

## *Effect of 6 Weeks of Swimming Training and Aloe vera Extract Supplementation on the Serum levels of Cyclooxygenase-2 and Vascular Endothelial Growth Factor in Mice with Breast Cancer*

Alireza Barari<sup>1\*</sup>, Parvin Farzanegi<sup>2</sup>, Jabbar Bashiri<sup>3</sup>, Asieh Abbassi Daloui<sup>1</sup>, Fatemeh Kochpideh<sup>1</sup>, Farhad Gholami<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Education & Sport Sciences, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.

<sup>2</sup>Department of Physical Education & Sport Sciences, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.

<sup>3</sup>Department of Physical Education & Sport Sciences, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

<sup>4</sup>Faculty of Physical Education & Sport Sciences, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran.

\*Corresponding Author:  
Alireza Barari, Department of Physical Education & Sport Sciences, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.

Email:  
alireza54.barari@gmail.com

Received: 22 Jun, 2016

Accepted: 21 Aug, 2016

### **Abstract**

**Background and Objectives:** Regular physical activity is associated with improved quality of life and reductions of cancer-related mortality, but the underlying mechanisms are unclear. Moreover, Aloe vera may have anti-tumor and anti-inflammatory effects. In the current study, the effect of 6 weeks of swimming trainings along with Aloe vera supplementation, was investigated on serum levels of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in mice with breast cancer.

**Methods:** In this quasi-experimental study, 35Balb/c mice were acclimatized with laboratory conditions and swimming trainings, then mouse adenocarcinoma tumor balk was transplanted subcutaneously and after a week, they were divided into 7-animal groups, including exercise, exercise + extract, extract, and control (cancer). The fifth group (as the healthy control) included 7 mice. The exercise groups underwent swimming training for 6 weeks, and the extract groups also received 300mg/kg/day of aloe vera extract for 6 weeks. Blood samples were taken from the right ventricle 48 hours after the last session. The data were analyzed using one-way ANOVA at the significance level of  $p < 0.05$ .

**Results:** The serum levels of COX-2 and VEGF significantly increased with tumor induction ( $p < 0.05$ ). After 6 weeks, VEGF levels in both exercise groups and COX-2 levels in the extract group, were lower compared to the cancer control group ( $p < 0.05$ ); However, these levels were higher than the healthy control group.

**Conclusion:** Based on the results, swimming and aloe vera supplementation may attenuate the increase of circulatory levels of COX-2 and VEGF caused by tumor induction but cannot normalize the elevated levels.

**Keywords:** Cyclooxygenase 2; Vascular endothelial growth factors; Neoplasm; Swimming; Aloe vera.

## اثر ۶ هفته تمرین شنا و مکمل دهی عصاره آلوورا بر سطوح سایکلو اکسیژناز-۲ و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در موش‌های مبتلا به سرطان سینه

علیرضا براری<sup>۱\*</sup>، پروین فرزانی<sup>۲</sup>، جبار بشیری<sup>۳</sup>، آسیه عباسی دلویی<sup>۱</sup>، فاطمه کوچ‌پیده<sup>۱</sup>، فرهاد غلامی<sup>۴</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** فعالیت ورزشی منظم با بهبود کیفیت زندگی و کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان مرتبط است، اما مکانیسم‌های زمینه‌ساز مشخص نیست. علاوه بر این، آلوورا ممکن است تأثیرات ضدسرطانی و ضدالتهایی داشته باشد. در تحقیق حاضر، تأثیر ۶ هفته تمرین شنا به همراه مکمل دهی آلوورا بر سطوح سرمی سایکلو اکسیژناز-۲ و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در موش‌های مبتلا به سرطان سینه بررسی گردید.

**روش بررسی:** در این تحقیق نیمه تجربی، ۳۵ سر موش بالبی با محیط آزمایشگاه و تمرینات شنا آشنا شدند، سپس بافت تومور آدنوکارسینوما موشی به صورت زیرپوستی کاشت شد و یک هفته پس از آن، موش‌ها به گروه‌های ۷ تایی شامل: تمرین، تمرین + عصاره، عصاره و کنترل (سرطانی) تقسیم شدند. گروه پنجم (به عنوان کنترل سالم) شامل ۷ سر موش بود. گروه‌های تمرین، تمرینات شنا را به مدت ۶ هفته انجام دادند و گروه‌های عصاره به طور روزانه، عصاره آلوورا را به میزان ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز دریافت کردند. نمونه‌های خونی ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه، از بطن راست گرفته شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه در سطح معنی داری،  $p < 0/05$  تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** با القای تومور سرطانی، سطوح COX-2 و VEGF در موش‌ها افزایش یافت ( $p < 0/05$ ). پس از ۶ هفته، مقادیر VEGF در هر دو گروه تمرینی و مقادیر COX-2 در گروه عصاره نسبت به گروه کنترل سرطانی، پایین تر بود ( $p < 0/05$ )؛ با این حال، این مقادیر بیشتر از گروه کنترل سالم بود.

**نتیجه گیری:** طبق نتایج، تمرین شنا و مکمل آلوورا ممکن است افزایش سطوح در گردش COX-2 و VEGF در اثر القای بافت توموری را تضعیف کند، اما نمی‌تواند مقادیر افزایش یافته را به سطوح نرمال بازگرداند.

**کلید واژه‌ها:** سایکلو اکسیژناز-۲؛ فاکتور رشد اندوتلیال عروقی؛ سرطان؛ شنا؛ آلوورا.

<sup>۱</sup>گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آیت‌اله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.

<sup>۲</sup>گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

<sup>۳</sup>گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

<sup>۴</sup>دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران.

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

علیرضا براری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آیت‌اله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:  
alireza54.barari@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۴/۱

تاریخ پذیرش: ۹۵/۵/۳۰

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Barari A, Farzanegi P, Bashiri J, Abbassi Dalooi A, Kochpideh F, Gholami F. Effect of 6 weeks of swimming training and aloe vera extract supplementation on the serum levels of Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in mice with breast cancer. Qom Univ Med Sci J 2017;11(7):12-20. [Full Text in Persian]

## مقدمه

امروزه، سرطان یکی بیماری‌های شایع است که در ایران نیز همانند سایر کشورها، شیوع این بیماری روند افزایشی دارد؛ به طوری که سالانه تقریباً ۷۰۰۰ مورد جدید ابتلا به سرطان سینه در زنان گزارش می‌شود (۱). براساس گزارش کلاهدوزان و همکاران که پنج نوع سرطان شایع در ایران را (سال ۲۰۱۰) معرفی کردند؛ در بین زنان، سرطان سینه شایع‌ترین نوع بود و میانگین سن ابتلا به این بیماری در بین زنان ایرانی، ۱۰ سال پایین‌تر از جوامع غربی اعلام شد (۲). در بررسی عوامل مؤثر در این بیماری، فاکتورهای متعددی می‌توانند به‌عنوان پیش‌آگهی و نیز پیش‌برنده این بیماری مورد بررسی قرار گیرند که از آن جمله می‌توان به سایکلوکسیژناز-۲ (COX-2) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) اشاره کرد (۳). سایکلوکسیژناز-۲، ایزوفرمی از سایکلوکسیژنازها بوده که در بافت‌های سالم قابل شناسایی نیست؛ اما در پاسخ به فعال‌سازی سلول در اثر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، عوامل رشد عصبی، پروموتورهای توموری تولید می‌شود و ارتباط آن با التهاب و کارسینوز در تحقیقات نشان داده شده است (۵،۴). بیان ایزوفرم سایکلوکسیژناز-۲ در شرایط بدخیمی و پیش از سرطان افزایش می‌یابد (۶). پروستاتوئیدهای ناشی از تحریک سایکلوکسیژناز-۲ منجر به پیشروی آنژیوژنز، تهاجم و افزایش متاستاز می‌شود (۵،۴). پیشرفت آنژیوژنز در اطراف بافت توموری نیز منجر به خون‌رسانی و تغذیه بهتر آن و در نتیجه توسعه بافت توموری می‌شود (۷). تنظیم فرآیند آنژیوژنز توسط مجموعه‌ای از عوامل تحریک‌کننده و بازدارنده آنژیوژنز صورت می‌گیرد که در شرایط طبیعی بین محرک‌ها و بازدارنده‌ها، تعادل برقرار است، اما در شرایط پاتولوژیک مانند سرطان این تعادل به سمت محرک‌های آنژیوژنز منحرف می‌شود. یکی از فاکتورهای آنژیوژنیک نیرومند و ویژه، VEGF است که قوی‌ترین میتوژن مخصوص سلول‌های اندوتلیال بوده و باعث افزایش تکثیر، مهاجرت و تمایز سلولی می‌شود. تحقیقات نشان داده‌اند بیان ژن VEGF و گیرنده آن در تومورهای سرطانی و نیز سطح پلاسمایی آن در سرطان افزایش می‌یابد (۸). بر این اساس، VEGF و COX-2 شاخص‌های مهمی هستند که سطوح آنها با پیشرفت سرطان، تغییرات قابل توجهی نشان می‌دهد.

با توجه به تأثیرگذاری مثبت تمرینات ورزشی در پیشگیری و حتی درمان بسیاری از بیماری‌ها، سرطان نیز امروزه مورد توجه تحقیقات ورزشی قرار گرفته است؛ به طوری که محققین عنوان می‌کنند فعالیت ورزشی منظم می‌تواند از بروز انواع سرطان‌ها پیشگیری کند (۹، ۱۰). Friedenreich و همکاران گزارش کردند فعالیت ورزشی منظم به‌عنوان یک روش پیشگیرانه مفید می‌تواند خطر ابتلا به سرطان را تا ۴۰٪ کاهش دهد (۱۱). با این حال، جنبه درمانی تمرینات ورزشی و مکانیسم‌های تأثیرگذاری ورزش بر شاخص‌های مؤثر و تومورهای سرطانی هنوز مورد بحث بوده و تحقیقات کمتری به شناسایی مکانیسم‌های تأثیرگذار پرداخته است. در زمینه بررسی مکانیسم‌های تأثیرگذاری ورزش بر سرطان سینه، نورشاهی و همکاران افزایش معنی‌دار سطوح VEGF و غیرمعنی‌دار اندوستاتین بافت توموری را پس از ۶ هفته تمرینات استقامتی در موش‌های مبتلا به سرطان سینه گزارش کردند. همچنین در این تحقیق نشان داده شد افزایش حجم تومور در گروه تمرین، به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بوده است (۱۲).

از سوی دیگر، تحقیقات نشان می‌دهند گیاه آلوورا خواص درمانی متعددی دارد. شواهد بیانگر آن است که آلوورا با توجه به ترکیبات موجود می‌تواند تأثیرات ضداکسایشی، ضدالتهابی و ضدسرطانی به همراه داشته باشد (۱۳). Tomasin و همکاران (سال ۲۰۱۱) گزارش کردند آلوورا می‌تواند رشد توموری را با کاهش تکثیر سلولی و افزایش آپوپتوز تعدیل کند (۱۴). همچنین گزارش شده برخی از ترکیبات موجود در آلوورا با تأثیرات ضدالتهابی، مهارکننده سایکلوکسیژناز-۲ می‌باشد (۱۵). با این حال، تحقیقات اندکی در مورد خواص گیاه آلوورا، به‌ویژه با رویکرد ورزشی صورت گرفته است. باوجود بدیهی بودن تأثیرات فعالیت ورزشی منظم، به‌خصوص تمرینات هوازی و نیز برخی خواص گیاه آلوورا؛ جنبه‌های تأثیرگذاری آنها و مکانیسم‌های اثر در گروه‌های خاصی از افراد هنوز کاملاً شناخته نشده است. بیماری سرطان از موارد شایع در کشور بوده که سالانه هزینه‌های زیادی را بر بیمار و نظام سلامت تحمیل می‌کند. بنابراین، بررسی تأثیرگذاری مداخله‌های بی‌خطر و کم‌هزینه، از جمله فعالیت ورزشی منظم و استفاده از مکمل‌های گیاهی می‌تواند تأثیرات

## روش بررسی

فیزیولوژیک این مداخله‌ها را به‌عنوان یک روش مقرون به‌صرفه مشخص تر کند. در تحقیق حاضر تأثیر ۶ هفته تمرین استقامتی شنا به‌همراه مصرف عصاره آلورا بر سطوح سایکلوکسیژناز-۲ و VEGF سرمی در موش‌های مبتلا به سرطان سینه بررسی گردید.

مطالعه حاضر از نوع تحقیقات تجربی بود که به شیوه میدانی و آزمایشگاهی انجام شد. در این مطالعه، ۳۵ سر موش صحرایی با دامنه سنی ۱۴-۸ هفته، وزن  $19 \pm 1$  گرم از مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور شمال ایران (آمل)، تهیه و به آزمایشگاه منتقل شدند. حیوانات پس از ورود به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه تمرین، به‌صورت تصادفی به ۵ گروه کنترل (سالم)، کنترل (سرطانی)، تمرین (سرطانی)، عصاره (سرطانی) و تمرین - عصاره (سرطانی) تقسیم شدند. حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش، در طی دوره آشنایی با محیط جدید و آشنایی با نوارگردان، همچنین دوره اجرای پروتکل در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف با ابعاد  $15 \times 15 \times 30$  سانتی‌متر (ساخت شرکت رازی راد) و در شرایط استاندارد (دمای محیطی با  $22 \pm 1/4$  درجه سانتیگراد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوا  $55 \pm 4$ ٪) نگهداری شدند. حیوانات تا پایان دوره تحقیق، به آب و غذای کافی به‌صورت آزاد دسترسی داشتند. با توجه به اینکه موش‌های آزمایشگاهی به بیماری‌های تنفسی بسیار حساس هستند، تهویه مناسب برای جلوگیری از تجمع آمونیاک حاصل از ادرار حیوانات در محل نگهداری تعبیه شده بود. القای سرطان پستان در موش‌ها از طریق روش کاشت تومور انجام شد. تومور مورد بررسی از نوع آدنوکارسینومای موشی بود که از بدن موش حامل هم‌نژاد، جدا و پس از بیهوشی موش‌های مورد بررسی با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین و زایلازین، بخش کوچکی از تومور به‌صورت زیرپوستی در پهلو راست آنها پیوند زده شد. حیوانات گروه تمرین (سرطانی) و تمرین + عصاره (سرطانی) به اجرای تمرینات استقامتی به مدت ۶ هفته پرداختند. برنامه تمرینی در این تحقیق شامل تمرینات شنا بود و در روز اول به مدت ۱۰ دقیقه اجرا شد که با افزایش روزانه ۵ دقیقه به ۶۰ دقیقه در

هفته دوم رسید. این زمان تا پایان هفته سوم ثابت ماند. اصل اضافه بار از طریق تنظیم قدرت و سرعت آب هنگام شنا انجام گرفت. در هفته‌های سازگاری، تمرین ثابت و در هفته‌های بعد، زمان برنامه تمرینی به ۶۰ دقیقه رسید و سرعت جریان آب از ۱۵-۷ لیتر در دقیقه و قدرت جریان آب متعاقب آن افزایش یافت؛ البته زمان تمرینات در طول تحقیق ثابت بود، به‌طوری‌که تمرینات ۳ روز در هفته و از ساعت ۱۷-۱۶ انجام می‌شد. علاوه بر این، عصاره به‌طور روزانه (به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم در وزن بدن)، به‌صورت درون صفاقی به گروه‌های دریافت‌کننده تزریق گردید. لازم به ذکر است گروه کنترل سالم نیز به مدت ۶ هفته در قفس نگهداری و در انتهای تحقیق همراه با سایر گروه‌ها مورد آزمایش قرار گرفتند.

به‌منظور اجتناب از تأثیر حاد فعالیت ورزشی و مصرف مکمل، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه، نمونه‌های خونی از حیوانات گرفته شد. جهت خونگیری، موش‌ها مجدداً با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین و زایلازین بیهوش شدند. خونگیری بعد از برش شکم به‌صورت مستقیم از بطن راست حیوانات به عمل آمد. خون جمع‌آوری شده با سرعت ۳۰۰۰ دور در ثانیه سانتریفوژ شد، سپس نمونه‌های سرمی جدا شده برای اندازه‌گیری شاخص‌ها فریز شدند. غلظت سرمی سایکلوکسیژناز-۲ و VEGF با استفاده از روش ELISA و به‌وسیله کیت‌های آزمایشگاهی مارک ایستویوفارم اندازه‌گیری شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲، آزمون کولموگروف - اسمیرونوف (برای وضعیت توزیع داده‌ها)، آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (برای مقایسه بین گروهی) و آزمون توکی (جهت تعیین محل تفاوت) تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری،  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

میانگین شاخص‌های تحقیق در هر گروه در جدول نشان داده شده است. در مقایسه بین دو گروه کنترل سالم و کنترل سرطانی مشاهده گردید القای بافت توموری باعث افزایش معنی‌دار سطوح سرمی سایکلوکسیژناز-۲ و VEGF شده است. در بررسی اثر تمرین و عصاره آلورا بر مقادیر سایکلوکسیژناز-۲ سرم، طبق

سطوح سرمی VEGF بین گروه‌ها، نشان‌دهنده تفاوت بین گروهی معنی‌دار بود ( $p=0/001$ ). با استفاده از آزمون تعقیبی مشخص گردید تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرین و تمرین + آلورا با گروه کنترل سرطانی وجود دارد؛ به طوری که سطح سرمی VEGF در گروه تمرین و تمرین + آلورا، به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل سرطانی بود (سطح معنی‌داری به ترتیب  $p=0/009$  و  $p=0/005$ )؛ درحالی‌که این تفاوت بین گروه دریافت‌کننده مکمل آلورا و گروه کنترل سرطانی مشاهده نشد ( $p=0/201$ ).

با وجود این تغییرات، سطوح هر دو شاخص در انتهای دوره تحقیق در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل سالم، بالاتر بود.

آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تحقیق وجود داشت ( $p=0/004$ ).

با توجه به معنی‌داری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های آلورا و کنترل (سرطانی) مشاهده شد؛ به طوری که سطح سایکلو اکسیژناز-۲ سرمی در گروه عصاره، به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل سرطانی بود ( $p=0/025$ ). اگرچه میانگین مقادیر سایکلو اکسیژناز-۲ در گروه‌های تمرین و تمرین + آلورا کمتر از گروه کنترل سرطانی بود، اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (سطح معنی‌داری به ترتیب  $p=0/092$  و  $p=0/509$ ).

علاوه بر این، تجزیه و تحلیل داده‌ها برای مقایسه تفاوت در

جدول: تغییرات شاخص‌ها با مقادیر میانگین  $\pm$  انحراف معیار

گروه	کنترل (سالم)	کنترل (سرطانی)	تمرین (سرطانی)	عصاره (سرطانی)	تمرین+عصاره (سرطانی)
	Y	Y	Y	Y	Y
COX 2 (میکروگرم بر میلی لیتر)	0/57 $\pm$ 0/082	*0/73 $\pm$ 0/079	*0/62 $\pm$ 0/063	#*0/60 $\pm$ 0/083	*0/66 $\pm$ 0/054
VEGF (پیکوگرم بر میلی لیتر)	16/47 $\pm$ 1/48	*35/38 $\pm$ 4/97	#*27/67 $\pm$ 6/06	*30/62 $\pm$ 3/13	#*29/3 $\pm$ 2/65

## بحث

امروزه، آثار فعالیت ورزشی منظم بر انواع سرطان مورد توجه محققان قرار گرفته است. تحقیقات نشان داده‌اند تمرینات ورزشی در افراد مبتلا به سرطان باعث بهبود کیفیت زندگی می‌شود و به طور کلی می‌تواند برای این افراد ایمن و عملی باشد. با این حال، مکانیسم‌های احتمالی تأثیرگذاری ورزش بر عوامل مؤثر در این بیماری نامشخص است. در تحقیق حاضر، تأثیر ۶ هفته تمرین استقامتی شنا به همراه مصرف مکمل آلورا بر سطوح سرمی COX-2 و VEGF در موش‌های مبتلا به سرطان سینه بررسی شد. در این مطالعه مشاهده گردید سطوح سرمی VEGF با القای بافت توموری افزایش یافته است، همچنین سطح سرمی VEGF در گروه تمرین و تمرین + آلورا پایین‌تر از گروه کنترل سرطانی بود که نشان از تأثیرگذاری تمرین در ممانعت از افزایش سطح سرمی این شاخص می‌باشد. با این حال، مقادیر این شاخص هنوز در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل سالم، بالاتر بود. همسو با یافته‌های تحقیق حاضر، امانی شلمزاری و همکاران نیز در مطالعه بر روی موش‌های مبتلا به سرطان پستان؛ تأثیر تمرینات استقامتی را بر سطوح VEGF بافتی بررسی کردند.

در این تحقیق گزارش شد سطح VEGF بافتی در گروه‌هایی که تمرین ورزشی انجام داده‌اند، کاهش یافته است. این محققین علت کاهش VEGF را به کاهش سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نسبت دادند (۱۶)، همچنین آنها مشاهده کردند سطح اینترلوکین-۶ در بافت توموری موش‌های تمرین کرده، کاهش یافته است. این محققین بیان کردند تمرین استقامتی منجر به کاهش IL-6 می‌شود و از آنجا که این سایتوکاین نقش مؤثری در تولید VEGF از طریق تحریک بیان HIF- $\alpha$  دارد (۱۷)، کاهش این سایتوکاین در گروه‌های ورزشی به این معنی است که تمرین منظم با سرکوبی تولید آن می‌تواند موجب کاهش رگزایی در بافت تومور شود. Jones و همکاران بیان کردند مقادیر HIF-1 در بافت توموری در گروه تمرین کرده سرطانی در مقابل گروه کنترل سرطانی بیشتر است که علت آن را سطح بالای هایپوکسی ایجاد شده در بافت توموری در اثر تمرین دانستند (۱۸). با توجه به اینکه Kut و همکاران نشان دادند میزان VEGF فضای بین سلولی بافت توموری تقریباً مشابه VEGF پلازما است (۱۹). بنابراین، VEGF در گردش می‌تواند منعکس‌کننده مغایرت این شاخص در بافت تومور باشد.

لذا ممکن است با انجام تمرینات استقامتی شنا، میزان VEGF تولیدی در بافت سرطانی کاهش یافته و منجر به کاهش سطوح در گردش آن شود. با این حال، این یافته مغایر با تحقیق Nourshahi و همکاران است که افزایش معنی دار VEGF بافت تومور در پی ۶ هفته تمرین استقامتی دویدن روی نوارگردان را گزارش کردند (۱۲). این محققین علت افزایش سطح VEGF بافتی را ورود آن از بافت‌های اطراف تومور و گردش خون به بافت توموری نسبت دادند؛ زیرا VEGF از بافت‌ها و سلول‌های مختلفی آزاد می‌شود. بنابراین براساس استنباط این محققین، افزایش سطوح VEGF بافت توموری ممکن است منعکس‌کننده افزایش سطوح در گردش این شاخص باشد که از این نظر مغایر با یافته تحقیق حاضر بود.

علاوه بر این، در مطالعه حاضر القای تومور سرطانی باعث افزایش سطوح در گردش COX-2 شد که از این لحاظ با گروه کنترل سالم تفاوت معنی داری داشت. همچنین نتایج حاکی از آن بود که میانگین سطح سرمی COX-2 در گروه‌های مداخله‌ای نسبت به گروه کنترل سرطانی پایین تر بوده؛ با این حال تفاوت معنی دار تنها بین گروه آلورا و کنترل سرطانی مشاهده شد. مقادیر این شاخص نیز همانند VEGF در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل سالم بالاتر بود. همسو با نتایج تحقیق حاضر، مطالعات پیشین نشان داده‌اند بیان و سطح در گردش COX-2 در حضور تومور سرطانی افزایش می‌یابد (۲۰، ۲۱). Ristimäki و همکاران بیان کردند سطوح افزایش یافته COX-2 در سرطان سینه معمول بوده و مهارکننده‌های COX-2 به عنوان درمان مکمل در کنار روش‌های درمانی سرطان سینه سودمند است (۲۰). Harris و همکاران (سال ۲۰۰۶) نیز عنوان کردند داروهای انتخابی مهارکننده COX-2 باعث کاهش معنی دار (۷۱٪) بروز خطر سرطان سینه می‌شود که نشان‌دهنده اهمیت این مهارکننده‌ها در شیمی‌درمانی سرطان است (۲۱). در زمینه تأثیر تمرینات ورزشی منظم بر سطوح سرمی و بیان بافتی این شاخص، تحقیقات اندکی انجام شده است. بهرامیان و همکاران، در تحقیقی پاسخ و سازگاری آنزیم COX-2 قلبی را به تمرین مقاومتی فزاینده در موش‌های دیابتی بررسی کردند، نتایج این تحقیق نشان داد میزان این آنزیم پس از تمرین

ورزشی کوتاه مدت تفاوت معنی داری با گروه کنترل ندارد. با این حال، افزایش معنی داری در مقادیر بافتی این آنزیم پس از ۸ هفته تمرین مقاومتی مشاهده گردید که از این نظر مغایر با یافته تحقیق حاضر بود. در مطالعه حاضر اگرچه تمرین، تأثیر معنی داری بر سطوح سرمی COX-2 نداشت، اما میانگین مقادیر آن در گروه‌های تمرین نسبت به گروه کنترل پایین تر بود که نشان می‌داد تمرین استقامتی در آب ممکن است مانعی برای افزایش COX-2 ناشی از القای تومور سرطانی باشد. علت مغایرت در یافته‌های این تحقیق با نتایج بهرامیان و همکاران را می‌توان به عوامل متعددی نسبت داد. ویژگی‌های آزمودنی‌ها می‌تواند از عوامل تأثیرگذار باشد؛ چراکه در تحقیق بهرامیان و همکاران، نمونه‌ها حیوانی و دیابتی بودند. همچنین نشان داده شده است غلظت بالای گلوکز در افزایش بیان COX-2 مؤثر بوده و غلظت زیاد گلوکز از طریق مسیر سیگنالی پروتئین کیناز C، به استرس اکسایشی و تنظیم مثبت COX-2 منجر می‌شود (۲۲). علاوه بر این، در تحقیق حاضر سطح سرمی آنزیم COX-2 مورد اندازه‌گیری قرار گرفت که در مقابل بهرامیان و همکاران سطح بافتی این شاخص را اندازه‌گیری کردند. همچنین، نوع برنامه تمرینی نیز می‌تواند از علل مغایرت در یافته‌ها باشد؛ چراکه تمرینات قدرتی در مقایسه با تمرینات استقامتی، پاسخ‌های التهابی بیشتری را در پی دارد. Weinheimer و همکاران نشان دادند تا ۲۴ ساعت بعد از فعالیت ورزشی مقاومتی، سطح بافتی COX-2 افزایش می‌یابد (۲۳). آنزیم COX-2 در پاسخ به تحریکات سلولی و واکنش‌های التهابی القا می‌شود و التهاب مزمن با افزایش بیان این آنزیم همراه است (۲۴). مهم‌ترین یافته تحقیق حاضر، سطح پایین VEGF و COX-2 به ترتیب در گروه تمرین + عصاره و گروه عصاره مصرف‌کننده آلورا نسبت به گروه کنترل سرطانی بود. با وجود این تغییرات پس از یک دوره ۶ هفته‌ای مصرف مکمل و تمرین، سطوح VEGF و COX-2 در گروه‌های مداخله‌ای بالاتر از گروه کنترل سالم بود. لذا، اگرچه این دو مداخله نتوانستند مقادیر این شاخص‌های مهم در پیشرفت سرطان را به سطح اولیه برگردانند، اما ممکن است مانعی در مقابل پیشرفت و افزایش سریع آنها ایجاد کرده باشند.

محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت که از جمله می‌توان به مطالعه بر روی نمونه‌های حیوانی اشاره کرد. اگرچه کنترل عوامل مزاحم در تحقیقات حیوانی بهتر از تحقیقات انسانی صورت می‌گیرد و مطالعه در نمونه‌های انسانی با توجه به ویژگی‌های خاص افراد مبتلا به سرطان محدودیت‌هایی دربردارد، اما جهت کسب اطلاعات دقیق‌تر، انجام تحقیقات انسانی در این زمینه ضروری است. علاوه بر این، در تحقیقات گذاشته رابطه بین تمرینات ورزشی منظم و حجم تومور گزارش شده است (۱۷). از دیگر محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به عدم بررسی تغییرات حجم تومور پس از تمرینات شنا اشاره کرد که می‌توانست اطلاعات جامع‌تری در مورد نحوه تأثیرپذیری بافت سرطانی از تمرینات استقامتی در آب و مصرف عصاره گیاهی آلوورا را فراهم کند.

### نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد در اثر القای بافت توموری، مقادیر VEGF و COX-2 افزایش می‌یابد. در مقابل، در انتهای دوره ۶ هفته‌ای، مقادیر VEGF در هر دو گروه تمرینی و مقادیر COX-2 در گروه مصرف‌کننده عصاره آلوورا نسبت به گروه کنترل سرطانی، پایین‌تر بود؛ به طوری که این مقادیر بیشتر از گروه کنترل سالم بود که نشان می‌دهد اگرچه این دو مداخله توانسته‌اند از افزایش سریع این شاخص‌ها ممانعت کنند، اما نتوانسته‌اند مقادیر این شاخص‌ها را به سطوح استراحتی بازگردانند. با توجه به کمبود مطالعات در این زمینه، نیاز به تحقیق بیشتری جهت شناسایی مکانیسم‌های سلولی مولکولی تأثیر تمرین و مکمل گیاهی آلوورا بر تومورهای سرطانی وجود دارد.

با وجود اینکه تحقیقات اندکی به صورت مجزا تأثیر احتمالی تمرین و استفاده از عصاره گیاه آلوورا بر این شاخص‌ها را نشان داده‌اند که پیشتر نیز در این زمینه بحث شد؛ تاکنون تأثیر همزمان این دو مداخله بر شاخص‌های مؤثر در پیشرفت سرطان بررسی نشده است، لذا امکان مقایسه با تحقیقات مشابه در این مطالعه وجود ندارد؛ با این حال مکانیسم‌های احتمالی برای هر یک از مداخله‌ها به طور مجزا مطرح است. یافته‌های یک مطالعه حاکی از آن بود که این دو شاخص که از عوامل مهم و تأثیرگذار در روند رشد تومور و پیشرفت سرطان در نظر گرفته می‌شوند (۳)؛ تأثیرپذیری متفاوتی از مداخله‌ها دارند. در بین شاخص‌های بررسی شده، تمرین بیشتر بر VEGF تأثیرگذار بود که ممکن است بازتابی از تغییرات بافت توموری این شاخص باشد (۱۹). از سوی دیگر، مصرف عصاره گیاه آلوورا نیز مانعی برای افزایش بیشتر COX-2 می‌باشد. در بررسی تأثیر آلوورا، گزارش شده این ماده گیاهی خاصیت ترمیم زخم را دارد که این تأثیر به واسطه مهار COX-2 و ترومبوکسان-۲ سنتاز ایجاد می‌شود. گروه‌های استری Feruloyl و p-coumaroyl موجود در آلووسین، این تأثیرات را برجا می‌گذارند (۱۵). Das و همکاران در یک تحقیق آزمایشگاهی مشاهده کردند ترکیبات موجود در آلوورا دارای تأثیرات ضدالتهابی است که این اثر را با مهار لیپوآکسیژناز و سایکلوآکسیژناز-۲ (به ترتیب ۸۴٪ و ۷۳٪) اعمال می‌کند (۲۵). با توجه به این یافته‌ها، به نظر می‌رسد این دو مداخله ممکن است به طور همزمان تأثیر مثبت مضاعفی بر مکانیسم‌های سلولی و مولکولی دخیل در پیشرفت سرطان داشته باشند.

تمرینات استقامتی در آب از نقاط قوت تحقیق حاضر بود؛ چراکه تمرین در آب با وجود محدودیت‌های اجرایی، پاسخ‌ها و سازگاری‌های متفاوتی نسبت به برنامه‌های تمرینی دیگر می‌تواند به همراه داشته باشد.

## References:

1. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: An epidemiological review. *Breast J* 2007;13(4):383-91.
2. Kolahdoozan S, Sadjadi A, Radmard AR, Khademi H. Five common cancers in Iran. *Arch Iran Med* 2010;13(2):143-6.
3. Kirkpatrick K, Ogunkolade W, Elkak A, Bustin S, Jenkins P, Ghilchik M, et al. The mRNA expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2002;18(4):237-41.
4. Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer* 2001;1(1):11-21.
5. Howe L, Subbaramaiah K, Brown A, Dannenberg A. Cyclooxygenase-2: A target for the prevention and treatment of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001;8(2):97-114.
6. Rees B, Ristimäki A. Cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2006;12(9):1336-45.
7. Harris RE, Alshafie GA, Abou-Issa H, Seibert K. Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. *Cancer Res* 2000;60(8):2101-3.
8. Adams J, Carder PJ, Downey S, Forbes MA, MacLennan K, Allgar V, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. *Cancer Res* 2000;60(11):2898-905.
9. Na HK, Oliynyk S. Effects of physical activity on cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1229:176-83.
10. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 2011;186:13-42.
11. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: Etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002;132(11 Suppl):3456S-3464S.
12. Nourshahi M, Beyrami MG, Hasan Z, Shabkhiz F, Babaei A. Effect of six weeks continuous aerobic training on tumoral tissue expression of vascular endothelial growth factor (vegf) and endostatin in mice with breast cancer. *Med J Tabriz Univ Med Sci Health Serv* 2013;102(6):82. [Full Text in Persian]
13. Singh RP, Dhanalakshmi S, Rao AR. Chemomodulatory action of Aloe vera on the profiles of enzymes associated with carcinogen metabolism and antioxidant status regulation in mice. *Phytomedicine* 2000;7(3):209-19.
14. Tomasin R, Cintra Gomes-Marcondes MC. Oral administration of Aloe vera and honey reduces walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumour tissue. *Phytother Res* 2011;25(4):619-23.
15. Yagi A, Kabash A, Okamura N, Haraguchi H, Moustafa S, Khalifa T. Antioxidant, free radical scavenging and anti-inflammatory effects of aloesin derivatives in Aloe vera. *Planta Med* 2002;68(11):957-60.
16. Amani Shalamzari S, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Kashani Khatib Z, Kazemi A, 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.
17. Lee K, Qian DZ, Rey S, Wei H, Liu JO, Semenza GL. Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(7):2353-8.



18. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *J Appl Physiol* (1985) 2010;108(2):343-8.
19. Kut C, Mac Gabhann F, Popel A. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer* 2007;97(7):978-85.
20. Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res* 2002;62(3):632-5.
21. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer* 2006;6:27.
22. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 2003;107(7):1017-23.
23. Weinheimer EM, Jemiolo B, Carroll CC, Harber MP, Haus JM, Burd NA, et al. Resistance exercise and cyclooxygenase (COX) expression in human skeletal muscle: implications for COX-inhibiting drugs and protein synthesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292(6):R2241-8.
24. Renna NF, Diez ER, Lembo C, Miatello RM. Role of Cox-2 in vascular inflammation: An experimental model of metabolic syndrome. *Mediators Inflamm* 2013;2013.
25. Das S, Mishra B, Gill K, Ashraf MS, Singh AK, Sinha M, et al. Isolation and characterization of novel protein with anti-fungal and anti-inflammatory properties from Aloe vera leaf gel. *Int J Biol Macromol* 2011;48(1):38-43.