

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال ششم، شماره اول؛

بهار و تابستان ۱۳۹۸

صفحات ۴۴-۳۷

مقاله پژوهشی

مقایسه تأثیر ۱۰ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا با تمرین استقامتی تداومی بر بیان ژن miR-205 و VEGF در موش‌های مبتلا به سرطان پستان

زیبا رضایی^۱، سعید شاکریان^{۲*}، مسعود نیکبخت^۲
تاریخ دریافت: ۹۷/۰۶/۱۹ تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۲/۲۵

چکیده

ژن‌های متعددی در ایجاد سرطان پستان شرکت دارد. یکی از آن‌ها ژن VEGF (فاکتور رشد آندوتلیال عروقی) که از مهم‌ترین فاکتورهای آنژیوژنز است. از طرفی یکی از میکرو rna های سرکوبگر MIR-205 است که به طور قابل توجهی در تومورهای پستان در مقایسه با بافت سالم همسان کمتر ترجمه (بیان) می‌شود. بنابراین در این پژوهش، مقایسه تأثیر ۱۰ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا با تمرین استقامتی تداومی بر بیان MIR-205 و ژن VEGF در موش‌های مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعه روی ۱۸ سر موش بالسی ماده ۶ تا ۸ هفته‌ای، با میانگین توده بدنی ۲۰-۱۸ گرم انجام شد. رده سلولی کارسینومای وابسته به استروژن MC4-L2 در محیط کشت، کشت داده شد. سپس تعداد یک میلیون سلول سرطانی به شکل زیر پوستی به هر موش تزریق شد. یک هفته پس از ایجاد تومور، موش‌ها به شکل تصادفی به سه گروه ۶ تایی: کنترل (C)، استقامتی تداومی (E)، تناوبی با شدت بالا (HIIT)، تقسیم شدند. تمرینات به مدت ۱۰ هفته، ۵ بار در هفته انجام شد. پروتکل گروه استقامتی تداومی با شدت ۶۵-۶۰ درصد vo_{2max} و گروه تناوبی با شدت بالا با شدت ۹۰-۸۵ درصد vo_{2max} اجرا شد. میزان بیان MIR-205 و ژن VEGF به روش Real time-PCR اندازه‌گیری شد. میزان بیان MIR-205 در گروه تناوبی با شدت بالا ($p=0/000$)، و در گروه استقامتی تداومی ($p=0/001$)، نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت. میزان بیان ژن VEGF در گروه تناوبی با شدت بالا ($p=0/003$)، و در گروه استقامتی تداومی ($p=0/005$)، نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت. با توجه به اثر افزایشی تمرین تناوبی با شدت بالا و استقامتی تداومی بر بیان MIR-205 و اثر کاهش بر بیان ژن VEGF در موش‌های مبتلا به سرطان پستان، این دو نوع تمرین می‌تواند در روند کاهش رشد تومور موثر باشد. همچنین با توجه به نتایج، تمرینات تناوبی با شدت بالا با توجه به مدت زمان کمتر، ممکن است موثرتر است.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، تمرین HIIT، میر-۲۰۵، فاکتور رشد آندوتلیال عروقی.

تمامی حقوق این مقاله با زمتن برای دانشگاه شهید مدنی آذربایجان محفوظ است.



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید

۱. کارشناس ارشد، دانشکده تربیت بدنی دانشگاه شهید

چمران اهواز، اهواز، ایران

۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید

چمران اهواز، اهواز، ایران (نویسنده مسئول):

sashakeryan@gmail.com

نحوه ارجاع: رضایی زیبا، شاکریان سعید، نیکبخت مسعود. مقایسه تأثیر ۱۰ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا با تمرین استقامتی تداومی بر بیان ژن miR-205 و VEGF در موش‌های مبتلا به سرطان پستان. دو فصلنامه مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش ۱۳۹۸؛ ۶(۱): ۳۷-۴۴.

Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology

Volume 6, Number 1
Spring /Summer 2019
37-44

Original Article

Comparison of the effect of 10 weeks of high intensity interval training with continuous endurance training on miR-205 and VEGF gene expression in mice with breast cancer

Ziba Rezaei¹, Saeid Shakerian^{*2}, Masoud Nikbakht³

Received 7 September 2018; Accepted 15 May 2019

Abstract

Many genes are involved in the development of breast cancer. One is the VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gene, one of the most important angiogenesis factors. On the other hand, one of the suppressive microRNAs is MIR-205, which is significantly less translatable in breast tumors compared to healthy matched tissue. Therefore, in this study, we compared the effect of 10 weeks of high intensity periodic training with continuous endurance training on MIR-205 and the VEGF gene in mice with breast cancer. The study was performed on 18 Balbci mice, with a mean body mass of 18-20g. The estrogen-dependent MC4-L2 carcinoma cell line was cultured, cultured, and then one million subcutaneous cancer cells were injected into the herb. One week after tumor formation, mice were randomly divided into three groups of 6: Control (C.), Continuous endurance (E) and interval high intensity (H) were divided. Exercises were performed 5 times a week for 10 weeks. Each session of protocol E was 60-65% vo2max and group H was 90-85% vo2max. Expression of MIR-205 and VEGF was measured by Real-time PCR.. The expression level of MIR-205 was significantly in high intensity Interval group ($p = 0.000$), and in the Continuous endurance group ($p = 0.001$), than in the control group. The VEGF gene expression was significantly decreased in the in high intensity Interval group ($p = 0.003$) and in the Continuous endurance group ($p = 0.005$). Given the incremental effect of in high intensity Interval training and continuous endurance on MIR-205 expression and a decreasing effect on VEGF gene expression in mice with breast cancer, these two types of training may be effective in decreasing tumor growth. Also, according to the results, High intensity interval training due to less time, may be more effective.

Keywords: Breast cancer, .HIIT, Mir-205, Vascular Endothelial Growth Factor



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. MSc of exercise physiology, Faculty of Physical Education Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
2. Associate professor of exercise physiology, Department of Exercise Physiology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran (Corresponding Author): sashakeryan@gmail.com

All rights are reserved for Azarbaijan Shahid Madani University.

Cite as: Rezaei Ziba, Shakerian Saeid, Nikbakht Masoud. Comparison of the effect of 10 weeks of high intensity interval training with continuous endurance training on miR-205 and VEGF gene expression in mice with breast cancer. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2019; 6(1): 37-44.

رشد تومور و حفظ هموستاز سلولی داشته باشد، دیدگاه تازه‌ای در زمینه ورزش و درمان سرطان باز خواهد شد. در هر حال هر چند پژوهشگران تأثیر تمرینات ورزشی را بر جنبه‌های مختلف رشد تومورها مورد بررسی قرار داده‌اند، تحقیقات اندکی به بررسی تأثیر تمرین‌های تناوبی شدید پرداخته‌است، با وجود این تحقیقات زیادی گزارش کرده‌است که بسیاری از سازگاری‌های متابولیکی، قلبی-عروقی و عضلانی به مقدار زیادی وابسته به شدت تمرین است. با وجود این بیشتر پژوهش‌ها تأثیر تمرینات استقامتی را به تنهایی، بر تغییرات حجم تومور پستان و ژن‌های مرتبط با آن مورد بررسی قرار داده‌است (۱۰). مقایسه دو نوع تمرین تناوبی با شدت بالا و استقامتی تداومی بر تغییرات حجم تومور پستان کمتر مورد بررسی قرار گرفته‌است. بنابراین هدف تحقیق حاضر این است که آیا تأثیر یک تمرین HIIT با شدت بالای ۸۵٪ بر موش‌های مبتلا به سرطان پستان مشابه تمرینات استقامتی تداومی است؟

روش‌شناسی پژوهش

آزمودنی‌ها

پژوهش حاضر از روش تجربی و نوع بنیادی بوده است. مطالعه بر روی ۱۸ سر موش ماده نژاد بالبیسی (موش‌ها با سن ۶-۸ هفته، وزن ۱۸ تا ۲۰ گرم، تهیه شده از موسسه تحقیقات پاستور) در سه گروه کنترل (۶ سر موش)، هوازای تداومی (۶ سر موش) و گروه تناوبی با شدت بالا (۶ سر موش) انجام شد، حیوانات در شرایط استاندارد حیوان‌های آزمایشگاهی (دمای ۲۵-۲۳ درجه سانتی‌گراد؛ رطوبت ۵۰-۴۰ درصد، سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲) نگهداری شدند، و همگی به شکل آزادانه به غذای استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی و آب دسترسی داشتند. کلیه اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی (برابر پروتکل هلیسنگی ۲۰۰۶) و مطالعات انسانی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. کد کمیته اخلاق این تحقیق EC-00312 می‌باشد.

نحوه ایجاد تومور

بدین منظور موش‌های ماده نژاد بالبیسی تهیه شد و سپس رده سلولی MC4-L2 را در محیط کشت، کشت داده شد و پس از تهیه سوسپانسیون سلولی، تعداد یک میلیون سلول سوسپانسیون شده در بافر PBS به صورت زیر پوستی به پهلو راست موش‌ها تزریق شد، تا پس از طی شدن ۸ تا ۱۲ روز تومور پستان پدیدار شد. یک هفته پس از ایجاد تومور، موش‌ها به شکل تصادفی به سه گروه ۶ تایی: کنترل (C)، هوازای تداومی (E)، تناوبی شدت بالا (HIIT) تقسیم شدند.

مراحل سنتز cDNA-miRNA

در این مرحله چهار میکرولیتر از miScript HiSpec Buffer^۵ از miScript^x دو میکرولیتر از miScript Nucleics Mix^{۱۰}، دو میکرولیتر از Reverse Transcriptase Mix^{۱۰}، دو میکرولیتر از RNA و ۱۰ میکرولیتر آب فاقد نوکلئاز را به شکل پیتاژ مخلوط شد؛ به گونه‌ای که حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر شد. سپس در دمای ۳۷°C انکوبه شد، سپس به منظور غیر فعال کردن miScript Reverse Transcriptase Mix^۵ در دمای ۹۵°C انکوبه شد و پس از Spin کردن به فریزر -۸۰ منتقل شد. سنتز cDNA و (REAL TIME) (QIAGEN) ارائه شده است.

سنتز cDNA برای VEGF

روش کار: ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، موش‌ها به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین ۹۰ mg/kg و زایلازین ۱۰ mg/kg بی‌هوش شده، سپس نمونه خونی، مستقیم از قلب موش‌ها جمع‌آوری و جداسازی سرم با سانتریفیوژ کردن

سرطان بیماری ژنتیکی پیچیده است که شامل تغییرات گسترده در ساختارها و بیان ژن‌هاست. برخی عوامل از توسعه سرطان پیشگیری (سرکوبگر تومور) و برخی به رشد سرطان کمک می‌کنند (القاگر سرطان). ایجاد سرطان به تعامل بین این عوامل بستگی دارد (۱). سرطان سینه یکی از مهم‌ترین معضلات بهداشتی درمانی در میان زنان است، که از تکثیر بدخیم و بی‌رویه سلول‌های اپی‌تلیال پوشاننده مجاری یا لوبول‌های موجود در پستان به وجود می‌آید (۲). ژن‌های متعددی در ایجاد سرطان پستان شرکت دارد که میزان بیان آن‌ها در بافت طبیعی و سرطانی متفاوت است. یکی از آنها ژن VEGF^۱ (فاکتور رشد آندوتلیال عروقی) از مهم‌ترین فاکتورهای آنژیوژنز^۲ است که در رگ‌زایی و نفوذی دخالت دارد که سطح بالای آن به عنوان عامل اصلی در رگ‌زایی پاتولوژی از جمله رشد تومورهای بدخیم و تخریب عضلات شناخته شده است (۳). یکی از میکرو RNA های سرکوبگر^۳ MIR-205 می‌باشد که به طور قابل توجهی در تومورهای پستان در مقایسه با بافت سالم همسان کمتر ترجمه (بیان) می‌شود. وسترن بلات، با سنجش لوسیفر نشان داد که^۴ ErbB3 و فاکتور رشد آندوتلیال (VEGF-A) اهداف مستقیمی برای MIR-205 است، و سرکوب غیرمستقیم MIR-205 احتمالاً از طریق ارتباط مستقیم این MIR-205 با منطقه^۳ (3-utr) VEGF-A و ErbB3^۵ است که ترجمه نمی‌شود (۴).

درسه دهه اخیر، سرطان‌زایی به اختلال در انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور نسبت داده شده است (۵). شناسایی ریز RNAs که MIRNA (ریز محیط) نامیده می‌شود، دیدگاه تازه‌ای در زمینه مکانیزم‌های بروز سرطان باز کرده است. پژوهش‌های جدید نشان داده‌است MIRNAS در رشد و آپوپتوز سلولی درگیر می‌باشد و از این طریق در تشکیل سرطان نقش دارد. MIRNAS می‌تواند در سرطان‌های انسانی متعددی تنظیم افزایشی یا کاهش‌ی شود. بنابراین MIRNAS می‌تواند هدف‌های درمانی این بیماری باشد. زیلینسکی و همکاران نشان دادند فعالیت ورزشی بر رشد تومور با اثرگذاری بر ریز محیط تومور اثرگذار است، و منجر به تأخیر در رشد تومور می‌شود. نقش MIRNAS در سرطان‌زایی به تازگی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. پژوهشگران در پی یافتن داروهایی هستند که این MIRNAS را تنظیم می‌کند تا از این طریق بتوانند سرطان و رشد تومور را کنترل کنند (۶). از آنجا که گزارش شده ۹ تا ۱۹٪ سرطان‌ها بر اثر بی‌حرکتی رخ می‌دهد، بنابراین با توجه به این که تمرین‌های ورزشی قابلیت اثرگذاری بر این عوامل را دارد، می‌توان گفت تمرین‌های ورزشی دارای پتانسیل در پیشگیری از سرطان است (۷). در سال‌های اخیر، در کشورهای پیشرفته حوزه‌های جدیدی در رابطه با ورزش شکل گرفته است که با رویکرد درمانی به ورزش نگاه می‌کند. نتایج پژوهش بتوف^۶ و همکارانش در موش‌های مبتلا به سرطان پستان نشان داد، تمرین هوازی به عنوان یک روش درمانی، می‌تواند رشد تومور را در گروه‌هایی که تمرین هوازی انجام داده بودند نسبت به سایر گروه‌ها تا دو برابر کاهش دهد (۸). با توجه به اینکه روش‌هایی درمانی مانند پرتودرمانی و هورمون درمانی عوارض جانبی دارد و بیماران سرطانی که با این شیوه‌ها تحت درمانند در معرض بیماری‌های ثانویه التهابی قرار دارند، ورزش پتانسیل زیادی در بهبود و پیشگیری این بیماری‌ها دارد (۹)، از طرفی، در پاسخ به تحریک خارجی مانند تمرین ورزشی، بیان ژنی به وسیله سازوکارهای متفاوتی نظیر، خاموش شدن بیان ژن توسط miRNAs می‌تواند تنظیم شود (۹). بنابراین اگر تمرین ورزشی به همراه مصرف دارو بتواند اثرات مولکولی و مفید در بازدراری

4. Epidermal growth factor receptor3

5. Three prime untranslated region

6. Betof

1. Vascular endothelial growth factor

2. Angiogenesis.

3. MicroRNA-205

روش تحلیل آماری

از آمار توصیفی برای تعیین میانگین و انحراف معیار هر متغیر و آزمون طبیعی بودن داده‌ها توسط آزمون شاپیرو و لیکز برای تعیین توزیع طبیعی داده‌ها استفاده شد. جهت تعیین معنادار بودن اختلاف بین هر گروه تمرینی با گروه کنترل از آزمون t مستقل همچنین برای بررسی تفاوت بین سه گروه پژوهش از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (one way Anova) و تعیین جایگاه معناداری در صورت همگن بودن واریانس‌ها از آزمون تعقیبی Tukey و در صورت عدم همگن بودن واریانس‌ها از آزمون Games-Howell (در سطح معنی‌داری ۰/۰۵) استفاده شد. برای کمی‌سازی مقادیر بیان ژن مورد نظر از فرمول ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) به توان منفی ($\Delta\Delta Ct$) استفاده شد. در این فرمول اندازه‌های لازم از طریق مراحل زیر به دست آمد و در فرمول قرار داده شد و مقادیر fold change محاسبه شد.

$$\Delta Ct = Ct - Ct(\text{هدف})$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{نمونه تجربی}) - \Delta Ct$$

$$2^{-\Delta\Delta Ct} =$$

یافته‌ها

در جدول ۱، مقادیر میانگین حجم تومور در گروه‌های پژوهش به تفکیک هفته‌ها ارائه شده است.

جدول ۱، روند تغییرات حجم تومور در گروه‌های پژوهش (واحد حجم تومور میلی متر مکعب)

گروه هفته	تناوبی با شدت بالا	استقامتی تداومی	کنترل
اول	۱۴۸۸/۰۰ ± ۱۳۴/۴۰	۱۵۰۳/۹۶ ± ۲۴۲/۵۰	۱۳۲۴/۹۰ ± ۱۲۵/۲۷
دوم	۱۰۷۰/۸۰ ± ۱۲۲/۷۳	۱۲۹۸/۳۴ ± ۲۲۹/۳۴	۱۲۵۱/۳۱ ± ۹۴/۷۵
سوم	۸۴۸/۲۳ ± ۸۰/۳۶	۱۱۰۹/۳۰ ± ۱۶۲/۳۱	۱۳۶۷/۳۸ ± ۷۱/۰۹
چهارم	۶۵۲/۱۶ ± ۷۳/۲۲	۸۴۶/۶۶ ± ۹۳/۷۷	۱۳۷۳/۸۶ ± ۳۹/۱۰
پنجم	۴۷۹/۵۳ ± ۴۴/۶۳	۶۵۵/۷۰ ± ۱۰۳/۲۴	۱۴۰۲/۴۶ ± ۵۲/۲۱
ششم	۳۷۷/۶۴ ± ۴۲/۸۹	۵۳۱/۵۳ ± ۸۱/۱۵	۱۴۱۰/۰۹ ± ۳۵/۷۰
هفتم	۲۸۴/۶۴ ± ۲۷/۴۲	۳۵۷/۵۸ ± ۷۴/۷۶	۱۴۳۳/۱۹ ± ۴۳/۲۲
هشتم	۲۲۱/۸۲ ± ۳۲/۹۷	۲۷۹/۶۵ ± ۵۸/۵۵	۱۴۸۷/۳۷ ± ۲۹/۹۸
نهم	۱۷۴/۱۱ ± ۳۰/۳۴	۲۰۸/۴۳ ± ۵۱/۸۱	۱۵۰۴/۶۷ ± ۲۶/۱۳
دهم	۱۱۲/۰۴ ± ۱۹/۷۸	۱۷۷/۴۴ ± ۴۹/۲۵	۱۵۲۳/۳۸ ± ۲۴/۳۹

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه وجود اختلاف معنی‌دار در بیان ژن Mir-205 بین گروه‌ها در جدول ۲، را نشان می‌دهد ($p \leq 0.05$).

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بیان ژن miR-205

ارزش P	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مربعات	بین گروهی
۰/۰۰۷*	۶/۹۹۲	۰/۱۹۹	۲	۰/۳۹۸	بین گروهی
		۰/۰۲۸	۱۵	۰/۴۲۷	درون گروهی
			۱۷	۰/۸۲۵	کل
سطح معنی‌داری، ۰/۰۵ می‌باشد.					

در ۳۰۰۰ g، ۱۰ min C، ۴ انجام خواهد شد، همچنین بافت تومور بلافاصله استخراج و در نیترژن -۸۰ منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی نگهداری شد. در این مرحله به محصول واکنش DNase Treatment که حاوی ۱۱ میکرو لیتر RNA است، یک میکرو لیتر راندوم پرایمر (random primer) افزوده شد و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۶۵°C قرار گرفت. پس از اتمام زمان انکوباسیون محصول واکنش بر روی یخ قرار گرفت و به هر میکروتیوپ چهار میکرو لیتر ۵X Reaction Buffer، ۰/۵ میکرو لیتر (20 RiboLock Rnase Inhibitor میکرو لیتر dNTP Mix و ۰/۵ میکرو لیتر RevertAid M-Mul Reverse Transcriptase (200 u/ml)) اضافه شد و در ترمو سایکلر Corbett قرار داده شد. دما و زمان واکنش بر اساس کیت بدین شکل بود: ۲۵°C به مدت ۱۰ دقیقه، ۵۰°C به مدت یک ساعت، ۸۵°C به مدت پنج دقیقه و در نهایت محصول واکنش برای انجام واکنش‌های بعدی در ۸۰°C - نگهداری شد. حجم تومور در هر سه گروه هر هفته اندازه‌گیری می‌شد.

پروتکل تمرین

آشناسازی موش‌ها با پروتکل ورزشی، پس از ایجاد تومور با پنج جلسه تمرین در یک هفته انجام شد، به این شکل که در روز اول تمرین، موش‌ها با نهایت دقت و آرامش روی تردمیل قرار گرفتند و با سرعت بسیار پایین و یکنواخت شروع به تمرین کردند و جهت آشنایی با پروتکل ورزشی مورد نظر با سرعت‌های کم‌تر از تمرین تناوبی استفاده شد تا موش‌ها به نوع تمرین عادت کنند و با پروتکل آشنا شوند. هفته بعد از آشنایی، تمرین اصلی به مدت ده هفته شروع و به پایان رسید. گروه کنترل (C): گروه کنترل در هیچ گونه برنامه فعالیت ورزشی شرکت نکردند، گروه تمرین تناوبی شدید بالا (HITT): موش‌های این گروه به مدت ۱۰ هفته برنامه HIIT را انجام دادند. گروه ورزش هوازی تداومی (E): موش‌های این گروه به مدت ۱۰ هفته برنامه هوازی تداومی را روی تردمیل جوندگان ساخت ایران انجام شد. پروتکل تمرینی هر دو گروه صبح اجرا شد.

پروتکل ورزشی: هر گروه پروتکل مربوط به خود را پنج روز در هفته به مدت ۱۰ هفته انجام دادند، روز ششم هر هفته، حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) اندازه‌گیری شد، بعد از ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۰/۰۳ m/s (1.8 m/min)، سرعت نوارگردان هر سه دقیقه یک بار به میزان 1.8 m/min افزایش می‌یابد، حداکثر سرعت بیشینه زمانی است که رت‌ها حداقل ۱,۳ دقیقه نتواند با یک سرعت ثابت بدون بلافاصله پس از آن با افزایش سرعت قادر به دویدن نباشد (شیب تردمیل صفر درجه است (۱۱)). رسیدن به سرعت بیشینه با غلظت لاکتات بالاتر از ۶ میلی مول در لیتر و نسبت تنفسی VCO_2/VO_2 معادل ۱,۵ است. پژوهش‌ها نشان می‌دهد، ارتباط بالایی بین سرعت نوارگردان و VO_{2max} موش‌ها وجود دارد. از این رو می‌توان با توجه به سرعت بیشینه دویدن، میزان VO_{2max} موش‌ها را به‌دست آورد. هر هفته یک روز برای استراحت در نظر گرفته شد. پروتکل تمرین تناوبی شدید هر جلسه پروتکل HIIT شامل ۳۵ دقیقه دویدن روی تردمیل است که مراحل آن عبارت است از: پنج دقیقه گرم کردن با شدت ۳۰-۴۰ درصد VO_{2max} ، شش تناوب (سه دقیقه‌ای) و ۲۰ ثانیه‌ای با شدت ۹۰ تا ۸۵ درصد VO_{2max} و یک دقیقه ریکاوری با شدت ۳۰ تا ۳۵ درصد VO_{2max} بین هر تناوب) پنج دقیقه سرد کردن با شدت ۴۰-۳۰ درصد VO_{2max} ، این تمرین HIIT محقق ساخته بود. پروتکل تمرین تداومی: هر جلسه برنامه تمرین استقامتی تداومی شامل ۷۰ دقیقه دویدن روی تردمیل است که مراحل آن عبارت است از: پنج دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۳۰ درصد VO_{2max} ، ۶۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۵-۶۰ درصد VO_{2max} ، پنج دقیقه سرد کردن با شدت ۴۰ تا ۳۰ درصد VO_{2max} (۱۱).

معناداری پیدا کرده است. با توجه به برابر نبودن واریانس نمونه‌ها (Homogeneity of Variance) از آزمون تعقیبی Games-Howell برای یافتن جایگاه معناداری استفاده شد، نتایج بررسی بین گروهی حاصل از آزمون Games-Howell که در جدول ۳-۵ ارائه شده است، نشان می‌دهد، تفاوت معناداری بین دو گروه تمرین تناوبی شدید و گروه کنترل، همچنین استقامتی تداومی گروه کنترل می‌باشد ($P < 0.05$). اما بین هر دو گروه تمرینی اختلاف معناداری مشاهده نشد ($P > 0.05$).

بحث و نتیجه گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که رشد تومور در هر دو گروه تمرینی پژوهش حاضر نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. این کاهش حجم تومور در گروه HIIT نسبت به استقامتی بیشتر بوده است. نسبت حجم تومور هفته دهم به هفته اول موش‌ها در هر دو گروه تمرینی کاهش یافته بود. در این رابطه پژوهش‌های اندکی صورت گرفته است، که اکثر آنها کاهش حجم تومور را با انواع تمرینات استقامتی و مقاومتی گزارش کرده‌اند (زلینسکی^۱ و همکاران، ۲۰۰۴؛ (۶)، مورفی^۲ و همکاران، ۲۰۱۱؛ (۱۲)، دوناتو^۳ و همکاران، ۲۰۱۲؛ (۱۳)، زلینسکی و همکاران (۲۰۰۴) و کونز^۴ و همکاران (۲۰۰۹)؛ (۱۴) نشان دادند تمرینات استقامتی دویدن روی نوارگردان و شنا کردن موجب کاهش رشد تومور و چگالی عروقی در بافت تومور در موش‌های بلب سی می‌شود، این امر را به کاهش حجم نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در ریز محیط بافت تومور نسبت دادند (۶، ۱۴)، مورفی و همکاران (۲۰۱۱) ۲۰ هفته به موش‌های بالسی مبتلا به سرطان پستان ایجاد شده با مواد شیمیایی تمرینات استقامتی دادند و نتیجه گرفتند، تمرینات استقامتی موجب کاهش حجم تومور در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل می‌شود. آنها این کاهش حجم تومور را به علت افت عوامل التهابی نسبت دادند (۱۲).

در پژوهشی نزدیک به پژوهش حاضر، ورماس^۵ و همکاران (۲۰۰۹) ساز و کارهای درگیر در کاهش حجم تومور با تمرینات ورزشی را بررسی کردند، و گزارش کردند فعالیت جسمانی منظم در موش‌های حامل تومور منجر به کاهش رگ‌زایی در تومور می‌شود. آنها کاهش رگ‌زایی را به کاهش محتوی اریتروسیت‌ها، لکوسیت‌ها و تعدیلات متابولیکی مانند، کاهش شاخص‌های التهابی و کاهش لاکتات تومور در ریز محیط تومور نسبت دادند. در پژوهش حاضر، میزان VEGF در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرده است (۱۵).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد بین VEGF بافت تومور در دو گروه تمرین استقامتی و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P = 0.025$). ۱۰ هفته تمرین استقامتی هوازی موجب کاهش معنادار میانگین بیان VEGF بافت تومور در گروه استقامتی نسبت به کنترل شده است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد بین VEGF بافت تومور در دو گروه تمرین تناوبی با شدت بالا و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P = 0.036$). ۱۰ هفته تمرین استقامتی هوازی موجب کاهش معنادار میانگین بیان VEGF بافت تومور در گروه تناوبی با شدت بالا نسبت به کنترل شده است. در این راستا تحقیقات اندکی صورت گرفته است. این یافته پژوهش حاضر با نتایج نظری و همکاران (۲۰۱۵)؛ (۱۶)، نورشاهی و همکاران (۱۳۹۱)؛ (۱۷)، وایل^۶ و همکاران (۲۰۱۴)؛ (۱۸) ناهمسو

مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	ارزش P
۳/۰۴۶	۲	۱/۵۲۳	۱۱/۶۷۹	۰/۰۰۱*
۱/۹۵۶	۱۵	۰/۱۳۰		
۵/۰۰۲	۱۷			

گروه	گروه	میانگین اختلاف	خطای استاندارد	ارزش P
H	C	-۰/۳۲۳	۰/۸۲۶	۰/۰۲۵*
E	E	-۰/۰۱۶	۰/۱۱۹	۰/۹۹۰
E	C	-۰/۳۰۷	۰/۰۸۶	۰/۰۳۶*

گروه	گروه	میانگین اختلاف	خطای استاندارد	ارزش P
H	C	۰/۸۸۲	۰/۲۰۸	۰/۰۰۳*
E	E	۰/۰۲۰	۰/۲۰۸	۰/۹۹۵
E	C	۰/۸۶۳	۰/۲۰۸	۰/۰۰۳*

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد پس ۱۰ هفته بین گروه تمرین تناوبی با شدت بالا، گروه تمرین استقامتی تداومی و گروه کنترل، در بیان ژن miR-205 موش‌های مبتلا به سرطان سینه تفاوت معناداری مشاهده شد ($P < 0.05$) که این تفاوت بین گروه‌های تمرینی با گروه کنترل بود، و بین گروه تمرین استقامت تداومی و تناوبی با شدت بالا تفاوت معناداری مشاهده نشد (جدول ۲-۲) و این ژن افزایش معناداری پیدا کرده است. از آزمون

تعقیبی Tukey برای یافتن تفاوت بین گروهی استفاده شد، نتایج بررسی بین گروهی حاصل از این آزمون که در جدول ۳-۳ ارائه شده است، نشان می‌دهد، تفاوت معناداری بین دو گروه تمرین تناوبی شدید و گروه کنترل، همچنین استقامتی تداومی گروه کنترل می‌باشد ($P < 0.05$)، اما بین دو گروه تمرینی اختلاف معناداری مشاهده نشد ($P > 0.05$)

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد پس ۱۰ هفته بین گروه تمرین تناوبی با شدت بالا، گروه تمرین استقامتی تداومی و گروه کنترل، در بیان ژن VEGF موش‌های مبتلا به سرطان سینه تفاوت معناداری مشاهده شد ($P < 0.05$)، که این تفاوت بین گروه‌های تمرینی با گروه کنترل بود، و بین دو گروه تمرینی تفاوت معناداری مشاهده نشد. جدول-۴، این ژن کاهش

۴. Conze
۵. Verma
۶. Wahl

۱. Zielinski
۲. Murphy
۳. Donatto

سینه به میزان چشمگیری بیان کمتری دارد. به طور مشابه، خطوط سلولی سرطان سینه از جمله MCF-7 و MDA-MB-231 در مقایسه با سلول‌های MCF-10A غیر بدخیم سطح کمتری از miR-205 را بیان می‌کند. جالب توجه است که بیان اکتوپیک (ناجای) miR-205 به میزان چشمگیری از تکثیر سلولی و رشد مستقل از آنکوراژ و تهاجم سلولی جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، اثبات شد که miR-205 متاستاز ریه را در نمونه‌های حیوانی سرکوب می‌کند. در نهایت، وسترن بلات به همراه سنجش‌های گزارشگر لوسیفراز اثبات کرد که ErbB3 و عامل رشد A اندوتلی عروقی (VEGF-A) هدف‌های مستقیم miR-205 است، و این مهار با واسطه miR-205 از طریق برهم‌کنش مستقیم با نقطه احتمالی اتصال miR-205 در منطقه ترجمه‌نشده 3' (3'-UTR) ErbB3 و VEGF-A امکان‌پذیر می‌شود. به طور کلی، این نتایج نشان می‌دهد که miR-205 یک مهارکننده تومور در سرطان سینه می‌باشد (۲۴).

تحقیقی که اثر فعالیت ورزشی بر miR-205 به صورت مجزا مورد بررسی قرار داده باشد، مشاهده نشده است. اما تأثیر فعالیت ورزشی بر میکرو RNA های مشابه miR-205 (میرهای سرکوب‌گر تومور) به صورت انگشت شماری انجام شده است. پژوهش حاضر که تأثیر فعالیت ورزشی را بر MIR-205 در موش‌های مبتلا به سرطان پستان را بررسی می‌کند. یافته‌های این پژوهش نشان داد که miR-205 در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت. نتایج پژوهش حاضر نشان داد بین miR-205 بافت تومور در دو گروه تمرین استقامتی و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P=0/001$). ده هفته تمرین استقامتی هوازی موجب کاهش معنادار میانگین بیان miR-205 بافت تومور در گروه استقامتی نسبت به کنترل شده است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد بین miR-205 بافت تومور در دو گروه تمرین تناوبی با شدت بالا و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P=0/000$). ده هفته تمرین تناوبی با شدت موجب کاهش معنادار میانگین بیان miR-205 بافت تومور در گروه تناوبی با شدت بالا نسبت به کنترل شده است.

این یافته با نتایج تحقیقات انوشه و همکاران (۱۳۹۳)؛ (۲۵) کاظمی و همکاران (۱۳۹۳)؛ (۲۶) و میرآخوری و همکاران (۱۳۹۳)؛ (۲۷) همسو بود، و با نتایج تحقیقات شفیع و همکاران (۱۳۹۳)؛ (۲۸) ناهمسو بود (۲۴). انوشه و همکاران (۱۳۹۳) اثر تمرین هوازی بر بیان let-7a و IL-6 و بافت تومور موش‌های مبتلا به سرطان سینه را بررسی کردند. نتایج نشان داد که IL-6 و حجم تومور در گروه تومور-تمرین نسبت به گروه تومور-کنترل کاهش یافت. ولی بیان Let-7a افزایش معناداری یافت ($P<0/05$). به نظر می‌رسد در این پژوهش، کاهش حجم تومور مشاهده شده در موش‌های بالسی، به دنبال تمرینات هوازی تا حدودی به علت افت عوامل التهابی مانند IL-6 و افزایش Let-7a است (۲۵). کاظمی و همکاران (۱۳۹۳) اثر یک دوره تمرین استقامتی بر بیان miR-155 و مبدل و فعال‌کننده پیام رونویسی-3 (STAT3) و میزان پروتئین IL-6 بافت توموری موش‌های مبتلا به سرطان پستان را بررسی کردند. ۱۶ موش بالسی به طور تصادفی به دو گروه تومور-ورزش و تومور-استراحت تقسیم کردند، یافته‌ها اختلاف معناداری در بیان میر-155 و STAT3 و میزان پروتئین IL-6 در گروه‌های تومور-تمرین و تومور-استراحت مشاهده شد ($p<0/05$). این نتایج با پیشرفت تومور همخوانی داشت. تمرین استقامتی بیان STAT3، miR-155 و پروتئین IL-6 تومور پستان را

بود. این یافته‌ها با نتایج امانی شلمزاری و همکاران (۱۳۹۳)؛ (۱۹) جونز^۱ و همکاران (۲۰۰۹)؛ (۲۰) ژو^۲ و همکاران (۲۰۰۸)؛ (۲۱) همسو بود. نظری و همکاران (۲۰۱۵) تأثیر تمرینات تناوبی با شدت بالا را بر فاکتور رشد اندوتلیال (VEGF) در عضله قلب موش‌های نر سالم بررسی کردند. نتایج نشان داد که هیچ تغییر قابل توجهی در VEGF گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل (بدون جلسه) وجود نداشت. آنها این عدم تغییر VEGF را به این نسبت دادند، که ۵ جلسه تمرین HIIT نمی‌تواند سطوح پروتئین VEGF و ترویج رگ‌زایی را افزایش دهد (۱۶). دلیل دیگر ناهمسو بودن این نتایج با نتایج پژوهش حاضر، یکی اینکه آنها روی موش‌های سالم کار کردند، در پژوهش حاضر روی موش‌های مبتلا به سرطان پستان کار شد، و دلیل دیگر مدت تمرینات بود که احتمالاً ۵ جلسه تمرین HIIT نمی‌تواند سطوح پروتئین VEGF و ترویج رگ‌زایی را افزایش دهد. مدت تمرین در پژوهش حاضر ۱۰ هفته تمرین HIIT و استقامتی بود. نورشاهی و همکاران (۱۳۹۱)، تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر میزان VEGF و اندوستاتین بافت توموری در موش‌های مبتلا به سرطان پستان را بررسی کردند. نتایج نشان داد که VEGF در گروه تمرین نسبت به کنترل به طور معناداری افزایش یافت. اما افزایش اندوستاتین در گروه تمرین معنادار نبود. میزان افزایش حجم تومور در گروه تجربی بسیار کمتر از گروه کنترل بود. دلیل افزایش VEGF در پژوهش مذکور افزایش هایپوکسی موضعی ناشی از جلسات تمرین ورزشی بود. دلیل دیگر افزایش VEGF در پژوهش مذکور، ورود آن از بافت‌های اطراف تومور و گردش خون به بافت توموری بود، زیرا VEGF از بافت‌ها و سلول‌های مختلفی رهاسازی می‌شود (۱۷).

وایل و همکاران (۲۰۱۴) تأثیر تمرین با شدت بالا و تمرین با حجم بالا بر میکرو اندوتلیال و عوامل مؤثر در رشد رگ‌زایی را بررسی کردند. هدف از این مطالعه بررسی سطح EMP^۳ و فاکتورهای رشد رگ‌زایی به دنبال پروتکل ورزش استقامتی مختلف بود. ۱۲ مرد سالم غیرسیگاری ورزشکار سه گانه/دوچرخه سواران، ۳ پروتکل تمرین استقامتی مختلف را انجام دادند. نتایج نشان داد VEGF^۶ و HGF^۵ بعد از مداخله HIT^۵ به طور قابل توجهی افزایش یافت. ولی بعد از مداخله HVT^۶ هیچ تغییری در گردش سطح VEGF دیده نشد. آنها بر این باور بودند که محرک اصلی برای رهایی سنتز VEGF (هایپوکسی و تنش برشی) در طول شدت بالاتر بیشتر از HVT بود (۲۲). علاوه به این مطالعات قبلی نشان داد اسیدوز و لاکتات نقش عمده‌ای در کنترل تولید VEGF بازی می‌کند (۱۸). در پژوهش مذکور مقدار PH در 4×30 ثانیه کمترین مقدار بود، و پس از 4×4 دقیقه و در طول HVT هیچ تغییری نکرد. PH خارج سلولی به عنوان یک تنظیم‌کننده از تعامل VEGF با سلول‌های مختلف شناخته شده است، و این دلیلی برای توضیح سطوح مختلف VEGF پس از سه مداخله تمرینی پژوهش مذکور بود (۲۳). از نتایج فوق می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً تمرین‌های استقامتی هوازی و تناوبی با شدت بالا موجب کاهش سطوح VEGF در بافت تومور می‌شود.

مطالعات نشان داده‌است که هدف miR-205 اثر VEGF است، در واقع با افزایش miR-205 اثر VEGF کاهش پیدا می‌کند. ویو^۷ و همکاران (۲۰۰۹) مهار رشد و تهاجم سلولی را در سرطان سینه با کمک miR-205 بررسی کردند. آنها گزارش کردند که miR-205 در تومور سینه در مقایسه با بافت سالم

۵. High intensity training

۶. High volume training

۷. WU

۸. Signal transducer and activator of transcription-3

۱. Gones

۲. Gu

۳. Endothelial microparticles

۴. Hepatocyte growth factor

تأییدیه اخلاقی: این مطالعه با کد EC-00312 و کد بالینی ORCID ID: 0000-0002-3752-8525 در کمیته پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس به ثبت رسیده است. کلیه اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی (برابر پروتکل هلیسنکی ۲۰۰۶) و مطالعات انسانی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت.

تعارض و منافع: بدین وسیله نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

منبع مالی: این مقاله از پایان نامه کارشناسی ارشد استخراج گردیده است. این پژوهش بدون دریافت کمک مالی انجام شده است.

منابع

- Zhang, B., Pan, X., Cobb, G.P. and Anderson, T.A., microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Developmental biology*, 302(1), pp.1-12.
- McPherson, K., Steel, C. and Dixon, J.M., 2000. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *Bmj*, 2007321(7261), pp.624-628.
- Emamgholipour S, Bandehpour M, Shabani P, Maghen L, Yaghmaee B, Kazemi B. Mutagenesis in sequence encoding of human factor VII for gene therapy of hemophilia, *DARU* 2009; 117(4): 294 - 298.
- WU, H., ZHU, S. & MO, Y.-Y. 2009. Suppression of cell growth and invasion by miR-205 in breast cancer. *Cell research*, 19, 439-448.
- Garofalo M, Condorelli G, Croce C, Condorelli G. MicroRNAs as regulators of death receptors signaling. *Cell Death & Differentiation* 2009; 17(2): 200-8.
- Zielinski, M. R., Muenchow, M., Wallig, M. A., Horn, P. L. & Woods, J. A. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *Journal of Applied Physiology*, 2004, 96, 2249-2256.
- Fernandes-Silva, Miguel Morita, et al. "Physical exercise and microRNAs: new frontiers in heart failure." *Arquivos brasileiros de cardiologia* 98.5 (2012): 459-466.
- Betof, Allison S., Mark W. Dewhirst, and Lee W. Jones. "Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective." *Brain, behavior, and immunity* 30 (2013): S75-S87.
- Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise, inflammation, and innate immunity. *Immunology and allergy clinics of North America* 2009; 29(2): 381-93.
- Lobov IB, Brooks PC, Lang RA. Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(17):11205-10.
- Leandro, C. G., de Lima, T. M., Alba-Loureiro, T. C., do Nascimento, E., de Castro, R. M., de Castro, C. M., ... & Curi, R. (2007). Stress-induced downregulation of macrophage phagocytic function is attenuated by exercise training in rats. *Neuroimmunomodulation*, 14(1), 4-7.
- Murphy, E.A., Davis, J.M., Barrilleaux, T.L., McClellan, J.L., Steiner, J.L., Carmichael, M.D., Pena, M.M., Hebert, J.R. and Green, J.E., 2011. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. *Cytokine*, 55(2), pp.274-279.
- Donatto, F. F., R. X. Neves, F. O. Rosa, R. G. Camargo, H. Ribeiro, E. M. Matos-Neto, and M. Seelaender. "Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats." *Cytokine* 61, no. 2 (2013): 426-432.
- Conze T, Carvalho AS, Landegren U, Almeida R, Reis CA, David L, et al. MUC2 mucin is a major carrier of the

کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد با کاهش بیان miR-155، ژن STAT3 و پروتئین IL-6 در گروه تومور-تمرین، تمرین ورزشی استقامتی با کاهش بیان انکوژن‌ها و عوامل التهابی نقش کمک درمانی دارد (۲۶). میرآخوری و همکاران (۱۳۹۳) اثر تمرین ورزشی هوازی بر استرادیول پلازما و بیان MIR-206 و Erh در موش‌های مبتلا به سرطان پستان را بررسی کردند. نتایج نشان داد سطوح استرادیول ($P=0/001$) و بیان ER ($P=0/001$) در گروه تمرین نسبت به کنترل کاهش و بیان MIR-206 افزایش معنادار داشت ($P=0/001$) همچنین حجم تومور در گروه تمرین نسبت به کنترل کاهش معناداری نشان داد (۲۷). در تحقیق دیگری شفیع و همکاران (۱۳۹۳)، به بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی خیلی شدید بر بیان ژن‌های Mir-210 و گیرنده EphrinA3 در عضله نعلی رت‌های نر سالم پرداختند. این میکرو RNA از طریق سرکوب برخی هدف‌های ژنی و پروتئینی باعث فرآیند آنژیوژنز می‌شود. نتایج نشان داد، اجرای تمرینات تناوبی خیلی شدید موجب افزایش غیرمعنی‌دار بر بیان ژن میر-۲۱۰ شد ($P=0/016$)، ولی بیان ژن EphrinA3 در گروه تمرین نسبت به کنترل کاهش معنی‌دار یافته بود ($P=0/000$). به نظر می‌رسد افزایش هرچند غیرمعنی‌دار miR-210 و کاهش بیان ژن EphrinA3 باعث عملکرد پرو آنژیوژنزی سلول‌های اندوتلیالی می‌شود و افزایش VO2max رت‌ها در پی هشت هفته اجرای تمرینات تناوبی خیلی شدید می‌تواند ناشی از افزایش فرآیند آنژیوژنز باشد (۲۸). بر اساس همین یافته پژوهش حاضر به نظر می‌رسد احتمالاً افزایش miR-205 در هر دو گروه تمرینی ما باعث کاهش ژن VEGF شده است، و کاهش VEGF باعث کاهش رشد تومور در موش‌ها شده است. گومز و همکاران (۲۰۱۱) در تحقیقی اثر هشت هفته برنامه تمرین ورزشی (هوازی+مقاومتی) را بر سطوح VEGF، را در زنان مبتلا به سرطان پستان بررسی کردند. آزمودنی‌های این تحقیق ۱۶ زن (میانگین سنی 50 ± 5) بازمانده از سرطان سینه بودند. گروه تمرین برنامه تمرین هوازی و مقاومتی را سه جلسه (۹۰ دقیقه در هر جلسه) در هفته، به مدت ۸ هفته اجرا کردند. یافته‌های آنها نشان داد که مداخله تمرین ورزشی هیچ تأثیر معنی‌داری در سطوح پایه VEGF زنان مبتلا به سرطان پستان نداشت. دلیل اختلاف این نتایج با پژوهش حاضر را می‌توان تفاوت مدت زمان تمرین، نوع آزمودنی و برنامه تمرینی، سن آزمودنی و روند پیشروی تومور عنوان کرد (۲۹). هرچند در هر دو گروه بیان miR-205 افزایش و ژن VEGF کاهش یافت. اما بین این دو گروه اختلاف معناداری مشاهده نشد. این نشان می‌دهد که احتمالاً تمرین HIIT با توجه به زمان کم و شدت بالای تمرین، می‌تواند روش جایگزینی برای تمرین استقامتی باشد و همان فواید را داشته باشد.

نتیجه‌گیری کلی

باتوجه به اینکه نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هر دو مدل تمرینی، تناوبی با شدت بالا و استقامتی با افزایش بیان miR-205 و کاهش بیان ژن VEGF، با کاهش حجم تومور در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل همراه بود، بنابراین به نظر می‌رسد که احتمالاً تمرینات HIIT با توجه به ویژگی خاص خود، یعنی زمان کمتر و شدت بالاتری که به خود اختصاص می‌دهد، می‌تواند مانند تمرینات استقامتی مداخله مؤثری برای کاهش عوارض ناشی از سرطان پستان باشد. اما برای نتیجه قطعی به پژوهش‌های بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد در دانشگاه شهید چمران اهواز می‌باشد. بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام این پایان‌نامه همکاری داشته است، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

- effect of eight weeks of extremely intense periodic exercises on the expression of Mir 210 and EphrinA3 receptors in neural muscle in healthy male rats. Arak University of Medical Sciences- Year 17, Number 3 (Successive Number 84), June 2014, 34-26.
29. Gómez, A. M., et al. "Exercise training and cytokines in breast cancer survivors." *International journal of sports medicine* 32.06 (2011): 461-467.
 - cancer-associated sialyl-Tn antigen in intestinal metaplasia and gastric carcinomas. *Glycobiology*. 2009;20(2):199-206.
 15. Verma, V.K., Singh, V., Singh, M.P. and Singh, S.M., 2009. Effect of physical exercise on tumor growth regulating factors of tumor microenvironment: implications in exercise-dependent tumor growth retardation. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 31(2), pp.274-282.
 16. Parvaneh, N., Zahra K., Mohamadreza K., 2015. Effect of high-intensity training (HIIT) on vascular endothelial growth factor (VEGF) in heart muscle in healthy rats. 2015 AENSI Publisher all right reserved. ISSN: 1816-9112.
 17. Maryam Nurshahi, Ayub Babaei, Mohammad Reza Saigigdeli, Mehdi Ghasemibirami, The Effect of Six-Week Resistance Training on Tumor VEGF and Endostatin Levels in Breast Cancer Rats. *Sports Life Sciences*, Summer 2013, No. 17, pp. 46-27.
 18. Wahl P, Jansen F, Achtzehn S, Schmitz T, Bloch W, Mester J, et al. Effects of high intensity training and high volume training on endothelial microparticles and angiogenic growth factors. *PLoS One*. 2014;9(4):e96024.
 19. Sadegh Amani Shalmazari, Hamid Agha Ali Nejad *, Shaban Alizadeh, Abdolreza Kazemi, Mohammad Amin Saei, Neda Minaei, Fatemeh Shokrolahi. Effect of endurance training on levels of IL-6 cytokines and growth factor of vascular tissue thalium in rats with breast cancer. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences / Volume 16, Issue 2 / June and July 2014-2014*.
 20. Jones, L.W., Viglianti, B.L., Tashjian, J.A., Kothadia, S.M., Keir, S.T., Freedland, S.J., Potter, M.Q., Moon, E.J., Schroeder, T., Herndon, J.E. and Dewhirst, M.W., 2010. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *Journal of applied physiology*, 108(2), pp.343-348.
 - 21- Gu, J.W., Gadonski, G., Wang, J., Makey, I. and Adair, T.H., 2004. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. *BMC physiology*, 4(1), p.1.
 - 22- Hunt, T.K., Aslam, R.S., Beckert, S., Wagner, S., Ghani, Q.P., Hussain, M.Z., Roy, S. and Sen, C.K., 2007. Aerobically derived lactate stimulates revascularization and tissue repair via redox mechanisms. *Antioxidants & redox signaling*, 9(8), pp.1115-1124.
 - 23- Goerges, A.L. and Nugent, M.A., 2003. Regulation of vascular endothelial growth factor binding and activity by extracellular pH. *Journal of Biological Chemistry*, 278(21), pp.19518-19525.
 - 24- WU, Hailong; ZHU, Shoumin; MO, Yin-Yuan. Suppression of cell growth and invasion by miR-205 in breast cancer. *Cell research*, 2009, 19.4: 439.
 - 25- Leila Anousheh, Leila Anousheh, Mohammad Reza Kordi, Abbas Ali Guaini, Reza Mehdian, Zahra Mirakhori, Sadegh Amani Shalmazari, Ashraf Amini, Aerobic Exercise Effect on Let-7a MicroRNA and Il-6 Tumor Tissue in Mice With Breast Cancer. *Breast Disease Iran*, seventh year, number 3, fall 2014
 - 26- Abdolreza Kazemi, Hamid Agah Ali Nejad, Shaban Alizadeh, Shirin Shahbazi, Sadegh Amani Shalmansari. Effective endurance training period for MIR-155, STAT3 and IL-6 protein binding tumors for breast cancer. *Journal of Kerman University of Medical Sciences Volume 22, Issue 1, pp. 52-42, 1393*.
 - 27- Zahra Mirakhori, Leila Anousheh, Leila Anousheh, Mohammad Reza Kordi, Abbas Ali Guaini, Reza Mehdian, Sadegh Amani Shalmazari, Ashraf Amini, Aerobic Exercise Effect on Let-7a MicroRNA and Il-6 Tumor Tissue in Mice With Breast Cancer. *Breast Disease Iran*, seventh year, number 3, fall 2014.
 - 28- Ahad Shafiee, Mohammad Reza Kordie, Abbas Ali Ghaeni, Masoud Soleimani, Amin Nekouee, Vahid Hadidi. The