

The effect of endurance training and taxol consumption on cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 levels in the liver tissue of mice with cervical cancer

Firozi-Niyaki M, Barari AR*, Abbassi-Dalooi A

Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amoli, I. R. Iran.

Received: 2018/02/8 | Accepted: 2018/09/11

Abstract:

Background: Herbs have a strong anti-cancer effect. Also, exercise is one of several lifestyle factors known to lower the risk of developing cancer. The aim of this study was to investigate the effect of endurance training and taxol on cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the liver tissue of mice with cervical cancer.

Materials and Methods: In this experimental study, 35 female C57 mice were randomly divided into 5 groups (n=7 in each group): control (healthy), control (cancer), complement (cancer), training-supplementary (cancer) and training (cancer). 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 of pure taxol was injected intra peritoneally. The dependent variables of this study were measured 24 hours after the last training session by ELISA.

Results: The results showed that the use of taxol and endurance training reduced the levels of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the liver tissues of C57 mice with cervical cancer.

Conclusion: Induction of the cancerous tissue in mice with cervical cancer increases the levels of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 and endurance training along with taxol may reduce these levels.

Keywords: Cervical cancer, Taxol, Endurance training, Cyclooxygenase-2, Prostaglandin E2

* Corresponding Author.

Email: alireza54.barari@gmail.com

Tel: 0098 911 127 7793

Fax: 0098 114 308 5229

Conflict of Interests: *No*

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2018; Vol. 22, No 5, Pages 517-524

Please cite this article as: Firozi-Niyaki M, Barari AR, Abbassi-Dalooi A. The effect of endurance training and taxol on cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 levels in the liver tissue of mice with cervical cancer. *Feyz* 2018; 22(5): 517-24.

اثر تمرینات استقامتی و مصرف تاکسول بر سطوح سیکلواکسیژناز-۲ و پروستاگلاندین E2 در بافت کبد موش‌های مبتلا به سرطان گردن رحم

مریم فیروزی نیایی، علیرضا براری، آسیه عباسی دلویی*

خلاصه:

سابقه و هدف: گیاهان دارویی خاصیت ضد سرطانی قوی دارند. ورزش نیز یکی از عوامل سبک زندگی است که خطر ابتلا به سرطان را کاهش می‌دهد. هدف از این پژوهش اثر تمرینات استقامتی و تاکسول بر سطوح سیکلواکسیژناز-۲ و پروستاگلاندین E2 در بافت کبد موش‌های سوری مبتلا به سرطان گردن رحم بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۳۵ سر موش ماده C57 به‌طور تصادفی به پنج گروه ۷ تایی کنترل (سالم)، کنترل (سرطان)، مکمل (سرطان)، تمرین و مکمل (سرطان) و تمرین (سرطان) تقسیم شدند. کاشت تومورهای سرطانی در زیر پوست بخش فوقانی لگن انجام شد. پروتکل تمرینی استقامتی شامل پنج جلسه در هفته، ۵۰ دقیقه در هر جلسه با سرعت ۱۴-۱۸ متر بر ثانیه به مدت شش هفته اجرا شد. مقدار ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز، تاکسول نیز به‌صورت درون‌صفافی تزریق شد. متغیرهای وابسته تحقیق ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه برنامه تمرینی به‌وسیله دستگاه الیزا اندازه‌گیری شد.

نتایج: مصرف تاکسول و تمرینات استقامتی سطوح سیکلواکسیژناز-۲ و پروستاگلاندین E2 بافت کبد موش‌های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم را کاهش داد.

نتیجه‌گیری: الفای بافت سرطانی در موش سوری موجب افزایش مقادیر سیکلواکسیژناز-۲ و پروستاگلاندین E2 در بافت کبد شده و تمرینات استقامتی به همراه مصرف تاکسول می‌تواند آنها را بکاهد.

واژگان کلیدی: سرطان گردن رحم، گیاه سرخدار، تمرینات استقامتی، سیکلواکسیژناز-۲، پروستاگلاندین E2

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و دوم، شماره ۵، آذر و دی ۹۷، صفحات ۵۲۴-۵۱۷

مقدمه

در این میان، درخت سرخدار به‌واسطه وجود ماده پاکلی‌تاکسل با نام تاکسول از ارزش دارویی بالایی برخوردار است [۴]. برای پیشگیری و افزایش کیفیت زندگی مبتلایان به سرطان می‌توان از فعالیت بدنی و گیاهان دارویی به‌عنوان مداخلاتی بی‌خطر استفاده کرد. تحقیقات نشان داده‌اند که تاکسول دارای یک ترکیب دی-ترپنی با ساختار پیچیده می‌باشد که اغلب از گیاه سرخدار استخراج می‌گردد. این ماده به‌عنوان یکی از مهمترین ترکیبات طبیعی ضد سرطان با مکانیسمی متفاوت از سایر داروهای مشابه در این زمینه، در سراسر دنیا برای درمان انواع سرطان‌ها از جمله سرطان پستان، ریه، مجاری ادرار، مری و غدد لنفاوی به‌طور موثر مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵]. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سیکلواکسیژنازها در سرطان‌های مختلف افزایش می‌یابند و به‌طور کلی در همه مراحل تومورزایی بدخیم، نظیر افزایش تکثیر سلولی، کاهش آپوپتوزیس، رگ‌زایی و تحرک سلول‌های سرطانی نقش دارند [۶]. همچنین، سیکلواکسیژناز آنزیمی کلیدی در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها بوده و دارای دو ایزوآنزیم COX-1 و COX-2 است. هردو ایزوآنزیم به وسیله داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی نظیر ایندومتاسین و ایبوپروفن مهار می‌شوند [۶]. همچنین، پروستاگلاندین التهاب‌زای غالب در بدن است که از حلقوی شدن اسیدهای چرب غیراشباع ۲۰ کربنه (آراشیدونیک

سرطان یکی از بیماری‌های شایع در دنیای متمدن امروزی است که تعداد افراد مبتلا به آن روزبه‌روز افزایش می‌یابد [۱]. در این میان سرطان دهانه رحم شایع‌ترین نوع سرطان در بین زنان کشورهای در حال توسعه و توسعه‌یافته می‌باشد [۲]. این سرطان توسط عفونت‌های پاپیلوماویروس اختصاصی (Human Papilloma virus) ایجاد می‌شود. آلودگی به این ویروس می‌تواند باعث بروز کارسینومای سنگفرشی دهانه رحم شود که یک بیماری بسیار کشنده است [۳]. استفاده از گیاهان به‌عنوان دارو برای پیشگیری و درمان بیماری‌ها از روزگاران کهن مورد توجه متخصصان طب سنتی قرار داشته و تا ابتدای قرن شانزدهم معتبرترین روش برای درمان بیماری‌ها به‌شمار می‌رفته است.

^۱ دانشجوی کارشناس ارشد، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

^۲ دانشیار، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

^۳ استادیار، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

استان مازندران، شهرستان آمل، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی، گروه فیزیولوژی ورزشی

تلفن: ۰۹۱۱۲۷۷۷۹۳ | دورنویس: ۰۱۱۴۳۰۸۵۲۲۹

پست الکترونیک: alireza54.barari@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۱۹ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۷/۶/۲۰

۳۵ سر موش سوری ماده C57 با سن هشت هفته از مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور کرج تهیه شد. 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)، تاکسول (سرطانی) و تمرین-تاکسول (سرطانی) تقسیم شدند. برای یکسان سازی آزمودنی‌ها به لحاظ وزنی، ابتدا وزن کشتی شده و در قفس‌های با تفاوت وزنی 2 ± 20 گرم دسته‌بندی شدند. حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش طی دوره آشنایی با محیط جدید و آشنایی با نوارگردان و همچنین دوره اجرای پروتکل در قالب گروه‌های ۵ سر موش در قفس‌های پلی‌کربنات 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 شرکت خوراک دام به صورت پلت تغذیه شدند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام بهرور کرج بود که همین میزان با توجه به وزن کشتی هفتگی در هر قفس قرار داده شد. شش هفته پس از اجرای تحقیق، تمام حیوانات با شرایط کاملاً مشابه و به‌دنبال ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و تزریقات (جهت حذف اثرات حاد تمرین و مکمل)، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلوزین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با نسبت ۵ به ۲ بیهوش و فدا شدند [۸]. پس از شکافتن حفره شکمی بافت کبد به دقت جدا شده و پس از شستشو با آب مقطر و توزین، در دمای 70^- فریز شد. در پژوهش حاضر میزان سیکلواکسیژناز-۲ با استفاده از کیت شرکت Cayman chemical ساخت کشور آمریکا برحسب پیکوگرم/میلی‌لیتر و میزان پروستاگلاندین E2 با استفاده از کیت شرکت استابوفارم ساخت کشور چین بر حسب نانوگرم/میلی‌لیتر و به روش الیزا اندازه‌گیری شد. القای سرطان در موش‌های مورد مطالعه از طریق روش کاشت تومور انجام شد. برای این منظور، ابتدا موش دارای تومور آدنوکارسینوما می‌گردد رحم تهیه گردید. پس از بیهوش کردن، توده توموری این موش به سرعت و تحت شرایط استریل خارج شده و سپس سه مرتبه در محلول بافر فسفات استریل شستشو داده شد. پس از آن تمامی موش‌های مورد مطالعه با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین و زایلازین بیهوش شدند و بخش کوچکی از تومور زیر پوست بالای ران کاشته شد. پس از کاشت، همه روزه موش‌ها توسط لمس کردن ناحیه کاشت از نظر تشکیل یا عدم تشکیل تومور مورد بررسی قرار گرفتند. عصاره آبی برگ گیاه درخت سرخدار به

اسید) مشتق می‌شود و در زنجیره جانبی خود دو اتصال دوگانه دارد. آثار التهابی PGE2 شامل تب، افزایش نفوذپذیری و اتساع عروق و افزایش بیان سایتوکاین‌های التهابی است [۷]. سازوکارها و تأثیرات مفید تمرینات بدنی بر فرایند سرطان بسیار پیچیده است. در همین راستا، Barari و همکاران نشان داده‌اند که شش هفته تمرین استقامتی و مصرف عصاره آلوئه‌ورا سطوح COX-2 در موش‌های مبتلا به سرطان سینه را کاهش می‌دهد [۸]. همچنین، در یک تحقیق اثرات تمرینات استقامتی بر سطح PGE2 مورد بررسی قرار گرفته و نتایج نشان دادند که تمرین منجر به برگشت سطوح PGE2 در موش‌های گروه تومور می‌شود [۹]. با این وجود، بررسی تأثیر ۸ هفته فعالیت ورزشی مقاومتی بر بیان آنزیم COX2 و متابولیت‌های آن شامل PGI2 در موش‌های صحرایی دیابتی نشان داد تمرین مقاومتی موجب تغییر معنی‌دار میزان PGI2 در مقایسه با گروه کنترل نشده است [۱۰]. در یک مطالعه دیگر نیز افزایش معنی‌دار بیان پروستاگلاندین E سنتاز (mPGES) و تنظیم منفی آنزیم COX-2 در هیپوتالاموس موش‌ها بعد از تمرینات استقامتی و قدرتی مشاهده شده است [۱۱]. در سال‌های اخیر فعالیت استقامتی به‌عنوان یک مداخله بی‌خطر در پیشگیری و بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا به سرطان معرفی شده است [۱۲، ۱۳]. با این حال، جنبه درمانی تمرینات ورزشی و مکانیسم‌های تأثیرگذاری این نوع ورزش بر شاخص‌های مؤثر و تومورهای سرطانی هنوز مورد بحث بوده و تحقیقات کمتری به شناسایی مکانیسم‌های تأثیرگذار پرداخته است [۱۴، ۱۵]. مطالعات صورت گرفته در زمینه تأثیر فعالیت بدنی بر میزان سیکلواکسیژناز ۲ و پروستاگلاندین بسیار محدود می‌باشد و در این زمینه اطلاعات اندکی در دسترس است. با توجه به اینکه این بیماری از موارد شایع در کشور می‌باشد، بررسی تأثیرگذاری مداخله‌های بی‌خطر و کم‌هزینه، از جمله فعالیت ورزشی منظم و استفاده از مکمل‌های گیاهی می‌تواند تأثیرات فیزیولوژیک این مداخله‌ها را به‌عنوان یک روش مقرون‌به‌صرفه مشخص‌تر کند. هدف تحقیق حاضر بررسی اثر مصرف تاکسول و یک دوره تمرینات استقامتی بر سیکلواکسیژناز-۲ و پروستاگلاندین E2 در بافت کبد موش‌های مبتلا به سرطان گردن رحم می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی بود که در آن امکان کنترل عوامل تأثیرگذار بر نتایج تحقیق ایجاد گردید. در این تحقیق اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، و شرایط نگهداری مناسب مد نظر قرار گرفت و چگونگی کشتار موش‌ها رعایت شد. در پژوهش حاضر

مختلف در جدول شماره ۱ ارائه شده است. نتایج نشان داد که مصرف تاکسول و تمرینات استقامتی سبب کاهش معنی‌دار سیکلو-اکسیژناز-۲ بافت کبد موش‌های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم می‌گردد ($P=0/001$) (نمودار شماره ۱). همچنین، حجم تومور در هفته ششم نسبت به هفته اول تغییر معنی‌داری نداشت. وزن بدن حیوانات در همه گروه‌ها نسبت به هفته اول افزایش داشت ($P=0/018$)؛ هرچند مقایسه بین گروهی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. همچنین، نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که سیکلو-اکسیژناز-۲ در گروه‌های مکمل (سرطان)، تمرین (سرطان) و تمرین و مکمل (سرطان) نسبت به گروه کنترل (سرطان) کاهش معنی‌داری دارد ($P=0/01$). اما بین گروه‌های مکمل (سرطان)، تمرین (سرطان) و تمرین و مکمل (سرطان) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. نتایج تحلیل واریانس نشان داد که مصرف تاکسول و تمرینات استقامتی سبب کاهش معنی‌دار پروستاگلاندین بافت کبد موش‌های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم می‌گردد ($P=0/001$) (نمودار شماره ۲). همچنین، با استفاده از آزمون تعقیبی بونفرونی مشخص گردید که تفاوت معنی‌داری بین سطح تغییرات پروستاگلاندین بافت کبد در بین گروه‌های مختلف وجود دارد؛ این تغییرات در گروه‌های کنترل (سرطان) و مکمل (سرطان) نسبت به گروه کنترل (سالم) افزایش معنی‌داری داشت ($P=0/001$) و $P=0/023$) اما بین گروه تمرین (سرطان) و تمرین و مکمل (سرطان) نسبت به گروه کنترل (سرطان) کاهش معنی‌داری ایجاد گردید ($P=0/004$ و $P=0/001$).

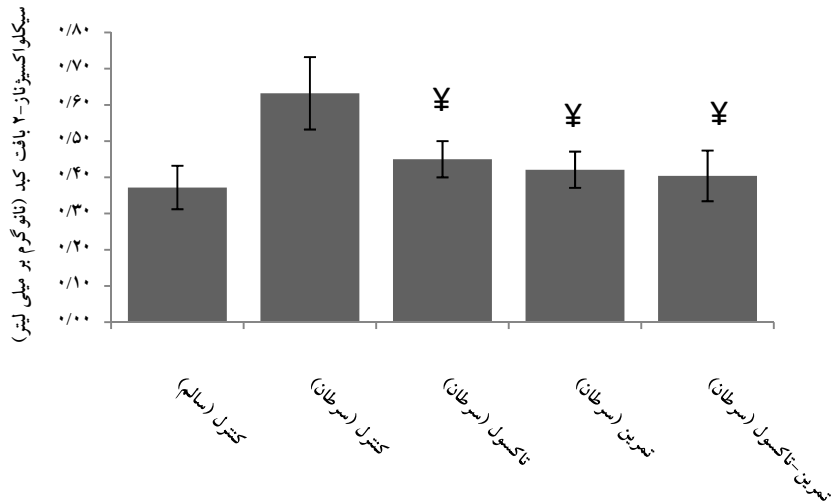
مقدار ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش به صورت درون‌صفاتی تزریق شد. عصاره آبی گیاه با اندکی تغییر بر اساس مطالعات پیشین [۱۷،۱۶] تهیه شد. به‌طور خلاصه پس از توزین برگ‌های گیاه، پوست آن جدا شده پارانثیم آن خارج شده و با استفاده از دستگاه مخلوط کن مخلوط یکنواخت و همگنی تهیه نموده و پس از سانتریفوژ کردن مخلوط با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه، فیبره در قسمت پایینی و عصاره در قسمت بالایی لوله قرار گرفت. این عصاره با آب مقطر رقیق شده و عصاره ۲۰ درصد مورد استفاده قرار گرفت. 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 درصد حداکثر اکسیژن مصرفی موش‌ها بود [۱۰-۸]. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌های وزنی از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف استفاده شد. سپس، برای آنالیز داده‌های سیکلو-اکسیژناز ۲ و پروستاگلاندین در هفته ششم، و وزن بدن و حجم تومور در هفته‌های اول و ششم از آنالیز واریانس چندمتغیره و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد.

نتایج

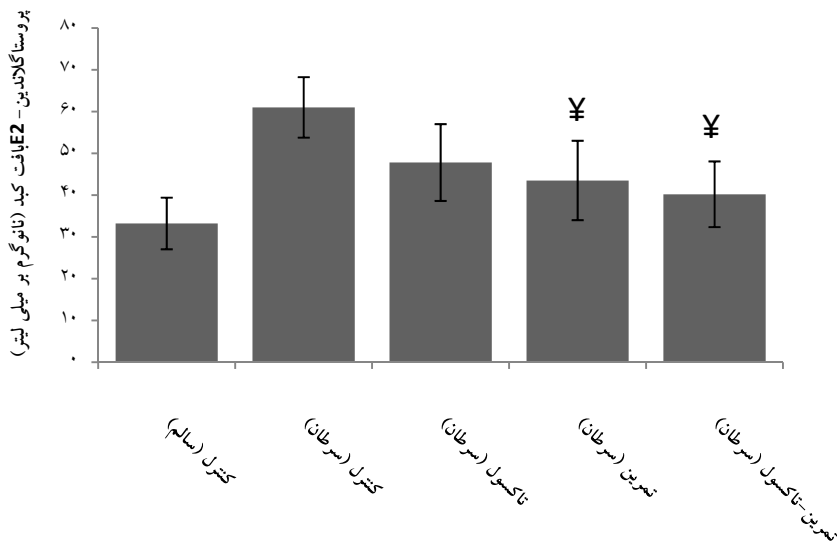
میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در گروه‌های

جدول شماره ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف مطالعه

گروه	متغیر	کنترل	سرطان	مکمل	تمرین	تمرین-مکمل
وزن موش‌ها (گرم)	هفته اول	۱۶/۵±۱/۷۱	۱۶/۸±۱/۸	۱۶/۷±۲/۷۵	۱۶/۲±۳/۱	۱۶/۴±۲/۵
	هفته ششم	۱۹/۴±۱/۷	۲۰/۲±۱/۴۹	۱۹/۱±۲/۶۷	۱۸/۵±۲/۶	۱۸/۱±۲/۳
حجم تومور (میلی‌متر مکعب)	هفته اول	۰/۰±۰/۴۹/۰۰۸	۰/۰±۰/۴۸/۰۰۸	۰/۰±۰/۴۸/۰۰۸	۰/۰±۰/۴۶/۰۱۰	۰/۰±۰/۴۷/۰۰۶
	هفته ششم	۰/۰±۰/۶۳/۲۵۲	۰/۰±۰/۶۳/۲۵۲	۰/۰±۰/۵۰/۳۰۹	۰/۰±۰/۵۰/۱۶۰	۰/۰±۰/۴۷/۱۶۵
سیکلو-اکسیژناز-۲ (ng/mg)		۰/۰±۰/۳۷۲/۰۶۷	۰/۰±۰/۳۳۲/۱۰۳	۰/۰±۰/۴۵/۰۵۲	۰/۰±۰/۴۲۱/۰۵۳	۰/۰±۰/۴۰۴/۰۷۰
پروستاگلاندین (ng/mg)		۳۳/۶±۲۸۷/۱۸۳	۶۱/۷±۰/۷۲۴	۴۷/۹±۸۵۱/۲۰۹	۴۳/۹±۵۷۱/۵۱۹	۴۰/۷±۲۸۵/۸۶۷



نمودار شماره ۱- تغییرات سیکلواکسیژناز-۲ بافت کبد در گروه‌های مختلف مطالعه
 ¥ کاهش معنی‌دار در سطح $P \leq 0.05$ نسبت به گروه کنترل (سرطان)



نمودار شماره ۲- تغییرات پروستاگلاندین بافت کبد در گروه‌های مختلف مطالعه
 ¥ کاهش معنی‌دار در سطح $P \leq 0.05$ نسبت به گروه کنترل (سرطان)

بحث

این، مزایای ورزش بعد از تشخیص سرطان نیز ادامه می‌یابد. شواهد فزاینده متقاعد کننده‌ای وجود دارد که به‌خصوص در برنامه‌های تحت نظارت، ورزش بسیاری از سمیت‌های نامطلوب رایج در میان بازماندگان سرطان را کاهش می‌دهد و به‌طور کلی کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد [۱۹، ۱۸]. نتایج تحقیق حاضر مبنی بر کاهش سیکلواکسیژناز-۲ به‌دنبال تمرینات استقامتی با یافته‌های تحقیقات قبلی [۸] هم‌خوان می‌باشد. مکانیسم اثرات بالقوه فعالیت ورزشی بر پیشگیری و درمان سرطان پیچیده است [۲۱، ۲۰]. نتایج

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف تاکسول و تمرینات استقامتی سطوح سیکلواکسیژناز-۲ بافت کبد موش‌های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم را به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. مطالعات صورت گرفته در زمینه تاثیر فعالیت بدنی بر میزان سیکلواکسیژناز-۲ بسیار محدود می‌باشد و در این زمینه اطلاعات اندکی در دسترس است. ورزش یکی از عوامل متعدد شیوه زندگی سالم است که خطر ابتلا به سرطان را کاهش می‌دهد. علاوه بر

مطالعه De Oliveira و همکاران نشان داد که تمرینات ورزشی قادر به تعدیل بیان COX-2 در موش‌های دارای نقص گیرنده لیپوپروتئین کم‌چگال (LDL-KO) می‌باشد [۲۲]. Barari و همکاران نیز در تحقیقی به بررسی تأثیر شش هفته تمرین استقامتی و مصرف عصاره آلوئه‌ورا بر COX-2 در موش‌های مبتلا به سرطان سینه پرداختند. نتایج مطالعه آنها نشان داد که القای بافت سرطانی به موش موجب افزایش مقادیر COX-2 گردیده که از علائم تشخیصی اولیه در سرطان سینه است. آنها بیان کردند که به نظر می‌رسد تمرینات استقامتی و عصاره آلوئه‌ورا بتواند سطوح COX-2 را کاهش دهد [۸]. افزایش میزان COX-2 در سلول‌های ترانسفورم شده و اشکال مختلف سرطان نشان داده شده است. محصولات واکنش آنزیمی COX-2 منجر به تغییر در رشد سلولی، آپوپتوز، رگ‌زایی و دیگر مراحل منجر به سرطان می‌شود در کل، مکانیسم‌های وابسته به COX-2 و پروستاگلاندین در پیشرفت از حالت طبیعی به نئوپلازی تأثیر می‌گذارند [۲۳]. بیان COX-2 در انواع مختلف سرطان مثبت و بالا می‌باشد. دلیل این امر ممکن است تکثیر بیش از حد سلول‌های تومورال و نیاز به رگ‌زایی بیشتر جهت فرایند تکثیر و انتقال اکسیژن و مواد غذایی به سلول باشد [۲۵، ۲۴، ۲۸]. در تحقیق حاضر میزان COX-2 در گروه‌های تجربی سرطان افزایش معنی‌داری را نشان داد و تمرین توانست سطوح آن را کاهش دهد. در یک مطالعه به بررسی تأثیر هشت هفته فعالیت ورزشی مقاومتی بر بیان آنزیم COX-2 و متابولیت‌های آن شامل PGI2 در موش‌های صحرایی دیابتی پرداخته شده است؛ نتایج نشان داد میزان COX-2 در گروه تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری دارد. همچنین، تحقیقات مختلف نشان داده است که اثرات مختلف تمرینات بدنی به عواملی از جمله نوع تمرین، شدت، مدت و تکرار تمرینات بدنی نیز وابسته است [۸-۱۳]. از طرف دیگر، مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک حاکی از کاهش خطر ایجاد تومورهای بدخیم مثل سرطان کولون در اثر مصرف منظم داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مثل آسپرین و سالینداک می‌باشند. بنابراین مهار COX-2 به‌عنوان یک استراتژی امیدبخش و مؤثر برای درمان و جلوگیری از سرطان مورد توجه قرار گرفته است [۲۶]. مهارکننده‌های انتخابی COX-2 مثل سلکوکسیب و روفه-کوکسیب تشکیل تومورهای زبان، مثانه، ریه، پوست، سینه و روده را در حیوانات کم می‌کنند [۲۳]. نتایج حاصل از تحقیق حاضر در گروه مصرف‌کننده تاکسول نشان دهنده کاهش مقادیر سیکلو-اکسیژناز-۲ در مقایسه با گروه سرطان گردن رحم است. مطالعات مختلف اثرات مفید این داروی گیاهی برای از بین بردن سلول‌های

سرطانی را تایید کرده‌اند [۲۹-۲۷]. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف تاکسول طی یک دوره شش هفته‌ای میزان COX-2 در گروه‌های تجربی را کاهش می‌دهد. سه داروی ضد سرطان جدید به نام‌های اپوتیلون A و B و دیسکودرمولاید از پلیمریزه شدن پروتئین توبولین و سنتز میکروتوبول‌ها ممانعت می‌کنند [۳۰] در حالی که بیان شده است 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 شده و بدین ترتیب موجب مرگ سلول‌های در حال تکثیر می‌شود [۳۱]. نتایج تحقیق حاضر نیز هم‌خوان با تحقیقات پیشین نشان داد که تاکسول میزان COX-2 را کاهش می‌دهد. به‌علاوه، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف تاکسول و تمرینات استقامتی سطوح پروستاگلاندین بافت کبد موش‌های C57 مبتلا به سرطان گردن رحم را به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. پروستا-گلاندین‌ها نقش مهمی را در پاتوفیزیولوژی سرطان و التهاب ایفا می‌کنند. پروستاگلاندین‌ها دارای اثراتی از قبیل فعالیت ضد توموری، مهار سیکل سلولی، مهار تکثیر ویروس و تحریک استئوژنز می‌باشند [۳۲]. تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که بیان ژن COX-2 با رفتار تهاجمی تومور و خصوصیت بدخیمی بیشتر آن ارتباط دارد. با توجه به اینکه سیکلو‌اکسیژناز یک آنزیم کلیدی در سنتز پروستاگلاندین‌ها از اسید آراشیدونیک است، بیان زیاد پروستاگلاندین‌ها نشان‌دهنده فعال بودن آنزیم COX-2 می‌باشد که در تحقیق حاضر نیز مشاهده گردید. نتایج حاصل از تحقیق حاضر در گروه تاکسول نشان‌دهنده کاهش پروستاگلاندین در مقایسه با گروه سرطان است. البته برخی از عوامل ضد رگ‌زایی نیز دارای فعالیت ضد انعقادی هستند؛ این نیز ممکن است موجب کاهش در متاستاز تومور گردد [۳۳]. نتایج حاصل از تحقیق حاضر در گروه تمرینات استقامتی نشان‌دهنده کاهش پروستاگلاندین در مقایسه با گروه سرطان است. در تحقیقی دیگر نیز به تعیین تأثیر مصرف دو هفته مکمل آب زرشک بر التهاب ناشی از فعالیت شدید هوازی در دختران جوان فعال پرداخته شده است. میزان PGE2 سرمی پس از فعالیت شدید ورزشی در گروه تجربی کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشت [۳۴]. هم‌راستا با تحقیق حاضر، Lira و همکاران به بررسی اثرات تمرینات استقامتی بر سطوح PGE 2 پرداختند. در این مطالعه موش‌ها به صورت تصادفی به گروه‌های کنترل، تومور و تمرین تقسیم شدند. تمرین دویدن روی تردمیل ۶۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه، ۶۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته انجام شد.

بتوان به نتایج روشن تری دست یافت. همچنین، بررسی‌های بافت-شناسی نیز می‌تواند برای تبیین بهتر نتایج و روشن تر شدن موضوع مورد ارزیابی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان گفت القای بافت سرطانی در موش‌ها موجب افزایش مقادیر سیکلواکسیژناز-۲ و پروستاگلاندین می‌گردد و تمرینات استقامتی به همراه مصرف تاکسول می‌تواند اثرات مفیدی بر این عوامل درگیر در سرطان داشته باشد.

تشکر و قدردانی

در پایان از کلیه همکاران، کارمندان و دانشجویان دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت‌الله آملی که ما را در انجام این تحقیق کمک کردند، تشکر می‌نمایم.

References:

- [1] Boyle P, Levin B. World cancer report 2008. IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2008.
- [2] Oaknin A, Rubio MJ, Redondo A, De Juan A, Cueva Bañuelos JF, Gil-Martin M, et al. SEOM guidelines for cervical cancer. *Clin Transl Oncol* 2015; 17(12): 1036-42.
- [3] Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22(12): 2675-86.
- [4] Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell* 2014; 25(18): 2677-81.
- [5] Yari Khosroshahi A, Habibi Khaniani B, Naghdibadi H. Review on taxol as the most important anticancer natural drug. *JMP* 2006; 2(18): 1-10.
- [6] Dannenberg AJ, Altork NK, Boyle J, Dang C, Howe LR, weksler BB, et al. Cyclooxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2(9): 544-51.
- [7] Liu SZ, Jemiolo B, Lavin KM, Lester BE, Trappe SW, Trappe TA. Prostaglandin E2/cyclooxygenase pathway in human skeletal muscle: influence of muscle fiber type and age. *J Appl Physiol* 2015; 120(5): 546-51.
- [8] Barari AR, Mojhd MA, Farzanegi PA, Ghasemi MO. Effect of Six Weeks of Endurance Training and Aloe Vera on COX-2 and MMP-9 Levels in Mice with Breast Cancer. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2016; 24(1): 65-73. [in Persian]

مقادیر PGE2 موش‌ها در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت. و تمرین منجر به برگشت سطوح مقادیر PGE2 موش‌های گروه تیمور به سطح کنترل شد [۹]. همچنین، در یک مطالعه دیگر به بررسی اثر مصرف مکمل امگا ۳ بر مقدار سرمی پروستاگلاندین E2 پس از یک وهله فعالیت ورزشی درمانده‌ساز پرداخته شده است. نتایج نشان داد سطوح این پروستاگلاندین پس از فعالیت بدنی افزایش می‌یابد داشت [۳۵]. فعالیت ورزشی شدید به‌عنوان یک عامل فیزیولوژیک استرس‌زا می‌تواند موجب القای سنتز فاکتورهای التهابی در بدن شود. به‌نظر می‌رسد نوع پروتکل یادشده علت اختلاف با نتایج تحقیق حاضر باشد؛ چرا که در تحقیق فوق یک وهله فعالیت ورزشی درمانده‌ساز استفاده شده است. علاوه بر این نوع آزمودنی‌ها متفاوت می‌باشد. به‌نظر می‌رسد درمان با عصاره تاکسول می‌تواند موجب بهبود شرایط در بیماران سرطانی شود. البته نباید دوز تجویز تاکسول را نیز نادیده گرفت؛ شاید با تغییر میزان دوز مصرفی تاکسول و تجویز آن در دوزهای مختلف

- [9] Lira FS, Yamashita A, Carnevali LC Jr, Gonçalves DC, Lima WP, Rosa JC, et al. Exercise training reduces PGE2 levels and induces recovery from steatosis in tumor-bearing rats. *Horm Metab Res* 2010; 42(13): 944-9.
- [10] Gaeini AA, Bahramian A, Javidi M. The effect of eight weeks of resistance training on stimulatory and inhibitory factors of cardiac microvascular injuries in wistar diabetic rats. *JME*, Vol. 3, No. 1
- [11] Krüger K, Bredehöft J, Mooren FC, Rummel C. Different effects of strength and endurance exercise training on COX-2 and mPGES expression in mouse brain are independent of peripheral inflammation. *J Appl Physiol* 2016; 121(1): 248-54.
- [12] Braam KI, van der Torre P, Takken T, Veening MA, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4) 379-86
- [13] Hojman P. Exercise protects from cancer through regulation of immune function and inflammation. *Biochem Soc Trans* 2017; 45(4): 905-11.
- [14] Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective. *Brain Behav Immun* 2013; Suppl: S75-87.
- [15] Beaudry RI, Liang Y, Boyton ST, Tucker WJ, Brothers RM, Daniel KM, et al. Meta-analysis of Exercise Training on Vascular Endothelial Function

- in Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther* 2018; 17(2): 192-9.
- [16] Rahmati Z, Payam Nour V, Bazdi KG, Ebrahimi P. Compare production of taxol in natural tissues of *Taxus baccata* L. and *Taxus berevifolia* Nutt. Within vitro condition. *Iran J Biol* 2017; 30(1): 159-72.
- [17] Yari Khosroushahi A, Naderi-Manesh H, Toft Simonsen H. Effect of Antioxidants and Carbohydrates in Callus Cultures of *Taxus berevifolia*: Evaluation of Browning, Callus Growth, Total Phenolics and Paclitaxel Production. *Bioimpacts* 2011; 1(1): 37-45.
- [18] Segal R, Zwaal C, Green E, Tomasone JR, Loblaw A, Petrella T. Exercise for people with cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2017; 24(1): 40-6.
- [19] Kripp M, Heußer AL, Belle S, Gerhardt A, Merx K, Hofmann WK, Hofheinz RD. Does physical activity improve quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy? *Oncol Res Treat* 2015; 38(5): 230-6.
- [20] Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab* 2018; 27(1): 10-21.
- [21] Wiggins JM, Opoku-Acheampong AB, Baumfalk DR, Siemann DW, Behnke BJ. Exercise and the Tumor Microenvironment: Potential Therapeutic Implications. *Exerc Sport Sci Rev* 2018; 46(1): 56-64.
- [22] De Oliveira F, Maifrino LB, De Jesus GP, Carvalho JG, Marchon C, Ribeiro DA. The role of cyclooxygenase-2 on endurance exercise training in female LDL-receptor knockout ovariectomized mice. *An Acad Bras Cienc* 2013; 85(3): 1157-64.
- [23] Larkins TL, Nowell M, Singh S, Sanford GL. Inhibition of cyclooxygenase-2 decreases breast cancer cell motility, invasion and matrix metalloproteinase expression. *BMC Cancer* 2006; 6: 181-6.
- [24] Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity: pouring oil on troubled waters of another fishy tale? *Nutr Res* 2001; 21(1-2): 309-41.
- [25] Shao N, Lu Z, Zhang Y, Wang M, Li W, HuZ. Interleukin8 Upregulates integrin B3 Expression and Promotes estrogen receptor- negative breast cancer cell invasion by activating the Pi3k/Akt/ NF- KB Pathway. *Cancer Lett* 2015; 364(2): 165- 72.
- [26] Timothy HD, Bishop-Bailey CH, Liu HJ, Schaefer OC. Cyclooxygenase-1 and -2 isoenzymes. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31(5): 551-7.
- [27] Anampa J, Makower D, Sparano JA. Sparano. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med* 2015; 13(195): 1-13.
- [28] Choi J, Park JG, Ali S, Choi SJ, Baek KH. Systematic Analysis of the Anticancer Agent Taxol-Producing Capacity in Colletotrichum Species and Use of the Species for Taxol Production. *Mycobiology* 2016; 44(2): 105-11.
- [29] Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell* 2014; 25(18): 2677-81.
- [30] Reinecke P, Knopf C, Schmitz M, Schneider EM, Gabbert HE, Gernarz CD. Growth inhibitory effects of paclitaxol on human epitheloid sarcoma in vitro: heterogeneity of response and the multidrug resistance phenotype. *Cancer* 2000; 88(7): 1614-22.
- [31] Yazdani D, Shahnazi S, Rezazadeh S, Pirali Hamadani M. Review on yew tree (*Taxus* spp.). *JMP* 2005; 3(15): 1-8.
- [32] Na HK, Surh YJ. peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ligands as bifunctional regulators of cell proliferation. *Biochem Pharmacol* 2003; 66(8): 1381-91.
- [33] Mohammadi-Motlagh H, Mansouri K, Mostafaie A. Plants as useful agents for angiogenesis and tumor growth prevention. *Physiol Pharmacol* 2010; 14(3): 297-312.
- [34] Hooshmand Moghadam B, Kordi MR, Mahdian S. The effect of Barberry Juice supplement on Prostaglandin E2 level caused by intense aerobic activity in active young girls. *J Birjand Univ Med Sci* 2017; 24: 1-9. [in Persian]
- [35] Choobine S, Akbarnejad A, Borjjan M, Kordi MR. The Effect of Omega-3 Supplementation on Serum Prostaglandin E2 in Athlete Women after a Single Bout of Exhaustive Exercise. *Harakat* 2013; 4(15): 121-33.