

مقایسه اثر تمرینات هوازی تداومی و هوازی تناوبی بر مسیرهای مولکولی آپوپتوز در بافت پروستات موش‌های ویستار مبتلا به سرطان پروستات

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۱/۱۸ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۲۸

خلاصه

مقدمه: هدف پژوهش حاضر، مقایسه اثر تمرینات هوازی تداومی و هوازی تناوبی بر مسیرهای مولکولی آپوپتوز در بافت پروستات موش‌های ویستار مبتلا به سرطان پروستات بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۵۰ موش نر ویستار به صورت تصادفی در پنج گروه ۱۰ تایی شامل کنترل سالم، Sham، سرطان بدون تمرین، سرطان + تمرین هوازی تداومی و سرطان + تمرین هوازی تناوبی قرار گرفتند. پس از القای سرطان پروستات، گروه‌های تمرینی به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته روی تردمیل تمرین کردند. تمرین تداومی با شدت حدود ۶۰ درصد ظرفیت بیشینه و تمرین تناوبی با وهله‌های شدید ۸۵ تا ۹۰ درصد ظرفیت بیشینه و بازیافت فعال ۵۰ تا ۶۰ درصد اجرا شد. پس از پایان مداخله، بیان ژن‌های p53، Bax، Caspase-3، Bcl-2 و NF-κB در بافت پروستات با روش Real-Time PCR بررسی شد و نسبت Bax/Bcl-2 محاسبه گردید. داده‌ها با استفاده از ANOVA، MANOVA، ANOVA یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ تحلیل شدند.

نتایج: یافته‌ها نشان دادند که سرطان پروستات موجب کاهش p53، Caspase-3 و نسبت Bax/Bcl-2 و افزایش NF-κB شد. هر دو نوع تمرین هوازی این تغییرات را تعدیل کردند، اما تمرین تناوبی نسبت به تمرین تداومی اثر قوی‌تری در افزایش p53، Caspase-3 و Bax/Bcl-2 و کاهش NF-κB نشان داد.

نتیجه‌گیری: به طور کلی، تمرین هوازی به ویژه تمرین تناوبی می‌تواند الگوی مولکولی بافت پروستات را از وضعیت التهابی و ضد آپوپتوزی به سمت وضعیت ضد التهابی و پرو آپوپتوتیک سوق دهد.

کلمات کلیدی: سرطان پروستات، تمرین هوازی تناوبی، تمرین هوازی تداومی، آپوپتوز، NF-κB.

محمد مومنی خراجی^۱

سعید کشاورز^{۲*}

مهناز مروی اصفهانی^۳

الهام افتخاری قینانی^۴

^۱گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی،

نجف آباد، ایران

^۲گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی،

نجف آباد، ایران (نویسنده مسئول).

^۳گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی،

نجف آباد، ایران

^۴گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی،

نجف آباد، ایران

Email: saeed.keshavarz@iau.ac.ir

مقدمه

سرطان پروستات به عنوان یکی از شایع ترین بدخیمی ها در مردان، سهم قابل توجهی از مرگ و میر ناشی از سرطان را به خود اختصاص داده و به دلیل ماهیت چندعاملی و پیچیده خود، به یک چالش مهم در حوزه سلامت عمومی تبدیل شده است (۱). این بیماری علاوه بر وابستگی به عوامل هورمونی و افزایش سن، به شدت تحت تأثیر فرآیندهای زیستی نظیر التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو و اختلال در تعادل بین مرگ و بقای سلولی قرار دارد (۲). شواهد پیش بالینی نشان می دهد که فعال سازی مسیرهای التهابی و مهار مسیرهای آپوپتوتیک، نقش کلیدی در پیشرفت تومور ایفا می کنند و محیط توموری را به سمت بقای سلول های سرطانی سوق می دهند (۳). در مقابل، تعدیل این مسیرها می تواند منجر به کاهش تکثیر سلولی و افزایش مرگ برنامه ریزی شده شود که یک هدف اساسی در کنترل سرطان محسوب می شود (۴). با وجود پیشرفت های قابل توجه در درمان های دارویی، محدودیت هایی مانند عوارض جانبی و مقاومت درمانی، ضرورت توسعه رویکردهای مکمل و غیر دارویی را بیش از پیش برجسته کرده است.

در این میان، تمرینات ورزشی به عنوان یک مداخله غیر دارویی، توجه گسترده ای را در پژوهش های اخیر به خود جلب کرده اند و شواهد نشان می دهد که فعالیت بدنی می تواند از طریق تعدیل مسیرهای مولکولی، بر پیشرفت سرطان پروستات تأثیرگذار باشد (۲). با این حال، بخش قابل توجهی از مطالعات موجود یا بر یک نوع تمرین خاص متمرکز بوده اند یا تنها برخی نشانگرهای محدود را بررسی کرده اند و کمتر به مقایسه مستقیم انواع مختلف تمرین پرداخته اند (۵). از سوی دیگر، استفاده از مدل های حیوانی به ویژه موش های ویستار به عنوان یک مدل استاندارد، امکان بررسی دقیق تر مکانیسم های مولکولی را فراهم کرده است (۶). در این راستا، مطالعاتی مانند کیم و همکاران (۲۰۲۴) و

اسر و همکاران (۲۰۱۹) نشان داده اند که تمرین هوازی می تواند با افزایش شاخص های آپوپتوز مانند Caspase-3 و کاهش تکثیر سلولی، اثرات ضد توموری قابل توجهی ایجاد کند (۷،۸). با وجود این یافته ها، هنوز شواهد کافی درباره مقایسه هم زمان تمرینات هوازی تداومی و تناوبی بر مجموعه ای از شاخص های کلیدی آپوپتوز در بافت پروستات وجود ندارد و این موضوع یک خلأ علمی مهم به شمار می رود.

از منظر زیستی، مسیر آپوپتوز به عنوان یکی از مهم ترین مکانیسم های دفاعی بدن در برابر رشد غیرطبیعی سلول ها، توسط شبکه ای پیچیده از ژن ها و مسیرهای سیگنالینگ تنظیم می شود. در این میان، p53 به عنوان یک تنظیم کننده مرکزی، می تواند با القای توقف چرخه سلولی یا فعال سازی مسیرهای مرگ برنامه ریزی شده، نقش تعیین کننده ای در مهار تومور ایفا کند، اگرچه پاسخ آن به شرایط مختلف وابسته است (۲). در ادامه این مسیر، تعادل بین Bax و Bcl-2 به عنوان یک شاخص کلیدی تعیین کننده سرنوشت سلول مطرح است، به گونه ای که افزایش نسبت Bax/Bcl-2 تمایل سلول را به سمت آپوپتوز افزایش می دهد (۹). فعال سازی Caspase-3 به عنوان کاسپاز اجرایی نهایی، نشان دهنده وقوع واقعی مرگ سلولی بوده و افزایش آن با کاهش رشد تومور همراه است (۱۰). در مقابل، مسیر NF-κB با تنظیم بیان ژن های مرتبط با التهاب و بقا، می تواند از مرگ سلولی جلوگیری کرده و شرایط را برای پیشرفت تومور فراهم سازد (۱۱). بنابراین، تعامل میان این ژن ها یک شبکه تنظیمی منسجم ایجاد می کند که بررسی هم زمان آن ها برای درک پاسخ های سلولی به مداخلات مختلف ضروری است.

در این چارچوب، تمرینات هوازی به عنوان یک مداخله زیستی مؤثر، توانایی تأثیرگذاری هم زمان بر چندین مسیر مولکولی مرتبط با سرطان را دارند و می توانند از طریق کاهش

التهاب، بهبود وضعیت اکسیداتیو و تنظیم مسیرهای سیگنالینگ، محیط توموری را تغییر دهند (۲). شواهد نشان می‌دهد که تمرین هوازی می‌تواند با کاهش فعالیت مسیرهای التهابی و افزایش سیگنال‌های آپوپتوتیک، به مهار رشد تومور کمک کند (۳). در این میان، تمرینات تداومی معمولاً با ایجاد پاسخ‌های پایدار و تدریجی در سیستم‌های فیزیولوژیک همراه هستند، در حالی که تمرینات تناوبی به دلیل شدت بالاتر، می‌توانند پاسخ‌های مولکولی قوی‌تر و سریع‌تری را القا کنند (۵). مطالعاتی مانند رضایی و همکاران (۱۳۹۸) و مقدم و همکاران (۲۰۱۷) نیز نشان داده‌اند که تمرینات تناوبی در برخی مدل‌های توموری اثرات بارزتری بر شاخص‌های ضد توموری دارند (۱۲، ۱۳). با این حال، تفاوت دقیق این دو نوع تمرین در سطح ژن‌های کلیدی آپوپتوز در سرطان پروستات هنوز به طور کامل روشن نشده است و بررسی مقایسه‌ای آن‌ها می‌تواند به درک عمیق‌تر مکانیسم‌های اثر تمرین و طراحی مداخلات مؤثرتر کمک کند.

در امتداد این روند، مجموعه‌ای از مطالعات نزدیک نشان می‌دهد که تمرین ورزشی می‌تواند از مسیرهای التهابی و آپوپتوتیک بر محیط توموری پروستات اثر بگذارد، هرچند نوع تمرین، مدل حیوانی و نشانگرهای بررسی شده در این مطالعات یکسان نبوده است. وراس و همکاران (۲۰۲۳) با هدف بررسی اثر تمرین هوازی بر محیط توموری پروستات نشان دادند که تمرین هوازی موجب کاهش تکثیر سلول‌های توموری، کاهش IL-6 و TNF- α و افزایش آپوپتوز در بافت پروستات می‌شود (۳). کیم و همکاران (۲۰۲۴) با هدف ارزیابی اثر ترکیب تمرین هوازی و درمان LDE-docetaxel گزارش کردند که این مداخله حجم تومور را کاهش داده و شاخص‌های آپوپتوز مانند Caspase-3 را افزایش می‌دهد (۷). سعادت و همکاران (۲۰۱۹) در مدل سرطان پروستات القا شده با NMU نشان دادند که تمرین

هوازی می‌تواند سطح NF- κ B و p53 را در بافت پروستات کاهش دهد و این یافته، وابستگی پاسخ p53 به زمینه تجربی را برجسته می‌کند (۱۱). اسر و همکاران (۲۰۱۹) نیز با بررسی اثر تمرین با شدت متوسط نشان دادند که محیط سرمی و پروستاتی ناشی از تمرین، رشد و مهاجرت سلول‌های سرطان پروستات را کاهش داده و با افزایش Caspase-3 همراه است (۸). همچنین گالوانو و همکاران (۲۰۲۳) در بازماندگان سرطان پروستات نشان دادند که HIIT می‌تواند پاسخ التهابی را بهبود بخشد و مسیرهای مرتبط با سرکوب تومور را تقویت کند (۱). جمع‌بندی این مطالعات نشان می‌دهد که اثر ضد توموری تمرین تا حد زیادی از مسیر کاهش التهاب و تقویت آپوپتوز قابل توضیح است، اما هنوز درباره تفاوت اثر تمرین تداومی و تناوبی بر شبکه هم‌زمان p53، Caspase-3، Bax/Bcl-2 و NF- κ B شواهد کافی وجود ندارد.

با وجود گسترش مطالعات مرتبط با تمرین و سرطان پروستات، هنوز چند خلأ مهم در ادبیات موجود دیده می‌شود. نخست آنکه بیشتر پژوهش‌ها بر تمرین هوازی تداومی یا یک نوع مداخله تمرینی تمرکز داشته‌اند و مقایسه مستقیم تمرینات هوازی تداومی و هوازی تناوبی کمتر انجام شده است. دوم آنکه بسیاری از مطالعات تنها یک یا دو نشانگر مولکولی را بررسی کرده‌اند، در حالی که آپوپتوز یک مسیر منفرد نیست و حاصل تعامل هم‌زمان میان ژن‌های تنظیمی، التهابی و اجرایی است. سوم آنکه پاسخ p53 در مطالعات مختلف یکسان نیست و ممکن است بسته به مدل سرطان، شدت تمرین، وضعیت التهابی و نوع درمان تغییر کند؛ بنابراین تفسیر آن بدون بررسی هم‌زمان Caspase-3، Bax/Bcl-2 و NF- κ B ناقص خواهد بود. افزون بر این، شواهد مربوط به HIIT در سرطان پروستات بیشتر انسانی یا مرور محور است و داده‌های پیش‌بالینی در مدل موش و یستار هنوز محدود است. از این رو، شکاف اصلی پژوهش حاضر،

نمود یک مطالعه مقایسه‌ای منسجم درباره اثر دو نوع تمرین هوازی بر مجموعه‌ای از نشانگرهای کلیدی آپوپتوز و التهاب در بافت پروستات موش‌های ویستار مبتلا به سرطان پروستات است.

مسئله اصلی پژوهش حاضر این است که هنوز مشخص نیست تمرین هوازی تداومی و تمرین هوازی تناوبی، در شرایط یکسان تجربی، چه تفاوتی در تنظیم مسیرهای مولکولی آپوپتوز در بافت پروستات ایجاد می‌کنند. اگرچه مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تمرین هوازی می‌تواند رشد تومور را کاهش دهد و مسیرهای آپوپتوتیک را فعال کند، اما روشن نیست کدام الگوی تمرینی توان بیشتری در کاهش سیگنال‌های بقا و التهاب و افزایش مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول‌های سرطانی دارد. این مسئله زمانی اهمیت بیشتری پیدا می‌کند که بدانیم NF- κ B می‌تواند به بقای سلول‌های توموری و مقاومت به آپوپتوز کمک کند، در حالی که افزایش نسبت Bax/Bcl-2 و فعال‌سازی Caspase-3 نشان‌دهنده حرکت سلول به سمت مرگ برنامه‌ریزی‌شده است. از سوی دیگر، p53 یک‌گره تنظیمی حساس و وابسته به زمینه است و بررسی آن در کنار سایر نشانگرها می‌تواند تفسیر دقیق‌تری از پاسخ سلولی به تمرین فراهم کند. بنابراین، پژوهش حاضر تلاش می‌کند مشخص سازد که دو نوع تمرین هوازی چگونه و تا چه اندازه می‌توانند مسیرهای آپوپتوزی و التهابی مرتبط با سرطان پروستات را در مدل ویستار تعدیل کنند.

ارزش افزوده این پژوهش در آن است که به جای بررسی پراکنده یک نشانگر، مجموعه‌ای از ژن‌ها و مسیرهای مرتبط با آپوپتوز را به صورت هم‌زمان در یک چارچوب مکانیکی بررسی می‌کند. نوآوری نخست مطالعه، مقایسه مستقیم تمرین هوازی تداومی و هوازی تناوبی در مدل حیوانی سرطان پروستات است؛ موضوعی که در بسیاری از مطالعات پیشین یا انجام نشده یا به صورت غیرمستقیم مطرح شده است. نوآوری

دوم، تمرکز بر چهار نشانگر مکمل یعنی p53، Caspase-3، Bax/Bcl-2 و NF- κ B است که هر کدام بخشی از منطق زیستی مرگ یا بقای سلول توموری را توضیح می‌دهند. نوآوری سوم، استفاده از بافت پروستات موش‌های ویستار مبتلا به سرطان پروستات است که امکان بررسی دقیق‌تر پاسخ‌های پیش‌بالینی را فراهم می‌کند. از نظر کاربردی نیز نتایج این مطالعه می‌تواند در طراحی پروتکل‌های ورزشی هدفمند برای مدیریت مکمل سرطان پروستات و انتخاب شدت و الگوی مناسب تمرین نقش داشته باشد.

بر این اساس، هدف اصلی پژوهش حاضر، مقایسه اثر تمرینات هوازی تداومی و هوازی تناوبی بر مسیرهای مولکولی آپوپتوز در بافت پروستات موش‌های ویستار مبتلا به سرطان پروستات است. در این مطالعه، ژن‌ها و شاخص‌های p53، Caspase-3، Bax/Bcl-2 و NF- κ B به عنوان نشانگرهای اصلی بررسی می‌شوند تا مشخص شود کدام نوع تمرین می‌تواند مسیرهای مرتبط با کاهش التهاب، مهار بقا و افزایش آپوپتوز را به شکل مؤثرتری تعدیل کند. فرض بنیادی پژوهش آن است که هر دو نوع تمرین هوازی می‌توانند بر مسیرهای مولکولی آپوپتوز اثرگذار باشند، اما به دلیل تفاوت در شدت، الگوی فشار متابولیکی و پاسخ‌های فیزیولوژیک، احتمالاً میزان و جهت اثر آن‌ها بر نشانگرهای مورد بررسی یکسان نخواهد بود. بنابراین، این پژوهش با تمرکز بر مقایسه دو الگوی تمرینی، تلاش می‌کند تصویری دقیق‌تر از نقش تمرین هوازی در تنظیم مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با مرگ سلولی در سرطان پروستات ارائه دهد.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع تجربی - آزمایشگاهی با طرح پس‌آزمون و گروه کنترل است که با هدف مقایسه اثر تمرینات هوازی تداومی و هوازی تناوبی بر مسیرهای مولکولی آپوپتوز در بافت پروستات موش‌های ویستار مبتلا

به سرطان پروستات انجام می‌شود. طراحی پروتکل تمرینی پژوهش با اقتباس از مطالعه وراس و همکاران (۲۰۲۳) انجام می‌گیرد (۳)؛ در آن پژوهش، تمرین هوازی تردمیل به مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته و با شدت ۶۰ درصد ظرفیت بیشینه توانست محیط توموری پروستات را از طریق کاهش التهاب، کاهش NF- κ B، کاهش تکثیر سلولی و افزایش شاخص‌های آپوپتوز تعدیل کند. در پژوهش حاضر، با حفظ مبنای این پروتکل، گروه تمرین هوازی تناوبی نیز افزوده می‌شود تا اثر دو الگوی تمرینی بر ژن‌های p53، Caspase-3، NF- κ B و Bax/Bcl-2 مقایسه شود.

نمونه پژوهش شامل ۵۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن تقریبی ۸ تا ۱۰ هفته و وزن حدود ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم خواهد بود. حیوانات پس از ورود به آزمایشگاه، به مدت یک هفته در شرایط استاندارد شامل دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰ تا ۶۰ درصد، چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد نگهداری می‌شوند. پس از دوره سازگاری، موش‌ها به صورت تصادفی به ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم می‌شوند: گروه کنترل سالم، گروه Sham، گروه سرطان پروستات بدون تمرین، گروه سرطان پروستات همراه با تمرین هوازی تداومی و گروه سرطان پروستات همراه با تمرین هوازی تناوبی. تمام مراحل پژوهش باید پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق و مطابق دستورالعمل‌های کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شود.

برای القای سرطان پروستات از مدل شیمیایی استفاده می‌شود. ابتدا به منظور آماده‌سازی زمینه هورمونی، تزریق تستوسترون پروپیونات انجام شده و سپس ماده سرطان‌زای N-Methyl-N-nitrosourea (MNU) برای ایجاد مدل سرطان پروستات به کار می‌رود. پس از طی دوره القا، ابتلا به سرطان از طریق بررسی بافت‌شناسی پروستات، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- اتوزین، ارزیابی وزن یا حجم پروستات و در

صورت امکان سنجش نشانگرهای زیستی مرتبط تأیید می‌شود. در گروه Sham، حیوانات دستکاری‌ها و تزریق حلال یا تزریق کاذب را دریافت می‌کنند، اما ماده سرطان‌زای مؤثر دریافت نمی‌کنند؛ بنابراین این گروه برای کنترل اثر استرس ناشی از دستکاری، تزریق و شرایط آزمایشگاهی در نظر گرفته می‌شود.

پیش از اجرای پروتکل تمرینی، موش‌های گروه‌های تمرینی به مدت ۵ تا ۷ روز با تردمیل آشنا می‌شوند. در این دوره، حیوانات روزانه ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت پایین، حدود ۸ تا ۱۰ متر در دقیقه، روی تردمیل حرکت می‌کنند. هدف این مرحله، کاهش استرس ناشی از محیط تمرینی و عادت‌پذیری حیوانات به دویدن روی تردمیل است و به‌عنوان مداخله تمرینی محسوب نمی‌شود. حیواناتی که قادر به دویدن منظم نباشند یا استرس شدید نشان دهند، طبق معیارهای حذف از مطالعه کنار گذاشته خواهند شد.

برای تعیین شدت تمرین، آزمون ظرفیت بیشینه یا آزمون عملکرد بیشینه روی تردمیل اجرا می‌شود. در این آزمون، ابتدا حیوانات ۵ دقیقه با سرعت پایین گرم می‌کنند، سپس سرعت تردمیل از حدود ۱۰ متر در دقیقه آغاز شده و در هر مرحله به صورت تدریجی افزایش می‌یابد تا حیوان به خستگی برسد. معیار خستگی شامل ناتوانی در ادامه دویدن، توقف مکرر، باقی‌ماندن در انتهای تردمیل یا عدم بازگشت به مسیر حرکت پس از تحریک ملایم است. بیشترین سرعت یا ظرفیت قابل تحمل حیوان به‌عنوان ظرفیت بیشینه در نظر گرفته شده و شدت تمرین هر حیوان بر اساس درصدی از این ظرفیت تنظیم می‌شود. این آزمون در ابتدای دوره تمرین و در صورت نیاز در میانه دوره برای بازتنظیم شدت تمرین تکرار خواهد شد. پروتکل تمرین هوازی تداومی بر اساس مطالعه وراس و همکاران (۲۰۲۳) طراحی می‌شود (۳). در این گروه، موش‌های مبتلا به سرطان پروستات به مدت ۸ هفته، ۵ جلسه

بررسی‌های بافت‌شناسی در فرمالین تثبیت می‌شود. در طول مطالعه، وزن بدن، مصرف غذا، وضعیت عمومی حیوانات، تحمل تمرین، وزن پروستات و در صورت امکان حجم تومور ثبت خواهد شد.

برای بررسی مسیرهای مولکولی آپوپتوز، بیان ژن‌های p53، Caspase-3، Bax، Bcl-2 و NF- κ B در بافت پروستات با روش Real-Time PCR اندازه‌گیری می‌شود. ابتدا RNA کل از بافت پروستات استخراج شده، کیفیت و غلظت آن ارزیابی می‌شود، سپس cDNA سنتز شده و بیان ژن‌های هدف نسبت به ژن خانه‌دار مناسب محاسبه می‌گردد. نسبت Bax/Bcl-2 به‌عنوان شاخص تعادل بین سیگنال‌های پروآپوپتوتیک و ضدآپوپتوتیک گزارش خواهد شد. در صورت فراهم بودن امکانات، اندازه‌گیری پروتئین‌های مرتبط از طریق ELISA، Western blot یا ایمونوهیستوشیمی می‌تواند برای تقویت تفسیر مولکولی نتایج انجام شود.

تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ انجام شد. ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس‌ها با آزمون لوین بررسی شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها و برقرار بودن مفروضه همگنی واریانس‌ها، داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. با در نظر گرفتن این‌که شاخص‌های p53، Caspase-3، نسبت Bax/Bcl-2 و NF- κ B به‌عنوان متغیرهای وابسته مرتبط و درگیر در مسیرهای مولکولی آپوپتوز و التهاب مورد بررسی قرار گرفتند، ابتدا برای ارزیابی اثر کلی گروه بر مجموعه این شاخص‌ها از تحلیل واریانس چندمتغیره یک‌طرفه (MANOVA) استفاده شد. پس از مشاهده اثر معنادار گروه در تحلیل چندمتغیره، برای مقایسه هر یک از شاخص‌ها به‌صورت جداگانه بین پنج گروه از تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) استفاده شد. در مواردی که تفاوت معنادار بین گروه‌ها مشاهده شد، آزمون

در هفته روی تردمیل تمرین می‌کنند. هر جلسه شامل ۵ تا ۱۰ دقیقه گرم‌کردن با شدت حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد ظرفیت بیشینه، مرحله اصلی تمرین با شدت حدود ۶۰ درصد ظرفیت بیشینه و ۵ دقیقه سردکردن با شدت پایین است. مدت مرحله اصلی تمرین به‌صورت تدریجی افزایش می‌یابد، به‌طوری‌که در هفته‌های ابتدایی حدود ۳۰ تا ۴۰ دقیقه و در هفته‌های پایانی حدود ۵۰ تا ۶۰ دقیقه اجرا می‌شود. هدف از این پروتکل، ایجاد فشار هوازی متوسط و پایدار است تا اثر تمرین تداومی بر مسیرهای التهابی و آپوپتوتیک با کمترین استرس اضافی بررسی شود.

پروتکل تمرین هوازی تناوبی برای مقایسه با تمرین تداومی طراحی می‌شود. در این گروه نیز موش‌های مبتلا به سرطان پروستات به مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته تمرین می‌کنند. هر جلسه شامل ۵ تا ۱۰ دقیقه گرم‌کردن، چند وهله فعالیت شدید، دوره‌های بازیافت فعال و ۵ دقیقه سردکردن است. شدت وهله‌های فعال حدود ۸۵ تا ۹۰ درصد ظرفیت بیشینه شدت دوره‌های بازیافت حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد ظرفیت بیشینه خواهد بود. به‌طور پیشنهادی، جلسه تمرین شامل ۶ وهله فعالیت شدید ۴ دقیقه‌ای همراه با ۲ دقیقه بازیافت فعال بین وهله‌ها است. در هفته‌های ابتدایی، تعداد وهله‌ها یا مدت فعالیت شدید کمتر در نظر گرفته می‌شود و به تدریج تا حجم نهایی افزایش می‌یابد. در این پروتکل تلاش می‌شود مدت کلی جلسه تمرین تا حد امکان با گروه تداومی نزدیک باشد تا تفاوت اصلی بین دو گروه، الگوی شدت تمرین باشد نه صرفاً حجم تمرین.

در پایان دوره ۸ هفته‌ای، نمونه‌برداری ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین انجام می‌شود تا اثر حاد تمرین بر بیان ژن‌ها کاهش یابد. حیوانات پس از بیهوشی کامل با روش استاندارد، قربانی شده و بافت پروستات به‌سرعت خارج می‌شود. بخشی از بافت برای بررسی‌های مولکولی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شده و بخشی دیگر برای

تعقیبی توکی برای تعیین محل اختلاف بین گروه‌ها به کار رفت. مقایسه‌های اصلی شامل مقایسه گروه کنترل سالم با گروه Sham، گروه Sham با گروه سرطان پروستات بدون تمرین، گروه سرطان پروستات بدون تمرین با گروه‌های تمرینی، و مقایسه مستقیم گروه تمرین هوازی تداومی با گروه تمرین هوازی تناوبی بود. سطح معناداری آماری در تمامی تحلیل‌ها ۰.۰۵ در نظر گرفته شد. تحلیل آماری بیان ژن‌ها بر اساس مقادیر ΔCt یا $\Delta\Delta Ct$ انجام شد و مقادیر Fold change برای نمایش و تفسیر زیستی نتایج گزارش شدند.

نتایج

در این بخش، یافته‌های پژوهش بر اساس شاخص‌های مولکولی p53، Caspase-3، نسبت Bax/Bcl-2 و NF- κ B در پنج گروه پژوهش ارائه شد. ابتدا مفروضات آماری بررسی شد و سپس نتایج توصیفی، تحلیل واریانس چندمتغیره، تحلیل واریانس یک‌طرفه، مقایسه‌های زوجی و نمایش بصری داده‌ها گزارش شدند.

ابتدا برای تعیین نوع آزمون‌های آماری، طبیعی بودن توزیع داده‌ها و همگنی واریانس‌ها بررسی شد. نتایج آزمون شاپیرو

-ویلک نشان داد که توزیع داده‌ها در تمامی شاخص‌ها طبیعی بود، به‌طوری‌که سطح معناداری برای p53 برابر با ۰.۲۱۴، برای Caspase-3 برابر با ۰.۱۷۶، برای نسبت Bax/Bcl-2 برابر با ۰.۲۴۱ و برای NF- κ B برابر با ۰.۱۹۳ به دست آمد. همچنین نتایج آزمون لوین نشان داد که مفروضه همگنی واریانس‌ها در تمامی شاخص‌ها برقرار بود؛ به‌طوری‌که سطح معناداری برای p53 برابر با ۰.۳۲۸، برای Caspase-3 برابر با ۰.۲۸۴، برای نسبت Bax/Bcl-2 برابر با ۰.۳۵۱ و برای NF- κ B برابر با ۰.۲۶۷ بود. بنابراین، استفاده از آزمون‌های پارامتریک شامل تحلیل واریانس چندمتغیره و تحلیل واریانس یک‌طرفه قابل توجیه بود.

برای بررسی الگوی اولیه تغییرات شاخص‌های مولکولی در گروه‌های پژوهش، میانگین و خطای استاندارد بیان نسبی p53، Caspase-3، نسبت Bax/Bcl-2 و NF- κ B محاسبه شد. نتایج توصیفی مربوط به این شاخص‌ها در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. میانگین و خطای استاندارد بیان نسبی شاخص‌های مولکولی در گروه‌های پژوهش

شاخص	کنترل سالم	Sham	سرطان بدون تمرین	سرطان + تداومی	سرطان + تناوبی
p53	۰۶/۰۰±۰/۱	۰۷/۰۴±۰/۱	۰۵/۶۱±۰/۰	۰۶/۸۹±۰/۰	۰۷/۱۳±۰/۱
Caspase-3	۰۵/۰۰±۰/۱	۰۶/۰۲±۰/۱	۰۴/۵۴±۰/۰	۰۸/۳۱±۰/۱	۰۹/۶۶±۰/۱
Bax/Bcl-2	۰۶/۰۰±۰/۱	۰۶/۰۳±۰/۱	۰۵/۴۷±۰/۰	۰۹/۳۸±۰/۱	۱۰/۸۲±۰/۱
NF- κ B	۰۶/۰۰±۰/۱	۰۷/۰۷±۰/۱	۱۳/۱۸±۰/۲	۰۹/۴۶±۰/۱	۰۸/۱۹±۰/۱

بر اساس جدول ۱، گروه سرطان بدون تمرین در مقایسه با گروه Sham کاهش آشکاری در p53، Caspase-3 و نسبت Bax/Bcl-2 و افزایش قابل توجهی در NF- κ B نشان داد. در مقابل، هر دو گروه تمرینی موجب بهبود الگوی بیان شاخص‌های مولکولی شدند. مهم‌ترین یافته توصیفی

این بود که گروه تمرین تناوبی بیشترین مقدار Caspase-3 و Bax/Bcl-2 و کمترین مقدار NF- κ B را در میان گروه‌های مبتلا به سرطان نشان داد.

برای بررسی اثر کلی گروه بر مجموعه شاخص‌های مولکولی، از تحلیل واریانس چندمتغیره یک‌طرفه استفاده

شد. این تحلیل نشان می‌دهد که آیا پنج گروه پژوهش از نظر ترکیب کلی شاخص‌های p53، Caspase-3، Bax/Bcl-2 و NF- κ B تفاوت معناداری دارند یا خیر. نتایج این تحلیل در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. نتایج تحلیل واریانس چندمتغیره یک‌طرفه برای اثر گروه بر شاخص‌های مولکولی

Partial Eta ²	Sig.	df	F	مقدار	آزمون
۳۸/۰	<۰۰۱/۰	۱۶،۱۸۰	۸۴/۶	۳۹/۱	Pillai's Trace
۴۵/۰	<۰۰۱/۰	۱۶،۱۲۸	۲۶/۹	۰۷۱/۰	Wilks' Lambda

بر اساس جدول ۲، اثر کلی گروه بر مجموعه شاخص‌های مولکولی معنادار بود. این یافته نشان می‌دهد که گروه‌های پژوهش از نظر الگوی کلی شاخص‌های مرتبط با آپوپتوز و التهاب تفاوت معناداری با یکدیگر داشتند. مقدار Partial Eta² نیز نشان‌دهنده اندازه اثر قابل توجه گروه بر ترکیب شاخص‌های مولکولی بود. پس از مشاهده اثر معنادار گروه در تحلیل چندمتغیره، برای مشخص شدن اینکه کدام شاخص‌ها به‌صورت جداگانه بین گروه‌ها تفاوت دارند، تحلیل واریانس یک‌طرفه برای هر شاخص اجرا شد. نتایج این تحلیل در جدول ۳ ارائه شده است.

جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه برای هر شاخص مولکولی

شاخص	F(4,45)	Sig.	Partial Eta ²
p53	۸۲/۱۳	<۰۰۱/۰	۵۵/۰
Caspase-3	۴۶/۳۲	<۰۰۱/۰	۷۴/۰
Bax/Bcl-2	۱۸/۳۵	<۰۰۱/۰	۷۶/۰
NF- κ B	۷۲/۳۹	<۰۰۱/۰	۷۸/۰

بر اساس جدول ۳، بین پنج گروه پژوهش در تمامی شاخص‌های مولکولی تفاوت معناداری وجود داشت. بیشترین اندازه اثر مربوط به NF- κ B و سپس نسبت Bax/Bcl-2 بود که نشان می‌دهد این دو شاخص بیشترین حساسیت را نسبت به القای سرطان و مداخله تمرینی نشان دادند. برای تعیین محل دقیق تفاوت‌ها بین گروه‌ها، آزمون تعقیبی توکی اجرا شد. در جدول ۴، مقایسه‌های زوجی هدفمند شامل اثر سرطان، اثر تمرین و مقایسه مستقیم تمرین تداومی و تناوبی ارائه شده است.

جدول ۴. مقایسه‌های زوجی هدفمند بر اساس آزمون تعقیبی توکی

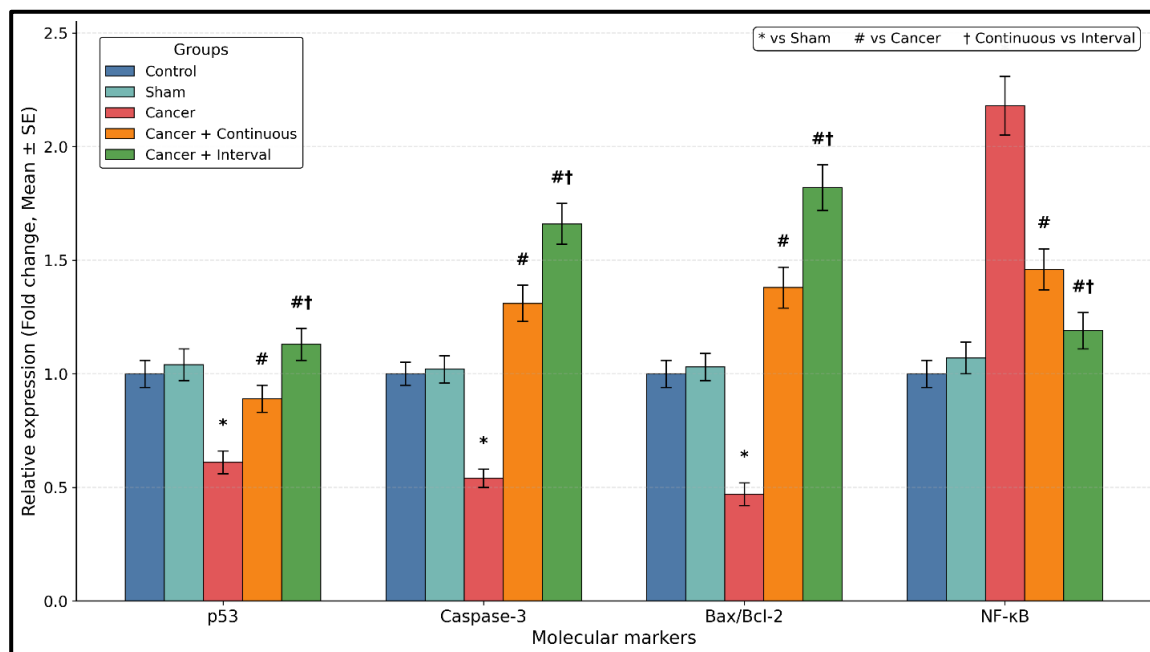
نتیجه	Sig.	CI %95	تفاوت میانگین	میانگین گروه دوم	میانگین گروه اول	مقایسه	ژن
کاهش در سرطان	<۰۰۱/۰	تا ۲۲/۰	۳۹/۰	۶۱/۰	۰۰/۱	کنترل سالم با سرطان بدون تمرین	p53
افزایش در تداومی	۰۲۱/۰	تا -۴۶/۰	-۲۸/۰	۸۹/۰	۶۱/۰	سرطان بدون تمرین با تداومی	p53
افزایش در تناوبی	<۰۰۱/۰	تا -۷۲/۰	-۵۲/۰	۱۳/۱	۶۱/۰	سرطان بدون تمرین با تناوبی	p53
بیشتر در تناوبی	۰۳۸/۰	تا -۴۷/۰	-۲۴/۰	۱۳/۱	۸۹/۰	تداومی با تناوبی	p53
کاهش در سرطان	<۰۰۱/۰	تا ۳۰/۰	۴۶/۰	۵۴/۰	۰۰/۱	کنترل سالم با سرطان بدون تمرین	Caspase-3
افزایش در تداومی	<۰۰۱/۰	تا -۰۰/۱	-۷۷/۰	۳۱/۱	۵۴/۰	سرطان بدون تمرین با تداومی	Caspase-3
افزایش در تناوبی	<۰۰۱/۰	تا -۳۹/۱	-۱۲/۱	۶۶/۱	۵۴/۰	سرطان بدون تمرین با تناوبی	Caspase-3
بیشتر در تناوبی	۰۲۴/۰	تا -۶۶/۰	-۳۵/۰	۶۶/۱	۳۱/۱	تداومی با تناوبی	Caspase-3
کاهش در سرطان	<۰۰۱/۰	تا ۳۴/۰	۵۳/۰	۴۷/۰	۰۰/۱	کنترل سالم با سرطان بدون تمرین	Bax/Bcl-2
افزایش در تداومی	<۰۰۱/۰	تا -۱۷/۱	-۹۱/۰	۳۸/۱	۴۷/۰	سرطان بدون تمرین با تداومی	Bax/Bcl-2
افزایش در تناوبی	<۰۰۱/۰	تا -۶۶/۱	-۳۵/۱	۸۲/۱	۴۷/۰	سرطان بدون تمرین با تناوبی	Bax/Bcl-2
بیشتر در تناوبی	۰۱۶/۰	تا -۸۰/۰	-۴۴/۰	۸۲/۱	۳۸/۱	تداومی با تناوبی	Bax/Bcl-2
افزایش در سرطان	<۰۰۱/۰	تا -۴۹/۱	-۱۸/۱	۱۸/۲	۰۰/۱	کنترل سالم با سرطان بدون تمرین	NF-κB

NF-κB	سرطان بدون تمرین	۱۸/۲	۴۶/۱	۷۲/۰	۴۳/۰ تا ۰۰۱/۰	کاهش در
	با مداومی				۰۱/۱	تداومی
NF-κB	سرطان بدون تمرین	۱۸/۲	۱۹/۱	۹۹/۰	۶۸/۰ تا ۰۰۱/۰	کاهش در
	با تناوبی				۳۰/۱	تناوبی
NF-κB	تداومی با تناوبی	۴۶/۱	۱۹/۱	۲۷/۰	۰۱/۰ تا ۰۴۳/۰	کمتر در
					۵۳/۰	تناوبی

نمودار ستونی با نمایش میانگین و خطای استاندارد ارائه شد. در این شکل، تفاوت‌های معنادار با گروه Sham، تفاوت‌های معنادار با گروه سرطان بدون تمرین و تفاوت بین دو گروه تمرینی مشخص می‌شود. علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه Sham، علامت # نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه سرطان بدون تمرین و علامت † نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه تمرین مداومی و تمرین تناوبی است.

بر اساس جدول ۴، القای سرطان موجب کاهش معنادار p53، Caspase-3 و نسبت Bax/Bcl-2 و افزایش معنادار NF-κB شد. هر دو نوع تمرین هوازی توانستند این تغییرات را به‌طور معناداری تعدیل کنند. با این حال، مقایسه مستقیم دو گروه تمرینی نشان داد که تمرین هوازی تناوبی نسبت به تمرین هوازی مداومی اثر قوی‌تری در افزایش p53، Caspase-3 و نسبت Bax/Bcl-2 و کاهش NF-κB داشت.

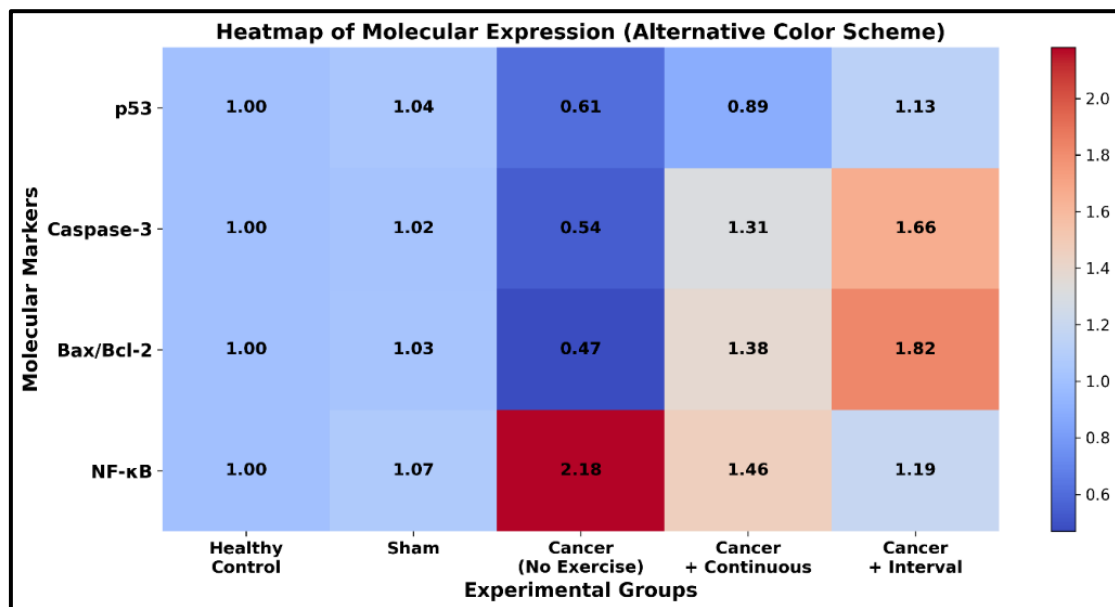
برای نمایش بصری تغییرات بیان نسبی شاخص‌های مولکولی در گروه‌های پژوهش، داده‌های جدول ۱ به‌صورت



شکل ۱. مقایسه بیان نسبی شاخص‌های مولکولی در گروه‌های پژوهش

بر اساس شکل ۱، گروه سرطان بدون تمرین در شاخص‌های p53، Caspase-3 و نسبت Bax/Bcl-2 کمترین مقدار و در شاخص NF-κB بیشترین مقدار را نشان داد. در مقابل، گروه‌های تمرینی به‌ویژه گروه تمرین تناوبی، الگوی مطلوب‌تری از افزایش شاخص‌های آپوپتوزی و کاهش شاخص التهابی NF-κB را نشان دادند. مهم‌ترین یافته بصری این شکل، برتری نسبی تمرین تناوبی نسبت به تمرین تداومی در بهبود الگوی مولکولی بود.

برای نمایش هم‌زمان الگوی کلی تغییرات شاخص‌های مولکولی، نقشه حرارتی تغییرات بیان ژن‌ها ترسیم شد. این شکل امکان مقایسه سریع تر الگوی افزایش یا کاهش p53، Caspase-3، نسبت Bax/Bcl-2 و NF-κB را در پنج گروه پژوهش فراهم می‌کند و نشان می‌دهد که هر گروه از نظر الگوی کلی آپوپتوز و التهاب در چه وضعیتی قرار دارد.



شکل ۲. نقشه حرارتی الگوی تغییرات شاخص‌های مولکولی آپوپتوز و التهاب

بر اساس شکل ۲، گروه سرطان بدون تمرین الگوی مولکولی نامطلوبی را نشان داد که با کاهش p53، Caspase-3 و نسبت Bax/Bcl-2 و افزایش NF-κB مشخص بود. گروه تمرین تداومی موجب اصلاح متوسط این الگو شد، در حالی که گروه تمرین تناوبی تغییرات قوی‌تری ایجاد کرد و الگوی بیان شاخص‌ها را به سمت وضعیت ضدالتهابی و پروآپوپتوتیک سوق داد. مهم‌ترین یافته این شکل، جدایی الگوی مولکولی گروه تمرین تناوبی از گروه سرطان بدون تمرین و نزدیکی بیشتر آن به الگوی مطلوب آپوپتوزی بود.

در مجموع، یافته‌ها نشان دادند که سرطان پروستات با تضعیف شاخص‌های آپوپتوتیک و افزایش شاخص التهابی NF-κB همراه بود. اجرای تمرین هوازی، به‌ویژه تمرین هوازی تناوبی، موجب تغییر جهت الگوی مولکولی به سمت افزایش آپوپتوز و کاهش التهاب شد. مهم‌ترین یافته پژوهش آن بود که تمرین تناوبی در مقایسه با تمرین تداومی اثر مطلوب‌تری بر تقویت Caspase-3 و نسبت Bax/Bcl-2 و مهار NF-κB نشان داد.

بحث و نتیجه گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که القای سرطان پروستات، الگوی مولکولی بافت پروستات را به سمت کاهش شاخص‌های آپوپتوزی و افزایش وضعیت التهابی سوق داد؛ به گونه‌ای که در گروه سرطان بدون تمرین، p53، Caspase-3 و نسبت Bax/Bcl-2 کاهش یافت و NF- κ B افزایش پیدا کرد. این الگو نشان می‌دهد که سرطان پروستات با تضعیف ظرفیت مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و تقویت مسیرهای بقا و التهاب همراه است. در مقابل، هر دو نوع تمرین هوازی توانستند این وضعیت نامطلوب را تعدیل کنند و مسیر مولکولی بافت پروستات را به سمت افزایش آپوپتوز و کاهش التهاب تغییر دهند. این یافته با گزارش وراس و همکاران (۲۰۲۳) همسو است که نشان دادند تمرین هوازی می‌تواند محیط توموری پروستات را از طریق کاهش التهاب و افزایش شاخص‌های آپوپتوز تعدیل کند (۳). همچنین وبر و همکاران (۲۰۲۴) تأکید کردند که اثرات ضد توموری تمرین تا حد زیادی از مسیر کاهش التهاب، بهبود وضعیت ردوکس و فعال‌سازی مرگ سلولی قابل تبیین است (۲).

در مقایسه بین مداخلات، تمرین هوازی تناوبی نسبت به تمرین هوازی تداومی اثر قوی‌تری در بهبود شاخص‌های مولکولی نشان داد؛ زیرا در گروه تمرین تناوبی، p53، Caspase-3 و نسبت Bax/Bcl-2 بیشتر و NF- κ B کمتر از گروه تمرین تداومی بود. این یافته از نظر فیزیولوژیک نشان می‌دهد که شدت بالاتر و ماهیت نوسانی تمرین تناوبی احتمالاً محرک قوی‌تری برای فعال‌سازی مسیرهای سازگاری سلولی، افزایش فشار متابولیکی کنترل‌شده و تعدیل مسیرهای التهابی بوده است. ژو و همکاران (۲۰۲۴) نیز در مقایسه تمرین تناوبی و تمرین تداومی در سرطان پروستات نشان دادند که تفاوت شدت و الگوی بار تمرینی می‌تواند پاسخ‌های زیستی متفاوتی ایجاد کند (۵). گالوائو و همکاران (۲۰۲۳) نیز گزارش کردند که HIIT می‌تواند در بیماران سرطان پروستات پاسخ‌های التهابی و

مسیرهای مرتبط با سرکوب تومور را بهبود بخشد (۱). از سوی دیگر، ویسلوف و همکاران (۲۰۰۱) و شو و همکاران (۲۰۲۰) نشان داده‌اند که تنظیم شدت تمرین بر اساس ظرفیت بیشینه در مدل‌های حیوانی می‌تواند تفاوت‌های واقعی‌تری در پاسخ‌های فیزیولوژیک ایجاد کند (۱۴، ۱۵)؛ بنابراین برتری تمرین تناوبی در پژوهش حاضر احتمالاً ناشی از تفاوت واقعی در شدت و الگوی تحریک تمرینی بوده است، نه صرفاً تفاوت در اجرای مداخله.

در تبیین p53 باید توجه داشت که این ژن به‌عنوان یکی از گره‌های مرکزی پاسخ به آسیب سلولی، می‌تواند توقف چرخه سلولی، ترمیم DNA یا آپوپتوز را فعال کند. در پژوهش حاضر، کاهش p53 در گروه سرطان بدون تمرین نشان‌دهنده تضعیف ظرفیت مهار تومور و اختلال در پاسخ تنظیمی سلول بود، در حالی که افزایش آن در گروه‌های تمرینی، به‌ویژه تمرین تناوبی، نشان داد که تمرین می‌تواند بخشی از ظرفیت تنظیمی سلول را بازگرداند. کیم و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که ترکیب تمرین هوازی با درمان ضد سرطان موجب افزایش p53 و کاهش پیشرفت سرطان پروستات شد (۷). اصغری رکابدارکلایی و همکاران (۲۰۱۸) نیز اثر تمرین تناوبی شدید را بر بیان ژن‌های سرکوبگر تومور در بافت پروستات گزارش کردند (۱۶). دشتیان و همکاران (۲۰۱۷) نیز نشان دادند که تمرین استقامتی می‌تواند بیان p53 را در غده پروستات تغییر دهد (۱۷). البته سعادت و همکاران (۲۰۱۹) کاهش p53 را پس از تمرین در مدل سرطان پروستات القاشده گزارش کردند؛ این تفاوت نشان می‌دهد که پاسخ p53 به تمرین وابسته به نوع مدل، شدت تمرین، وضعیت التهابی بافت و مرحله سرطان است (۱۱). بنابراین افزایش p53 در پژوهش حاضر باید در کنار افزایش Caspase-3 و Bax/Bcl-2 تفسیر شود، نه به‌عنوان یک شاخص منفرد.

Caspase-3 در پژوهش حاضر در گروه سرطان بدون تمرین کاهش یافت و در هر دو گروه تمرینی، به‌ویژه تمرین تناوبی،

افزایش پیدا کرد. از آنجا که Caspase-3 کاسپاز اجرایی نهایی در مسیر آپوپتوز است، افزایش آن نشان می‌دهد که تمرین توانسته مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را در بافت پروستات فعال تر کند. اوپوکو-آچیمپونگ و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که تمرین با شدت متوسط می‌تواند رشد سلول‌های سرطان پروستات را کاهش داده و با افزایش Caspase-3 همراه باشد (۱۰). اسر و همکاران (۲۰۱۹) نیز گزارش کردند که محیط سرمی و پروستاتی ناشی از تمرین، رشد و مهاجرت سلول‌های سرطان پروستات را کاهش می‌دهد (۸). وراس و همکاران (۲۰۲۳) نیز افزایش شاخص‌های آپوپتوز را پس از تمرین هوازی در مدل سرطان پروستات گزارش کردند (۳). آزادبخت و همکاران (۱۴۰۲) نیز نشان دادند که تمرین می‌تواند در شرایط پاتولوژیک، مسیرهای دفاع سلولی و تنظیم آپوپتوز را فعال کند (۱۸). بنابراین، افزایش Caspase-3 در پژوهش حاضر یکی از قوی‌ترین شواهد برای اثر پرو آپپتوتیک تمرین، به‌ویژه HIIT، محسوب می‌شود.

نسبت Bax/Bcl-2 نیز در گروه سرطان بدون تمرین کاهش یافت و در گروه‌های تمرینی افزایش پیدا کرد. این نسبت یکی از شاخص‌های کلیدی تعیین‌کننده سرنوشت سلول است؛ زیرا Bax ورود سلول به مسیر آپوپتوز میتوکندریایی را تسهیل می‌کند، در حالی که Bcl-2 از مرگ سلولی جلوگیری می‌کند. افزایش این نسبت در گروه‌های تمرینی نشان می‌دهد که تمرین، تعادل مولکولی بافت پروستات را از وضعیت بقای سلولی به سمت مرگ برنامه‌ریزی شده تغییر داده است. کوه‌شوری و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که تمرین هوازی می‌تواند بیان Bax را افزایش و Bcl-2 را کاهش دهد (۹). هوشمند مقدم و همکاران (۱۳۹۹) نیز نشان دادند که تمرین می‌تواند تعادل نشانگرهای آپوپتوزی را به نفع Bax تغییر دهد (۱۹). این یافته با نتایج وراس و همکاران (۲۰۲۳) نیز همسو است که کاهش پروتئین‌های ضد آپوپتوزی و افزایش

پروتئین‌های پرو آپوپتوزی را پس از تمرین هوازی گزارش کردند (۳). از این منظر، برتری تمرین تناوبی در افزایش Bax/Bcl-2 می‌تواند نشان‌دهنده اثر قوی‌تر این نوع تمرین در تحریک مسیر میتوکندریایی آپوپتوز باشد.

در مورد NF- κ B، یافته‌ها نشان دادند که سرطان پروستات موجب افزایش این شاخص شد، اما تمرین هوازی، به‌ویژه تمرین تناوبی، آن را کاهش داد. NF- κ B یکی از محورهای اصلی التهاب، بقا و مقاومت سلول‌های توموری در برابر آپوپتوز است؛ بنابراین کاهش آن می‌تواند نشان‌دهنده تضعیف محیط التهابی و کاهش حمایت مولکولی از بقای سلول سرطانی باشد. سعادت و همکاران (۲۰۱۹) در مدل سرطان پروستات القاشده گزارش کردند که تمرین هوازی موجب کاهش NF- κ B در بافت پروستات می‌شود (۱۱). وراس و همکاران (۲۰۲۳) نیز کاهش NF- κ B، IL-6 و TNF- α را پس از تمرین هوازی نشان دادند (۳). رفیعی و همکاران (۱۴۰۳) نیز در یک مدل حیوانی نشان دادند که HIIT می‌تواند مسیرهای التهابی مرتبط با Pannexin-1، P2X7 و NLRP-1 را کاهش دهد (۲۰). این همسویی نشان می‌دهد که تمرین، به‌ویژه تمرین تناوبی، احتمالاً از طریق مهار مسیرهای التهابی و کاهش سیگنال‌های بقا، زمینه فعال‌سازی آپوپتوز را فراهم کرده است.

در مقایسه ساختارمند با پژوهش‌های پیشین، یافته‌های پژوهش حاضر با گروهی از مطالعات همسو است که اثر تمرین را در کاهش التهاب و افزایش آپوپتوز در سرطان پروستات گزارش کرده‌اند. وراس و همکاران (۲۰۲۳)، کیم و همکاران (۲۰۲۴)، اوپوکو-آچیمپونگ و همکاران (۲۰۱۹) و اسر و همکاران (۲۰۱۹) هر یک از زاویه‌ای نشان داده‌اند که تمرین هوازی می‌تواند رشد سلول‌های سرطان پروستات را کاهش دهد و شاخص‌های آپوپتوزی را تقویت کند (۳، ۷، ۱۰، ۸). از نظر مطالعات مکانیزمی نیز گومز و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که

تمرین طولانی مدت می تواند سیگنالوم پروستات و بازآرایی ایمنی را در مدل سرطان زایی پروستات تغییر دهد (۲۱) و ناسیمنتو-گونکالوس و همکاران (۲۰۲۴) نیز نقش تمرین را در بازسازی سیستم ایمنی و سیگنال های پروستات برجسته کردند (۴). در سطح کاربردی، جانز هاپکینز (۲۰۲۳) نیز فعالیت بدنی را یکی از رویکردهای کمک کننده برای کنترل و بهبود پیامدهای سرطان پروستات معرفی کرده است (۲۲).

در عین حال، برخی تفاوت ها با مطالعات پیشین نیز قابل توجه است. برای مثال، سعادت و همکاران (۲۰۱۹) کاهش p53 را پس از تمرین گزارش کردند، در حالی که در پژوهش حاضر تمرین، به ویژه تمرین تناوبی، موجب افزایش p53 شد (۱۱). این ناهمسویی می تواند ناشی از تفاوت در مدل القای سرطان، نوع حیوان، شدت و مدت تمرین، زمان نمونه برداری، روش سنجش یا وضعیت پایه التهاب در بافت پروستات باشد. همچنین رضایی و همکاران (۱۳۹۸) و مقدم و همکاران (۲۰۱۷) در مدل سرطان پستان نشان دادند که تمرین می تواند مسیرهای ضد توموری و ضد تهاجمی را تعدیل کند؛ هرچند تفاوت نوع سرطان و بافت هدف باعث می شود نتایج آن ها به صورت مستقیم قابل تعمیم نباشد، اما از نظر مکانیزمی با یافته های حاضر هم راستا است (۱۲، ۱۳). سواتک و همکاران (۲۰۱۹) نیز اهمیت انتخاب مدل حیوانی مناسب را برای مطالعه ضایعات پروستات برجسته کرده اند؛ بنابراین استفاده از مدل ویستار در پژوهش حاضر می تواند به تفسیر دقیق تر پاسخ های پیش بالینی کمک کند (۶). همچنین فاول و همکاران (۲۰۰۷) با تأکید بر اهمیت توان آماری و طراحی مناسب حجم نمونه، از این نظر به تقویت اعتبار طراحی های تجربی مشابه کمک می کنند (۲۳).

یافته های پژوهش حاضر را می توان در یک چارچوب مکانیزمی یکپارچه چنین تبیین کرد که تمرینات هوازی، به ویژه تمرین تناوبی، از طریق ایجاد یک استرس متابولیکی کنترل شده و تکرار شونده، موجب بازآرایی هم زمان مسیرهای التهابی،

اکسیداتیو و آپوپتوتیک در بافت پروستات شده اند؛ به گونه ای که کاهش NF- κ B به عنوان محور اصلی التهاب و بقا، زمینه را برای فعال سازی مسیرهای وابسته به p53 و افزایش سیگنال های مرگ برنامه ریزی شده فراهم کرده است. این تغییرات به صورت پایین دستی با افزایش Caspase-3 و بهبود نسبت Bax/Bcl-2 تکمیل شده و در نهایت منجر به تغییر تعادل سلولی از بقا به سمت آپوپتوز شده است. وبر و همکاران (۲۰۲۴) نشان می دهند که تمرین از طریق بهبود وضعیت ردوکس و مهار التهاب مزمن می تواند چنین تغییراتی را در محیط توموری ایجاد کند (۲) و وراس و همکاران (۲۰۲۳) نیز بر نقش کاهش NF- κ B و افزایش شاخص های آپوپتوز در پاسخ به تمرین تأکید دارند (۳). همچنین ناسیمنتو-گونکالوس و همکاران (۲۰۲۴) و گومز و همکاران (۲۰۲۳) نشان داده اند که تمرین می تواند سیگنالوم پروستات و تعاملات ایمنی-التهابی را بازآرایی کند (۴، ۲۱). در سطح مولکولی، افزایش Bax/Bcl-2 مطابق با یافته های کوه شوری و همکاران (۲۰۲۳) و فعال سازی Caspase-3 همسو با نتایج اوپوکو-آچیمپونگ و همکاران (۲۰۱۹) نشان می دهد که تمرین به طور هم زمان مسیر میتوکندریایی و اجرایی آپوپتوز را فعال کرده است (۹، ۱۰). از سوی دیگر، شدت بالاتر تمرین تناوبی، مطابق با شواهد ژو و همکاران (۲۰۲۴) و گالوانو و همکاران (۲۰۲۳)، احتمالاً موجب تحریک قوی تر مسیرهای سیگنالینگ و در نتیجه پاسخ های مولکولی برجسته تر شده است (۵، ۱).

با وجود این چارچوب منسجم، برخی یافته ها نیازمند تفسیر دقیق تر هستند، به ویژه در مورد رفتار p53 که در برخی مطالعات مانند سعادت و همکاران (۲۰۱۹) کاهش آن پس از تمرین گزارش شده، در حالی که در پژوهش حاضر افزایش آن مشاهده شد (۱۱). این ناهمسویی می تواند ناشی از تفاوت در مدل القای سرطان، نوع حیوان، شدت و الگوی تمرین، زمان نمونه برداری و حتی وضعیت پایه التهابی بافت باشد؛ زیرا p53 یک تنظیم کننده حساس به زمینه است و می تواند بسته به

شرایط، نقش‌های متفاوتی ایفا کند. همچنین تفاوت بین تمرین تداومی و تناوبی ممکن است به تفاوت در فشار متابولیکی، پاسخ‌های هورمونی و میزان تولید ROS وابسته باشد؛ به گونه‌ای که تمرین تناوبی با ایجاد نوسانات شدیدتر در هموستاز، پاسخ‌های تطابقی قوی‌تری را القا می‌کند. در این راستا، ویسلوف و همکاران (۲۰۰۱) و شو و همکاران (۲۰۲۰) نشان داده‌اند که شدت تمرین نقش تعیین‌کننده‌ای در دامنه پاسخ‌های فیزیولوژیک دارد (۱۴، ۱۵). از سوی دیگر، مطالعاتی مانند رضایی و همکاران (۱۳۹۸) و مقدم و همکاران (۲۰۱۷) نیز تفاوت پاسخ بافتی به انواع تمرین را در مدل‌های توموری دیگر نشان داده‌اند که بیانگر اهمیت نوع بافت و مدل بیماری است (۱۲، ۱۳). بنابراین، اختلافات مشاهده‌شده را باید در چارچوب تفاوت‌های طراحی پژوهش و ویژگی‌های زیستی نمونه‌ها تفسیر کرد، نه به عنوان تناقض مطلق.

در مجموع، می‌توان نتیجه گرفت که تمرین هوازی به عنوان یک مداخله غیر دارویی مؤثر، قادر است مسیرهای مولکولی مرتبط با سرطان پروستات را به طور معناداری تعدیل کند و تعادل بین مرگ و بقای سلولی را به نفع آپوپتوز تغییر دهد. در این میان، تمرین هوازی تناوبی نسبت به تمرین تداومی کارآمدتر عمل کرده و توانسته است با شدت بیشتری شاخص‌های آپوپتوزی را افزایش و شاخص‌های التهابی را کاهش دهد. این یافته نشان می‌دهد که نوع و شدت تمرین نقش تعیین‌کننده‌ای در جهت‌دهی پاسخ‌های مولکولی دارند و

می‌توان از تمرین تناوبی به عنوان یک راهبرد مکمل بالقوه در کنترل پیشرفت سرطان پروستات بهره گرفت.

با این حال، پژوهش حاضر دارای محدودیت‌هایی است که باید در تفسیر نتایج مدنظر قرار گیرد. استفاده از مدل حیوانی ویستار، حجم نمونه محدود و مدت زمان مداخله از جمله عواملی هستند که تعمیم نتایج را به شرایط انسانی با احتیاط همراه می‌کنند. همچنین تمرکز بر بیان ژن‌ها بدون بررسی کامل سطح پروتئین‌ها و مسیرهای پایین‌دستی، می‌تواند درک کامل‌تری از مکانیسم‌ها را محدود کند. در پژوهش‌های آینده پیشنهاد می‌شود علاوه بر افزایش حجم نمونه و مدت مداخله، از مدل‌های انسانی یا نیمه‌بالینی استفاده شود و مسیرهای مکمل مانند استرس اکسیداتیو، پاسخ‌های هورمونی و تعاملات ایمنی به صورت هم‌زمان بررسی شوند. همچنین مقایسه سطوح مختلف شدت تمرین و ترکیب آن با مداخلات تغذیه‌ای یا دارویی می‌تواند به طراحی پروتکل‌های دقیق‌تر و کاربردی‌تر در حوزه فیزیولوژی سرطان کمک کند.

تشکر و قدردانی

نویسنده از تمامی کسانی که در این راستا با محقق همکاری نمودند کمال تشکر را دارد.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان مقاله حاضر فاقد هرگونه تعارض منافع بوده است.

References

1. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Turner D, Newton RU. Can high-intensity interval training impact tumor suppression and inflammatory response in prostate cancer survivors? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023;26(2):225-233.
2. Webber M, Li M, Cai C, Zou K. Effects of exercise training on prostate cancer: Current evidence and potential molecular mechanisms. *Cancer Pathog Ther.* 2024;2(3):152-163.
3. Veras ASC, Correia RR, Batista VRG, de Almeida Tavares ME, Rubira RJG, Fiais GA, et al. Aerobic physical exercise modifies the prostate tumoral environment. *Life Sci.* 2023;332:122097.
4. Nascimento-Gonçalves E, Seixas F, Palmeira C, Martins G, Fonseca C, Duarte JA, et al. Lifelong exercise training promotes the remodelling of the immune system and prostate signalome in a rat model of prostate carcinogenesis. *GeroScience.* 2024;46:817-840.
5. Zhu Q, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training for localized prostate cancer under active surveillance: A systematic review and network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024;27(2):256-264.
6. Svatek RS, et al. Targeting Wistar rat as a model for studying benign, premalignant and malignant lesions of the prostate. *Life Sci.* 2019;241:117114.
7. Kim J, et al. Integrated aerobic exercise with LDE-docetaxel treatment: A novel approach to combat prostate cancer progression. *Sci Rep.* 2024;14:60138.
8. Esser KA, et al. Prostate cancer cell growth characteristics in serum and prostate-conditioned media from moderate-intensity exercise-trained healthy and tumor-bearing rats. *Oncotarget.* 2019;10(36):3375-3386.
9. Koohshoori YS, Marandi SM, Kargarfard M, Vaseghi G, Moshtaghian SJ. The effect of aerobic exercise training on Bcl-2 and Bax gene expression and proteins. *Int J Prev Med.* 2023;14:79.
10. Opoku-Acheampong AB, Baumfalk D, Horn AG, Behnke BJ. Prostate cancer cell growth characteristics in serum and prostate-conditioned media from exercise-trained rats. *Am J Cancer Res.* 2019;9(4):650-667.
11. Saedmocheshi S, Saghebjo M, Vahabzadeh Z, Sheikholeslami-Vatani D. Aerobic training and green tea extract protect against NMU-induced prostate cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(11):2210-2216.
12. Rezaei Z, Shakerian S, Nikbakht M. The effect of ten weeks of high intensity interval training and continuous endurance training on the expression of MIR-205 and VEGF gene in mice with breast cancer has been compared. *J Appl Health Stud Sport Physiol.* 2019;6(1):37-44.
13. Moghadam V, Piri M, Azarbayjani MA, Matin Homae H. The protective effect of aerobic exercise on breast cancer by TGFβ protein and Smad-3 and MMP2 gene in female mice. *SJKU.* 2017;22(3):60-73.
14. Wisløff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Intensity-controlled treadmill running in rats. *Am J Physiol.* 2001;280(3):H1301-H1310.
15. Xu M, et al. Maximum oxygen consumption and quantification of exercise intensity in Wistar rats. *Sci Rep.* 2020;10:11520.
16. Asghari Rakabdarkolae M, Barari A, Abdi A, Hasrak K. 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. *JRUMS.* 2018;17(8):731-744.
17. Dashtiyani AA, et al. The effect of endurance training with and without vitamin E on expression of p53 and PTEN tumor suppressing genes in prostate glands of male rats. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:1403-1408.
18. Azadbakht B, Saremi A, Khansooz M. Investigating the effects of 8 weeks of resistance training on the levels of P53 and Nrf2 proteins in kidney tissue in diabetic rats with morphine withdrawal syndrome. *JSSU.* 2024;31(10):7144-7155.
19. Hoshman Moghadam B, Gaeini AA, Edkandari M, Parse S, Hojati M. Twelve weeks of resistance training intervention on serum levels of some apoptosis markers in elderly men. *JMSTHUMS.* 2021;8(4):10-19.
20. Rafiei Y, Alizadeh A, Shakerian S, Ramezani Ahmadi A. The effect of HIIT exercises on the changes of Pannexin-1, P2X7, and NLRP-1 in heart tissue of male Wistar rats with type 2 diabetes. *J Isfahan Med Sch.* 2024;42(769):439-449.
21. Gomes P, et al. Lifelong exercise training promotes the remodelling of the immune system and prostate signalome. *Aging.* 2023;15(9):3715-3730.
22. Johns Hopkins Medicine. Combat prostate cancer with exercise. Johns Hopkins Medicine; 2023.
23. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-191.

Original Article

Comparative Effects of Continuous Aerobic Training and Interval Aerobic Training on Molecular Pathways of Apoptosis in the Prostate Tissue of Wistar Rats with Prostate Cancer

Received: 07/04/2026 - Accepted: 19/08/2026

Mohammad Moemeni kharaji¹
Saeed Keshavarz^{2*}
Mahnaz Marvi Esfahani³
Elham Eftekhari Gheinani⁴

1 Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran.

2 Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran. (Corresponding Author).

3 Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran.

4 Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran.

Email: saeed.keshavarz@iau.ac.ir

Abstract

Introduction: The aim of the present study was to compare the effects of continuous aerobic training and interval aerobic training on the molecular pathways of apoptosis in the prostate tissue of Wistar rats with prostate cancer.

Methods: In this experimental study, 50 male Wistar rats were randomly assigned to five groups of 10 animals each: healthy control, sham, cancer without training, cancer + continuous aerobic training, and cancer + interval aerobic training. Following the induction of prostate cancer, the training groups performed treadmill exercise for 8 weeks, 5 sessions per week. Continuous aerobic training was performed at approximately 60% of maximal capacity, whereas interval aerobic training consisted of high-intensity bouts at 85–90% of maximal capacity interspersed with active recovery at 50–60%. At the end of the intervention, the expression levels of p53, Caspase-3, Bax, Bcl-2, and NF-κB genes in prostate tissue were assessed using real-time PCR, and the Bax/Bcl-2 ratio was calculated. Data were analyzed using MANOVA, one-way ANOVA, and Tukey's post hoc test in SPSS version 27.

Results: The findings showed that prostate cancer decreased p53, Caspase-3, and the Bax/Bcl-2 ratio, while increasing NF-κB expression. Both types of aerobic training moderated these alterations; however, interval aerobic training showed a stronger effect than continuous aerobic training in increasing p53, Caspase-3, and the Bax/Bcl-2 ratio and reducing NF-κB expression.

Conclusion: Overall, aerobic training, particularly interval aerobic training, may shift the molecular profile of prostate tissue from an inflammatory and anti-apoptotic state toward an anti-inflammatory and pro-apoptotic state.

Keywords: Prostate Cancer, Interval Aerobic Training, Continuous Aerobic Training, Apoptosis, NF-Kb.