Original Article

The Effect of 12 Weeks of Submaximal Swimming Exercise on Resting Levels of VEGF in Rats Exposed to Nicotine-Derived Nitrosamine Ketone

Ali Barzegari[1], *Shadmehr Mirdar*[2*]

[1]*Department of Physical Education & Sport Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran.*

[2]*Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.*

[*]***Corresponding Author:*** **Shadmehr Mirdar**, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

Email: sh.mirdar@umz.ac.ir

Received: 15 Nov, 2016

Accepted: 20 Dec, 2016

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 19:42 IRDT on Monday June 25th 2018

Abstract

***Background and Objectives*:** Tobacco contains carcinogens, such as nitrosamine ketone (NNK), which play a role in induction of lung cancer through stimulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression. The aim of this study was to investigate changes in resting levels of VEGF in lung tissues of rats exposed to nicotine-derived NNK following 12 weeks of aerobic submaximal swimming exercise.

***Methods*:** In this experimental study, 46 mature Wistar rats, were randomly divided into five groups, including: exercise, exercise + NNK, NNK, solvent, and control. The groups induced by NNK, received NNK subcutaneously once per week at a rate of 12.5mg/kg body weight for 12 weeks. The training groups performed submaximal swimming exercise for 12 weeks. The levels of VEGF in homogenized lung tissue were measured by ELISA. Data analysis was performed using one-way ANOVA and Tukey's tests at a significance level of $p \leq 0.05$.

***Results*:** In this study, a period of swimming training program significantly decreased the levels of VEGF in lung tissue compared to control ($p=0.039$) and NNK ($p \leq 0.001$) groups. A significant reduction was also observed in the VEGF level in exercise + NNK group compared to NNK group ($p \leq 0.001$). Furthermore, VEGF levels significantly increased in NNK group compared to exercise ($p \leq 0.001$), exercise+NNK ($p \leq 0.001$), and solvents ($p \leq 0.001$) groups.

Conclusion: Overall, it can be concluded that regular submaximal aerobic exercise plays an effective role in the inhibition of NNK-induced lung inflammatory effects through reduction of VEGF activity.

***Keywords*:** Swimming; Vascular endothelial growth factor A; Nitrosamine; Ketones; Nicotine.

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره یازدهم، شماره دوازدهم، اسفند ۹۶
صفحه ۲۵ الی ۳۴

مقاله پژوهشی
(Original Article)

تأثیر ۱۲ هفته تمرین ورزشی شنا زیربیشینه بر سطوح استراحتی VEGF رت‌های در معرض نیتروز آمین کتون مشتق از تنباکو

علی برزگری[۱]، شادمهر میردار[۲*]

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 19:42 IRDT on Monday June 25th 2018

چکیده

زمینه و هدف: دخانیات حاوی مواد سرطان‌زا، ازجمله NNK با تحریک بیان VEGF در القای سرطان ریه نقش دارند. هدف مطالعه حاضر بررسی تغییرات سطوح استراحتی VEGF بافت ریه رت‌های در معرض نیتروز آمین کتون مشتق از تنباکو در پی ۱۲ هفته تمرین هوازی شنای زیربیشینه بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۴۶ سر موش صحرایی بالغ نژاد ویستار به‌صورت تصادفی به پنج گروه شامل: گروه تمرین، تمرین+NNK، NNK، حلال و کنترل تقسیم شدند. گروه‌های تحت القای NNK به‌صورت زیرجلدی، یک‌بار در هفته و به میزان ۱۲/۵ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن در طی ۱۲ هفته، NNK دریافت کردند. گروه‌های تمرین نیز به‌مدت ۱۲ هفته به شنای زیربیشینه پرداختند. مقادیر سطوح VEGF در بافت هموژنیزه‌شده ریه با روش ELISA اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک‌طرفه و توکی در سطح معنی‌داری، $p\leq ۰/۰۵$ تحلیل شدند.

یافته‌ها:در این مطالعه، یک دوره برنامه تمرینی شنا سبب کاهش معنی‌دار سطوح VEGF بافت ریه نسبت به گروه‌های کنترل ($p=۰/۰۳۹$) و NNK ($p\leq ۰/۰۰۱$) شد. همچنین در سطوح VEGF گروه تمرین+NNK نسبت به گروه NNK ($p\leq ۰/۰۰۱$)، کاهش معنی‌داری مشاهده گردید. علاوه بر این، در گروه NNK، سطوح VEGF نسبت به گروه‌های تمرین ($p\leq ۰/۰۰۱$)، تمرین+NNK ($p\leq ۰/۰۰۱$) و حلال ($p\leq ۰/۰۰۱$)، افزایش معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: به‌طورکلی می‌توان نتیجه گرفت تمرین ورزشی منظم هوازی زیربیشینه، در مهار آثار التهابی ریه ناشی از القای NNK با کاهش میزان فعالیت VEGF، نقش مؤثری دارد.

کلید واژه‌ها: شنا؛ فاکتور رشد اندوتلیال عروقی آ؛ نیتروزآمین؛ کتون‌ها؛ نیکوتین.

[۱]گروه علمی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

[۲]گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

[*]نویسنده مسئول مکاتبات:
شادمهر میردار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
sh.mirdar@umz.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۸/۲۴

تاریخ پذیرش: ۹۵/۹/۲۹

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

**Barzegari A, Mirdar Sh. The effect of 12 weeks of submaximal swimming exercise on resting levels of vegf in rats exposed to nicotine-derived nitrosamine ketone.
Qom Univ Med Sci J 2018;11(12):25-34. [Full Text in Persian]**

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 19:42 IRDT on Monday June 25th 2018

مقدمه

مصرف دخانیات با انواع مختلف سرطان‌ها، از قبیل سرطان سیستم تنفسی مرتبط است. نتایج مطالعات نشان می‌دهد ۹۰٪ مرگ‌ومیر ناشی از سرطان ریه با مصرف دخانیات ارتباط دارد (۱). دخانیات حاوی مواد سرطان‌زا، ازجمله نیتروزآمین مشتق‌شده از نیکوتین (Nicotine Derived Nitrosamine Ketone, NNK) بوده که با ایجاد نقص و جهش در DNA، همچنین افزایش رشد تومور از طریق اثرات مرتبط با گیرنده، در القای سرطان ریه نقش دارند (۲). NNK با فعال کردن گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی و گیرنده‌های آدرنرژیک بتا در پیشرفت تومور مؤثر بوده و موجب تنظیم منفی مسیرهای انتقال سیگنال و در نهایت، تسهیل رشد تومور می‌شود (۴،۳). Dong و همکاران در تحقیق خود اظهار داشتند قرارگیری در معرض NNK منجر به ابتلا سرطان ریه می‌گردد (۵). در این راستا، التهاب و عوامل مرتبط با افزایش التهاب نیز نقش کلیدی در شیوع و گسترش تومورهای سرطانی، آنژیوژنز و مقاومت در مقابل درمان دارند (۴). از سوی دیگر، رگزایی درون تومور، اساس رشد و تکثیر آن بوده و در این راستا، تعادل سیتوکین‌های مرتبط با رگزایی برای رشد تومور بسیار حایز اهمیت است.

از سیتوکین‌های مهم رگزایی می‌توان به فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VascularEndothelial Growth Factor, VEGF) اشاره کرد. VEGF خانواده‌ای از پروتئین‌ها بوده که نقش محوری در تنظیم رگزایی تومور دارد. آزادسازی VEGF، رشد تومور را تسهیل کرده (۶) و موجب تحریک رشد سلولی، توسعه عروق تومور و در نتیجه منجر به افزایش نفوذپذیری عروقی می‌شود (۳) که به میزان غیرطبیعی در انواع مختلف سرطان، مانند سرطان ریه افزایش می‌یابد (۷). همچنین VEGF نقش مهمی در پیشرفت تومور و ادامه عدم پاسخ‌دهی سیستم ایمنی به تومورهای پیشرفته دارد؛ بنابراین، نه تنها به‌عنوان فاکتور افزایش‌دهنده رشد تومور، بلکه به‌عنوان یک عامل سرکوب‌کننده پاسخ ایمنی ضدتومور نیز عمل می‌کند (۸). Wada و همکاران در مطالعه خود نشان دادند VEGF در محیط‌های توموری می‌تواند به‌عنوان یک مانع در برابر پاسخ ایمنی ضدتومور عمل کند (۸). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد قرارگیری در معرض NNK می‌تواند منجر به تحریک بیان و افزایش سطوح VEGF گردد. لذا با تحریک آنژیوژنز، میزان التهاب و شیوع بیماری‌های التهابی از قبیل سرطان گسترش می‌یابد (۹).

با توجه به اینکه سرطان ریه ازجمله شایع‌ترین سرطان‌های منجر به مرگ‌ومیر به شمار می‌رود؛ با این حال ازجمله بیماری‌هایی است که اگر زود تشخیص داده شود قابل‌درمان است (۱۰). تحقیقات اخیر نشان می‌دهد تغییر مولکول‌های کلیدی یا مسیرهای سیگنالی، از طریق تأثیر بر تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلولی می‌تواند بر میزان آسیب اکسایشی، التهاب و در نتیجه وقوع و پیشرفت سرطان ریه مؤثر باشد (۱۱). Farhat و همکاران در مطالعه خود بیان داشتند جهت جلوگیری از پیشرفت سرطان ریه، باید راهکارهایی جهت کاهش سطوح VEGF پیدا کرد (۱۲). بنابراین مهار بیان و سیگنالینگ VEGF در تومورها، یک استراتژی درمانی امیدوارکننده است (۱۳). در این راستا، عوامل قابل‌اصلاحی همچون فعالیت بدنی وجود دارند که به پیشگیری و درمان سرطان ریه از طریق تنظیم و تعدیل پروسه التهابی کمک می‌کنند (۳)، اما اینکه چه نوع فعالیت ورزشی و از طریق چه مکانیسم‌های سلولی و مولکولی می‌تواند بهترین اثربخشی را داشته باشد هنوز به‌طورکامل و دقیق شناخته نشده است. مطالعات نشان می‌دهد تمرین هوازی با شدت پایین می‌تواند با ایجاد مکانیسم حفاظتی منجر به کاهش بیان سایتوکین‌های التهابی، سطح استرس اکسیداتیو در بافت ریه، التهاب سیستمیک و در نتیجه بهبود پاسخ‌های ایمنی گردد (۱۵،۱۴). از میان انواع تمرین‌های هوازی، تمرین هوازی شنای زیربیشینه ازجمله تمریناتی است که در شرایط مختلف فیزیولوژیک، ایمن و قابل‌استفاده بوده و به دلیل عدم تحمل وزن در آب نسبت به ورزش‌های غیرآبی در اکثر مطالعات فیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و واکنش‌های مولکولی به کار می‌رود (۱۷،۱۶). Demarzo و همکاران به اثر ضدالتهابی و ضدتکثیر سلولی تمرین ورزشی شنای طولانی‌مدت با شدت متوسط در سرطان کولون اشاره کردند (۱۸). در تحقیق Colombo و همکاران گزارش گردید ۵ هفته تمرین ورزشی هوازی دویدن روی نوارگردان، سطح VEGF بافت ریه را در موش‌ها افزایش می‌دهد (۱۹)؛ درحالی‌که در مطالعه Krenc و همکاران بعد از یک دوره تمرین ورزشی هوازی درازمدت، کاهش سطوح VEGF

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 19:42 IRDT on Monday June 25th 2018

گزارش شد (۲۰). اگرچه مکانیسم‌های محتملی نیز پیشنهاد شده است، اما نتایج مطالعات در مورد ارتباط بین فعالیت بدنی و میزان VEGF متناقض است (۲۱). بنابراین با توجه به اهمیت پیشگیری از عوامل بروز بیماری سرطان ریه و نیز فقدان اطلاعات لازم و مکفی درخصوص تأثیر تمرین‌های ورزشی بر سطوح VEGF بافت ریه در معرض NNK، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر یک دوره تمرین شنای زیربیشینه بر نشانگر زیستیVEGF در رت‌های صحرایی در معرض NNK انجام گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی که در آزمایشگاه گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه مازندران انجام شد، تعداد ۴۶ سر موش صحرایی بالغ نژاد ویستار (با میانگین وزنی ۲۷/۹۳±۱۰۵/۸۴ گرم) از انستیتو پاستور خریداری و پس از ۲ هفته آشنایی با محیط و پروتکل پژوهش، به‌طور تصادفی به ۵ گروه شامل: گروه تمرین (۱۰ سر)، NNK (۱۰ سر)، تمرین+NNK (۱۰ سر)، حلال (۱۰ سر) و کنترل (۶ سر) تقسیم شدند. حیوانات در محیطی با شرایط استاندارد (میانگین دمای ۱/۴±۲۲ درجه سانتیگراد، رطوبت ۵۵٪ و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت) در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. نگهداری حیوانات مطابق با راهنمای انستیتوی بین‌المللی سلامت و پروتکل‌های این مطالعه با رعایت اصول اعلامیه هلسینکی و ضوابط اخلاق پزشکی انجام شد (۲۲). حیوانات دسترسی آزاد به غذای پلت و آب داشتند. غذای مصرفی حیوانات با توجه به وزن‌کشی هفتگی، به میزان ۱۰ گرم به‌ازای هر ۱۰۰ گرم وزن در نظر گرفته شد. تزریق NNK به‌صورت زیرجلدی یک‌بار در هفته و به میزان ۱۲/۵ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن در ۱۲ هفته انجام شد. گروه حلال نیز آب مقطر دریافت کردند (۲۴،۲۳).

رت‌های گروه‌های تمرین+NNK نیز قبل از شروع پروتکل اصلی، به‌مدت یک‌هفته (۵ روز) هربار به‌مدت ۲۰ دقیقه به‌منظور آشنایی با آب، کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی، در داخل استخر آب قرار گرفتند، سپس با تزریق NNK به رت‌ها در گروه‌های تمرینی، یک‌بار در هفته تا پایان دوره تحقیق در یک مخزن آب (به ابعاد ۵۰×۵۰×۱۰۰ سانتی‌متر با درجه حرارت ۳۰-۳۲ درجه سانتیگراد) در طی ۱۲ هفته به شنا پرداختند. مدت زمان تمرین در آب، در روز اول اجرای پروتکل، ۲۵ دقیقه بود که با افزایش ۵ دقیقه در هفته، این مدت در هفته هشتم به ۶۰ دقیقه رسید، سپس این زمان تا پایان دوره تمرین به مدت ۱۲ هفته تثبیت شد و ادامه یافت. اضافه بار تمرینی از طریق تنظیم قدرت هنگام شنا انجام می‌شد. قدرت آب برحسب لیتر در دقیقه از ۴ لیتر در هفته اول به ۱۰ لیتر در هفته یازدهم افزایش یافت که این مقدار در هفته آخر تثبیت گردید؛ بدین‌گونه‌که به‌ازای هر ۲ هفته تا ۸ هفته و از هفته هشتم تا هفته یازدهم هر هفته، یک لیتر در دقیقه به قدرت آب اضافه می‌شد و در نهایت، در هفته یازدهم و دوازدهم قدرت آب، ثابت و به ۱۰ لیتر در دقیقه می‌رسید. قابل‌ذکر است به‌ازای هر هفته نیز زمان تمرین شنا افزایش می‌یافت؛ بدین‌گونه‌که از هفته اول تا هفته هشتم، هر هفته ۵ دقیقه زمان تمرین افزایش می‌یافت؛ به‌طوری‌که از ۲۵ دقیقه در هفته اول به ۶۰ دقیقه در هفته هشتم می‌رسید و از هفته هشتم تا هفته دوازدهم نیز زمان تمرین در همان ۶۰ دقیقه ثابت می‌ماند (جدول شماره ۱) (۲۵).

جدول شماره ۱: برنامه تمرین ورزشی شنای زیر بیشینه

هفته	۱	۲	۳	٤	٥	٦	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲
زمان (دقیقه)	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰	۵۵	۶۰	۶۰	۶۰	۶۰	۶۰
قدرت (لیتر در دقیقه)	۴	۴	۵	۵	۶	۶	۷	۷	۸	۹	۱۰	۱۰

جهت حذف اثر حاد تمرین، نمونه‌برداری از حیوانات، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی شنا انجام گرفت؛ بدین منظور ابتدا حیوانات با استفاده از تزریق صفاقی کتامین (۵۰-۳۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) و زایلازین (۵-۳ میلی‌گرم برکیلوگرم) بیهوش، سپس کشته شدند. پس از شکافتن قفسه سینه، بافت ریه از ناحیه ناف جدا و با استفاده از ترازوی سارتوریوس بی آل ۱۵۰۰ (با دقت ۰/۰۰۱) وزن شده و در تیوب‌های مخصوص در مایع نیتروژن قرار گرفت، سپس برای نگهداری، به فریزر دمای ۷۰- درجه سانتیگراد منتقل گردید.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 19:42 IRDT on Monday June 25th 2018

به‌منظور تهیه سرم و انجام تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی، ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت ریه با ۱ میلی‌لیتر بافر PBS ۱۰۰ میلی‌مولار، هموژنیزه و به‌مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۶۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و محلول رویی به‌دست‌آمده برای سنجش شاخص‌های مورد نظر، پس از جداسازی با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه انتقال یافت. برای سنجش مقادیر شاخص‌های اندازه‌گیری‌شده در بافت ریه، از روش ELISA و برای سنجش سطوح VEGF از کیت Rat VEGF Eliza Kit (ساخت کشور چین با حساسیت ۲/۱۱ نانوگرم برلیتر)، براساس دستورالعمل کیت استفاده گردید.

بعد از تحلیل آزمایشگاهی نمونه‌های بافتی، برای توصیف کمّی داده‌ها از شاخص‌های آمار توصیفی شامل: میانگین ± انحراف معیار و آمار استنباطی استفاده شد.

داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو - ویلک (جهت تعیین طبیعی‌بودن توزیع داده‌ها)، آزمون لِون (برای تعیین تجانس واریانس)، آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری، p≤۰/۰۵ آنالیز شدند. برای انجام تمامی امور آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ و برای رسم نمودار از نرم‌افزار EXCEL استفاده شد.

یافته‌ها

جدول شماره ۲، میانگین ± انحراف معیار وزن موش‌های گروه‌های مختلف تحقیق را نشان می‌دهد.

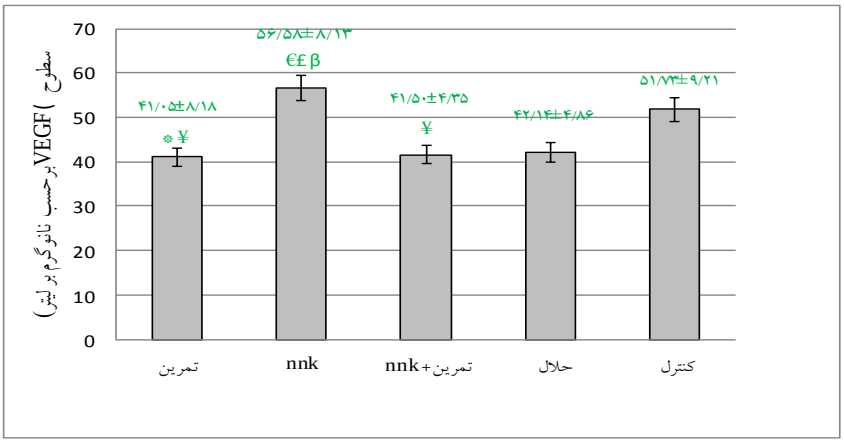
نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد تفاوت معنی‌داری در وزن موش‌های گروه‌های مختلف تحقیق وجود ندارد (p≥۰/۰۵).

جدول شماره ۲: میانگین ± انحراف معیار وزن در گروه‌های مختلف تحقیق

گروه	کنترل	حلال	تمرین+NNK	NNK	تمرین
میانگین وزنی (گرم)+ انحراف معیار	۲۱۰/۵±۱۷/۱۱	۲۰۸/۸±۲۴/۲۳	۲۷۴/۳±۶۱/۸۸	۲۸۵/۶±۷۰/۴۸	۲۶۲/۸±۵۴/۳۸

براساس نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه، بین مقادیر سطوح VEGF بافت ریه در گروه‌های تحقیق، تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (p≤۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد ۱۲ هفته تمرین شنای زیربیشینه موجب کاهش معنی‌دار سطوح VEGF بافت ریه نسبت به گروه کنترل (۲۰/۶۴٪) و نسبت به گروه NNK (۲۷/۴۴٪) می‌شود (به ترتیب: p=۰/۰۳۹ و p≤۰/۰۰۱)؛ درحالی‌که نسبت به گروه‌های حلال و تمرین+NNK، تفاوت معنی‌داری نداشت (به ترتیب: p=۰/۹۹۷، p=۱/۰۰۰).

همچنین مشاهده گردید مقادیر VEGF بافت ریه در گروه NNK، به میزان ۳۴/۲۷٪ نسبت به گروه حلال (p≤۰/۰۰۱)، ۳۶/۳۴٪ نسبت به گروه تمرین+NNK (p≤۰/۰۰۱) و ۳۷/۸۳٪ نسبت به گروه تمرین، افزایش معنی‌داری داشته است (p≤۰/۰۰۱). علاوه بر این، در گروه مداخله، تمرین به همراه القای NNK موجب کاهش معنی‌دار VEGF بافت ریه نسبت به گروه NNK، به میزان ۲۶/۶۵٪ شد (p≤ ۰/۰۰۱)؛ درحالی‌که کاهش آن نسبت به گروه حلال معنی‌دار نبود (p=۱/۰۰۰) (نمودار).



نمودار: تغییرات مقادیر شاخص (VEGF برحسب نانوگرم برلیتر) دربافت ریه گروه‌های مختلف تحقیق.

***نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛# نشانه تغییر معنی‌دار نسبت به گروه حلال؛¥ نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه NNK؛**

B نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین؛ £ نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه حلال و € نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه NNK + تمرین می‌باشد.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 19:42 IRDT on Monday June 25th 2018

بحث

در تحقیق حاضر تأثیر یک دوره برنامه تمرین شنای زیربیشینه بر سطوح استراحتی VEGF رت‌ها که در معرض نیتروزآمین‌کتون مشتق از تنباکو قرار گرفته بودند، بررسی شد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد یک دوره برنامه تمرینی شنا سبب کاهش معنی‌دار میانگین سطوح VEGF بافت ریه رت‌های گروه تمرینی شنا در مقایسه با گروه کنترل می‌شود. همراستا با نتایج تحقیق حاضر، Krenc و همکاران در مطالعه خود، کاهش سطوح VEGF بعد از یک دوره تمرین ورزشی هوازی درازمدت را گزارش کردند (۲۰). اتصال پروتئین VEGF به گیرنده‌های تیروزین کینازی موجود بر سلول‌های اندوتلیال می‌تواند موجب کاهش سطوح آن شود (۲۶). Ribatti و همکاران در مطالعه خود اظهار داشتند تغییرات سطوح VEGF تحت تأثیر هورمون سوماتوستاتین است. این هورمون که در عدم تکثیر و رشد سلول، همچنین آنژیوژنز نقش مهمی را ایفا می‌کند، دارای گیرنده‌های مختلفی در اکثر بافت‌های بدن مانند sst2-R می‌باشد.

اتصال سوماتوستاتین به گیرنده sst2-R، مانع از تولید VEGF می‌شود (۲۷)؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد افزایش سطوح سوماتوستاتین پس از تمرین ورزشی درازمدت می‌تواند منجر به کاهش سطوح VEGF گردد (۲۸). Czarkowska و همکاران در مطالعه خود بیان کردند افزایش چگالی مویرگی در پاسخ به تمرینات ورزشی، منجر به فراهم کردن اکسیژن کافی در بافت‌ها می‌شود و این مورد باعث فعال‌سازی فاکتور VHL

(Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor) که غیرفعال‌کننده HIF- 1 است، می‌گردد. با غیرفعال شدن HIF- 1، بیان VEGF کاهش می‌یابد (۲۹). نتایج برخی از مطالعات، نشان‌دهنده اثرات تمرینات ورزشی بر افزایش سطوح VEGF بوده که با نتایج تحقیق حاضر در تناقض است (۳۰) (۳۲-۱۹). در مطالعه میردار و همکاران نیز پس از۳ هفته تمرین شنا در موش‌های باردار، تغییر معنی‌داری در سطح VEGF ریه مشاهده نشد (۳۱). میردار و همکاران در مطالعه دیگر خود اظهار داشتند یک دوره تمرین شنا منجر به افزایش سطح VEGF بافت کلیه نوزادان موش‌های نژاد ویستار می‌شود (۳۲). همچنین پس از یک دوره تمرین ورزشی حاد، افزایش بیان VEGF استراحتی در عضله اسکلتی گزارش شده است (۳۳). از دلایل احتمالی مغایرت یافته تحقیق حاضر با نتایج مطالعات دیگر می‌توان به ماهیت و مدت تمرین اشاره کرد؛ به‌طوری‌که Colombo و همکاران در مطالعه خود افزایش سطوح VEGF بافت ریه در موش‌های مبتلا به پرفشارخونی را متعاقب ۵ هفته تمرین ورزشی هوازی دویدن روی نوارگردان گزارش کردند (۱۹). اگرچه در مطالعه میردار و همکاران ماهیت تمرین شنا بود، ولی مدت تمرین موش‌ها، ۳ هفته در نظر گرفته شد که به‌نظر می‌رسد تمرینات کوتاه‌مدت ممکن است عدم تغییر سطوح VEGF را توجیه کند (۳۱). همچنین از علل دیگر مغایرت یافته‌های این پژوهش با نتایج سایر مطالعات می‌توان به ویژگی‌های آزمودنی‌ها اشاره کرد؛ به‌طوری‌که در تحقیق Colombo و همکاران هرچند سطوح VEGF در بافت ریه اندازه‌گیری شد، ولی موش‌های مورد مطالعه، مبتلا به پرفشارخونی بودند (۱۹).

از نتایج مهم دیگر تحقیق حاضر، افزایش معنی‌دار سطوح VEGF بافت ریه رت‌های در معرض NNK نسبت به گروه تمرین، تمرین به همراه NNK و نیز حلال بود. یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج برخی مطالعات که نشان دادند قرارگیری در معرض NNK منجر به پیشرفت سلول‌های سرطانی از طریق تحریک و بیان سطوح VEGF می‌گردد، همسو بود (۳۵،۳۴،۹). در پژوهشی‌که توسط Zhang و همکاران صورت گرفت، مشاهده گردید NNK منجر به تنظیم بالای ERK1/2، Bcl-2 و VEGF می‌شود (۹). همچنین نتایج مطالعه Tang و همکاران نشان داد NNK و بتا آدرنرژیک در رگزایی تومورها و رشد آنها نقش دارد (۳۴). تحقیقات انجام‌شده بر سلول‌های اپی‌تلیال ریه در معرض NNK (به میزان ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) ۳ بار در هفته به‌مدت ۸ هفته، نشان می‌دهد آسیب وارده بر DNA، به‌علت بی‌ثباتی کروموزوم، همچنین شروع ایجاد التهاب و تومور در ریه است (۳۷،۳۶)، لذا بسیاری از آدنوکارسینوم‌های (Adenocarcinomas) ناشی از NNK با بی‌ثباتی کروموزوم‌ها مرتبط است. NNK سبب فعال‌سازی m-calpain و پروتئین کیناز که در متاستاز ریه از طریق مسیر ERK1/2 نقش دارند، می‌شود. همچنین NNK سبب افزایش میلوسیتوماتوسیس سلولی (c-Myc) و سلول B لوسمی/لنفوم۲ (Bcl2) شده که این دو آنکوپروتئین در فرآیندهای سلولی

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 19:42 IRDT on Monday June 25th 2018

ازجمله التهاب، تکثیر و آپوپتوز درگیر هستند (۳۷).

از یافته‌های مهم دیگر این مطالعه، کاهش معنی‌دار سطوح VEGFرت‌های در معرض NNK به همراه تمرین در مقایسه با گروه NNK بود. هم‌راستا با نتایج تحقیق حاضر، امانی و همکاران درمطالعه خود کاهش سطوح VEGF و IL-6 را پس از ۸ هفته تمرینات استقامتی تداومی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان گزارش کردند. این محققین در مطالعه خود، مکانیزم کاهش VEGF را اثر کاهشی تمرین بر سطوح سایتوکین‌های پیش‌التهابی، از قبیل IL-6 در بافت تومور عنوان کردند؛ زیرا IL-6 نقش مؤثری بر بیان VEGF دارد (۳۸). کاهش سطح VEGF می‌تواند ناشی از اتصال آن به گیرنده‌های موجود بر روی سلول‌های اندوتلیال باشد (۳۸). اتصال VEGF به VEGFR-1 و VEGFR2 منجر به آغاز فرآیند آنژیوژنز و نیز گسترش شبکه مویرگی در بافت‌ها می‌شود. همچنین با اتصالVEGF به سولفات هپارین (۳۹)، ۲- آلفا ماکروگلوبولین (۴۰) نیز می‌تواند منجر به کاهش سطوح VEGFپس از تمرینات ورزشی گردد. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد متعاقب انجام فعالیت ورزشی، سطح اندوستاتین افزایش می‌یابد که این عامل به‌عنوان فاکتور آنژیوستاتیکی، مانع از بیان و تحریک VEGF می‌شود؛ بنابراین در راستای تحقیقات دیگران، می‌توان کاهش سطح VEGF را با افزایش سطح اندوستاتین مرتبط دانست (۳۹). Hirakawa و همکاران در مطالعه خود اذعان داشتند افزایش رشد و توسعه تومورها تحت تأثیر افزایش شاخص‌های آنژیوژنیک قرار دارد (۴۱). یکی از عوامل مؤثر بر رگزایی در تومورهای سرطانی، سطح VEGF است، بسیاری از رده‌های سلولی توموری در In vitro نیز منجر به ترشح VEGF می‌شوند (۴۲،۴۳). همچنین افزایش سطح VEGF باعث افزایش مهاجرت، تکثیر سلول‌های اندوتلیال و تشکیل شبکه عروقی می‌گردد (۴۴). لذا با افزایش سطح VEGF، تولید میکرووزل‌های بین توموری در بیماری سرطان افزایش می‌یابد و سلول‌های توموری بیان و تولید VEGF را در فیبروبلاست احاطه‌کننده تومورها القا می‌کنند و از آنجایی‌که سطح VEGF در تنظیم رگزایی در تومورها بسیار حایز اهمیت است، لذا در درمان بیماری‌های التهابی، از قبیل سرطان، یکی از نقاط هدف محسوب می‌گردد (۴۵)؛ زیرا فرآیندآنژیوژنز، هم در القای رشد تومورها و هم در فرآیند گسترش و متاستاز تومورها که دربردارنده رشد و توسعه سلول‌های سرطانی از محل اولیه و پراکنده شدن آنها به نقاط دیگر هستند، نقش دارد. بدین ترتیب هرچه میزان سطح عروق در بافت توموری بیشتر شود، سطح سلول‌های تومور نیز افزایش می‌یابد؛ از این‌رو به‌کارگیری برخی از آنتی‌بادی‌ها و عوامل منتهی به کاهش سطح VEGF مانند تمرین‌های ورزشی، نتایج مطلوبی علیه افزایش سطح VEGF در مطالعات بالینی داشته است (۴۶،۳). بنابراین، تمرین‌های ورزشی با شدت کم به دلیل نقشی که در نرمال کردن PH، کاهش لاکتات، مهار بیان VEGF و در نتیجه کاهش آنژیوژنز در سلول‌های سرطانی دارند، لازم است مورد توجه قرار گیرند (۴۷).

اگرچه در تحقیق حاضر بسیاری از متغیرها از قبیل: گونه، نژاد، جنس، وزن، عوامل محیطی (صدا، نور، رطوبت، دما)، عوامل تمرینی (نوع، مدت و شدت فعالیت ورزشی) و برنامه غذایی تحت کنترل بودند؛ ولی با این وجود پژوهش حاضر با محدودیت‌هایی ازجمله عدم کنترل فعالیت شبانه آزمودنی‌های پژوهش به‌ویژه گروه‌های بدون تمرین و تداخل احتمالی آن بر نتایج تحقیق و نیز عدم اندازه‌گیری میزان جذب NNK در آزمودنی‌ها مواجه بود.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی نتایج تحقیق حاضر نشان داد قرارگیری در معرض دخانیات و عناصر التهاب‌زای آن مانند NNK می‌تواند باعث تخریب سیستم ایمنی و نیز بافت ریه گردد. بنابراین تمرینات شنای منظم هوازی می‌تواند از طریق مهار فعالیت VEGF درکاهش پیامدهای ناشی از القای NNK بر بافت ریه در بهبود التهاب ریه کمک شایانی باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان تشکر خود را از تمامی کسانی‌که در پیشبرد اهداف رساله یاری نموده‌اند، اعلام می‌دارند.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 19:42 IRDT on Monday June 25th 2018

References:

1. Xue J, Yang S, Seng S. Mechanisms of cancer induction by tobacco-specific NNK and NNN. Cancers (Basel) 2014;6(2):1138-56.

2. Warren GW, Singh AK. Nicotine and lung cancer. J Carcinog 2013;12:1.

3. Koutsokera A, Kiagia M, Saif MW, Souliotis K, Syrigos KN. Nutrition habits, physical activity, and lung cancer. Clin Lung Cancer 2013;14(4):342-50.

4. Montuenga LM, Pio R. Tumour-associated macrophages in nonsmall cell lung cancer: The role of interleukin-10. Eur Respir J 2007;30(4):608-10.

5. Dong Z, Jianjun L, Jiguang M, Xin C, Liang S, Zhengdong J, et al. β2-Adrenogenic signaling regulates NNK-induced pancreatic cancer progression via up regulation of HIF-1α Oncotarget 2016;7(14):17760–72.

6. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. Mol Cancer Res 2006;4(4):221-33.

7. Negrier S, Perol D, Menetrier-Caux C, Escudier B, Pallardy M, Ravaud A, et al. Interleukin-6, Interleukin-10, and vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: Prognostic value of Interleukin-6 from the Groupe Francais d'Immunotherapie. J Clin Oncol 2004;22(12):2371-8.

8. Wada J, Suzuki H, Fuchino R, Yamasaki A, Nagai S, Yanai K, et al. The contribution of vascular endothelial growth factor to the induction of regulatory T-Cells in malignant effusions. Anticancer Res 2009;29(3):881-8.

9. Zhang N, Sun X, Sun M, Zhu S, Wang L, Ma D, et al. 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanone promotes esophageal squamous cell carcinoma growth via Beta-Adrenoceptors In vitro and in vivo. PLoS One 2015;10(3):e0118845.

10. Khaghanzadeh N, Mojtahedi Z, Ramezani M, Erfani N, Ghaderi A. Umbelliprenin is cytotoxic against QU-DB large cell lung cancer cell line but anti-proliferative against A549 adenocarcinoma cells. Daru 2012;20(1):69.

11. Wang CY, Lin CF. Annexin A2: Its Molecular Regulation and Cellular Expression in Cancer Development. Disease Markers 2014;1-10.

12. Farhat FS, Tfayli A, Fakhruddin N, Mahfouz R, Otrock ZK, Alameddine RS, et al. Expression, prognostic and predictive impact of VEGF and bFGF in non-small cell lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2012;84(2):149-60.

13. Wu WK, Llewellyn OP, Bates DO, Nicholson LB, Dick AD. IL-10 regulation of macrophage VEGF production is dependent on macrophage polarisation and hypoxia. Immunobiology 2010;215(9-10):796-803.

14. Ávila LCM, Bruggemann TR, Bobinski F, da Silva MD, Oliveira RC, Martins DF, et al. Effects of high-intensity swimming on lung inflammation and oxidative stress in a murine model of DEP-Induced injury. PLoS One 2015;10(9):e0137273.

15. Vieira RP, Toledo AC, Silva LB, Almeida FM, Damaceno-Rodrigues NR, Caldini EG, et al. Anti-inflammatory effects of aerobic exercise in mice exposed to air pollution. Med Sci Sports Exerc 2012;44(7):1227-34.

16. Ghiasi R, Ghadiri Soufi F, Mohaddes G, Ebrahimi H, Alihemmati AZ, Mirzaie Bavil F, et al. Effects of regular swimming on WBC profile, inflammatory mediators and histopathology of pancreatic tissue of high fat-induced diabetes in adult male rats. Bull Env Pharmacol Life Sci 2014;3(10):14-20.

17. Mirdar Harijani Sh, Aliasgharzade OH, Musavi N, Hamidian Gh. Effects of swimming endurance training during pregnancy on apoptotic index of rat’s neonate liver. Sci J Manage Sys 2014;8(4):31-38.

18. Demarzo MM, Martins LV, Fernandes CR, Herrero FA, Perez SE, Turatti A, et al. Exercise reduces inflammation and cell proliferation in rat colon carcinogenesis. Med Sci Sports Exerc 2008;40(4):618-21.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 19:42 IRDT on Monday June 25th 2018

19. Colombo R, Siqueira R, Conzatti A, de Lima Seolin BG, Fernandes TR, Godoy AE, et al. Exercise training contributes to H2O2/VEGF signaling in the lung of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Vascul Pharmacol 2016;87:49-59.

20. Krenc Z, Mazurowski W, Wosik-Erenbek M. Changes in VEGF and bFGF serum concentration after long-term sports training in young athletes–The significance of adaptive angiogenesis in arterial blood pressure adjustment. Pediatr Pol 2016;91(6):552-58.

21. Sinner P, Folsom Ar, Harnack L, Eberly Le, Schmitz Kh. The association of physical activity with lung cancer incidence in a cohort of older woman: The Lowa Woman's Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(12):2359-63.

22. Olfert ED, Cross BM, McWilliam AA. Guide to the care and use of experimental animals. 2nd ed. Ottawa: Canadian Council on Animal Care Ottawa Pub; 1993. p. 1-193.

23. Belinsky SA, Foley JF, White CM, Anderson MW, Maronpot RR. Dose-response relationship between O6-methylguanine formation in Clara cells and induction of pulmonary neoplasia in the rat by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. Cancer Res 1990;50(12):3772-80.

24. Hansen HH. Lung Cancer (Advances in Basic and Clinical Research). 1995th ed. NewYork: Springer; 2012. p. 25-6.

25. Mirdar Sh, Arab A, Hedayati M, Hajizade A. The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1α levels of neonatal lung. Tehran Univ Med Sci 2012;69(12):754-60.

26. Gu JW, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair TH. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. BMC Physiol 2004;4:2.

27. Ribatti D, Conconi MT, Nussdorfer GG. Nonclassic endogenous novel regulators of angiogenesis. Pharmacol Rev 2007;59(2):185-205.

28. Shapiro B, Borer KT, Fig LM, Vinik AI. Exercise-induced hyperphagia in the hamster is associated with elevated plasma somatostatin-like immunoreactivity. Regul Pept 1987;18(2):85-92.

29. Czarkowska-Paczek B, Bartlomiejczyk I, PrzybylskiJ. The serum levels of growth factors: PDGF, TGF-betaand VEGF are increased after strenuous physical exercise. J Physiol Pharmacol 2006;57(2):189-97.

30. Tsai MS, Kuo ML, Chang CC, Wu YT. The effects of exercise training on levels of vascular endothelial growth factor in tumor-bearing mice. Cancer Biomark 2013;13(5):307-13.

31. Mirdar sh, Mehdinia e, Bayani t. The effect of swimming endurance training on the level of lung VEGF in pregnant mice that exposed to cadmium. Sport Biosci 2016;8(2):177-91.

32. Mirdar Sh, Jarrahi M, Hedayati M, Hajizade A, Hamidian Gh. Effect of swimming during pregnancy on vascular endothelial growth factor level of neonatal rat kidney tissue. J Gorgan Univ Med Sci 2014;16(4):106-10. [Full Text in Persian]

33. Kraus RM, Stallings HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. J Appl Physiol 2004;96(4):1445–50.

34. Tang J, Li Z, Lu L, Cho CH. β-Adrenergic system, a backstage manipulator regulating tumour progression and drug target in cancer therapy. Semin Cancer Biol 2013;23(6 Pt B):533-42.

35. Shin VY, Jin HC, Ng EK, Cho CH, Leung WK, Sung JJ, et al. 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone promoted gastric cancer growth through prostaglandin E receptor (EP2 and EP4) in vivo and in vitro. Cancer Sci 2011;102(5):926-33.

36. Herzog CR, Desai D, Amin S. Array CGH analysis reveal schromosomal aberrations in mouse lung adenocarcinomas induced by the human lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. Biochem Biophys Res Commun 2006;341(3):856-63.

37. Akopyan G, Bonavida B. Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis. Int J Oncol 2006;29(4):745-52.

38. Amani S, Agha-Alinejad H, Alizadeh Sh, Shahbazi Sh, Kashani Khatib Z, Kazemi AR, et al. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. Iran J Basic Med Sci 2014;17(4):231–58.

39. Suhr F, Brixius K, de Marees M, Bolck B, Kleinoder H, Achtzehn S, et al. Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. J Appl Physiol 2007;103(2):474-83.

40. Rullman E, Rundqvist H, Wagsater D, Fischer H, Eriksson P, Sundberg CJ, et al. A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle. J Appl Physiol (1985) 2007;102(6):2346-51.

41. Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R, KajiyaK, Brown LF, Detmar M. VEGF-A induces tumorand sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. J Exp Med 2005;201(7):1089-99.

42. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, PaavonenK. The biology of vascular endothelial growth factors. Cardiovasc Res 2005;65(3):550-63.

43. Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, Hao Y, Li Z, Hjelmeland AB, et al. Stem Cell–like Glioma Cells Promote Tumor Angiogenesis through Vascular Endothelial Growth Factor. Cancer Res 2006;66(16):7843-8.

44. Tomanek RJ, Schatteman GC. Angiogenesis: New insights and therapeutic potential. Anat Rec 2000;261(3):126-35.

45. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. Nat Rev Cancer 2002,2(10):727–39.

46. Dupont J, Schwartz L, Koutcher J, Spriggs D, Mendelson GD. Phase I and pharmacokinetic study of VEGF Trapadministered subcutaneously (sc) to patients (pts) with advanced solid malignancies. J Clin Oncol 2004;22(14):3009.

47. Verma, VK, Singh V, Singh MP, Singh SM. Effect of physical exercise on tumor growth regulating factors of tumor microenvironment: Implications in exercise-dependent tumor growth retardation. Immunopharmacol Immunotoxicol 2009;31(2):274-82.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 19:42 IRDT on Monday June 25th 2018