



## تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر مقادیر پلاسمایی و بیان ژن گیرنده‌های نوع ۱ و ۲ فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در مردان مبتلا به سرطان پروستات

مرضیه بیگم حجازیان<sup>۱</sup>، علیرضا براری<sup>۱\*</sup>، آسیه عباسی دلویی<sup>۱</sup>، کامبیز هسراک<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

۲- گروه پاتولوژی آزمایشگاه ژنتیک مولکولی، بیمارستان فوق تخصصی بقیه الله الاعظم (عج)، تهران، ایران

### مقاله پژوهشی اصیل

### چکیده

#### مقدمه

فعالیت بدنی به عنوان مداخله‌ای مؤثر جهت تعدیل آنژیوژنز بافت تومور در درمان سرطان پروستات مورد توجه واقع شده است. هدف پژوهش حاضر اثر ۸ هفته تمرین ترکیبی بر سطوح پلاسمایی و بیان ژن VEGFR-1 و VEGFR-2 در مردان مبتلا به سرطان پروستات بود.

#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی ۲۰ مرد مبتلا به سرطان پروستات (سن =  $5/69 \pm 62/2$  سال) از بیمارستان بقیه الله تهران انتخاب و به طور تصادفی در دو گروه مساوی تجربی و کنترل قرار گرفتند. گروه تجربی ۸ هفته، هر هفته ۳ جلسه تمرین ترکیبی، با شدت ۶۰-۷۵ درصد یک تکرار بیشینه و ۶۰-۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب انجام دادند. نمونه‌های خونی جهت بررسی VEGFR-1 و VEGFR-2 به روش الایزا و Real-Time PCR و با آزمون آماری تی وابسته و تی مستقل در سطح معناداری  $p \leq 0.05$  تجزیه و تحلیل شد.

#### یافته‌ها

تمرین ترکیبی سبب کاهش معنا دار شاخص توده بدنی ( $P = 0.01$ ) و افزایش معنا دار توان هوازی ( $p \leq 0.05$ ) و قدرت عضلانی ( $p \leq 0.01$ ) در گروه تجربی شد. همچنین کاهش معنادار در مقادیر پلاسمایی ( $P = 0.07$ ) و بیان ژن ( $p \leq 0.03$  و  $p \leq 0.04$ ) VEGFR-1 و VEGFR-2 بین دو گروه شد ( $p \leq 0.05$ ).

#### نتیجه‌گیری

با توجه به نقش VEGFR-1 و VEGFR-2 به عنوان واسطه‌های اصلی انتقال سیگنال سلولی جهت آنژیوژنز و گسترش تومور، احتمالاً ۸ هفته تمرین ترکیبی با تعدیل آنژیوژنز در بافت تومور نقش مؤثری در کاهش پیشرفت سرطان پروستات دارد.

#### کلیدواژه‌ها

آنژیوژنز، سرطان پروستات، فعالیت بدنی، VEGFR-1 و VEGFR-2

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۳۰

\*نویسنده مسئول: علیرضا براری، دانشیار، دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی، گروه فیزیولوژی ورزشی، آمل، ایران  
تلفن:

پست الکترونیک:

alireza54.barari@gmail.com



## مقدمه

افزایش بیان ژن و جهش ژنی منجر به تغییرات بدخیم در سلول‌های طبیعی و گسترش تومور می‌شوند (۴). افزایش بیان VEGFR-1 و VEGFR-2 توسط سلول‌های توموری در سرطان تخمدان، پستان، ملانوما، لوکمی و سرطان پروستات گزارش شده است (۵). محققان بیان این گیرنده‌ها به ویژه VEGFR-2 را در رده‌های سلولی LNCAP و PC3 در سرطان پروستات گزارش کرده‌اند (۵). همچنین گزارش شده است که بیان گیرنده‌های VEGFR-1 و VEGFR-2 توسط سلول‌های تومور پروستات منجر به پیامدهایی برای انواع فرآیندهای دخیل در پیشرفت تومور از جمله تخریب، تکثیر سلول‌های تومور، تخریب ماتریکس خارج سلولی و مهاجرت سلول‌های تومور می‌شود (۵). فعالیت گیرنده‌های VEGFR-1 و VEGFR-2 و نیز مسیر سیگنالینگ آنها در رابطه با رشد تومورها و متاستاز سلول‌های سرطانی، آنها را به عنوان یکی از فاکتورهای مورد توجه و مهم برای بسیاری از فرآیندهای کلیدی در ردیابی پاتوژن سرطان‌ها قرار داده است و همچنین هدف قرار دادن کاهش بیان این ژن‌ها و یا توقف بیان آنها در درمان سرطان‌ها و سرطان پروستات در بسیاری از پژوهش‌ها مورد بررسی قرار گرفته است (۶).

امروزه بررسی اثر تمرینات ورزشی به عنوان یکی از مکمل‌های درمانی جهت بهبود بیماران مبتلا به سرطان پروستات مورد توجه محققان می‌باشد (۷). یکی از شیوه‌های تمرینی، استفاده از تمرینات ترکیبی همزمان مقاومتی و استقامتی می‌باشد. از آنجایی که مکانیسم اثر تمرین استقامتی با کاهش توده‌ی چربی بدن و تمرین مقاومتی با افزایش توده‌ی بدون چربی همراه است، می‌تواند به بهبود ترکیب بدنی کمک کند. بنابراین تمرین ترکیبی روشی مؤثر و کارآمد در کاهش درصد چربی بدن و بهبود ترکیب بدنی می‌باشد و ترتیب تمرین تأثیری در کارایی آن ندارد (۸). گزارش شده است که تمرینات ورزشی هوازی منظم منجر به

سرطان پروستات دومین علت مرگ و میر در مردان سراسر دنیا و هشتمین علت مرگ در اثر سرطان در ایران به شمار می‌آید (۱). تحقیقات نشان داده است که در مردان با دامنه‌ی سنی ۵۰ سال به بالا، ۴۲ درصد احتمال خطر ابتلا به سرطان پروستات وجود دارد (۱). تحقیقات نشان داده‌اند که عوامل مختلفی از جمله سن، عوامل ژنتیکی، محیطی هورمونی و نژاد در ایجاد سرطان پروستات نقش دارند (۲). همچنین اخیراً محققان با پیشرفت در زمینه تکنیک‌های مولکولی موفق به شناسایی ژن‌هایی شده‌اند که بطور بارز در سرطان پروستات بیان می‌شوند و از طریق آنژیوژنز در رشد و پیشرفت آن نقش دارند (۲). آنژیوژنز یا رگ‌زایی به فرایند بیولوژیکی جوانه زدن رگ‌های جدید از رگ‌های موجود در بافت اطلاق می‌شود. این واژه برای نخستین بار توسط هرتینگ در سال ۱۹۳۵ میلادی جهت توصیف تشکیل عروق در جفت به کار رفت (۳). سلول‌های تومور تا رسیدن به اندازه‌ی ۱ تا ۲ میلی‌متر می‌توانند مواد غذایی و اکسیژن مورد نیاز خود را از طریق انتشار ساده دریافت کنند. اما برای رشد سریع بافت در حال توسعه‌ی تومور، وجود گردش خون کافی ضروری است. بنابراین سلول‌های تومور برای رشد بیشتر نیاز به دریافت عروق خونی بیشتر دارند. در نتیجه سلول‌های تومور جهت غلبه بر این مشکل از القای آنژیوژنز در سلول‌های سرطانی استفاده می‌کنند (۳).

از جمله عوامل آنژیوژنیک که در تومورهای پروستات بیان می‌شوند، گیرنده‌های نوع ۱ و ۲ فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می‌باشند (۴). این گیرنده‌ها در غشای پلاسمایی قرار گرفته‌اند و به عنوان واسطه‌های اصلی انتقال سیگنال طبیعی سلول عمل کرده و فرآیندهای سلولی شامل پیشرفت چرخه سلولی، متابولیسم، رونویسی و آپوپتوز را تنظیم می‌کنند. همچنین، این گیرنده‌ها از طریق افزایش نسخه‌برداری ژن،



جلوگیری و یا کاهش سمیت ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان می‌شود (۹). گالوا و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کرده‌اند ۱۲ هفته تمرینات همزمان مقاومتی و استقامتی منجر به افزایش قدرت عضلانی و استقامت قلبی-ریوی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات شده است (۱۰). تمرینات استقامتی با افزایش در فعالیت آنزیم های اکسایشی، اندازه، تعداد و حجم میتوکندری، تعداد تارهای عضلانی، تعداد پل عرضی عضله و محتوای میوگلوبین عضله و تمرینات مقاومتی نیز از طریق افزایش در تراکم مویرگ عضله، حجم خون و هموگلوبین سبب بهبود آمادگی هوازی می‌شوند (۸، ۹). تمرینات مقاومتی همچنین از طریق سازگاری در انتقال و تغییر تارهای عضله اسکلتی به خصوص تارهای عضلانی نوع یک و هایپرتروفی عضله اسکلتی از خستگی عضله در حین کار می‌کاهند (۱۰).

در دهه‌ی گذشته، دانش مربوط به تأثیر فعالیت بدنی بر فرآیندهای مولکولی و سلولی درگیر شده در تنظیم متاستاز تومور به طور چشمگیری افزایش یافته است (۱۱). در این راستا حجازیان و همکاران گزارش کردند که یک دوره تمرینات ورزشی منجر به کاهش ژن‌های عروق زای تومور در سرطان پروستات شده و از این طریق نقش مهمی در کاهش روند پیشرفت سرطان پروستات در مردان میانسال مبتلا به سرطان پروستات داشته است (۱۲). اصغری و همکاران در پژوهشی نشان دادند که تمرینات ترکیبی منجر به بیان ژن‌های سرکوبگر تومور در مردان مبتلا به سرطان پروستات می‌شود (۱۳، ۱۴). جونز و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند تمرین هوازی در موش‌های مبتلا به سرطان پروستات سبب کاهش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی بافت تومور و افزایش VEGF توده عضلانی و ثابت شدن توده تومور نسبت به گروه کنترل می‌شود (۱۵). از طرفی شکرچی‌زاده و همکاران گزارش کردند که تمرینات مقاومتی

تأثیری بر سطح پلاسمایی VEGF و VEGFR-1 بافت سالم ندارد (۱۶). با این وجود، هنوز مکانیسم‌های مولکولی تمرینات ترکیبی همزمان مقاومتی و استقامتی در چگونگی تغییرات گیرنده‌های VEGFR-1 و VEGFR-2 در موارد نئوپلاستیک و سلول‌های بدخیم سرطان پروستات ناشناخته است.

بنابراین، با توجه به شیوع قابل توجه سرطان پروستات در مردان و رویکرد فعالیت بدنی به عنوان یکی از استراتژی‌های درمان مکمل در این بیماری، و با توجه به اثربخشی تمرینات ترکیبی مقاومتی و استقامتی (۸) و نقش کلیدی VEGFR-1 و VEGFR-2 در آنژیوژنز و متاستاز سرطان‌ها، هدف مطالعه حاضر ارزیابی تأثیر تمرین ترکیبی همزمان مقاومتی و استقامتی بر مقادیر پلاسمایی و بیان ژن VEGFR-1 و VEGFR-2 در مردان مبتلا به سرطان پروستات می‌باشد.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی با طرح پیش آزمون-پس آزمون انجام شد. جامعه آماری این پژوهش شامل مردان ۵۱ الی ۷۵ ساله مبتلا به سرطان پروستات می‌باشد که در ۶ ماه اول سال ۱۳۹۵ به بیمارستان تخصصی بقیه الله (عج) شهر تهران مراجعه کردند. سپس، با هماهنگی مسؤولین و پزشکان متخصص با توجه به اسناد و مدارک پزشکی بیماران، تعداد ۲۵ نفر که دارای شرایط مشابه بودند، به صورت تصادفی انتخاب شدند. از این تعداد، با توجه به وضعیت سلامتی و تمایل شرکت آنها به انجام مراحل آزمون و با توجه به بررسی نمونه‌های مورد مطالعه‌ی سایر مقالات (۱۴-۱۲، ۱۷، ۱۸) و نمونه‌های در دسترس و با استفاده از شیوه انتخاب حداکثر نمونه در جدول مورگان تعداد ۲۰ مرد مبتلا به سرطان پروستات انتخاب و حاضر به همکاری شدند. پس از توضیح اهداف و مراحل اجرای پژوهش، پرسشنامه‌ی آمادگی در فعالیت ورزشی و فرم رضایت نامه شرکت در این



پژوهش توسط تمامی شرکت‌کنندگان تکمیل گردید. همچنین پرسشنامه تندرستی به منظور بررسی هر گونه بیماری زمینه‌ای و معاینه قلبی-عروقی توسط پزشک متخصص به همراه ثبت نوار قلبی و کنترل فشار خون انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ۱- ابتلا به سرطان پروستات که از طریق MRI، سونوگرافی از ناحیه رکتوم و بیوپسی توسط پزشک معالج تأیید شده باشد ۲- سرطان پروستات در مرحله‌ی ۱ و ۲ تقسیم بندی درمانی باشد (متاستاز نداده باشد). ۳- سطح آنتی ژن اختصاصی پروستات بالاتر از ۷ نانوگرم بر لیتر باشد. ۴- عدم انجام پرتو درمانی، شیمی درمانی، آندروژن درمانی و جراحی ۵- تحت رژیم غذایی و دارویی مشابه باشند ۶- عدم استعمال دخانیات و مشروبات الکلی ۷- نداشتن مشکل جسمانی (مشکلات ارتوپدی) و بیماری‌های زمینه‌ای (قلبی و عروقی، ریوی، دیابت و پرفشاری خون) بر اساس فرم پیشینه‌ی پزشکی که مانع ورزش باشد ۸- عدم انجام هرگونه فعالیت ورزشی حداقل ۲ ماه قبل از شرکت در برنامه تمرینی پژوهش حاضر. ملاک‌های خروج از مطالعه نیز شامل هرگونه از مشکلاتی که شرکت کردن آزمودنی‌ها را در برنامه تمرینی مختل نماید مانند: پرفشاری خون غیر قابل کنترل، عود بیماری و متاستاز کردن و سایر اختلالات جسمی و روحی بود. سپس این افراد به طور تصادفی به دو گروه مساوی تجربی و کنترل (۸، ۱۲، ۱۳) تقسیم شدند (جدول ۲).

برنامه تمرین ترکیبی شامل یک دوره تمرین ترکیبی همزمان مقاومتی و استقامتی طراحی شده توسط پژوهشگر بر اساس راهنمای کالج آمریکایی پزشکی-ورزشی (۱۹) زیر نظر مربی و با حضور یک نفر کادر متخصص درمانی به مدت ۶۰ دقیقه اجرا شد. برنامه تمرین مقاومتی شامل ۴ حرکت گروه‌های عضلانی بزرگ فوقانی و تحتانی بدن شامل زیر بغل سیم کش، پرس سینه، جلو ران و پشت ران بود که

۳ جلسه در هفته و با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد یک تکرار بیشینه و برای ۲ نوبت با ۱۰ تکرار و استراحت ۳ دقیقه‌ای بین نوبت‌ها انجام شد. برنامه تمرین مقاومتی به صورت پیشرونده بود که شروع دوره با ۶۰٪ یک تکرار بیشینه انجام شد و هر دو هفته ۵ درصد به این میزان افزوده شد. برای تعیین حداکثر قدرت عضلانی از فرمول یک تکرار بیشینه استفاده شد (۲۱).

[ (۲۷۸/۰ × تعداد تکرار تا خستگی) - ۱/۰۲۷۸ ] ÷ وزنه  
ی جا به جا شده (کیلوگرم) = (IRM) یک تکرار بیشینه  
برنامه تمرین هوازی دوچرخه کارسج با ۱۵ دقیقه فعالیت با شدت ۶۰٪ حداکثر ضربان قلب بر اساس معادله حداکثر ضربان قلب:  $± ۱۰$  (سن-۲۲۰)، ۳ جلسه در هفته شروع که پس از تمرین مقاومتی در همان جلسه انجام شد. شروع دوره با شدت ۶۰٪ حداکثر ضربان قلب بوده که هر ۲ هفته ۵ درصد به این میزان و ۵ دقیقه به زمان فعالیت افزوده شد (۱۹). در شروع هر جلسه تمرین ورزشی به مدت ۱۰ دقیقه تمرینات کششی جهت گرم کردن و در پایان همان جلسه ۱۰ دقیقه سرد کردن به منظور بازگشت بدن به حالت اولیه با راه رفتن و حرکات کششی انجام شد (۱۹). فشار خون آزمودنی‌ها با فشار سنج جیوه‌ای مدل ALPK2 ساخت کشور ژاپن اندازه‌گیری شد. قد و وزن آزمودنی‌ها با قد سنج مدل سکا (seca) با دقت ۰/۰۱ متر ساخت کشور آلمان و ترازوی دیجیتال مدل پند الکترونیک ساخت کشور ایران با دقت ۰/۱ کیلوگرم اندازه‌گیری شد. جهت تعیین شاخص توده‌ی بدنی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) بدست آمد (۲۰). برای برآورد حداکثر اکسیژن مصرفی از آزمون بروس اصلاح شده بر اساس معادله اکسیژن مصرفی بیشینه:  $۸/۵۴۵ +$  (زمان انجام تست  $× ۲/۲۸۲$ ) روی نوارگردان استفاده شد (۲۲). زمان انجام پروتکل تمرینی توسط بیماران در مهر ماه ۱۳۹۵



شد و سانتریفوژ  $11000 \times g$  به مدت ۱ دقیقه به همراه تعویض میکروتیوب زیر فیلتر موجود انجام گردید. در مرحله بعدی به ترتیب ۹۵ ماکرولیتزر DNase به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق قرار گرفت و ۲۰۰ ماکرولیتزر RAW۲ اضافه و سانتریفوژ  $11000 \times g$  به مدت ۳۰ ثانیه، ۶۰۰ ماکرولیتزر RA۳ به مدت ۳۰ ثانیه با سرعت  $11000 \times g$  سانتریفوژ و ۲۵۰ ماکرولیتزر RA۳ به مدت ۲ دقیقه سانتریفوژ  $11000 \times g$  انجام شد و در مرحله‌ی آخر ۶۰ ماکرولیتزر RNase free H<sub>2</sub>O به مدت ۱ دقیقه سانتریفوژ  $11000 \times g$  انجام گردید. ۲- ساخت cDNA با روش Revers Transcription High-Capacity با استفاده از کیت Cat.No : 4368813 با cDNA Revers Transcription شرکت appliedbiosystems ساخت کشور لیتوانی طبق دستورالعمل آن انجام شد. در این روش، ۲ ماکرولیتزر بافر Reverse transcriptase (RT)  $\times 10$ ، ۰/۸ ماکرولیتزر MidNTP  $\times 25$ ، ۲ ماکرولیتزر RT  $\times 10$  Random primers، ۱ ماکرولیتزر Multiscrptase، ۱ ماکرولیتزر RNase inhibitor، ۳/۲ ماکرولیتزر Nuclease free H<sub>2</sub>O و ۱۰ ماکرولیتزر Total per reaction طی ۴ مرحله شامل مرحله‌ی اول در ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، مرحله‌ی دوم در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۲۰ دقیقه، مرحله‌ی سوم در ۸۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و مرحله‌ی چهارم در ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت بی نهایت ( $\infty$ ) تنظیم گردید. ۳- بررسی سطح بیان ژن به روش Real Time PCR با استفاده از کیت Taq Man Universal PCR Master Mix با Cat. No: 434437 شرکت appliedbiosystems ساخت کشور انگلستان، توسط دستگاه ABI Applied Step One Plus Real-time Pcr system (Biosystems, USA) با استفاده از پرایمرهای پیش‌رو (5'-ACCCTCTGTACCTGGTCAATTGATGCAAAG-

آغاز شد. مکان انجام فعالیت‌های تمرینی منتخب در تهران و در باشگاه بدنسازی مجموعه ورزشی غدیر تهران انجام شد. از گروه کنترل در این مدت خواسته شد تا در هیچ‌گونه فعالیت ورزشی شرکت نکنند و فقط تحت مراقبت‌های معمول مشابه با گروه تجربی قرار داشتند. اندازه‌گیری شاخص‌های آمادگی جسمانی و نمونه‌های خونی در دو مرحله ۲۴ ساعت قبل از اولین جلسه تمرینی و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین انجام شد (۱۷). برای اندازه‌گیری کمی مقادیر پلاسمایی VEGFR-1 و VEGFR-2 از کیت الایزا مدل انسانی (E0248HuVEGFR-1 و E0247HuVEGFR-2) ساخت شرکت شانگهای کریستال دی بیوتک کشور چین بر اساس دستورالعمل آن استفاده شد. برای این فاکتور یک استاندارد در غلظت‌های مختلف قرار داده شد تا با کمک شدت رنگ هر نمونه فرمول کمی VEGFR-1 و VEGFR-2 به دست آید و مقادیر کمی به واحد پیکوگرم در میلی‌لیتر محاسبه شد. این آزمون به منظور افزایش درجه اطمینان کار به روش دو بار تکرار انجام گردید. کار مولکولی برای بررسی میزان تغییرات بیان ژن VEGFR-1 و VEGFR-2 به ترتیب طی سه مرحله انجام شد که عبارتند از: ۱- استخراج RNA به روش ستونی با استفاده از کیت Cat.No : 315 - 150 Hybrid-R Blood RNA 50 perps شرکت Gene All ساخت کشور کره طبق دستورالعمل آن استفاده شد. در این مرحله ابتدا ۳۰ میلی‌گرم بافت هموژنیزه شد. سپس ۳۵۰ ماکرولیتزر بافر RA1 و ۳/۵ ماکرولیتزر B-ME اضافه، تکان داده و چرخانده شد. در مرحله‌ی بعد با شتاب  $11000 \times g$  به مدت ۱ دقیقه سانتریفوژ شد. سپس ۳۵۰ ماکرولیتزر اتانول ۷۰ درصد اضافه گردید و Nucleo Spine RNA Column (فیلتر RNA) اضافه و به مدت ۳۰ ثانیه سانتریفوژ انجام شد. در ادامه ۳۵۰ ماکرولیتزر بافر Membrane desalting buffer (NDB) اضافه

تکرار شد. از میانگین بیان ژن بتا اکتین با پرایمرهای پیش‌رو 5'-GCACCACACCTTCTACAATG-3' و معکوس 5'-TGCTTGCTGATCCACATCTG3' به عنوان کنترل داخلی جهت نرمال‌سازی میزان بیان ژن‌ها در نظر گرفته شد. شیوه‌نامه‌ی دستگاه گرمایی برای ژن بتا اکتین به طور مشابه و با دمای مرحله‌ی چسبیدن آغازگر ۶۰ درجه سانتیگراد انجام شد (جدول ۱). میانگین سیکل آستانه (CT) آنها پس از کامل شدن واکنش توسط دستگاه محاسبه گردید و میزان بیان ژن‌ها طبق فرمول:

$\Delta\Delta CT = CT_{\text{target gene}} - CT_{\text{refrence gene}}$   
 $\Delta\Delta CT = \Delta CT_{\text{treated}} - \Delta CT_{\text{un treated}}$   
 میزان نسبی هر ژن برابر با  $2^{-\Delta\Delta CT}$  در نظر گرفته شد. از میانگین بیان ژن بتا اکتین ( $\beta$ -Actin) به عنوان ژن کنترل داخلی جهت نرمال‌سازی میزان بیان ژن در نظر گرفته شد. در پایان منحنی ذوب (Melting Curve) توسط دستگاه Real Time PCR رسم شد. هر نمونه در یک واکنش ریل تایم ۳ بار مورد بررسی قرار گرفت. تمام فرایند کار در بخش پاتولوژی بیمارستان فوق تخصصی بقیه‌الله (عج) تهران انجام شد.

3' و معکوس 5'-  
 (GCTAAAGCGCATGCTCCAGACTGCCTTG-3'  
 VEGFR-1 با شیوه‌نامه‌ی برنامه اول شامل جداسازی دو رشته cDNA در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۲ دقیقه شروع شد. برنامه دوم شامل مراحل ۱-جداسازی دو رشته cDNA در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه ۲- چسبیدن آغازگر در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه ۳- گسترش رشته DNA یا پلیمریزاسیون در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۱ دقیقه به ترتیب به تعداد ۳۵ چرخه تکرار شد. همچنین از پرایمرهای پیش‌رو (5'-CTACCTCCACCATGCCAAGT-3') و معکوس (5'-GCAGTAGCTGCGCTGATAGA-3') VEGFR-2 با شیوه‌نامه‌ی برنامه اول شامل جداسازی دو رشته cDNA در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۲ دقیقه شروع شد. برنامه دوم شامل مراحل ۱-جداسازی دو رشته cDNA در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۵ ثانیه ۲-چسبیدن آغازگر در دمای ۵۸ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه ۳- گسترش رشته DNA یا پلیمریزاسیون در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۱۵ ثانیه به ترتیب به تعداد ۴۰ چرخه

جدول ۱- پروتکل دمایی واکنش REAL TIME PCR ژن‌های VEGFR-1 و VEGFR-2 و Actin $\beta$

PCR	فعالیت پلیمریزاسیون	انکوباسیون UNG		ژن
		Hold	Hold	
چسبیدن آغازگر / گسترش	جداسازی	۹۵ °C	۵۰ °C	VEGFR-1
۶۰ °C	۹۵ °C	۹۵ °C	۵۰ °C	(تکرار ۳۵ چرخه)
۰۰:۳۰	۰۰:۳۰	۱۰:۰۰	۰۲:۰۰	زمان (دقیقه:ثانیه)
۰۵۸C	۹۵ °C	۹۵ °C	۵۰ °C	VEGFR-2
۰۰:۳۰	۰۰:۱۵	۱۰:۰۰	۰۲:۰۰	(تکرار ۴۰ چرخه)
۰۰:۳۰	۰۰:۳۰	۱۰:۰۰	۰۲:۰۰	زمان (دقیقه:ثانیه)
۶۰ °C	۹۵ °C	۹۵ °C	۵۰ °C	$\beta$ -Actin
۰۰:۳۰	۰۰:۳۰	۱۰:۰۰	۰۲:۰۰	(تکرار ۴۰ چرخه)
۰۰:۳۰	۰۰:۳۰	۱۰:۰۰	۰۲:۰۰	زمان (دقیقه:ثانیه)

آزمون تی وابسته در سطح معناداری ( $p \leq 0/05$ ) استفاده شد. از میانگین و انحراف استاندارد نیز برای گزارش مقادیر متغیرهای سنجیده شده استفاده گردید.

### یافته‌ها

توصیف ویژگی‌های ساختاری و فیزیولوژیکی آزمودنی‌های دو گروه قبل از انجام مداخله و به منظور همگن‌سازی با یکدیگر مقایسه شدند و سطح معناداری بر پایه آزمون تی مستقل در بین گروه تجربی و گروه کنترل قبل از آزمون، تفاوتی مشاهده نشد ( $P < 0/05$ ) (جدول ۲).

قابل ذکر است این تحقیق با رعایت کامل اصول اخلاق در پژوهش با شماره IRCT20171128037667N1 در سایت مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت شد و مجوز کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی را با شماره IR.SBMU.RETECH.REC1396.819 اخذ نموده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-24 انجام شد. به منظور نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. برای تعیین تغییرات بین گروهی از آزمون تی مستقل و برای تعیین تغییرات درون گروهی از

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های ساختاری و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها

متغیر	گروه تجربی (تعداد=۱۰)	گروه کنترل (تعداد=۱۰)	P*
سن (سال)	۶۳/۷±۱۰/۰۴	۶۱/۵±۴/۶۹	۰/۵۳۸
وزن بدن (کیلوگرم)	۷۸/۰۰±۱۱/۲۶	۷۹/۲±۱۰/۴۰	۰/۰۸۱
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر <sup>۲</sup> )	۲۸/۲۷±۲/۴۴	۲۷/۹۳±۲/۸۳	۰/۵۳۴

\* معنادار ( $p \leq 0/05$ )

نتایج پژوهش در گروه تجربی در مقایسه میانگین‌های پیش آزمون و پس آزمون نشان می‌دهد که میزان حداکثر اکسیژن مصرفی، حداکثر قدرت عضلانی و شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها بعد از انجام تمرینات ترکیبی به ترتیب افزایش، افزایش و کاهش معنا دار داشته است ( $p = 0/005$ ،  $p \leq 0/001$ ،  $p = 0/005$ ). در حالی که این تغییرات در گروه کنترل معنادار نبود ( $p \leq 0/31$ ،  $p \leq 0/343$ ،  $p \leq 0/87$ ). همچنین مقایسه‌ی این تغییرات بین دو گروه تجربی و کنترل، تفاوت معنادار را نشان داد (در هر سه فاکتور  $p \leq 0/001$ ) (جدول ۳).

نتایج پژوهش در گروه تجربی در مقایسه میانگین‌های پیش آزمون و پس آزمون نشان می‌دهد که میزان حداکثر اکسیژن مصرفی، حداکثر قدرت عضلانی و شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها بعد از انجام تمرینات ترکیبی به ترتیب افزایش، افزایش و کاهش معنا دار داشته است ( $p = 0/005$ ،  $p \leq 0/001$ ،  $p = 0/005$ ).

جدول ۳- مقایسه تغییرات متغیرهای آمادگی جسمانی در قبل و پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی

تغییرات P	اختلاف		پس آزمون (انحراف معیار ± میانگین)	پیش آزمون (انحراف معیار ± میانگین)	گروه	متغیر
	درون گروهی	پس آزمون-پیش (آزمون)				
.۰/۰۰۱*	<۰/۰۰۱*	۷/۵	۲۵/۵۰±۵/۹۸۶	۱۸/۰۰±۵/۳۷۴	تجربی	حداکثر قدرت عضلانی (کیلوگرم)
	۰/۳۴۳	۰/۵	۱۹±۵/۶۷۶	۱۸/۵۰±۵/۹۸۶	کنترل	
.۰/۰۰۱*	۰/۰۰۵*	-۰/۷۹	۲۷/۴۸±۲/۳۳	۲۸/۲۷±۲/۴۴	تجربی	BMI (کیلوگرم/متر <sup>۲</sup> )
	۰/۸۷	۰	۲۷/۹۳±۲/۸۳	۲۷/۹۳±۲/۸۳	کنترل	
<۰/۰۰۱*	۰/۰۰۵*	۵/۶	۳۰/۳۰±۱/۱۶	۲۴/۷۰±۹۴/۸۶	تجربی	Vo2peak (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)
	۰/۳۱	-۰/۲	۲۳/۳۰±۱/۱۵	۲۳/۵۰±۱/۲۶	کنترل	

\* معنادار (p ≤ .۰۵)

سطح پلاسمایی VEGFR-1 (p ≤ .۰۳) و VEGFR-2 (p ≤ .۰۴) در گروه کنترل افزایش معنادار داشت. همچنین این اختلاف بین گروه تجربی و گروه کنترل از لحاظ آماری معنادار بود (در هر دو فاکتور p ≤ .۰۰۱) (جدول ۴).

داده‌های پژوهش حاضر نشان داد که تمرین ترکیبی موجب کاهش معنادار میزان سطح پلاسمایی VEGFR-1 و VEGFR-2 در گروه تجربی در قبل و پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی شد (در هر دو فاکتور p ≤ .۰۰۷). در حالی که میزان

جدول ۴- مقایسه تغییرات پلاسمایی و بیان ژن VEGFR-1 و VEGFR-2 در قبل و پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی

تغییرات P	اختلاف		پس آزمون (انحراف معیار ± میانگین)	پیش آزمون (انحراف معیار ± میانگین)	گروه	متغیر
	درون گروهی	پس آزمون-پیش (آزمون)				
.۰/۰۰۱*	۰/۰۰۷*	-۴/۷۹	۱/۰±۰/۷۷	۵/۴±۷۹/۰۸	تجربی	VEGFR-1 پلاسمایی (پیکوگرم/میلی لیتر)
	۰/۰۳*	۰/۸۳	۳/۱±۷۱/۲۶	۲/۰±۸۸/۵۴	کنترل	
.۰/۰۰۱*	۰/۰۰۵*	-۳/۴۱	۲۰/۰±۴۴/۵۳	۲۳/۱±۸۵/۲۸	تجربی	VEGFR-1 بیان ژن
	۰/۰۰۵*	۱/۱	۲۱/۰±۹۴/۰۰۷	۲۰/۰±۸۴/۳۱	کنترل	
<۰/۰۰۱*	۰/۰۰۷*	-۳/۵۷	۲/۰±۱۴/۷۹	۵/۴±۷۱/۰۹	تجربی	VEGFR-2 پلاسمایی (پیکوگرم/میلی لیتر)
	۰/۰۴*	۰/۸۱	۳/۰±۶۶/۴۱	۲/۰±۸۵/۵۵	کنترل	
.۰/۰۰۱*	۰/۰۰۵*	-۰/۸۵	۲۲/۰±۹۴/۹۴	۲۳/۰±۷۹/۴۵	تجربی	VEGFR-2 بیان ژن
	۰/۶۷	۰/۰۴	۲۹/۰±۵۸/۴۷	۲۹/۰±۵۴/۵۲	کنترل	

\* معنادار (p ≤ .۰۵)





بدن در بیماران مبتلا به سرطان پروستات دارد. از این جهت تمرینات ترکیبی را به عنوان اجزای کلیدی کمک کننده در درمان مردان مبتلا به سرطان پروستات مطرح کرده است (۲۵).

تمرین ترکیبی مقاومتی و استقامتی توانایی‌های عملکردی و وضعیت سلامتی را با تغییر در وضعیت ترکیب بدن بهبود می‌بخشد (۸). گزارش شده است که تمرینات مقاومتی سبب افزایش جریان خون به بافت عضلانی با کمترین میزان رگزایی نسبت به سایر تمرینات می‌شود که می‌تواند برای افراد مبتلا به سرطان مناسب‌تر باشد (۱۷). از آنجایی که حجم تمرینات ترکیبی تقریباً دو برابر حجم تمرینات مقاومتی و استقامتی به تنهایی می‌باشد (۸)، بنابراین آزمودنی‌های این تحقیق احتمالاً می‌توانند با بهره‌مندی از فواید مثبت هر دو نوع تمرین، نقش مهمی در بهبود کیفیت زندگی و درمان سرطان پروستات ایفا کنند.

از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش معنا دار در سطح پلاسمایی و مقادیر بیان ژن VEGFR-1 و VEGFR-2 در گروه تمرینی پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی است و این در حالی است که در گروه کنترل مقادیر این فاکتورها افزایش معنا دار داشته است. همچنین این اختلاف از نظر آماری بین گروه تمرینی و گروه کنترل نیز معنا دار بوده است. به این نکته باید توجه شود که تا امروز تحقیقات در زمینه تأثیر فعالیت بدنی روی گیرنده‌های VEGFR-1 و VEGFR-2 بسیار محدود می‌باشد. بنابراین مقایسه مطالعه حاضر با یافته‌های نتایج قبل مشکل است. در این راستا دو پیشینه موجود می‌باشد. شکرچی‌زاده و همکاران گزارش کردند ۴ هفته تمرینات مقاومتی، تأثیر معنا دار بر مقادیر VEGFR-1 نداشته است (۱۶) و رضایی و همکاران نشان دادند که ۸ هفته تمرین هوازی تداومی و تناوبی شدید با افزایش مقدار VEGFR-2 در بافت مغز همراه بوده است (۲۶).

همچنین داده‌های پژوهش حاضر نشان داد که تمرین ترکیبی موجب کاهش معنا دار مقادیر بیان ژن VEGFR-1 ( $p \leq .005$ ) و VEGFR-2 ( $p \leq .005$ ) در گروه تجربی قبل و پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی شد. در حالی که میزان بیان ژن VEGFR-1 و VEGFR-2 در گروه کنترل افزایش داشت. و این افزایش فقط در مقادیر بیان ژن VEGFR-1 ( $p \leq .005$ ) معنا دار بود. همچنین این اختلاف بین دو گروه از لحاظ آماری معنا دار بود (در هر دو فاکتور  $p \leq .001$ ) (جدول ۴).

### بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین ترکیبی منجر به افزایش معنا دار حداکثر اکسیژن مصرفی و حداکثر قدرت عضلانی و کاهش BMI در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل شده است. در این راستا سانتا و همکاران گزارش کرده‌اند که ۱۲ هفته تمرین هوازی منجر به افزایش معنا دار حداکثر اکسیژن مصرفی، به عنوان مهمترین شاخصه اندازه‌گیری آمادگی قلبی-ریوی، در بیماران مبتلا به سرطان پروستات شده است (۲۲). براون و همکاران (۲۳) نیز گزارش کرده‌اند که کنترل تغذیه و فعالیت بدنی از یک طرف منجر به بهبود ترکیب بدنی مناسب از طریق افزایش توده عضلانی بدون چربی و کاهش چربی بدن می‌شود و از سوی دیگر از طریق کاهش وزن و رسیدن به وزن مطلوب برای بقای بیماران مبتلا به سرطان پروستات سودمند است. گزارش شده است که تمرینات قدرتی منجر به افزایش قدرت عضلانی، تعادل، حفظ ترکیب بدنی، کاهش خستگی و بهبود کیفیت زندگی؛ و تمرینات استقامتی سبب کاهش وزن و کاهش BMI در بیماران مبتلا به سرطان پروستات شده است (۲۲، ۲۴). در پژوهشی گزارش شده است که ۶ هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی تأثیر معناداری بر ظرفیت قلبی-ریوی، اکسیداسیون چربی استراحتی و ترکیب



در سلول‌های سرطانی تحریک کند (۵). در این راستا مک کولوف و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که تمرینات ورزشی می‌توانند هیپوکسی تومور را در سرطان پروستات کاهش دهند و منجر به فنوتیپ تهاجمی کمتر در بیماران گردند. در این پژوهش که یک دوره تمرینات استقامتی دویدن روی تردمیل با شدت ۶۰ درصد حداکثر ظرفیت هوازی انجام شد، نشان دادند که تمرینات ورزشی می‌توانند اکسیژن رسانی ریز عروق تومور را بدون تغییر قابل توجه در تراکم عروقی، افزایش داده و هیپوکسی تومور را به طور معناداری کاهش دهند (۲۹). بنابراین می‌توان گفت که تمرینات ورزشی با ارتقا ریز محیط تومور به وضعیت طبیعی از طریق افزایش اکسیژناسیون و افزایش جریان خون سبب کاهش هیپوکسی تومور شده و این رویداد منجر به کاهش HIF-1 می‌شود و به دنبال آن VEGF کاهش می‌یابد (۲۹) و در نهایت می‌تواند تا حدودی کاهش سطح پلاسمایی و کاهش بیان VEGFR-1 و VEGFR-2 را در تحقیق حاضر توجیه کند.

مطالعات پیشین نشان داده اند که تمرینات بدنی بر ژن‌های آنژیوژنیک سرطان پروستات از جمله VEGF تأثیر می‌گذارد (۱۷). جونز و همکاران نشان دادند که تمرینات هوازی انتخابی سبب کاهش معنادار VEGF در موش‌های مبتلا به سرطان پروستات شده است و در نهایت سبب مهار رشد تومور می‌شود (۱۵). زلنيسکی و همکاران (۳۱) و شلمزاري و همکاران (۳۲) نیز گزارش کردند پس از مداخله تمرینات ورزشی استقامتی در موش‌های مبتلا به سرطان، مقادیر پلاسمایی VEGF و به دنبال آن اندازه تومور در گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است. اگرچه در پژوهش حاضر میزان VEGF و رشد تومور اندازه‌گیری نشد اما با توجه به این که VEGF با تنظیم گیرنده‌های نوع ۱ و ۲ خود قادر است فرآیند آنژیوژن را اعمال کند (۵)، به نظر

VEGFR-1 اولین گیرنده‌ی VEGF بوده و باعث تنظیم فعالیت VEGF روی سلول‌های اندوتلیال و تقسیم آن‌ها می‌شود (۱۶). هاگ استروم و همکاران نشان دادند که سطوح VEGFR-1 mRNA و VEGFR-2 mRNA تومور پروستات در مقایسه با پروستات طبیعی افزایش یافته است (۲۷). گزارش شده است که در سرطان پروستات فرآیند "آنژیوژنیک سوئیچ" به صورت مجموعه‌ای از وقایع مولکولی متوالی می‌باشد که در آن "رویدادهای شروع آنژیوژن" با بیان VEGFR-1 و "رویدادهای پیشرفت آنژیوژن" با بیان VEGFR-2 در سرطان پروستات ارتباط دارد. همچنین بیان VEGFR-1 mRNA در سلول‌های اندوتلیال در تومورهای با درجه پایین به سرعت مشاهده شده است و در مقابل با پیشرفت تومور، بیان VEGFR-2 mRNA در عروق، در تومورهای با درجه‌ی بالا همراه بوده است (۲۸).

یکی از مکانیسم‌هایی که سبب بیان VEGFR-1 و VEGFR-2 می‌شود مربوط به هیپوکسی موضعی در بافت تومور پروستات می‌باشد (۲۹). گزارش شده است که غده پروستات مردان در مرحله‌ی اولیه سرطان پروستات از سطح اکسیژن پایین‌تری در مقایسه با بافت پروستات طبیعی برخوردار می‌باشد و تنش مطلق اکسیژن با شدت اکسیداسیون VEGF ارتباط معکوس دارد (۵). همچنین کمبود اکسیژن در بافت تومور پروستات منجر به افزایش بیان فاکتور القاء شونده بوسیله هیپوکسی-۱ می‌شود (۳، ۳۰). HIF-1 از عوامل اصلی در آنژیوژن تومور می‌باشد و فعالیت خود را از طریق نسخه برداری VEGF به عنوان یکی از قوی‌ترین عوامل عروق‌زا و تسهیل کننده اصلی آنژیوژن در ریز محیط تومور تنظیم می‌کند (۵، ۳۰). از آنجایی که VEGF فعالیت خود را از طریق گیرنده‌های VEGFR-1 و VEGFR-2 اعمال می‌کند، بنابراین این احتمال وجود دارد که هیپوکسی موضعی به طور مستقیم بیان VEGFR-1 و VEGFR-2 را



اساس مطالعات مشابه پیشین (۱۳، ۱۴، ۱۷)، احتمال کاسته شدن ارزش نتایج به علت حجم کم، اندک می‌باشد. همچنین علیرغم توصیه به عدم انجام هرگونه فعالیت بدنی در زمان انجام پژوهش، میزان تعهد توسط آزمودنی‌ها مورد بررسی قرار نگرفت. لذا پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده با ارزیابی عوامل ذکر شده، بررسی‌های بیشتر و دقیق‌تری در این زمینه انجام گردد.

### نتیجه‌گیری

در مجموع داده‌های این پژوهش تمرینات ترکیبی را در کاهش سطح پلاسمایی و مقادیر بیان ژن گیرنده‌های VEGFR-1 و VEGFR-2 به عنوان واسطه‌های اصلی انتقال سینگال سلولی در فرآیندهای بدخیم و گسترش تومور، مؤثر می‌داند و با توجه به اهمیت این گیرنده‌ها در آنژیوژنز و متاستاز سلول‌های سرطانی از یک طرف و اثر تمرینات ورزشی ترکیبی مقاومتی و استقامتی در جهت افزایش آمادگی جسمانی و بهبود ترکیب بدنی علاوه بر نقش پیشگیرانه، دارای نقش حمایتی و حتی درمانی در مراحل اولیه سرطان پروستات می‌باشند. با این حال در پژوهش‌ها نشان داده‌اند که مداخله‌های فعالیت بدنی به عنوان درمان مکمل در بیماران مبتلا به سرطان پروستات تنها تا زمانی سودمند و قابل اجرا بوده که فعالیت بدنی ادامه یابد (۳۳). بنابراین پیشنهاد می‌شود این روش درمانی با مطالعات پیگیر بلند مدت انجام شود تا اثر فعالیت بدنی بر تمام جنبه‌های مؤثر در این بیماری بررسی و به اثبات برسد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دوره دکترا تربیت بدنی، گرایش فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد آمل واحد آیت الله آملی می‌باشد و از هیچ منبعی کمک مالی دریافت نکرده است. بدینوسیله از مدیریت و کادر درمانی بیمارستان تخصصی بقیه الله (عج) شهر تهران و سایر عزیزانی که در

می‌رسد کاهش سطح پلاسمایی و کاهش بیان VEGFR-1 و VEGFR-2 در مطالعه‌ی حاضر منجر به کاهش عروق‌زایی و مهار رشد تومور گردد. از سویی تحقیق اسکات و همکاران (۲۰۱۳) نشان داده است که تمرینات ورزشی از طریق افزایش VEGF و VEGFR-2 در بیماران مبتلا به سرطان، منجر به بهبود عملکرد قلبی در بیماران می‌شود. اگرچه در این پژوهش فعالیت ورزشی را عاملی برای افزایش VEGF و VEGFR-2 گزارش کرده‌اند که مغایر با نتایج پیشین و نیز مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. محققان نشان داده‌اند که افزایش این فاکتور طی فعالیت ورزشی از طریق نسخه برداری بالادست آن، PGC-1 $\alpha$  می‌باشد که از طریق نسخه برداری گیرنده‌ی آلفای وابسته به استروژن انجام می‌شود و این مسیر مستقل از بیان VEGF و گیرنده‌های نوع ۱ و ۲ آن از طریق HIF-1 $\alpha$  می‌باشد (۴). در این پژوهش گزارش شده است که تمرین هوازی به سرعت سبب تنظیم افزایشی mRNA PGC-1 $\alpha$  در عضلات اسکلتی می‌شود که همراه با افزایش در محتوای میتوکندریایی است و منجر به مقاومت در برابر خستگی و تعداد بیشتر تارهای عضلانی از نوع هوازی می‌شود (۴).

بنابراین در پژوهش حاضر با توجه به بهبود آمادگی هوازی، حداکثر قدرت عضلانی و شاخص توده بدنی و کاهش گیرنده‌های نوع ۱ و ۲ از یک سو و مسیر سیگنالینگ متفاوت VEGF و گیرنده‌های نوع ۱ و ۲ آن در مسیر آنژیوژنز تومور در مقایسه با عضلات اسکلتی (۴) می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات ورزشی علاوه بر بهبود عملکرد عضلانی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات از طریق کاهش عروق‌زایی تومور در مهار سرطان پروستات نقش مهمی دارند.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به حجم کم نمونه‌ها اشاره کرد، اما با توجه به محاسبه حجم نمونه بر

## تعارض منافع

انجام این مطالعه ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی

این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

می‌شود.

## References

1. Rafiemanesh H, Enayatrad M, Salehiniya H. Epidemiology and Trends of Mortality from prostate cancer in Iran. JIMS 2015; 33(330). [Persian]
2. Nodouzi V, Nowroozi M, Hashemi M, Javadi G, Mahdian R. Concurrent down-regulation of PTEN and NKX3. 1 expression in Iranian patients with prostate cancer. International braz j urol 2015; 41(5):898-905. [Persian]
3. Salehi E, Sadat Amjadi F, Khazaei M. Angiogenesis in Health and Disease: Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Journal of Isfahan Medical School 2011; 29(132). [Persian]
4. Scott JM, Lakoski S, Mackey JR, Douglas PS, Haykowsky MJ, Jones LW. The potential role of aerobic exercise to modulate cardiotoxicity of molecularly targeted cancer therapeutics. The oncologist 2013; 18(2):221-31.
5. Jackson MW, Roberts JS, Heckford SE, Ricciardelli C, Stahl J, Horsfall DJ, et al. A potential autocrine role for vascular endothelial growth factor in prostate cancer. Cancer research. 2002; 62(3):854-9.
6. Turanli B, Grøtli M, Boren J, Nielsen J, Uhlen M, Arga KY, et al. Drug repositioning for effective prostate cancer treatment. Frontiers in physiology 2018; 9.
7. Eyigor S, Kanyilmaz S. Exercise in patients coping with breast cancer: An overview. World journal of clinical oncology 2014; 5(3):406.
8. Mardanpour-Shahrekordi Z, Banitalebi E, Faramarzi M, Bagheri L, Mardanpour- Shahrekordi E. The effect of sequence order of combined training (resistance and endurance) on strength, aerobic capacity and body composition in older women: a randomized clinical trial. J Shahrekord Univ Med Sci 2015; 17(3):1-12. [Persian]
9. Jones LW, Fels DR, West M, Allen JD, Broadwater G, Barry WT, et al. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. Cancer Prevention Research 2013; 6(9):925-37.
10. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. Journal of clinical oncology 2009; 28(2):340-7.
11. Harlozinska A. Progress in molecular mechanisms of tumor metastasis and angiogenesis. Anticancer research 2005; 25(5):3327-33.
12. Hejazian MB, Barari AR, Abbasi-Dalooi A, Hasrak K. The Effect of a Period of Physical Exercise on the Plasma and Gene Expression Levels of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) and Serum Prostate Specific Antigen Levels in Men with Prostate Cancer. Journal of Isfahan Medical School 2019; 36(505):1434-43. [Persian]
13. M Asghari Rakabdarkolae, A Barari, A Abdi, K Hasrak. The Effect of Eight-Week Concurrent Training on Aerobic Capacity and Serum Level of P53 Tumor Suppressor Protein in Prostate Cancer Patients: A Clinical Trial. Journalrums 2018; 17(8):731-44. [Persian]
14. Asghari Rakabardkolae M, Barari AR, Abdi A, Hasrak K. The Review of Short-Term Concurrent Training on Expression of P53 and P21 Tumor Suppressor Genes in Men with Prostate Cancer. Journal of Knowledge & Health Shahroud University of Medical Sciences 2018; 13(1). [Persian]
15. Jones LW, Antonelli J, Masko EM, Broadwater G, Lascola CD, Fels D, et al. Exercise modulation of the host-tumor interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer. Journal of applied physiology 2012; 113(2):263-72.
16. Shekarchizadeh P, Khazaei M, Gharakhanlou R, Karimian J, Safarzadeh AR. The Effects of Resistance Training on Plasma Angiogenic Factors in Normal Rats. Journal of isfahan medical school 2012; 30(176). [Persian]
17. Fathollahi shoorabeh F, Faramazi M, Hemmati R, Nuri R. The Effects of Ten Weeks Resistance Training on Resting Levels of Some Angiogenesis Factors Among Men with Prostate Cancer. Yafte 2017; 219(4):129-39. [Persian]



18. Zarifi A, Rajabi H, Hassannia S, Dehkhoda MR, Mirsoltani B. The Effect of Low Volume High Intensity Interval Training on Sarcolemmal Content of Fatty Acid Transport Proteins (FAT/CD36 and FABPpm) in Young Men. *jsmt* 2016; 5(10):1-17. [Persian]
19. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology* 2010; 17(6):1471-4.
20. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116(9):1094.
21. Coburn JW, Malek MH. NSCA's Essentials of Personal Training 2nd Edition: Human Kinetics 2012.
22. Santa Mina D, Alibhai SM, Matthew AG, Guglietti CL, Pirbaglou M, Trachtenberg J, et al. A randomized trial of aerobic versus resistance exercise in prostate cancer survivors. *Journal of aging and physical activity* 2013; 21(4):455-78.
23. Brown JK, Byers T, Doyle C, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Kushi LH, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA: a cancer journal for clinicians* 2003; 53(5):268-91.
24. Taaffe DR, Buffart LM, Newton RU, Spry N, Denham J, Joseph D, et al. Time on androgen deprivation therapy and adaptations to exercise: secondary analysis from a 12-month randomized controlled trial in men with prostate cancer. *BJU international* 2018; 121(2):194-202.
25. Wall B, Galvao D, Fatehee N, Taaffe D, Spry N, Joseph D, et al. Exercise Improves Vo2max And Body Composition In Adt-treated Prostate Cancer Patients: 1240 Board# 4 June 1 8. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2017; 49(5S):333-4.
26. Rezai R, Nourshahi M, Bigdeli MR, Khodaghali F, Haghparast A. Effect of eight weeks continues and HIIT exercises on VEGF-A and VEGFR-2 levels in stratum, hippocampus and cortex of wistar rat brain. *Sport and Exercise Physiology* 2016; (16):1213-21. [Persian]
27. Häggström S, Wikström P, Bergh A, Damber JE. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the rat ventral prostate and Dunning R3327 PAP adenocarcinoma before and after castration. *The Prostate* 1998; 36(2):71-9.
28. Huss WJ, Hanrahan CF, Barrios RJ, Simons JW, Greenberg NM. Angiogenesis and prostate cancer: identification of a molecular progression switch. *Cancer research* 2001; 61(6):2736-43.
29. McCullough DJ, Nguyen LM-D, Siemann DW, Behnke BJ. Effects of exercise training on tumor hypoxia and vascular function in the rodent preclinical orthotopic prostate cancer model. *Journal of applied physiology* 2013; 115(12):1846-54.
30. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2002; 282(5):C947-C70.
31. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *Journal of applied physiology* 2004; 96(6):2249-56.
32. Shalamzari SA, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Khatib ZK, 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. *Iranian journal of basic medical sciences* 2014; 17(4):231.
33. Culos-Reed SN, Robinson JL, Lau H, O'Connor K, Keats MR. Benefits of a physical activity intervention for men with prostate cancer. *Journal of sport and exercise psychology* 2007; 29(1):118-27.

## The Effect of Eight-week Concurrent Training On The Plasma And Gene Expression Levels VEGFR-1 and VEGFR-2 in Men with Prostate Cancer

MarziehBeigomHejazian<sup>1</sup>, AlirezaBarari\*<sup>1</sup>, AsiehAbbasiDalooi<sup>1</sup>, KambizHasrak<sup>2</sup>

1- Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

2- Department-Molecular Genetics Laboratory, Baqiyatallah El - Azam Subspeciality Hospital, Tehran, Iran

### Original Article

**Received:** 30 Jan 2019

**Accepted:** 19 May 2020

**\*Corresponding Author:**

AlirezaBarari, Department of  
Exercise Physiology,  
Ayatollah Amoli branch,  
Islamic Azad University,  
Amol, Iran

**TEL:**

**Email:**

alireza54.barari@gmail.com

### ABSTRACT

#### Introduction

physical activity has been considered as an effective intervention of prostate cancer treatment strategies by modulating angiogenesis in the tumor. The aim of this study was to investigate the effect of eight-week concurrent training on the plasma and gene expression levels of VEGFR-1 and VEGFR-2 of men with prostate cancer.

#### Materials and Methods

In this clinical trial study, 20 men with prostate cancer (age = 62/2 ± 5/69 years old, stage 1 & stage 2) were randomly selected of Baqiyatallah al-A'zam sub-hospital in Tehran and Patients were divided into two groups of experimental and control. The experimental group performed 8 weeks training including 3 sessions/week. The workouts were the combination of exercises with resistance and endurance training per session as 60-75%, one-repetition maximum, and 60-75% of maximum heart rate. The Blood samples were tested for VEGFR-1 and VEGFR-2 using ELISA and Real-Time PCR methods, respectively, and the data were analyzed using dependent and independent t-test at the significant level  $p \leq 0/05$ .

#### Results

The results showed that the effect of eight-week concurrent training significantly decreased in BMI ( $p=0/001$ ) and a significant increase in  $Vo_{2peak}$  ( $p \leq 0/005$ ) and strength ( $p \leq 0/001$ ) the experimental group. Also, significantly decreased plasma levels ( $p \leq 0/007$ ) and expression of VEGFR-1 and VEGFR-2 gene ( $p \leq 0/03$  &  $p \leq 0/04$ ) the experimental group compared with control group ( $P < 0.05$ ).

#### Conclusion

Considering the importance of VEGFR-1 and VEGFR-2 as the main intermediaries of cell signal transduction for angiogenesis and tumor extension, probably the effect of eight-week concurrent training by modifying angiogenesis of tumor microenvironment can be effective in reducing the progression of prostate cancer.

#### Keywords

Angiogenesis , Exercise training , Prostate cancer, VEGFR-1 ,VEGFR-2.

► **Please cite this article as:** BeigomHejazian M, Barari A\*, AbbasiDalooi A, Hasrak K. The Effect of Eight-week Concurrent Training On The Plasma And Gene Expression Levels VEGFR-1 and VEGFR-2 in Men with Prostate Cancer. J Neyshabur Univ Med Sci 2020;8(2):118-131.