

اثر ۶ هفته شنا و مصرف عصاره زنجبیل (*Zingiber officinale Roscoe*) بر برخی فاکتورهای التهابی و ضد التهابی بافت قلب در موش‌های القاء شده به سرطان پستان

بهناز ونکی^۱، نادر شاکری^{۲*}، حجت‌اله نیک‌بخت^۳، پروین فرزانی^۴

- ۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
- ۲- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
- ۳- دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
- ۴- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، ساری، ایران
- * آدرس مکاتبه: تهران، انتهای بزرگراه شهید ستاری، میدان دانشگاه، بلوار شهدای حصارک، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، کدپستی: ۱۴۷۷۸۹۳۸۵۵
صندوق پستی: ۷۷۵/۱۴۵۱۵
تلفن و نمابر: ۴۴۸۶۵۱۵۴ (۰۲۱)
پست الکترونیک: nsprofsport@gmail.com

تاریخ تصویب: ۹۶/۸/۲۱

تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۳۰

چکیده

مقدمه: بیماری‌های قلبی از عوارض سرطان پستان می‌باشند. فعالیت بدنی و گیاهان دارویی در کاهش فاکتورهای التهابی بافت قلب مؤثر می‌باشند.

هدف: هدف این تحقیق بررسی اثر ۶ هفته شنا و زنجبیل بر برخی از فاکتورهای التهابی بافت قلب موش‌های القاء شده به سرطان پستان بود.

روش بررسی: ۶۰ سر موش ماده نژاد بальb C، (سن ۶-۸ هفته) و (وزن ۱۵۰ - ۲۰۰ گرم) پس از القای سرطان پستان (روش جراحی) و آشنایی با محیط به روش تصادفی به ۶ گروه: کنترل سالم، کنترل سرطان، سرطان-شنا، سرطان-مکمل، سرطان-شنا-مکمل و سرطان-سالمین تقسیم شدند. گروه‌های شنا و شنا-مکمل ۶ هفته، پنج روز در هفته و روزانه ۶۰ دقیقه شنا کردند. به گروه‌های مکمل و مکمل-شنا هم ۶ هفته روزانه عصاره زنجبیل (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه سالمین نیز (سدیم کلراید ۰/۹٪) تزریق شد. بعد از مدت مداخله سطوح نکرورز تومور آلفا (TNF α) و اینترلوکین ۱۰ (IL10) بافت قلب با روش الایزا و کیت‌های تخصصی مورد بررسی قرار گرفت. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای تحلیل داده‌ها استفاده شد ($P < 0/05$).

نتایج: نتایج نشان داد القا سرطان با افزایش TNF α و کاهش IL10 همراه است. ۶ هفته شنا، مصرف مکمل و مداخله ترکیبی این تغییرات را معکوس نمود. ولی بین این سه متغیر مستقل تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.

نتیجه‌گیری: شنا، مکمل زنجبیل و ترکیب این دو ممکن است در تعدیل فاکتورهای التهابی و ضد التهابی بافت قلب بیماران مبتلا به سرطان پستان مؤثر باشند.

کل واژگان: التهاب، بافت قلب، سرطان پستان، شنا، مکمل زنجبیل



مقدمه

سرطان یکی از علل عمده مرگ و میر در دنیا است و در ایران نیز به عنوان شایع‌ترین بیماری بدخیم در بین زنان شناخته شده است [۱]. سرطان پستان یک تومور بدخیم است که در سلول‌های پستان شروع می‌شود و قادر به گسترش (متاستاز) بوده و در واقع می‌تواند به بافت‌های اطراف حمله کند. بیماران مبتلا به سرطان پستان به طور معمول از بیماری‌های همراه مختلف از قبیل دیابت، بیماری انسدادی مزمن ریوی، بیماری‌های قلبی عروقی، ورم مفاصل و فشار خون بالا نیز رنج می‌برند.

بیماری قلبی عروقی بدون علامت پس از درمان سرطان پستان یک مسئله مهم برای بسیاری از بیماران است، زیرا این بیماران معمولاً با افزایش خطر بیماری قلبی عروقی (CVD) مواجه هستند [۲].

اولین عارضه ایجاد شده در فرد مبتلا به سرطان پستان التهاب در ناحیه تومور و بافت‌های سرطانی می‌باشد. التهاب هم نقش کلیدی در توسعه تومور در سرطان پستان ایفا می‌کند و هم تکثیر تومور، آنژیوژنز، متاستاز و مقاومت به درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ویژگی اصلی التهاب وابسته به سرطان شامل نفوذ لکوسیت‌ها، تولید سیتوکین‌ها، تغییر ساختار بافت و آنژیوژنز می‌باشد. لکوسیت‌ها موجب ترشح چندین سیتوکین مانند اینترفرون ((IFN (Interferon)) آلفا و گاما، اینترلوکین‌های (Interlokins) (IL2, IL8, IL10) و TNF α می‌شود که مشخص شده نقش مهمی در کارسینوژنز پستان دارند [۳]. در این میان عامل نکروز توموری آلفا (TNF α) از مهم‌ترین سایتوکاین‌های پیش التهابی است که در رشد، تمایز، عملکرد و بقای سلول اهمیت دارد. پژوهش‌ها TNF α را پل ارتباطی بین سرطان و التهاب معرفی کرده‌اند [۴].

از طرفی، اینترلوکین ۱۰، یک سیتوکین ضد التهابی می‌باشد که نقش مهمی در پاسخ‌های سیستم ایمنی ایفا می‌کند [۵]. هم‌چنین با ایفای نقش بازدارندگی خود از رشد متالوپروتئینازها جلوگیری و رگ‌زایی تومور را در بافت پستان مهار می‌کند [۶]. افزایش احتمال ابتلا به اختلال قلبی پیشرفته مرتبط با افزایش سن و بیماری‌های قلبی عروقی گزارش شده است. در

نجات یافتگان از سرطان پستان احتمال بالایی از نارسایی قلبی و بیماری عروق کرونر وجود دارد [۷].

دستورالعمل‌های متعدد و توصیه ارزیابی پایه اولیه و مانیتورینگ قلب برای مشخص شدن اختلال قلبی در مراحل اولیه درمان سرطان وجود دارد. نقش بالقوه داروهای قلبی و عروقی به عنوان عوامل محافظت از قلب در کاهش مشکلات قلبی ناشی از سرطان مهم می‌باشند [۸].

با توجه به عوارض ناشی از دارو و شیمی درمانی، در سال‌های اخیر استفاده از روش‌های مکمل غیردارویی مثل ورزش و استفاده از گیاهان دارویی در پیشگیری و درمان این بیماری مورد توجه قرار گرفته است. نتایج اکثر مطالعات حاکی از آن است که در افراد فعال در مقایسه با افراد غیرفعال، خطر ابتلا به سرطان پستان ۲۵ درصد کمتر است. مروری بر تحقیقات گذشته نشان می‌دهد ورزش استقامتی باعث کاهش سطوح TNF- α سرمی، افزایش IL10 و کاهش رشد حجم تومور در بیماران مبتلا به سرطان سینه می‌شود [۹].

در مطالعه‌ای سطوح پروتئین TNF- α ، کاسپاز ۸، ۹ و ۳ قلبی در موش‌های چاق نسبت به لاغر بالاتر گزارش شد و نشان داد که در افراد چاق یکی از ریسک فاکتورهای بیماری‌های قلبی در مبتلایان به سرطان سینه بالا بودن سطح TNF- α می‌باشد. همچنین بالا بودن سطوح کاسپازها هم نشان‌دهنده پیشرفت سرطان و گذر از فاز التهاب و شروع مراحل مرگ سلولی در بافت قلب این افراد است [۱۰].

مطالعات بسیاری نشان دادند که ورزش می‌تواند موجب کاهش التهاب در ناحیه تومور و کاهش فاکتورهای التهابی در سرم خونی بیماران مبتلا شود. اما بررسی اثر ورزش بر التهاب بافت قلب بیماران مبتلا به سرطان پستان هنوز بسیار بحث برانگیز می‌باشد.

برخی از مطالعات در کنار اثرات مثبت تمرینات منظم در پیشگیری سرطان پستان [۱۱]، فواید مؤثر مصرف گیاهان دارویی در کاهش اثرات جانبی مرتبط با درمان سرطان را بیان می‌نمایند [۱۲]. یکی از این گیاهان دارویی، زنجبیل (Ginger) است که مواد تشکیل‌دهنده آن با اثرات ضد التهابی معرفی شده



شده‌اند [۱۳]. گزارش‌های متعدد اثرات ضد توموری، ضد سرطانی و ضد التهابی زنجبیل را نشان دادند [۱۴]. با توجه به وجود ارتباط بین سرطان پستان و شاخص‌های التهابی بافت قلب، همچنین اثرات مثبت ورزش شنا در برقراری هومئوستاز و تعدیل سیتوکین‌ها و اثرات حمایتی در کاهش فاکتورهای مؤثر در سرطان پستان و با عنایت به تحقیقات اخیر انجام شده در رابطه با خواص ضد التهابی و سرطانی زنجبیل، هدف از این تحقیق بررسی اثر ۶ هفته تمرین شنا با و بدون مصرف مکمل زنجبیل بر برخی از شاخص‌های التهابی و ضد التهابی بافت قلب موش‌های القاء شده به سرطان پستان بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر مطالعه‌ای تجربی با مدل حیوانی بود. جامعه آماری این پژوهش ۶۰ سر موش ماده نژاد بالب C، ۶ تا ۸ هفته‌ای با وزن تقریبی ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم بودند که از انستیتوپاستور ایران خریداری شدند. موش‌ها پس از القای سرطان پستان با پیوند تومور آدنوکارسینوما به طور زیر جلدی [۱۶، ۱۵] (شرح کامل در ادامه) و آشنایی یک هفته‌ای با محیط جدید و نحوه فعالیت در استخر شنا، به روش تصادفی به ۶ گروه ۱۰ تایی: (۱) کنترل سالم (۲) کنترل سرطانی (۳) سرطان-شنا (۴) سرطان - مکمل (۵) ترکیبی سرطان-شنا-مکمل (۶) سرطان-سالین تقسیم شدند. کلیه مراحل تحقیق فوق با مجوز شماره IR.IAU.SRB.REC.1395.37 مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی انجام شد. موش‌های مورد آزمایش در این پژوهش در طی مراحل پژوهش در گروه‌های جداگانه در قفس‌های پلی کربنات شفاف به ابعاد ۱۵ × ۳۰ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، با دمای محیطی 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت هوای 50 ± 5 درصد؛ هم چنین با تهویه مناسب نگهداری می‌شدند. در تمام مراحل پژوهش، غذای آماده موش‌های آزمودنی این پژوهش به همراه آب موردنیاز حیوان به صورت آزاد در اختیار آنها قرار می‌گرفت.

روش القای سرطان پستان

برای این منظور ابتدا موش دارای سرطان پستان، از نوع خود به خودی (Spontaneous) تهیه شده و بعد از بیهوش کردن، توده توموری به سرعت و تحت شرایط استریل خارج و سه مرتبه در محلول بافر فسفات استریل مورد شستشو قرار گرفت و سپس به قطعات تقریباً ۵ میلی‌متر مکعبی تقسیم شد. پس از آن موش‌های مورد مطالعه با تزریق داخل صفاقی (Intraperitoneal) مخلوط کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) (تولید ROTEXMEDICA آلمان) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) (با نام Rompun تولید شرکت بایر) [۱۶] بیهوش شده و برای هریک قطعه‌ای از تومور تقسیم شده در منطقه زیر پوستی و بالای ران به صورت جراحی کاشته شد (تمامی مراحل جراحی و القاء سرطان پستان مطابق روش دکتر زهیرمحمد حسین (مبتکر این روش و استاد ایمونولوژی دانشگاه تربیت مدرس) انجام شد) [۱۶]. پس از کاشت تومور، همه روزه، موش‌ها توسط لمس ناحیه کاشت تومور از نظر تشکیل یا عدم تشکیل تومور مورد بررسی قرار گرفتند [۱۷].

روش تهیه عصاره زنجبیل

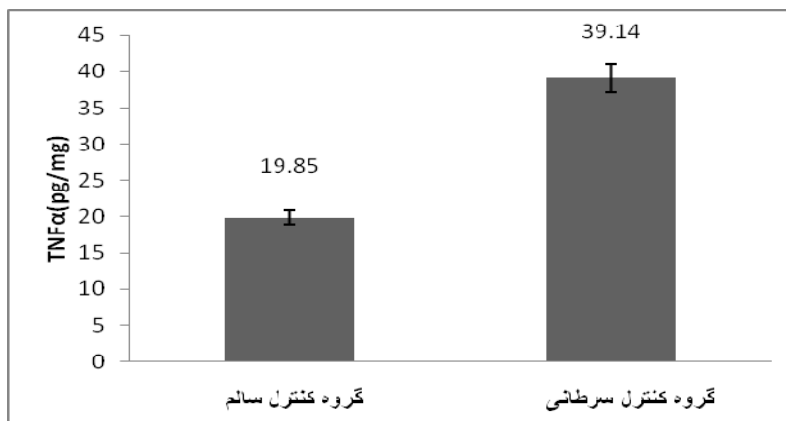
حدود ۵۰۰ گرم ریزوم تازه و درشت زنجبیل (*Zingiber officinale*) وارداتی تهیه و بعد از شستشو، مقدار مشخصی از آن را پوست گرفته و به تکه‌های نازک بریده و به مدت یک روز در دمای محیطی مناسب بدون نور قرار داده و پس از خشک شدن به شکل پودر درآمد، سپس به وسیله حلال اتانول ۹۶ در صد به مدت ۶ ساعت سوکسله شد. بعد از قرار گرفتن در روتاری با ۵۰ دور در زمان ۴۵ تا ۵۰ دقیقه و دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد از آن عصاره عسلی و تیره رنگ اتانولی زنجبیل به دست آمد. محلول در یک ظرف آلومینیومی جمع‌آوری و برای تبخیر حلال عصاره به مدت ۲۴ ساعت در دستگاه دسیکاتور با پمپ خلاء قرار داده شد. پودر حاصله جهت جلوگیری از آلودگی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس با حل کردن ۲۰ گرم پودر در ۱۰۰ سی‌سی نرمال سالین غلظت ۲۰ درصد محلول به دست آمد، که با دوز ۲۰ میلی‌گرم به نسبت کیلوگرم وزن بدن، هر روز به صورت داخل صفاقی به



سطوح TNF α و IL10، نمونه‌های بافت قلب هموژنایز شده و پس از سانتریفوژ، مایع رویی جدا شد و در نهایت با استفاده از روش الایزا با کیت زلبیو آلمان (IL 10, TNF α Kit (Zellbio Germany)) (مطابق دستورالعمل آن)، میزان TNF α و IL10 مورد بررسی قرار گرفت. از آمار توصیفی جهت دسته‌بندی داده‌های خام و تنظیم جداول و از آزمون شاپیرو ویلک برای تعیین نحوه توزیع داده‌ها استفاده شد. در بخش آمار استنباطی از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) برای تعیین تغییرات بین گروهی در مراحل مختلف و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. کلیه تجزیه و تحلیل‌های آماری جهت آزمون فرضیه‌های تحقیق در سطح $\alpha \leq 0/05$ با استفاده از نرم‌افزار SPSS16 انجام شد. کلیه مراحل تحقیق فوق با مجوز شماره IR.IAU.SRB.REC.1395.37 مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی قرار گرفت.

نتایج

بر اساس نتایج پژوهش القای بیماری سرطان پستان افزایش معنی دار TNF α (۹۷/۰۷ درصد) و کاهش معنی دار IL-10 (۷۱/۵۴ درصد) در گروه کنترل سرطان در مقایسه با گروه کنترل سالم را ایجاد کرد ($P < 0/05$) (نمودارهای شماره ۱، ۲ و ۳).



نمودار شماره ۱- مقایسه فاکتور التهابی TNF α در دو گروه کنترل سالم و کنترل سرطانی بعد از القاء سرطان پستان به گروه کنترل سرطانی.

داده‌ها به صورت میانگین \pm SD برای ۸ سر موش ارائه شده است. علامت اختصاری TNF α : عامل تکروز تومور آلفا.

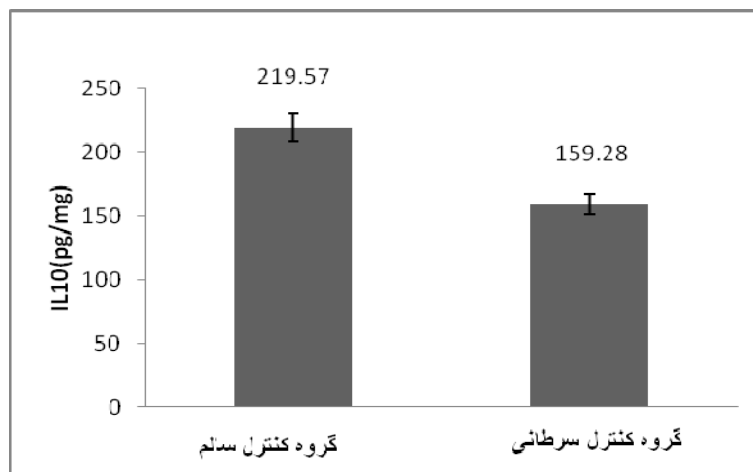
موش‌های گروه مکمل و ترکیبی شنا-مکمل تزریق شد [۱۶]. جهت بررسی اثر احتمالی ناشی از اثر تزریق در گروه‌های مکمل و شنا-مکمل، به گروه سالیین نیز روزانه به میزان ۲۰ سی سی به نسبت کیلوگرم وزن بدن سالیین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد) به صورت داخل صفاقی تزریق شد [۱۶].

فعالیت شنا

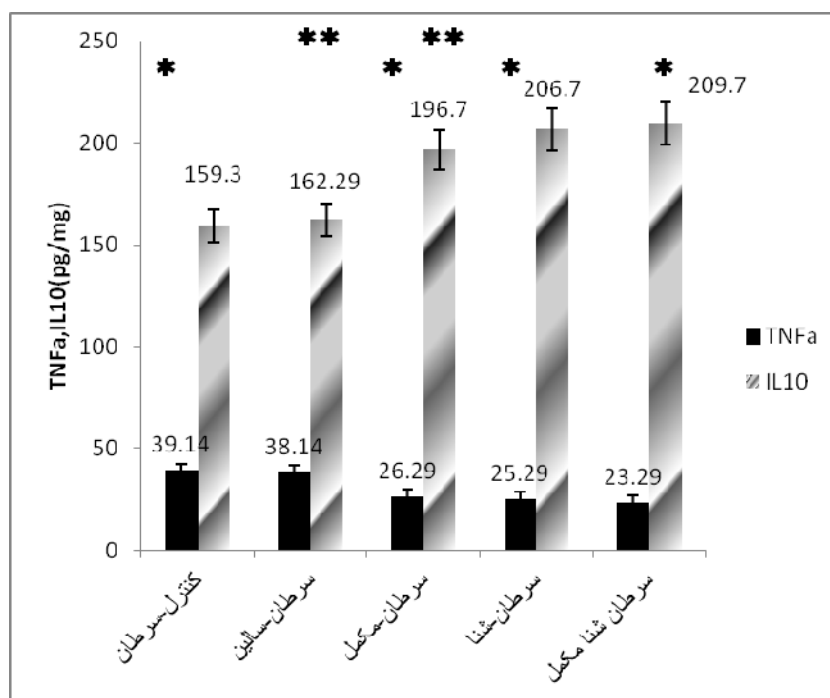
با حصول اطمینان از ابتلا به سرطان پستان (با لمس تومور تشکیل شده در ناحیه سینه) [۱۷]، موش‌های گروه شنا به طور آزادانه در داخل استخر مخصوص حیوانات قرار داده شدند و به طور غریزی با قرار گرفتن از گردن به پایین در آب شنا کردند. این مدت با ده دقیقه در روز اول آغاز شد و روزانه پنج دقیقه به این زمان افزوده شد. در جلسه تمرین یازدهم کل زمان فعالیت به ۶۰ دقیقه در روز رسید و تا پایان دوره با همین مدت دنبال شد.

پس از شش هفته از اجرای شنا، موش‌ها با شرایط کاملاً مشابه و به دنبال ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (جهت حذف اثرات حاد ورزش)، با تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلازین بیهوش شدند. پس از شکافتن حفره سینه، قلب آنها بلافاصله از ریشه آئورت جدا شد. پس از شست و شوی با آب مقطر و توزین آن، در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد. برای سنجش غلظت





نمودار شماره ۲- مقایسه فاکتور ضدالتهابی IL10 در دو گروه کنترل سالم و کنترل سرطان بعد از القاء سرطان پستان به گروه کنترل سرطان. داده‌ها به صورت میانگین \pm SD برای ۸ سر موش ارائه شده است. علامت اختصاری IL10: اینترلوکین ۱۰.



نمودار شماره ۳- مقایسه میانگین TNFα و IL10 در گروه‌های مختلف بعد از شش هفته مداخله. (Series1 = تغییرات فاکتور TNFα). (Series2 = تغییرات فاکتور IL10). داده‌ها به صورت میانگین \pm SD برای ۸ سر موش ارائه شده است.

*: تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های سرطان زنجبیل، سرطان شنا، سرطان و ترکیب شنا با زنجبیل نسبت به گروه کنترل سرطان ($P \leq 0.05$) دیده شد.
 **: تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های زنجبیل، سرطان زنجبیل، سرطان و ترکیب شنا با زنجبیل نسبت به گروه کنترل سرطان سالیین ($P \leq 0.05$) دیده شد.

آفاعلی نژاد و همکارانش نشان دادند ۶ هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط، مقادیر $TNF-\alpha$ سرمی و نیز حجم تومور در موش‌های حامل سرطان پستان را به شکل معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد. نتایج این پژوهشگر با نتایج پژوهش حاضر همسو می‌باشد [۹].

از طرف دیگر $TNF-\alpha$ یکی دیگر از شاخص‌های مهم خطر قلبی-عروقی نیز می‌باشد. چندین مطالعه افزایش غلظت $TNF-\alpha$ را پیش‌آگهی خطر حمله قلبی گزارش کرده‌اند [۲۱]. سزاری و همکاران در مطالعه‌ای که در ۲۲۲۵ نفر از افراد مسن انجام دادند، ارتباط معنی‌داری بین $TNF-\alpha$ و بیماری‌های عروق کرونر قلب گزارش کردند [۲۲]. نتایج تحقیق حاضر نیز نشان داد که ارتباط معکوسی بین فعالیت ورزشی و شاخص التهابی $TNF-\alpha$ در اثر تمرینات ورزشی می‌باشد، که با نتایج پژوهش ترتیبیان و همکاران [۲۳]، سولان (Sloan) و همکاران [۲۴] و دیوید (David) و همکاران [۲۵] در زمینه تأثیر ورزش هوازی بر شاخص‌های التهابی قلبی و عروقی نیز همسو می‌باشد. پس با توجه به یافته‌های حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد که فعالیت شنا می‌تواند در کاهش فاکتور التهابی ایجاد شده در بافت قلب بیماران مبتلا به سرطان پستان مؤثر باشد.

اینترلوکین ۱۰ در ابتدا به عنوان فاکتور مهارکننده سنتز سیتوکین شناخته می‌شود که در درجه‌ی اول یک سیتوکین ضد التهابی قوی است و نقش مهمی را در محدود کردن پاسخ ایمنی به پاتوژن ایفاء می‌کند [۲۶].

نتایج این تحقیق با پژوهش یعقوب شیری و همکاران که به مطالعه بررسی اثر ۶ هفته تمرین استقامتی بر سطح اینترلوکین ۱۰ در بافت تومور موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان پرداخته بودند، همسو بود [۱۵]. یافته‌های آنان نشان داد مقدار $IL-10$ گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت، همچنین، کاهش حجم تومور در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. با توجه به اثرات ضد رگزایی $IL10$ و افزایش سطح این سیتوکین و نیز کاهش رشد تومور با تمرین‌های استقامتی، می‌توان ادعا داشت که تمرین استقامتی به احتمال زیاد دارای اثرات تعدیل‌کنندگی سیتوکینی

۶ هفته فعالیت شنا (۳۵/۳۸ درصد) و مکمل زنجبیل (۳۲/۳۸) و ترکیب از هر دو مداخله (۴۰/۴۹ درصد) سطح $TNF\alpha$ بافت قلب موش‌های مبتلا به سرطان پستان را نسبت به گروه کنترل سرطانی کاهش داد.

علاوه بر این سطوح $IL10$ بافت قلب در گروه شنا (۲۹/۷۵ درصد) و در گروه مکمل (۲۳/۴۷ درصد) و در گروه مداخله ترکیبی (۳۱/۶۳ درصد) افزایش داشت.

بحث

سرطان پستان یک بیماری ژنتیکی و التهابی می‌باشد. از مسیرهای سیگنالینگ در رشد سرطان پستان وجود عوامل التهابی است.

نتایج پژوهش حاضر حاکی از تأثیر مثبت مکمل زنجبیل، تمرین شنا هر یک به تنهایی و تمرین شنا همراه با مصرف مکمل زنجبیل بر $TNF\alpha$ و $IL10$ است. لذا داده‌های این مطالعه نشان داد انجام ۶ هفته شنا و مکمل یاری زنجبیل از طریق تعدیل سطوح التهابی $TNF\alpha$ و ضد التهابی $IL-10$ در بافت قلب در کاهش عوارض قلبی ناشی از سرطان پستان مؤثر می‌باشد. $TNF\alpha$ از مهم‌ترین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی است که بوسیله انواع مختلفی از سلول‌ها شامل ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، لنفوسیت‌های T و B، سلول‌های توموری تولید می‌شود [۱۸]. چندین گزارش سطوح بالا و ناهنجار پروتیین $TNF\alpha$ را در خون بیماران سرطانی در انواع سرطان مانند کلیه، پستان، ریه و پروستات گزارش کرده‌اند [۱۹]. این پژوهش‌ها نشان دادند که سطوح بالاتر $TNF\alpha$ با درجه وخامت تومور بستگی دارد و با عوارض سرطانی بیشتر و طول عمر کوتاه‌تر بیمار همراه است. بنابراین این احتمال وجود دارد که $TNF\alpha$ در پاتوژنز و پیشرفت سرطان نقش داشته باشد.

این سایتوکاین از طریق فعال نمودن مسیرهای رونویسی Nuclear Factor Kappa-Light-Chain- NF-KB AP-Activator Protein و Enhancer Of Activated B Cell در پاتوژنز سرطان‌های انسانی و حیوانی نقش دارد [۲۰].



در ریز محیط تومور می‌باشد و از این راه در کاهش رشد تومور نقش دارد.

مورفی و همکاران در تحقیق خود موش‌های سرطانی را به مدت ۲۰ هفته تمرین دادند و مشاهده کردند در گروه ورزشی رشد تومور در هفته‌های آخر کمتر و حتی منفی بود. این کاهش رشد با کاهش سطح MCP-1، IL6 همراه بود. بنابراین نتیجه گرفتند بین کاهش حجم تومور و کاهش عوامل التهابی رابطه مستقیمی وجود دارد [۲۷]. زیلنسکی (Zielinski) و همکاران نیز کاهش حجم تومور را پس از ۶ هفته تمرین استقامتی به کاهش چگالی و تراکم سلول‌های ایمنی و سایتوکاین‌های التهابی نسبت دادند [۲۸].

بسیاری از گیاهان و ادویه‌جات دارای خاصیت فارماکولوژیک و بیوشیمیایی شامل خاصیت آنتی‌اکسیدانی ضد التهاب بوده که به نظر می‌رسد در فعالیت‌های ضد بدخیمی و ضد جهش‌زایی سلولی دخالت دارند. با توجه به این که پیشرفت تومور ارتباط بسیار نزدیکی با التهاب و استرس اکسیداتیو دارد، ترکیبی که خواص ضد التهابی یا آنتی‌اکسیدانی داشته باشد، می‌تواند یک عامل ضد بدخیمی سلولی باشد.

معلوم شده که بیش از ۵۰ نوع آنتی‌اکسیدان از ریزوم زنجبیل جدا شده است. Gingerole عمده‌ترین آنها می‌باشد که مزه تند داشته و خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی دارد. تحریک اثر مهارى پراکسیداسیون فسفولیپیدی در سیستم FeC1 به اثبات رسیده است [۲۹].

پتانسیل ضدسرطانی زنجبیل به خوبی مستند شده است و مواد تشکیل‌دهنده آن مانند Paradole، Gingerole و Shagoal مواد مهمی هستند که می‌توانند از سرطان‌های مختلف جلوگیری کنند [۳۰]. همچنین gingerol دارای اثر

آنتی‌آنژیوژنیک بوده و مانع از رشد تومور و متاستاز آن نیز می‌شود [۳۱].

نتایج تحقیق حاضر با مطالعات گذشته همسو بوده و نشان می‌دهد مکمل زنجبیل موجب تعدیل سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی بافت قلب مبتلایان به سرطان پستان می‌شود.

احتمالاً عدم مشاهده تفاوت معنی‌دار در سه گروه شنا، مکمل و گروه ترکیبی می‌تواند مربوط به دوز مصرفی باشد. همان‌طوری که نتایج تحقیقات حیدریه و همکار در زمینه بررسی اثر عصاره اتانولی زنجبیل بر وزن بدن و روند رشد تومور نشان داد که در موش‌های دریافت‌کننده ۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دوز روزانه زنجبیل اندازه تومور کاهش داشت، البته در گروه ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، این کاهش نسبت به کنترل سالیین معنی‌دار نبود، ولی در گروه دریافت‌کننده ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اندازه تومور افزایش هم داشت [۱۶]. احتمالاً این اثرات ناشی از خواص آنتی‌اکسیدانی دوزهای مختلف زنجبیل می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع با توجه به نتایج تحقیق حاضر می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت ورزشی شنا و مکمل زنجبیل از طریق تعدیل سیتوکین‌ها و برقراری هموستاز در کاهش TNF α و افزایش IL10 بافت قلب در بیماران سرطان پستان مؤثر می‌باشد.

این مقاله بر گرفته از رساله دکترای خانم بهناز ونکی است که به شماره ۳۹۴۶۲۹۶ در سامانه ایرانداک پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران (وزارت علوم تحقیقات و فناوری ایران) در مورخ ۱۳/۱۰/۱۳۹۵ به ثبت رسیده است.

منابع

- Zare M, Zakiyani S, Rezaei A and Najari A. Information systems design and commissioning of breast cancer patients. *Iranian Journal of Breast Disease* 2011; 4 (1-2): 35-41.
- Kathleen M. Sturgeon, Bonnie KY, Joseph R. Libonati and Kathryn H. Schmitz. The effects of exercise on cardiovascular outcomes before, during, and after treatment for breast cancer.



- Breast Cancer Res Treat.* 2014; 143 (2): 219–226. Doi: 10.1007/s10549-013-2808-3.
3. Carpi A, Nicolini A, Antonelli A, Ferrari P and Rossi G. Cytokines in the management of high risk or advanced breast cancer: an update and expectation. *Curr. Cancer Drug Targets* 2009; 9: 888-903.
 4. Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002; 13: 135-41.
 5. Hamidullah, Changkija B and Konwar R. Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 11-21.
 6. Kohno T, Mizukami H, Suzuki M, Saga Y, Takei Y, Shimp M and et al. Interleukin-10-mediated inhibition of angiogenesis and tumor growth in mice bearing VEGF producing ovarian cancer. *Cancer Res.* 2003; 63: 5091-4.
 7. Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D and Rose PW. Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br. J. Cancer* 2011; 105 (supple 1): S29-S37. [Pub Med: 22048030].
 8. Valachis A and Nilsson C. Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. Dove press journal, *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2015; 7: 21 - 35.
 9. Agha-Alinejad H, Piri M and Najafi R. Effect of 6 Weeks Endurance Training on Serum TNF- α in Breast Cancer Bearing Mice. *J. Zanjan University of Medical Sciences* 2014; 23 (96): 57-67.
 10. Li JJ, Oberley LW, Stclair DK et al. Phenotypic changes induced in human Breast cancer cells by over expression of manganese-containing Superoxide dismutase. *Oncogene* 1995; 10: 1989-2000.
 11. Gaeini A, Rahnama N and Dabidiroshan V. The effect of continuous training on C-reactive protein of Wister rats. *Gazz. Med. Ital- Arch. Sci. Med.* 2009; 167: 221-229.
 12. Wong LY, Wong CK, Leung PC and Lam WK. The efficacy t of herbal therapy on quality of life in patients with breast cancer: self-control clinical trial. *Patient Prefer Adherence* Dove press Journal 2010; 4: 223-9.
 13. Luettig J, Rosenthal R., Lee In-fah, Krug S. and Schulzke J. The Ginger Component Shogool Prevents TNF α Induced barrier loss via inhabitation of P13/AKT and NFKB signaling. *Molecular Nutrition* 2016; 60 (12): 2576-86.
 14. Ojewole JA. Analgesic, anti inflammatory and hypoglycemic effects of ethanol extracts of *Zingiber officinale* (Roscoe) rhizomes (Zingiberaceae) in mice and rats. *Phytotherapy Res.* 2009; 20: 764-772.
 15. Shiri Y, Agha-Alinejad H, Gharakhanlou R, Amani shalamzari S and Saei MA. Effect of Six Weeks Endurance Training on Tumor Tissue IL-10 Cytokine Levels in Breast Cancer Bearing Mice. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014; 16 (3): August (Persian).
 16. Heydarieh N and Faraji M. Ethanolic ginger extract on body weight and breast cancer tumor growth in mice BALB/C. *J. Animal Res.* winter 2015; 27 (4): 487-497. doi: 2746.
 17. Olivia FD, Marifrinol, Lesus GPD, Gralho JG Marchon C and Ribeiro DA. The Role of Cytoxygenase 2 on Endurance Exercise Training in femail LDL Receptor Knoekout Overiectomized mice. *Anais da Academia Brazilaria de Giencias* 2013; 85 (3): 1157-64.
 18. Anderson HD, Rahmutula D and Gardner DG. Tumor necrosis factor-alpha inhibits endothelial nitric-oxide synthase gene promoter activity in bovine aortic endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2004; Jan 9: 279 (2): 963-9.
 19. David N and Michael B. Physical activity, training and the immune response. *Med. Sci. Sport Exercise* 1997; 29 (11): 1547- 1548.
 20. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P and Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu. Rev. Immune.* 1993; 11: 165-90.



21. Shankar Subram anian, Genhong Cheng. Role of IL10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Auto immune Disease. *Crit. Rev. Immunol.* 2012; 32 (1): 23-63.
22. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, McClellan JL, Steiner JL, Carmichael MD and et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. *Cytokine.* 2011; 55: 274-9.
23. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL and Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96: 2249-56.
24. Aeschbach R, Lolige J, Scott B C, Murcia A, Butler J, Halliwell B and Aruoma O I. Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol. *Food Chem. Toxicol.* 1994; 32: 31-36.
25. Shokri N, Ghiasvand R, Askari Gh and Hariri M. and Darvish L. Anti Oxidant and Anti Inflammatory affect Of Ginger in Health and Physical Activity: Review of current evidence. *International Journal of Prevention Medicine* 2013 Apr; 4 (supp): S36-S42.
26. Kim E C, Min J K, Kim T Y, Lee S J, Yang H O, Han S, Kim Y M and Kwon Y G. [6]-Gingerol, a pungent ingredient of ginger inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 2005; 335 (2): 300-308.



The Effect of 6 Weeks Swimming and Consumption of *Zingiber officinale* Roscoe Extract on some Inflammatory and Anti-inflammatory Factors in Heart Tissue of Mice Induced by Breast Cancer

Vanaky B (Ph.D. Student)¹, Shakeri N (Ph.D.)^{2*}, Nikbakht HA (Ph.D.)², Farzanegi P (Ph.D.)³

1- PhD Student in Sport Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Department of Physical Education and Sport Sciences, Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3- Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

*Corresponding author: Department of Physical Education and Sport Sciences, Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Tel: +98- 21- 44865154

Email: nsprofsport@gmail.com

Abstract

Back ground: Heart disease is one of the side effects of breast cancer. Physical activity and herbs are effective in reducing the inflammatory factors of the heart tissue.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the effect of 6 weeks of swimming and ginger on some inflammatory factors of the heart tissue of mice induced by breast cancer.

Methods: 60 female Balb C-female (6-8 weeks old) and (150-250 g weight) after induction of breast cancer (surgical technique) and familiarity with the environment were randomly divided into 6 groups: healthy control, control Cancer, Cancer-Swim, Cancer-Supplement, Cancer-Saline-Supplement and Cancer-Saline. Swimming and swimming-Supplement groups swam for 6 weeks, five days a week and 60 minutes a day. Supplements and supplements-swimming groups were injected 6 days a day with ginger extract (20 mg / kg) and saline (sodium chloride 0.9%). After intervention, alpha-Tumor necrosis levels (TNF α) and Interleukin10 (IL10) were measured by ELISA and specialized kits. One-way analysis of variance was used to analyze the data (P <0.05).

Results: The results showed that induction of cancer was associated with an increase in TNF α and a decrease in IL10. Six weeks of swimming, supplementation and combined intervention reversed these changes. But there is no significant difference between these three independent variables.

Conclusion: Swimming, supplementation of ginger and their combination may be effective in modulating inflammatory and anti-inflammatory factors in the heart tissue of breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, Ginger supplemen, Heart tissue, Inflammation, Swimming

