننده تومور ا ست. هدف پژوهش حا ضر مطالعه تاثیر تمرین هوازی و م صرف ع صاره آناناس بر بیان ژن P53 بافت کبد و حجم تومور پس از انجام تمرین هوازی و مصرف عصاره آناناس در موش‌های سرطانی بود.

روش کار: این مطالعه بنیادی بر روی ۳۲ سر موش های نژاد C57 انجام شد. پس از کشت رده سلولی سرطان ملانوما القای تومور به موش ها صورت گرفت و پروتکل تمرین هوازی و گاواژ بر روی آن ها در چهار گروه شامل کنترل، تمرین هوازی، عصاره آناناس و تمرین هوازی– آناناس انجام شـد. برنامه تمرین هوازی به مدت شـش هفته انجام شـد و عصـاره آناناس به میزان ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم گاواژ شد. وزن با ترازوی دیجیتال و حجم تومور موش ها با استفاده از کولیس اندازه گیری شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جل سه تمرین، نمونه گیری خونی و بافت کبد انجام شد ، بیان ژن P53 بافت کبد به روش RT-PCR انجام گرفت. سـپس داده ها با اسـتفاده آنالیز واریانس یک طرفه، آزمون تحلیل واریانس دو عاملی و تعقیبی مورد تجزیه تحلیل قرار گرفتند و سطح معنی داری ۰/۰۵ ≥p در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در مقایسـه با گروه کنترل، تمرین هوازی و تمرین – آناناس به کاهش معنی‌دار حجم تومور و افزایش بیان ژن P53 بافت کبدی منجر شد.

نتیجه‌گیری: ورزش هوازی و عصـاره آناناس منجر به کاهش وزن و کاهش معنی‌دارحجم تومور و افزایش بیان ژن p53 سرکوب‌کننده تومور در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل در بافت کبد شد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

تمرین هوازی،

عصاره آناناس،

سرطان ملانوما،

کبد،

P53

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۰۸

تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۰۶/۲۴

شیوه استناد به این مقاله:

Tavoli H, Abednatanzi H, Azarbayejani MA, Iranbakhsh A. The Effect of Aerobic Exercise and Pineapple Extract Consumption on Liver Tissue P53 Gene Expression and Tumor Volume in Mice with Melanoma Cancer. Razi J Med Sci. 2024(14 Sep);31.107.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]

Razi Journal of Medical Sciences. 2024(14 Sep);31.107. https://doi.org/10.47176/rjms.31.107

Original Article

The Effect of Aerobic Exercise and Pineapple Extract Consumption on Liver Tissue P53 Gene Expression and Tumor Volume in Mice with Melanoma Cancer

Hamide Tavoli: PhD Student of Exercise Physiology, department of Physical Education and Sport Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Hossein Abednatanzi: Department of Physical Education and Sport Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (* Corresponding Author) abednazari@gmail.com
Mohammad Ali Azarbayejani: Department of Exercise Physiology, Sport Medicine Research Center, Sport Sciences Research Institute, Tehran, Iran
Alireza Iranbakhsh: Department of Physical Education and Sport Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Bakcground & Aims: Melanoma is the most severe subset of skin cancer that has high invasive power and rapid metastasis to other organs. Recently, the role of exercise in the prevention and treatment of cancer has received much attention. Pineapple belongs to the bromoliaceae family and the subfamily Bromolyidae, which is one of the most popular tropical fruits, including protein, fat, sugars, calcium, phosphorus, iron, sodium, potassium, thiamine, riboflavin, niacin, enzyme, bromilinil. Organic free is vitamin C, vitamin A, B, whose anti-cancer properties have been proposed. P53 is a tumor-inhibiting gene that is more associated with cancer. The aim of this study was to study the changes in liver tissue p53 gene expression and tumor volume after aerobic exercise and pineapple extract consumption in mic with melanoma cancer.
Methods: This study was performed on 32 C57 mice (Weight: 12-14gr) .After culture of melanoma cancer cell line, tumor induction was performed in mice and aerobic training and gavage protocols were performed on them in four groups including control, aerobic training, pineapple extract and aerobic-pineapple training. The aerobic exercise program was performed for six weeks with the treadmill. Familiarization protocol was performed at a speed of 6-10 meters per minute for tow week. The continuous training program started at 14 meters per minute in the first two weeks and finally reached 16 meters per minute in the last two weeks. In order to eliminate the effect of stress on the studied variables, control mice were also placed on the treadmill for the duration of the exercise program for 20 minutes.pineapple extract was gavage at 300 mg / kg. Weight was measured with a digital scale and tumor volume of mice using a caliper. 48 hours after the last training session, blood sampling and liver tissue were performed, expression of p53 gene of liver tissue was performed by RT-PCR. Then, the data were analyzed using one-way analysis of variance, two-factor analysis of variance and post hoc, and a significance level of $p \leq 0.05$ was considered.The above research has the code of ethics IR.IAU.SRB.REC.1399.178 in the Medical Ethics Committee of the Azad University, Science and Research Branch.
Results: The results showed that compared to the control group, aerobic exercise and pineapple exercise significantly reduced tumor volume and increased expression of hepatic p53 gene**.** Levels of variables including mice weight, tumor volume, P53 gene, mice as mean +/- standard deviation are reported. Results shows the results of two-factor analysis of variance and Bonferroni post hoc as well as the effect size of the groups.

Keywords
Aerobic exercise,
Pineapple,
Melanoma cancer,
Liver

Received: 27/04/2024
Published: 14/09/2024

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]

Conclusion: The findings of the present study showed that aerobic exercise and pineapple extract resulted in weight loss and significant reduction in tumor volume and increased expression of p53 tumor suppressor gene in experimental groups compared to controls in liver tissue. The results showed that the weight of mice was lower in the experimental groups than in the control group, while in the training-pineapple group, the weight loss was higher. The results also showed that the tumor volume decreased in the experimental groups, which was significant in the pineapple and interactive exercise-pineapple groups, and in the exercise group, there was a non-significant decrease in the tumor volume of mice with melanoma cancer. With melanoma further reduced the size of the effect of pineapple extract. The results also showed that the changes in tumor volume between the exercise-pineapple and control groups showed a greater decrease than the other groups, which is significant, and in the other groups there is a significant decrease compared to the control group. These results indicate that different types of exercise can play an effective role in suppressing tumor growth. All of these findings emphasize the anti-inflammatory effects of exercise training in mice with cancer, which can also lead to a significant reduction in tumor volume. The results of the present study also showed that the expression of p53 tumor suppressor gene was significantly increased in the experimental groups, which was higher in the exercise and exercise-pineapple groups. The importance of autonomic functions of p53 tumor suppressor cancer cells (encoded by TP53) has been identified in many studies, but it is now clear that the status of p53 cancer cells also has a significant effect on the immune response. The most obvious result of the loss or mutation of p53 in mice and humans is the increased development of cancer. It is clear that the main function of p53 in humans is to protect against the progression of malignancy, but other functions of p53 are the ability to regulate immune responses and their role in the pathology of non-cancerous diseases, including wound healing, wound healing and wound healing or viral infection control. The mechanisms regulated by P53 also regulate mitochondrial respiration and help maintain genomic stability. Studies show that improving aerobic metabolism by P53, which acts as a tumor suppressor, may provide future cancer prevention strategies. Since herbal compounds have fewer side effects compared to chemical compounds, identifying new strategies for using medicinal plants as a suitable alternative to chemical drugs along with proper exercise can help cancer patients recover.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:
Tavoli H, Abednatanzi H, Azarbayejani MA, Iranbakhsh A. The Effect of Aerobic Exercise and Pineapple Extract Consumption on Liver Tissue P53 Gene Expression and Tumor Volume in Mice with Melanoma Cancer. Razi J Med Sci. 2024(14 Sep);31.107.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]

مقدمه

سرطان عامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان و کشورها با هر سطح درآمدی است. علاوه بر این، انتظار می‌رود که تعداد موارد سرطان و مرگ و میر با رشد جمعیت، پیر شدن و اتخاذ رفتارهای سبک زندگی که خطر ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهد، به سرعت افزایش یابد (۱). ملانوما یک سرطان پوست است که در اثر بدخیمی ملانوسیت ها ایجاد می شود. بروز ملانوم در سراسر جهان به سرعت در حال افزایش است که منجر به مشکلات بهداشت عمومی می شود (۲). عوامل و پروتئین های مختلفی در سرطان نقش دارند که پروتئین سرکوبگر تومور یا p53 یکی از آن ها است که نقش مهمی در سرکوب سرطان دارد (۳). این پروتئین فعالیت های سرکوب کننده تومور خود را عمدتاً با عمل به عنوان یک عامل رونویسی ، فعال سازی بیش از دویست ژن مختلف هدف، انجام می دهد. همچنین p53 به عنوان یک عامل مهم حاکم بر پاسخ های ایمنی ذاتی و سازگار ، تولید مثل ، رشد ، تخریب عصبی و پیری شناخته شده است (۴). اخیراً با آشکار شدن نقش p53 در متابولیسم ممکن است برای عملکرد سرکوبگر تومور ضروری باشد (۵) .یکی از مهم ترین مهارکننده های چرخه تکثیر سلولی، مولکول P53 می باشد که آن را محافظ ژنوم نامگذاری می کنند. این مولکول با ایجاد وقفه در مرحله G2 باعث مهار شدن چرخه سلولی می شود و با القای آپوپتوز از ایجاد تومور پیشگیری می نماید. تخریب DNA عامل اصلی فعالیت این مولکول می باشد (۶). با درک اینکه نقص در آپوپتوز می تواند در بروز بیماری هایی از قبیل سرطان ایفای نقش کند، علاقه به کنترل آپوپتوز در بین محققان رو به افزایش است و پیشرفت های اخیر در زمینه تشخیص های سلولی و مولکولی سبب شناسایی فاکتورهایی شده که در کاهش پیشرفت و سرعت سلول های سرطانی نقش دارند که پروتئین سرکوبگر تومور P53 یکی از آن ها است (۷). ژن P53 چرخه سلولی و مسیرهای باز سازی DNA را به عنوان بخشی از عملکرد صریح و مهم آن در حفظ پایداری ژنوم تنظیم می کند. P53 در تنظیم چرخه سلولی، پیری، آپوپتوز و ثبات ژنوم فعال است. ژن p53 روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ قرار دارد و ایجاد اختلال و یا غیر فعال شدن پروتئین p53 منجر به بروز سرطان می گردد و در پژوهش نشان داده شد مسیرهای ژنتیکی که توسط p53 طی فعالیت های ورزشی تنظیم می شود ممکن است به تشریح مشاهدات اپیدمیولوژیک مرتبط با آمادگی قلبی تنفسی و سرطان کمک کند (۸). مطالعات نشان داد p53 می تواند در ژن هایی که در هماهنگ کردن دو مسیر اصلی تولید انرژی متابولیسم هوازی فعالیت می کنند دخالت نماید، اما اینکه چگونه این عمل برای حفظ پایداری ژنوم بوده، کمتر روشن است و نشان داده شده بهبود متابولیسم هوازی توسط p53 که به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل می کند، ممکن است راهبردهای پیشگیری از سرطان را ارائه دهد (۹).

از جمله علل اصلی بروز سرطان ها می توان به تأثیر عوامل محیطی در ایجاد جهش و تغییرات ژنتیکی مسئول بروز بدخیمی ها اشاره کرد و یکی از بافت هایی که در معرض بسیاری از عوامل ایجاد کننده سرطان قرار دارد پوست می باشد. پوست در معرض عوامل متعددی از جمله دود، میکروارگانیسم‌ها و یا انواع اشعه ها مانند اشعه ماوراء بنفش و ... می باشدکه می‌توانند باعث ایجاد پاسخ‌های بیولوژیکی شده و از طریق تولید گونه‌های اکسیژن فعال منجر به آسیب پوست شوند (۱۰).

در مقابل این عوامل، آنتی اکسیدان‌ها ترکیب‌هایی هستند که به مهار بسیاری از واکنش‌های اکسیداسیون که توسط رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شوند، کمک نموده و بدین وسیله آسیب وارده به سلول‌ها و بافت‌ها را مهار کرده یا به تأخیر می‌اندازند. از جمله مکانیسم‌های عملکردی آن‌ها واکنش جمع آوری گونه‌ای رادیکال آزاد اکسیژن و نیتروژن می‌باشد (۱۱). شواهد گسترده ای برای استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها در سرطان وجود دارد (۱۲). ارزش پتانسیلی آنتی اکسیدان‌ها، محققان را بر آن داشته تا به جستجوی ترکیب‌های طبیعی با فعالیت آنتی اکسیدانی بالا و سمیت کم بپردازند. مطالعات اخیر نشان داده که تعدادی از محصولات گیاهی شامل: پلی فنل‌ها، فلاونوئیدها، کومارین‌ها، کورکومین‌ها، ترپن‌ها و انواع عصاره‌های گیاهی، فعالیت آنتی اکسیدانی از خود نشان می‌دهند. همچنین نشان داده شده که یک

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]

سری از ترکیبات طبیعی از جمله گیاهان باعث القا ء مسیرهای آپوپتوزی می شوند که در سلول ها ی سرطان مهار شده‌اند.

فرآورده های طبیعی به ویژه گیاهان دارای پتانسیل بالایی برای ساخت ترکیبات دارویی می باشند (۱۳). آناناس با نام علمی comosus Ananas ونام انگلیسی pineappleمتعلق به خانواده بروملیاسه وزیر خانواده بروملویده می باشد. این میوه یکی از پرطرفدارترین میوه های استوایی است (۱۴). از نظر ترکیبات شیمیایی در هر صد گرم قسمت قابل مصرف میوه رسیده وخام به صورت متوسط: ۸۵گرم آب، ۰,۴ گرم پروتئین، ۰,۲ گرم چربی، ۱۳ گرم مواد قندی، ۱۷ میلی گرم کلسیم، ۸ میلی گرم فسفر، ۰,۵ میلی گرم آهن، ۱ میلی گرم سدیم، ۱۴۶ میلی گرم پتاسیم، ۰,۰۹ میلی گرم تیامین، ۰,۰۳ میلی گرم ریبوفلاوین ، ۰,۲ میلی گرم نیاسین، آنزیم بروملین، وانیلین، اسیدهای آزاد آلی، ۱۷ میلی گرم ویتامین C ، ۷۰ واحد بین المللی ویتامین A ، Bو B2وجود دارد. آنزیم بروملین به د ست آمده از ع صاره آناناس به صورت گ سترده در طب سنتی ا ستفاده می شود. این ماده علاوه بر این موارد، دارای فعالیت هایی نظیر تنظیم کننده سیستم ایمنی، اثرات ضد التهابی و اثرات ضد سرطانی است (۱۵). رئیسی و همکاران اثرات ضدسرطانی آناناس را بر سرطان پستان بررسی نموده و به نتایج ارزشمندی در راستای نابودی این سلول ها دست یافتند (۱۶).

درمان های مختلفی که امروزه برای سرطان وجود دارد مثل پرتودرمانی و یا سایر داروهای رایج، همگی برای سلول های سالم بدن نیز سمی هستند و علاوه بر هزینه های بالا عوارض جانبی بالایی دارند. لذا، با توجه به قابلیت های بروملین و تعداد اندک مطالعات انجام شده پیرامون سلول های سرطانی، هنوز مطالعات بیشتری لازم است تا بتوان قابلیت های این ترکیب را بررسی کرد. از اصلی ترین مشکلاتی که در درمان سرطان وجود دارد این است که داروهای درمانی در بافت های توموری باقی نمی مانند و داروها بافت های سالم بدن را نیز تحت تاثیر قرار می دهند (۱۷و۱۸). بنابراین احساس می شود که نیاز مبرمی به روش‌های جدید برای درمان سرطان به عنوان روش های درمانی هدفمند سرطان وجود دارد که بتواند جایگزین خوبی برای روش های شیمی درمانی فعلی باشد (۱۹). لذا، در این مطالعه محقق به دنبال پا سخ به این سوال بوده که آیا تمرین هوازی ومصرف عصاره آناناس بر بیان ژن P53 بافت کبد و حجم تومور موش های مبتلا به سرطان ملانوما تاثیر دارد؟ شاید بتوان از اثر بخشی و نقش آنتی اک سیدانی و ضد التهابی آناناس در کنار طراحی برنامه ورز شی برای سرطانی ها ا ستفاده کرد. امید ا ست نتایج حاصل از این پژوهش در علوم پز شکی و ورز شی پس از مطالعات انسانی مشابه به عنوان راهی نجات بخش در بهبود عوارض ناشی از سرطان عوارض آن و آسیب های کبدی مورد استفاده قرار گیرد.

روش کار

این مطالعه از نوع مطالعات بنیادی بود که به روش تجربی آزمایشگاهی انجام شد.جامعه آماری پژوهش حا ضر را موش‌های نر C57BL/6 ت شکیل می‌دادند که از بین آن ها، ۳۲ سر موش نر شش تا هشت هفته‌ای با دام نه وزنی۱۲ تا ۱۴ گرم به عنوان نمو نه آ ماری از انستیتو پاستور خریداری و به اتاق نگهداری حیوانات آزمای شگاه داد شگاه علوم پز شکی بقیه اله تهران منتقل شد ند. نگ هداری موش ها در قفس های پلی‌کربنات مخصوص و تعداد چهار سر موش در هر قفس صورت گرفت. به منظور آشنایی با محیط جدید، موش‌ها به مدت یک هفته در آزمایشگاه نگهداری شدند. پس از آشناسازی، موش‌ها به صورت تصادفی و باتوجه به همگن‌سازی وزن به چهار گروه تقسیم شدند. پس از یک هفته آ شنا سازی با محیط، سلول‌های سرطانی به موش ها تزریق شد. رده سلول سر طانی ملانو ما B16F10 از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران خریداری شد. برای کشت این رده سلولی، از محیط کشت RPMI غنی شده با FBS ۱۰٪ همراه با آنتی بیوتیک پنی سیلین ا ستر پتومایسین ا ستفاده شد. درابتدا به منظور استخراج بافت توموری از موش های استوک، با روش نخاعی موش ها کشته شدند. سپس ناحیه توموری با الکل استریل شد و با کمک پنس و قیچی تومور از

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]

پهلوی موش خارج و به یک پلیت حاوی محلول سرم فیزیولوژی استریل منتقل گردید. بافت توموری حاصله با یک تیغ بیستوری به قطعات ۳-۲ میلی متری تقسیم شد. در حین قطعه کردن بافت توموری چربی ها و عروق اضافه از تومور جدا سازی شده و بافت توموری به صورت خالص قطعه قطعه شد. قطعات توموری به یک پلیت استریل حاوی سرم فیزیولوژی منتقل شدند تا برای جراحی مورد استفاده قرار بگیرند. برای شروع جراحی ابتدا موش ها با مخلوط داروی زایلزین و کتامین به نسبت ۱ به ۲ همراه با محلول سرم فیزیولوژی استریل مورد بیهوشی قرار گرفتند (مقدار داروها برای بیهوشی ۵ سر موش شامل ۴۰ میکرولیتر زایلزین و ۸۰ میکرولیتر کتامین همراه با ۳۸۰ میکرولیتر سرم فیزیولوژی استریل بود که از این ترکیب مقدار ۱۰۰ میکرولیتر به هر موش به صورت صفاقی تزریق شد). پس از بیهوشی کامل، موش ها از ناحیه پهلو بر روی تخته جراحی قرار گرفتند و با کمک پنس و قیچی استریل در ناحیه پهلوی شیو شده یک برش کوچک ایجاد شد، سپس با کمک پنس کانال باریکی در زیر پوست ایجاد شد. در مرحله بعدی یه قطعه از بافت توموری استخراج شده از موش استوک به انتهای کانال ایجاد شده در زیر پوست موش منتقل شد و محل برش پوست به کمک چسب و منگنه مخصوص بخیه مسدود شد. پس از جراحی به منظور ریکاوری، موش ها در یک قفس جداگانه و در یک اتاق با دمای ۲۵ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. محل بخیه جراحی با بتادین ضدعفونی گردید. همچنین موش ها به صورت هفتگی جهت بررسی روند رشد تومور مورد معاینه قرار می گرفتند (۱۹) . یک هفته پس از تزریق سلول های سرطانی که بافت تومور در جایگاه تزریق سلول‌های سرطانی قابل لمس و مشاهده بود، پروتکل پژوهشی آغاز شد. موش‌ها به صورت تصادفی و به تعداد هشت سر موش در هرگروه قرار گرفتند. گروه ها شامل گروه کنترل، تمرین، عصاره آناناس و گروه تمرین – آناناس بود.

پروتکل تمرینی: برنامه تمرین هوازی در پژوهش حاضر، شامل شش هفته دویدن روی نوارگردان بود که به سه قسمت دو هفته ای تقسیم می شد. دو هفته اول مرحله آشناسازی با نوارگردان بود که موش ها با سرعت ۶ تا ۸ متر بر دقیقه که به تدریج افزایش می یافت، به مدت دو هفته هر هفته ۵ روز و هر روز یک جلسه برای ۲۰ دقیقه تمرین می کردند. در ادامه دو هفته بعد با افزایش توانایی موش ها برنامه تمرین تداومی ابتدا با سرعت ۱۰ و سپس با ۱۲ متر در دقیقه برای مدت ۲۵ دقیقه در هر جلسه انجام شد و در نهایت در دو هفته آخر سرعت به ۱۴ و سپس به ۱۶ متر در دقیقه رسید و هر جلسه ۳۰ دقیقه موش ها تمرین می کردند. برنامه تمرین تداومی به صورت کامل در جدول ۱ نشان داده شده است. به منظور از بین بردن تاثیر استرس نوارگردان بر متغیرهای مورد بررسی، موش‌های گروه کنترل نیز به اندازه مدت زمان برنامه تمرین ورزشی (بین ۲۰ تا ۳۰ دقیقه) روی نوارگردان خاموش قرار داده می‌شدند (۲۰).

عصاره گیری و گاواژ آناناس: برای تهیه عصاره از میوه آناناس ابتدا میوه آناناس تهیه شده و پس از شسته شدن به حلقه های نازک برش زده شد و در مکان سایه روشن به دور از آلودگی خشک شد. سپس از میوه خشک شده، پودر یکنواخت تهیه می گردد. جهت عصاره گیری میوه آناناس از روش خیساندن در دمای ۴ درجه سانتی گراد استفاده شد. به ازای هر ۷ گرم پودر

جدول ۱- برنامه تمرین هوازی چهار هفته‌ای

متغیرهای تمرین	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	تکرار (روز در هفته)
دوره تمرین			
هفته اول و دوم (آشناسازی)	۸-۶	۲۰	۵
هفته سوم و چهارم	۱۲-۱۰	۲۵	۵
هفته پنجم و ششم	۱۶-۱۴	۳۰	۵

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]

آناناس، ۵۰ میلی لیتر اتانول ۸۵ ٪ استفاده شد. عصاره حاصله در بن ماری ۳۷ درجه سانتی گراد قرار داده شده تا حلال به طور کامل تبخیر شد. عصاره خشک به دست آمده تا زمان استفاده، درون یخچال نگهداری شد. به طور خلاصه پس از توزین میوه آناناس، پوست آن جدا، پارانشیم آن خارج شده و با استفاده از دستگاه مخلوط کن، مخلوط یکنواخت و همگنی تهیه نموده، پس از سانتریفوژ مخلوط با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه، فیبره را در قسمت پایینی و عصاره در قسمت بالایی لوله قرار می گیرد. این عصاره با آب مقطر رقیق شده و عصاره ۲۰ درصد مورد استفاده قرار خواهد گرفت. نرمال سالین و عصاره آناناس (۳۰۰ میلی گرم برکیلوگرم در وزن بدن) به وسیله گاواژ به موش های مورد نظر خورانده شد (۲۱).

اندازه گیری وزن موش‌ها و حجم تومور موش‌ها:

جهت اندازه گیری وزن موش ها، همه حیوانات در ابتدا و به صورت هفتگی با استفاده از ترازوی دیجیتالی مخصوص وزن می شدند. حجم تومور نیز در دو بعد اندازه‌گیری می شد. بزرگ ترین بعد تومور به عنوان طول (L) تومور در نظر گرفته شد و بعد دیگر (در زاویه ۹۰ درجه) به عنوان عرض (W) در نظر گرفته شد. پس از پیدایش تومور، هر هفته یک‌بار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتال اندازه‌گیری گردید و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور [$V=\pi/6\ (w\times L^2)$] میزان آن تعیین شد (۲۲).

در انتهای پروتکل های برنامه تمرینی و عصاره دهی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، خونگیری، بافت‌برداری و اندازه‌گیری وزن موش و حجم تومورانجام گرفت. بافت کبد نیز به منظور اندازه گیری بیان ژن جدا و بلافاصله توسط ازت مایع به فریزر منفی ۸۰ منتقل شد. مقداری از بافت کبد برای انجام مراحل ریل تایم درون RNA later قرار داده شد و سپس در فریزر منفی ۲۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد. در مرحله بعد RNA با استفاده از کیت RiboEx Total RNA isolation solution (GeneAll) استخراج شد و در نهایت بررسی کمی و کیفی آن با استفاده از دستگاه نانودارپ و ژل آگارز یک درصد انجام شد. پس از اطمینان از خلوص وکیفیت RNA استخراج شده، cDNA با استفاده از کیت FIRE Script RT cDNA Synthesis (Solis BioDyne) ساخته شد و به فریزر منفی ۲۰ انتقال داده شد. سپس برای بررسی بیان ژن P53 ، پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش توسط نرم افزار Primer3 طراحی شد و توسط شرکت بیوتکنولوژی پیشگام سنتز گردید. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۲ آورده شده است.

بیان ژن P53 در حجم ۲۰ میکرولیتر صورت گرفت به این ترتیب که ۱۰ میکرولیتر Master Mix (AMPLIQON RealQ Plus 2x Master Mix Green) در ویال ریخته شد و سپس ۲ میکرولیتر پرایمر که شامل ۱ میکرولیتر پرایمر پیشرو و ۱ میکرولیتر پرایمر پیرو بود، به ویال اضافه شد. در ادامه ۲ میکرو لیتر از cDNA ساخته شده به ویال اضافه گردید و در نهایت به آن ۶ میکرولیترآب تزریقی اضافه شد تا حجم مواد به ۲۰ میکرولیتر برسد. سپس نمونه ها در دستگاه Rotor-Gene Q real-time PCR cycler (QIAGEN)

جدول ۲- الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Gen	Primer	Product size
p53-F	CCCAGGGAGTGCAAAGAGA	133
p53-R	CAGCTCTCGGAACATCTCGA	

جدول ۳- مراحل دمایی ریل تایم بیان ژن P53

مراحل	زمان	دما	سیکل
Enzyme Activation	۱۵ دقیقه	۹۵	۱
Denaturation	۱۰ ثانیه	۹۴	۴۰
Extension-Annealing	۳۰ ثانیه	۶۰	

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]

طبق برنامه مورد نظر کـه شـامل یک مرحله Enzyme Activation به مدت ۱۵ دقیقه در دمـــای ۹۵ درجـــه سـانتی گـراد و ۴۰ سیکل شامل Denaturation بـه مـــدت ۱۰ ثانیـــه در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد، Annealing-Extention بـــه مـــدت ۳۰ ثانیه بر روی تنظیم و اجرا شد (جدول ۳). در نهایت محصولات PCR به منظور بررسی اختصاصیت بر روی ژل آگاروز ۱ درصد بررسی شد.

داده ها با اســـتفاده از نرم افزار SPSS22 تجز یه و تحلیل شـــدند. برای توصـــیف داده ها از آمار توصـــیفی (میانگین و انحراف استاندارد) استفاده شد.آزمون شاپیرو ویلک جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده ها و آزمون لوین برای تجانس واریانس ها و از آمار استنباطی تحلیل وار یانس یک را هه و آزمون تعقیبی بن فرونی ج هت مقایســـه تفاوت بین گروه‌ها و از آزمون تحلیل واریانس دو عاملی وشاخص تعیین اندازه اثر جهت مقایسه میزان تاثیرهریک از متغییر های مستقل استفاده گردید. آنالیز آماری بیان ژن P53 با استفاده از نرم افزار SPSS22 انجام شد. سطح معنی داری $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

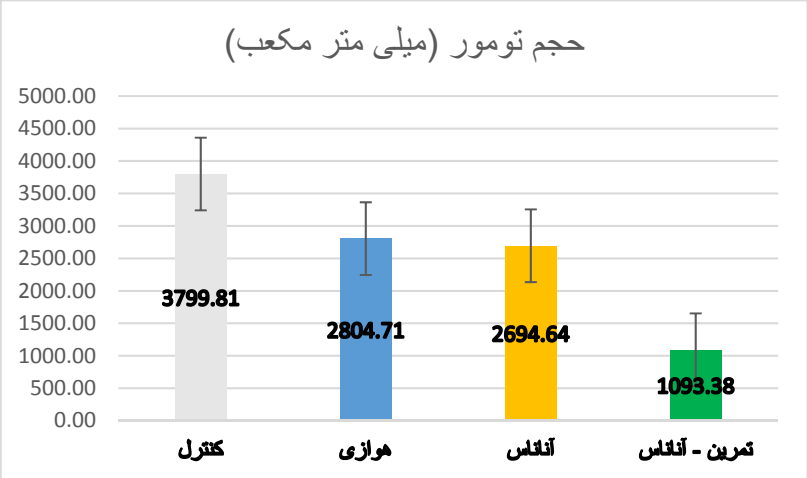
یافته‌ها

سطوح متغیرهای مورد بررسی شامل وزن موش ها، حجم تومور، بیان ژن P53 ، موش‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار در جدول ۴ و نمودار ۱ و ۲ گزارش شـده اســـت. نمودار ۱و۲ نیز تغیرات حجم تومور و بیان ژن P53 بافت کبد موش های گروه های مختلف را نشـــان می دهد. تحلیل اســـتنباطی یافته ها نیز در جدول ۵ آورده شده است.

نتایج توصـیفی طبق جدول ۴ و نمودار ۱ نشـان می دهد حجم تومور در گروه های تجربی کاهش معنی دار داشـــت. میزان حجم تومور نســـبت به گروه کنترل درگروه‌های تجربی کاهش داشـــته که درگروه آناناس و تمرین- آناناس میزان کاهش بیشـتراسـت. نتایج آزمون تحلیل واریانس دو عاملی نیز بر طبق جدول ۵ نشـــان

جدول ۴- جدول توصیفی سطوح متغیرهای مورد بررسی در گروه‌های پژوهش (انحراف معیار± میانگین)

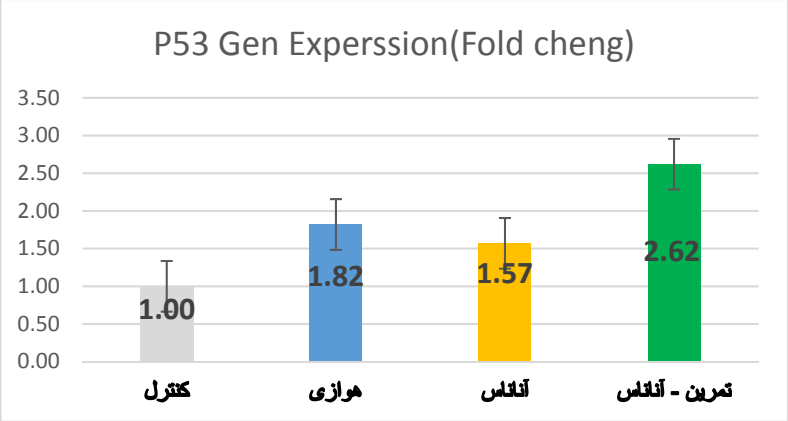
گروه	وزن موش ها (گرم)	حجم تومور (میلی متر مکعب)	بیان ژن P53 (Fold change)
کنترل	۸,۱۵±۱,۰۹	۳۷۹۹,۸۱±۸۸۲,۴۴	۱±۰
تمرین هوازی	۱۵±۱,۸۷	۲۸۰۴,۷۱±۷۹۹,۷۹	۱,۸۲±۰,۸۷
آناناس	۱۴,۵±۱,۲۹	۲۶۹۴,۶۴±۷۳۹,۲۲	۱,۵۷±۰,۷۱
تمرین- آناناس	۱۴,۸±۱,۴۸	۱۰۹۳,۳۸±۷۷۴,۱۳	۲,۶۲±۱,۶۲



نمودار ۱- تغیرات حجم تومورگروه‌ها

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]



نمودار ۲- تغیرات بیان ژن P53 گروه‌ها

جدول ۵- نتایج تحلیل واریانس دو عاملی وتعقیبی بنفرونی و نیز اندازه اثرگروه‌ها

متغیر/شاخص آماری	Group	Group	F	Sig.	Effect.Size
حجم تومور(میلی متر مکعب)	کنترل	هوازی	۱۰,۸۲	۰,۰۰۵	۰,۸۶
		آناناس	۱۲,۷۳	۰,۰۰۳	۰,۹۶
		هوازی + آناناس	۰,۵۹	۰,۴۵۴	۰,۱۱
بیان ژن P53 (Fold change)	کنترل	هوازی	۳,۶۴	۰,۰۷	۰,۱۹
		آناناس	۱,۸۵	۰,۱۹	۰,۱۱
		هوازی + آناناس	۰,۰۹	۰,۷۵	۰,۰۰۷

می دهد کاهش حجم تومور در گروه های تجربی در گروه آناناس و تعاملی تمرین- آناناس معنی دار و در گروه تمرین کاهش غیر معنی داری در حجم تومور موش های مبتلا به سرطان ملانوما ایجاد شد، ولی تمرین - عصاره آناناس حجم تومور موش های مبتلا به سرطان ملانوما را بیشتر کاهش داد که شاخص اندازه اثر عصاره آناناس بیشتر بود.

همچنین یافته ها نشان می دهد طبق جدول ۴ و نمودار ۲ بیان ژن P53 نسبت به گروه کنترل درگروه های تجربی افزایش داشته که درگروه تعاملی تمرین- آناناس و تمرین هوازی بیشتراست. اطلاعات جدول ۵ از نتایج آزمون تحلیل واریانس دو عاملی نیز نشان می‌دهد افزایش بیان ژن P53 در گروه های تجربی نسبت به کنترل معنی دار نیست، ولی درگروه تمرین- آناناس بیان ژن P53 موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما افزایش بیشتری نشان داد، ولی شاخص اندازه اثر گروه تعاملی تمرین- آناناس و آناناس بیشتر بود.

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی و عصاره آناناس منجر به کاهش وزن و کاهش معنی دار حجم تومور و افزایش بیان ژن سرکوبگر تومور P53 درگروه‌های تجربی نسبت به کنترل در بافت کبدی شد.

نتایج وزن موش‌ها نشان داد که وزن موش ها در گروه های تجربی نسبت به کنترل کاهش داشت که در گروه تمرین- آناناس میزان کاهش وزن بیشتر بود. همچنین نتایج نشان داد حجم تومور در گروه های تجربی کاهش داشته که در گروه آناناس و تعاملی تمرین- آناناس معنی دار و در گروه تمرین کاهش غیر معنی داری در حجم تومور موش های مبتلا به سرطان ملانوما ایجاد شد، ولی تمرین - عصاره آناناس حجم تومور موش های مبتلا به سرطان ملانوما را بیشتر کاهش داد که شاخص اندازه اثر عصاره آناناس بیشتر بود. نتایج همچنین نشان داد تغییرات حجم تومور در بین گروه تمرین – آناناس و کنترل نسبت به گروه های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]
[DOI: 10.47176/rjms.31.107]

دیگر کاهش بیشتری نشان می دهد که معنی دار است و در بقیه گروه ها نیز نسبت به کنترل کاهش غیر معنی دار مشاهده می شود. امانی تاثیر تمرینات ورزشی بر سطوح عوامل التهابی در موش‌های توموری را مطالعه کردند وبیان کردند شش هفته تمرین استقامتی روی نوارگردان منجر به کاهش معنادار سطوح IL-6 و VEGF در بافت تومور موش‌های حامل تومور پستان شد (۲۰). باکورا و همکاران در رابطه با اثرگذاری مثبت تمرینات با شدت بالا در کاهش حجم تومور نشان دادند که ۱۰ هفته تمرین شدید روی نوارگردان (پنج جلسه در هفته، ۳۰ دقیقه، ۸۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) منجر به کاهش معنادار حجم تومور در موش های حامل تومور می شود. علاوه بر این، تمرینات ورزشی با افزایش معنادار بقا در مقایسه با گروه کنترل تومور همراه بود. این نتایج نشان می دهد که انواع مختلف تمرینات ورزشی می تواند نقش موثری در سرکوب رشد تومور داشته باشد (۲۳). همه این یافته‌ها بر اثرات ضدالتهابی تمرینات ورزشی در موش‌های مبتلا به سرطان تاکید دارد که می‌تواند به کاهش معنادار حجم تومور نیز منجر شود. مورفی کاهش معنی دار حجم تومور را به‌دنبال تمرینات هوازی در موش های سرطانی به افت عوامل التهابی نسبت دادند؛ گفته می‌شود که این کاهش التهاب، احتمالاً در اثر کاهش رهایش سایتوکاین ها از قبیلIL-6 در پاسخ به انقباض عضلانی منظم است (۲۴). یافته های پژوهش حاضر موافق با یافته های مورفی بود و در هر دو پژوهش کاهش حجم تومور بعد از یک دوره تمرین استقامتی مشاهده شد و احتمالاً اگر طول مدت تمرین در پژوهش حاضر با مداخلات تغذیه ای همراه ادامه می یافت، کاهش حجم تومور در گروه تمرین نیز شاید معنی دار می شد، اما در گروه آناناس کاهش معنی دار بوده و تاثیر بیشتری بر حجم تومور داشته که تاثیر خود را در گروه تعاملی تمرین - آناناس نشان داده و حجم تومور را نسبت به تمرین بیشتر کاهش داده است. البته تومور مورد بررسی در پژوهش حاضر متفاوت از پژوهش های فوق بود و مدت زمان دوره تمرین در پژوهش حاضر (چهار هفته) به خاطر نوع سرطان و رده سلولی آن که بسیار تهاجمی بود و با توجه به رشد تومور امکان ادامه کار وجود نداشت که نشان می‌دهد حتی دوره کوتاه مدت تمرین ورزشی نیز می‌تواند منجر به کند شدن روند رشد تومور شود.

نتایج پژوهش حاضر همچنین نشان داد بیان ژن سرکوبگر تومورP53 در گروه های تجربی افزایش غیرمعنی دار داشت که درگروه تمرین و تمرین-آناناس بیشتر بود.

اهمیت عملکردهای خودمختار سلول های سرطانی سرکوبگر تومور p53 (رمزگذاری شده توسط TP53) در بسیاری از مطالعات مشخص شده است، اما اکنون مشخص شده است که وضعیت p53 سلول سرطانی نیز تأثیر بسزایی در پاسخ ایمنی دارد. از دست دادن یا جهش p53 در سرطان ها می تواند بر جذب و فعالیت سلول های میلوئیدی و T تأثیر بگذارد، سیستم ایمنی بدن را تضعیف و پیشرفت سرطان را افزایش می دهد. P53 همچنین می تواند در سلول های ایمنی نقش داشته باشد، در نتیجه می تواند از رشد تومور جلوگیری کند.

درک نقش p53 در تومور و سلول های ایمنی به توسعه روش های درمانی کمک می کند تا بتوانند وضعیت پیشرفت سرطان را در مقایسه با اکثر بافت های طبیعی کنترل کنند. شایع ترین ضایعه ژنتیکی در سرطان انسان از بین رفتن یا جهش ژن مهارکننده تومور TP53 است و جهش ژنتیکی TP53 منجر به افزایش شدید خطر ابتلا به سرطان می شود. P53 در پاسخ به استرس فعال می شود و می تواند باعث از بین رفتن دائمی سلول های سرطانی نوپا از طریق القا اشکال مختلف مرگ سلولی یا پیری شده و توسعه تومور را کاهش دهد. در واقع، سلول های تومور فاقد p53 می توانند بی ثباتی ژنومی و سیگنالینگ سرطان زا را که از ویژگی های بدخیم هستند، تحمل کنند. جهشP53 همچنین می تواند باعث توقف چرخه سلولی برگشت پذیر شود، به سلولهای تومور اجازه می دهد که پس از برطرف شدن آسیب یا استرس، تکثیر را از سر بگیرند. از دست دادن عملکرد p53 در سلول های توموری می تواند این سلول ها را در برابر انواع خاصی از استرس متابولیکی آسیب پذیرتر کند. بسیاری از سرطان ها

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]

بیانگر سطح بالایی از نسخه های جهش یافته p53 هستند که به طور کلی توانایی جلوگیری از رشد سلول را از دست می دهند، اما در برخی موارد توابع بقا را حفظ کرده و فعالیت تومور زایی را به دست می آورد.

به طور کلی، فعالیت های بی شماری که برای p53 شرح داده شده است، توانایی تنظیم انواع متنوعی از مسیرهای بیولوژیکی را نشان می‌دهد. مطالعات حاکی از آن است که این عملکرد های p53 فقط برای تومور تکامل نمی یابد. نقش p53 در تکامل، حفظ سلول های بنیادی و هموستاز بافتی و محافظت از یکپارچگی سلول های زایا توصیف شده است؛ در حالی که p53 همچنین می تواند به آسیب های غیر سرطانی مانند بیماری تخریب عصبی و ایسکمی کمک کند. با این وجود ، بارزترین نتیجه از دست دادن یا جهش p53 در موش و انسان باعث افزایش توسعه سرطان است. روشن است که عملکرد اصلی p53 در انسان محافظت در برابر پیشرفت بدخیمی است، اما سایر اعمال p53 ، توانایی تنظیم پاسخ های ایمنی و نقش آن ها در آسیب شناسی بیماری های غیرسرطانی، از جمله ترمیم زخم، ترمیم آسیب و برطرف شدن آسیب یا کنترل عفونت ویروسی است (۲۵). همچنین مکانیسم هایی که توسط P53 تنظیم می شود تنفس میتوکندریایی را تنظیم می کند و نیز به حفظ ثبات ژنومی کمک می کند. مطالعات نشان می دهد بهبود متابولیسم هوازی توسط P53 که به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل می کند، ممکن است راهبردهای پیشگیری از سرطان در آینده را ارائه دهد (۹).

ملانوما تومور بدخیمی است که از تغییر شکل وتکثیر ملانوسیت ها که به طور طبیعی در لایه سلولی پایه اپیدرمیس قرار دارند، ایجاد می شود. از سوی دیگر بررسی ترکیبات موجود در عصاره های گیاهی و تایید اثرات ضدسرطانی ها آن محققان را بر آن داشته تا توجه ویژه به این ترکیبات در جهت درمان گروه های متفاوت سرطانی داشته باشند. طبق تحقیقاتی که مایکل و همکاران روی خواص آنتی اکسیدانی آناناس بر روی ملانوما انجام دادند، مشخص شد که برومیلین جزء اصلی فعال در میوه آناناس بوده و از دسته آنزیم های پروتئولیتیک محسوب می شود. پژوهش این محقق نشان دهنده بازداری واضح برومیلین از تکثیر سلولی است (۲۶). همچنین قابل ذکر است طبق تحقیقاتی که بای و همکاران روی خاصیت سایتوتوکسیک آناناس در القای آپوپتوز در سلول های سرطان سینه انجام شد، مشخص شد که سلول های سرطانی MCF-7 که تحت تیمار با برومیلین به دست آمده از میوه آناناس بودند، پاسخ مهاری تاخیر رشد القای اتوفاژی را نشان دادند که این مسئله به علت نقش برومیلین بر تنظیم فسفریلاسیون خارج سلولی است (۲۷). از آنجا که ترکیبات گیاهی در مقایسه با ترکیبات شیمیایی عوارض جانبی کمتری دارند، لذا شناسایی راهبرد های جدید برای استفاده از گیاهان دارویی به عنوان جایگزین مناسبی به جای داروهای شیمیایی باشد و در کنار فعالیت ورزشی مناسب می تواند کمک شایانی به بهبود بیماران سرطانی کند.

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج پژوهش حاضر حاکی از این است که تمرین هوازی می تواند روی کاهش حجم تومور و افزایش بیان ژن P53 موثر باشد و با توجه به اینکه این مطالعه اولین مطالعه انجام شده بر روی تاثیر تعاملی تمرین هوازی و عصاره آناناس بر روی این رده سلولی سرطانی ملانوما بود و با توجه به تهاجمی بودن این نوع رده سلولی ادامه فعالیت و مداخله با توجه به افزایش حجم تومور ها بسیار مشکل بود، ادامه و تکمیل مطالعه و تکرار آن با مداخلات تمرینی با حجم و شدت تمرینی مختلف و مداخلات دیگر تغذیه ای موثر برای دریافت اطلاعات و راهبرد های بیشتر ضروری و مفید به نظر می رسد.

تقدیر و تشکر

این مقاله مستخرج از رساله دکتری مصوب ۱۳۹۹/۰۵/۱۷ گروه تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران می باشد. لذا، از تمام همکاران پژوهشی و پرسنل آزمایشگاهی تقدیر و تشکر می‌شود.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]

ملاحظات اخلاقی

اصـــول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشـــگاهی در تمام مراحل اجرای پروتکل ها به منظور کمتر آســـیب دیدن حیوانات با نظارت و دخالت مستقیم ا ستاد راهنما انجام شـــــد. ایـــن پـــژوهـــش بـــا کـــد اخـــلاق IR.IAU.SRB.REC.1399.178 در کمیتـهٔ اخلاق پزشکی دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات تأیید شد.

مشارکت نویسندگان

نویســنده اول ۳۰ درصــد و نویســنده دوم و مســئول مقاله ۴۰ در صد و نویسنده سوم ۲۰ در صد و نویسنده چهارم ۱۰ درصد بود.

References

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. [Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(1):16-27. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0578

2. Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. [Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2020;30(4):291-297. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454

3.Levine AJ, Oren M. [The first 30 years of p53: growing ever more complex]. Nat Rev Cancer. 2009;9(10):749-758. doi:10.1038/nrc2723

4.Chang JR, Ghafouri M, Mukerjee R, Bagashev A, Chabrashvili T, Sawaya BE. [Role of p53 in neurodegenerative diseases]. Neurodegener Dis. 2012;9(2):68-80. doi:10.1159/000329999

5.Li T, Kon N, Jiang L, et al. [Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence. Cell]. 2012;149(6):1269-1283. doi:10.1016/j.cell.2012.04.026.

6. Höpker K, Hagmann H, Khurshid S, Chen S, Schermer B, Benzing T, Reinhardt HC. [Putting the brakes on p53-driven apoptosis]. Cell Cycle. 2012 Nov 15;11(22):4122-8. doi: 10.4161/cc.21997. Epub 2012 Sep 14. PMID: 22983126; PMCID: PMC3524207.

7. Borst JM, Frings-Dresen MH, Sluiter JK. [Prevalence and incidence of mental health problems among Dutch medical students and the study-related and personal risk factors: a longitudinal study]. Int J Adolesc Med Health. 2016;28(4):349-355. doi:10.1515/ijamh-2015-0021

8. Yusoff MSB, Pa MNM, Rahim AFA. [Mental health of medical students before and during medical education: A prospective study]. Journal of Taibah University Medical Sciences 2013; 8(2): 86-92. DOI:10.1016/j.jtumed.2013.03.004

9. Lago CU, Sung HJ, Ma W, Wang PY, Hwang PM. [p53, aerobic metabolism, and cancer]. Antioxid Redox Signal. 2011;15(6):1739-1748. doi:10.1089/ars.2010.3650

10. Giampieri F, Alvarez-Suarez JM, Mazzoni L, et al. [Polyphenol-rich strawberry extract protects human dermal fibroblasts against hydrogen peroxide oxidative damage and improves mitochondrial functionality]. Molecules. 2014; 19(6):7798-7816. Published 2014 Jun 11. Doi: 10.3390/molecules19067798.

11.Nikkhah E, Khayami M, Heidari M. [Evaluation of Nitric Oxide Scavenging Activity of Anthocyanins from Black Berry (Morus Nigra L.), Strawberry (Fragaria Vesca L.) and Berry)Morus Alba L. Var. Nigra) Extracts]. Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants 2009; 25(1): 120-8. (Persian)

12. Michael A, Hedayati B, Dalgleish AG. [Disease regression in malignant melanoma: spontaneous resolution or a result of treatment with antioxidants, green tea, and pineapple cores? A case report]. Integr Cancer Ther. 2007; 6(1):77-79. Doi: 10.1177/1534735406298897

13.Roussis IG, Lambropoulos I, Soulti K. [Scavenging Capacities of Some Wines and Wine Phenolic Extracts]. Food Technology and Biotechnology 2005; 43(4): 351-8. https://hrcak.srce.hr/110571.

14.Septembre-Malaterre A, Stanislas G, Douraguia E, Gonthier M-P. [Evaluation of Nutritional and Antioxidant Properties of the Tropical Fruits Banana, Litchi, Mango, Papaya, Passion Fruit and Pineapple Cultivated in Réunion French Island]. Food chem 2016; 212: 225-33.

15.Tysnes BB, Maurert HR, Porwol T, Probst B, Bjerkvig R, Hoover F. [Bromelain Reversibly Inhibits Invasive Properties of Glioma Cells]. Neoplasia 2001; 3(6): 469-79.

16.Raeisi F, Raeisi E, Shahbazi-Gahrouei D, Heidarian , Amiri M, Gholami M. [Cytotoxicity Effect of Pineapple Extract on Breast Cancer Cells (4T1)]. J Isfahan Med Sch 2016; 34(394): 946-51. (Persian)

17.Sinha R, Kim GJ, Nie S, Shin DM. [Nanotechnology in Cancer Therapeutics: Bioconjugated Nanoparticles for Drug Delivery]. Mol Cancer Ther 2006; 5(8): 1909-17.

18.Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. [Photodynamic Therapy And Anti-Tumour Immunity]. Nat Rev Cancer 2006; 6(7): 535-45. 14-

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]

Brannon-Peppas L, Blanchette JO. Nanoparticle and Targeted Systems for Cancer Therapy. Advanced drug delivery reviews 2012; 64(supplement): 206-212

19. Khori V, Amani Shalamzari S, Isanejad A, et al. [Effects of exercise training together with tamoxifen in reducing mammary tumor burden in mice]: Possible underlying pathway of miR- Eur J Pharmacol. 2015; 765:179-187. doi:10.1016/j.ejphar.2015.08.031. (Persian)

20- 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.URL: http://78.39.35.44/article-1-1586-fa.html. (Persian).

21- Gholamian R, Nikoonahad Lotfabadi N, Haghiralssadat B F. [Evaluation of Antioxidant and Cytotoxic Effects of Liposomes Containing Pineapple Fruit Extract on Melanoma Skin Cancer (A375 Cell Line)]. JSSU. 2020; 28 (2):2411-2424.URL: http://jssu.ssu.ac.ir/article-1-4960-fa.html. (Persian)

22. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, et al.[Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer] [published correction appears in J Appl Physiol. 2010 Apr;108(4):1021]. J Appl Physiol (1985). 2010; 108(2):343-348. doi:10.1152/japplphysiol.00424.2009

23. Bacurau AV, Belmonte MA, Navarro F, et al. [Effect of a high-intensity exercise training on the metabolism and function of macrophages and lymphocytes of walker 256 tumor bearing rats]. Exp Biol Med (Maywood). 2007; 232(10):1289-1299. Doi: 10.3181/0704-RM-93

24. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, et al. [Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice]. Cytokine. 2011; 55(2):274-279. doi:10.1016/j.cyto.2011.04.007.

25. P53, cancer and the immune response. Julianna Blagih, Michael D. Buck and Karen H. Vousden* © 2020. Published by The Company of Biologists Ltd | Journal of Cell Science (2020) 133, jcs237453. doi:10.1242/jcs.237453.

26. Michael A, Hedayati B, Dalgleish AG. [Disease Regression in Malignant Melanoma: SpontaneousResolution or a Result of Treatment with Antioxidants, Green Tea ,and Pineapple Cores? ACase Report]. Integr Cancer Ther 2007; 6(1): 77-9.

27. Bhui K, Tyagi S, Prakash B, Shukla Y. [Pineapple Bromelain Induces Autophagy, Facilitating Apoptotic Response in Mammary Carcinoma Cells]. BioFactors 2010; 36(6): 474-82.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.47176/rjms.31.107]