

تأثیر تمرین منتخب و مصرف لیکوپن بر سطوح MDA و TOS در موشهای بालب سی با سرطان پستان

امیر حسین رستمی^۱، ساناز میرزایان شانجانی^{۲*}، زهره افشارمند^۳، یاسر کاظم زاده^۴

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران.

ایمیل :

۲- نویسنده مسئول*: استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران.

۳- استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران.

۴- استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران.

ایمیل نویسنده مسئول: Sanaz.Mirzayan@iau.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف:

استرس اکسیداتیو از عوامل کلیدی پیشرفت سرطان پستان است که با افزایش نشانگرهایی مانند مالون دی آلدئید (MDA) و وضعیت اکسیدان کل (TOS) مشخص می‌شود. این پژوهش با هدف بررسی اثرات ترکیبی تمرین هوازی تردمیل و مکمل لیکوپن بر این شاخص‌ها در موش‌های ماده بालب سی مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

مواد و روش‌ها:

چهل موش ماده بालب سی پس از القای سرطان پستان با سلول‌های 4T1 به چهار گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند: کنترل سرطان، تمرین تردمیل، مکمل لیکوپن و ترکیب تمرین+لیکوپن. مداخله‌ها به مدت ۶ هفته اجرا شد (تمرین با سرعت ۲۰ متر/دقیقه، ۳۰ دقیقه/روز، ۵ روز/هفته؛ لیکوپن خوراکی ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم، ۵ روز/هفته). در پایان، غلظت MDA و TOS سرم با کیت‌های ZellBio سنجیده شد. داده‌ها با Two-way ANOVA تحلیل گردید.

یافته‌ها:

تمرین تردمیل و مصرف مکمل لیکوپن به تنهایی موجب کاهش معنی‌دار MDA و TOS، با اندازه اثر بزرگ ($\eta^2: 0.918-0.921$) شدند ($P < 0.001$). اثر متقابل دو مداخله از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$)، اما بیشترین کاهش مطلق در گروه ترکیبی مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری:

تمرین تردمیل و مصرف مکمل لیکوپن هر دو به صورت مستقل باعث بهبود قابل توجه شاخص‌های استرس اکسیداتیو در موش‌های با سرطان پستان شدند. ترکیب این مداخلات گرچه هم‌افزایی آماری نداشت، ولی روند بهبود زیستی بیشتری نشان داد و می‌تواند در راهبردهای تکمیلی درمان سرطان پستان مفید باشد.

کلیدواژه‌ها:

تمرین منتخب، لیکوپن، MDA، TOS، موش‌های بालب سی، سرطان پستان

Abstract

Background and Aim:

Oxidative stress is a key factor in breast cancer progression, characterized by elevated markers such as Malondialdehyde (MDA) and Total Oxidant Status (TOS). This study aimed to investigate the combined effects of treadmill aerobic exercise and lycopene supplementation on these indicators in female BALB/c mice with breast cancer.

Materials and Methods:

Forty female BALB/c mice, after breast cancer induction with 4T1 cells, were randomly divided into four groups of ten: cancer control, treadmill exercise, lycopene supplementation, and combined exercise + lycopene. Interventions were conducted for 6 weeks (exercise: 20 m/min, 30 min/day, 5 days/week; oral lycopene: 100 mg/kg, 5 days/week). At the end, serum concentrations of MDA and TOS were measured using ZellBio kits. Data were analyzed using two-way ANOVA.

Findings:

Treadmill exercise and lycopene supplementation alone significantly reduced MDA and TOS levels, with large effect sizes ($\eta^2: 0.918-0.921$) ($P < 0.001$). The interaction effect between the two interventions was not statistically significant ($P > 0.05$), but the greatest absolute reduction was observed in the combined group.

Conclusion:

Both treadmill exercise and lycopene supplementation independently led to significant improvements in oxidative stress indicators in breast cancer-bearing mice. Although the combination of these interventions did not show statistical synergy, it demonstrated a greater trend of biological improvement and could be beneficial in complementary strategies for breast cancer treatment.

Keywords:

مقدمه

سرطان سینه یکی از شایع‌ترین انواع سرطان در زنان و عامل مهم مرگ‌ومیر در سطح جهان است. نقش استرس اکسیداتیو در پیشرفت تومور و آسیب به مولکول‌های زیستی (از جمله لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA) به‌خوبی مستند شده است (هالیول^۱ و همکاران ۲۰۱۵). نشانگرهایی مانند مالون‌دی‌آلدهید (MDA) و وضعیت اکسیدان کل (TOS) به‌طور گسترده برای ارزیابی شدت پراکسیداسیون لیپیدی و بار اکسیداسیونی در مدل‌های حیوانی و بالینی استفاده می‌شوند (والکو و همکاران ۲۰۲۰).

فعالیت بدنی منظم، به‌ویژه ورزش هوازی مانند تردمیل، می‌تواند پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی اندامی و سیستمیک را تقویت کند و در مدل‌های حیوانی سرطان سینه منجر به کاهش MDA و TOS شده است (کیم^۳ و همکاران ۲۰۲۰). مکانیسم‌های پیشنهادی شامل افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اندوژن (مثلاً SOD، MDA، GPx)، بهبود کارایی میتوکندری و تعدیل میکروبیوم تومور است که می‌تواند رشد تومور را کند سازد (اولیویرا^۴ و همکاران ۲۰۲۲).

لیکوپن، یک کاروتنوئید غیرپروویتامین A است که در گوجه‌فرنگی و محصولات آن فراوان است و خواص قوی ضد اکسایشی و ضدالتهابی نشان داده است. در مدل‌های حیوانی سرطان، مکمل دهی با لیکوپن موجب کاهش MDA، کاهش TOS و مهار مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با رشد سلولی شده است (لی^۵ و همکاران ۲۰۱۹؛ رائو^۶ و همکاران ۲۰۲۰؛ ژانگ^۷ و همکاران). بنابراین لیکوپن به‌عنوان یک عامل تغذیه‌ای امیدوارکننده برای تعدیل استرس اکسیداتیو در سرطان سینه مطرح است.

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که ترکیب ورزش با مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی ممکن است اثرات محافظتی قوی‌تری نسبت به هر کدام به‌تنهایی داشته باشد؛ ورزش با تقویت دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی و لیکوپن با مهار مستقیم رادیکال‌های آزاد می‌تواند به‌صورت هم‌افزا سطح MDA/TOS را کاهش دهد و رشد تومور را مهار کند (احمد^۸ و همکاران ۲۰۲۱؛ اسمیت^۹ و همکاران ۲۰۲۲). مطالعات اولیه‌ای که به‌طور خاص ترکیب لیکوپن و فعالیت بدنی را بررسی کرده‌اند نیز نتایج امیدوارکننده‌ای گزارش کرده‌اند، اگرچه شواهد هنوز محدود و نیازمند مطالعات کنترل‌شده بیشتر است (گنزالز^{۱۰} و همکاران ۲۰۲۳).

با توجه به نقش تعیین‌کننده استرس اکسیداتیو در پاتوژنز سرطان سینه و پتانسیل محافظتی ورزش و لیکوپن، این پژوهش به بررسی اثر ترکیبی تمرین هوازی روی نوارگردان و مصرف لیکوپن بر نشانگرهای اکسیداسیون (MDA و TOS) در موش‌های بальب سی با

¹ HALLIWEI

² VALKOV

³ KIM

⁴ OLIVIERA

⁵ LI

⁶ RAO

⁷ ZHANG

⁸ AHMED

⁹ SMITH

¹⁰ GONZALEZ

سرطان پستان می‌پردازد. هدف نهایی تعیین این است که آیا ترکیب مداخله‌های رفتار-تغذیه‌ای می‌تواند به‌طور معناداری بار اکسیداسیونی و عوامل مرتبط با پیشرفت تومور را کاهش دهد و مسیرهای مکانیکی دخیل را روشن سازد.

روش پژوهش

کمیته اخلاق تمام پروتکل‌های مراقبت و درمان موش مورد استفاده در این کار را با شماره IR.IAU.PIAU.RC.۱۴۰۳.۰۰۶ تأیید

کرد. این تحقیق تجربی شامل ۴۰ موش ماده BALB/c بود. پس از القای سرطان سینه (BC)، موش‌ها به‌طور تصادفی به یکی از چهار گروه تقسیم شدند که هر کدام شامل ده موش بود: (۱) موش‌های BC بدون درمان (مدل)، (۲) موش‌های BC تحت ورزش تردمیل (مدل + تردمیل)، (۳) موش‌های BC دریافت‌کننده مکمل لیکوپن (مدل + لیکوپن) و (۴) موش‌های BC دریافت‌کننده هم ورزش تردمیل و هم مکمل لیکوپن (مدل + تردمیل + لیکوپن). به مدت شش هفته، موش‌ها ۱۰۰ میلی‌گرم وزن بدن لیکوپن را به‌صورت خوراکی دریافت کردند. حیوانات در دمای محیط ± 23 درجه سانتیگراد و رطوبت $\pm 50\%$ با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص جوندگان و در یک چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و ۱۲ ساعته تاریکی در طول مطالعه نگهداری شدند. همانطور که قبلاً توضیح داده شد، BC با استفاده از سلول‌های توموری 4T1 القا شد. وزن موش‌ها در شروع و پایان هر هفته اندازه‌گیری شد. نمونه‌ها در پایان مطالعه و پس از شش هفته جمع‌آوری شدند.

تعداد ۵*۱۰,۰۰۰,۰۰۰ سلول به‌صورت زیر جلدی در ناحیه پشت موش‌های بالغ سی تزریق شد. ایجاد القای مدل با رده سلولی 4T1 روی موش‌ها صورت پذیرفت.

ورزش هوازی روی نوارگردان مخصوص جوندگان با سرعت ۲۰ متر در دقیقه و شیب ۰٪ به مدت ۳۰ دقیقه در روز، پنج روز در هفته، به مدت شش هفته انجام شد. پس از یک دوره سازگاری یک هفته‌ای، موش‌ها به تدریج با پروتکل ورزش آشنا شدند. موش‌های آموزش دیده با سرعت ۲۰ متر در دقیقه و شیب ۰٪، به مدت ۳۰ دقیقه در روز، پنج بار در هفته و در یک دوره شش هفته‌ای، روی تردمیل مخصوص جوندگان (تجهیز گستر امید ایرانیان) ورزش کردند. موش‌های گروه کنترل به مدت ۵ دقیقه دو بار در هفته روی تردمیل ثابت قرار گرفتند تا عوامل غیرمرتبط با ورزش مانند جابجایی، استرس و قرار گرفتن در معرض تجهیزات جدید در نظر گرفته شود.

گاواژ مکمل لیکوپن به مدت ۶ هفته صورت گرفت که در هر هفته ۵ بار و در ۲ گروه انجام شد. برنامه دوییدن بوی تردمیل ۵ روز در هفته انجام گرفت که در هر مرتبه به مدت ۳۰ دقیقه برای ۲ گروه صورت پذیرفت. مدت این برنامه تمرینی ۶ هفته بوده است.

عکس‌برداری ماکروسکوپی ۶ بار اجرا شد به‌طوری که در هر هفته یک مرتبه عکس‌برداری ماکروسکوپی انجام شد.

برای این پژوهش از آنالیز با نرم افزار J IMAGE استفاده کردیم.

وزن گیری از موش‌ها ۶ بار انجام شد یعنی هفته ای یک بار وزن کشی شدند.

در پایان کار نمونه گیری ، جراحی و بافت برداری تومور صورت گرفت.

از قلب موش‌های صحرایی خون‌گیری انجام شد و به مدت ۱۵ دقیقه با سانتیفریوژ دور ۳۵۰۰ دور بر دقیقه جداسازی صورت گرفت و سرم خون برای بررسی مارکرهای بیوشیمیایی آماده گردید. نمونه‌های خونی از حیوانات جمع‌آوری و به لوله‌های پوشش داده شده با (MDA) (MICROVETTE Sarstedt، K₂-EDTA، آلمان) منتقل شدند و وضعیت اکسیداتیو کل (TOS)، مالون دی آلدئید (MDA) با استفاده از کیت‌های تجاری ZellBio GmbH (آلمان) و طبق دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شدند.

به منظور بررسی تغییرات میانگین وزن موش‌ها و سایز تومور در طول دوره مطالعه در گروه‌های مورد بررسی از آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر (Two-way repeated measures ANOVA) استفاده شد و "اثر متقابل گروه و زمان" مورد ارزیابی قرار گرفت.

به منظور ارزیابی "اثر تمرین روی نوارگردان، اثر مصرف مکمل لیکوپن و اثر متقابل تمرین روی نوارگردان همراه با مصرف مکمل لیکوپن"، برای آزمایش‌های بیوشیمیایی، آزمایش‌های الایزا، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA)، استفاده گردید. نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی مورد بررسی در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه، با محاسبه شاخص‌های چولگی (Skewness) و کشیدگی (Kurtosis)، و همچنین با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک (Shapiro-Wilk) مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

همان‌گونه که در جدول ۱ و نمودار ۱ مشاهده می‌شود:

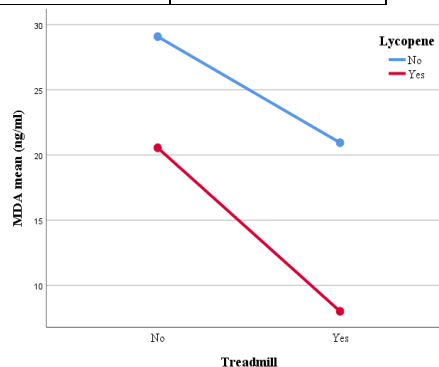
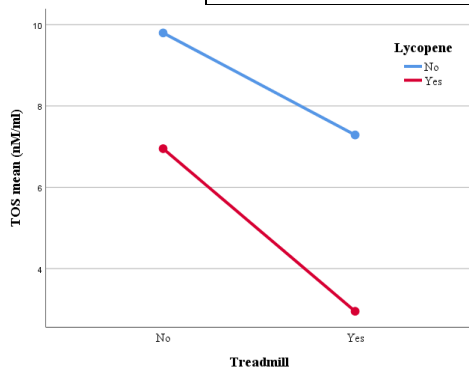
۱- اثر اصلی تمرین روی نوارگردان بر مقادیر MDA و TOS در موش‌های ماده Balb/C پس از القاء سرطان پستان از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.001$). به عبارت دیگر، بدون در نظر گرفتن مصرف مکمل لیکوپن، اجرای تمرین روی نوارگردان به‌تنهایی منجر به کاهش معنادار میانگین MDA و TOS گردید. بر اساس نتایج مجذور اتا، حدود ۷۸.۴ درصد از تغییرات مشاهده‌شده در میانگین MDA و حدود ۷۶.۲ درصد از تغییرات میانگین TOS، ناشی از اثر تمرین بر این شاخص‌ها بوده است.

۲- اثر اصلی مصرف مکمل لیکوپن بر مقادیر MDA و TOS نیز از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.001$). به عبارت دیگر، صرف‌نظر از تمرین روی نوارگردان، مصرف مکمل لیکوپن موجب کاهش معنادار میانگین MDA و TOS گردید. مجذور اتا نشان داد که حدود ۸۴.۹ درصد از تغییرات میانگین MDA و حدود ۸۲.۱ درصد از تغییرات میانگین TOS گروه‌های مورد بررسی، ناشی از اثر مصرف مکمل لیکوپن بوده است.

۳. اثر تعاملی تمرین تردمیل و مکمل لیکوپن بر مقادیر MDA و TOS از نظر آماری معنی‌دار نبود. با این حال، ترکیب دو مداخله بیشترین کاهش مطلق را در هر دو شاخص ایجاد کرد که نشان‌دهنده روند بهبود زیستی است. این کاهش احتمالاً ناشی از اثرات مستقل قوی هر یک از مداخلات بوده و هم‌افزایی آماری بین آن‌ها مشاهده نشد.

جدول ۱. اثرات اصلی و متقابل تمرین روی نوارگردان و مکمل لیکوپن بر آزمایش‌های الایزا مورد بررسی در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان

گروه‌ها/پارامترها	MDA (نانوگرم در میلی لیتر)	TOS (نانومولار/میلی لیتر)
مدل	30.02 ± 2.21	9.71 ± 1.21
مدل + تردمیل	21.02 ± 1.10	7.35 ± 0.62
مدل+لیکوپن	20.55 ± 1.52	6.95 ± 0.87
مدل + تردمیل + لیکوپن	8.00 ± 2.20	2.95 ± 0.57
تردمیل	اف=۸۲.۷۵ $p=0.010$ ۰.۹۲۱=۲	اف=۴۸.۳۲ $p=0.010$ ۰.۸۵۸=۲
لیکوپن	اف=۸۹.۰۹ $p=0.010$ ۰.۹۱۸=۲	اف=۵۸.۸۲ $p=0.010$ ۰.۸۸۰=۲
تعامل	اف=۳.۷۵ $p=0.089$ ۰.۳۱۹=۲	اف=۲.۵۳ $p=0.150$ ۰.۲۴۱=۲



شکل ۱. تأثیر ورزش تردمیل و مکمل لیکوپن بر MDA، TOS در موش‌های ماده BALB/c پس از القای سرطان

بحث

این مطالعه اثرات لیکوپن و ورزش تردمیل را بر برخی شاخص‌های آنتی اکسیدانی در موش‌های القا شده با سرطان پستان بررسی کرد. این مطالعه نشان می‌دهد که هم ورزش تردمیل و هم مکمل لیکوپن اثرات مفیدی در جلوگیری از پیشرفت سرطان پستان در مدل موش دارند. به طور جداگانه، هر دو مداخله نشانگرهای زیستی سرطان (MDA، TOS) را کاهش داده و نشانگرهای مولکولی کلیدی مرتبط با سرکوب سرطان را بهبود بخشیدند. ترکیب ورزش تردمیل و لیکوپن بارزترین اثرات، از جمله کاهش اندازه تومور و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی را نشان داد که پتانسیل آنها را برای افزایش استراتژی‌های درمان سرطان برجسته می‌کند.

MDA و TOS نشانگرهای زیستی هستند که اغلب در زمینه سرطان برای ارزیابی پیشرفت بیماری، استرس اکسیداتیو و اثربخشی درمان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. مالون دی آلدئید محصول نهایی لیپوپراکسیداسیون است که یک مولکول بسیار الکتروفیلی است که با نوکلئوفیل‌های سلولی واکنش می‌دهد تا ترکیبات MDA و الیگومرهای MDA را تشکیل دهد (زینکزوک^{۱۱} و همکاران ۲۰۱۹). افزایش TOS نشان‌دهنده سطح بالای استرس اکسیداتیو است که می‌تواند با افزایش آسیب DNA، التهاب و سرکوب سیستم ایمنی در پیشرفت سرطان نقش داشته باشد (زینکزوک و همکاران ۲۰۲۰). نتایج نشان داد که غلظت MDA و TOS در افراد تحت درمان با تردمیل و لیکوپن کمتر است. بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی را می‌توان به خواص آنتی‌اکسیدانی لیکوپن و تردمیل نسبت داد. لیکوپن فرآورده‌های اکسیداتیو و التهابی را تنظیم می‌کند، آپوپتوز را القا می‌کند و تقسیم سلولی، رگ‌زایی و تشکیل متاستاز را در سرطان مهار می‌کند (کاپاتا^{۱۲} و همکاران ۲۰۲۲). ورزش تردمیل می‌تواند با افزایش بسیج و اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد، تأثیر بر مسیرهای سیگنالینگ لپتین، ایجاد محافظت التهابی در هیپوتالاموس و فعال کردن مسیر AMPK، استرس اکسیداتیو را کاهش دهد (سوسانتی نینگیش^{۱۳} و همکاران). این نشان می‌دهد که هر دو می‌توانند وضعیت آنتی‌اکسیدانی را بهبود بخشند اما به روش‌های مختلفی عمل می‌کنند.

در پژوهشی همسو با پژوهش حاضر که (مقیسه^{۱۴} و همکاران ۲۰۲۳) انجام دادند تأثیر تمرین هوازی (تردمیل) و مکمل کورکومین نانومیسِل را بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو در موش‌های مبتلا به سرطان پستان بررسی کرده است. نتایج نشان داد تمرین تردمیل به‌تنهایی موجب کاهش معنادار MDA در بافت قلب موش‌ها شد. مکانیسم این اثر از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اندوژن (GPx, SOD) و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی بوده است. ترکیب تمرین و کورکومین بیشترین کاهش MDA را ایجاد کرد، که نشان‌دهنده اثر هم‌افزایی این دو مداخله است. در مطالعه ای دیگر با مطالعه نشان داده شد که مصرف Theracurmin (فرم بهینه‌شده کورکومین) همراه با تمرین هوازی روی تردمیل در ۷۱ مرد بزرگسال، سبب کاهش معنادار شاخص‌های کلی استرس اکسیداتیو (TOS و OSI) می‌شود، اما تأثیر قابل توجهی بر سطح MDA و 8-OHdG نداشت. این نتایج نشان می‌دهد که کورکومین ممکن است بیشتر بر مسیرهای خاصی از استرس اکسیداتیو تأثیر بگذارد و بر برخی نشانگرها مانند MDA که مرتبط با پراکسیداسیون لیپیدها هستند، اثر کمتری داشته باشد. ورزش به‌عنوان یک عامل افزایش‌دهنده رادیکال‌های آزاد، می‌تواند تعادل اکسیدانی را برهم بزند، اما به نظر می‌رسد کورکومین با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود، بخشی از این استرس را

¹¹ Zinczuk

¹² KAPATA

¹³ SUSANTININGISH

¹⁴ MOGHISEH

خنثی می‌کند. با این حال، برای نتیجه‌گیری قطعی درباره تأثیر آن بر MDA و آسیب DNA، مطالعات بیشتری با دوره‌های مصرف طولانی‌تر و دوزهای متفاوت مورد نیاز است (لی^{۱۵} و همکاران ۲۰۲۴).

در یک پژوهش دیگر برنامه فعالیت بدنی شش ماهه، خانگی، بدون نظارت و شخصی‌سازی شده در زنانی که به تازگی به سرطان پستان متاستاتیک مبتلا شده‌اند، در مرکز جامع سرطان لئون برارد (لیون، فرانسه) انجام شد. در این مطالعه، افزایش معنادار غلظت مالون‌دی‌آلدئید (MDA) پس از شش ماه مداخله فعالیت بدنی مشاهده شد. همچنین، بیمارانی که پیشرفت تومور یا مرگ را تجربه کردند، غلظت (MDA) پایه بالاتری داشتند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که (MDA) ممکن است به عنوان یک نشانگر نامطلوب در پیش‌بینی پیشرفت بیماری در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک مرتبط باشد. از سوی دیگر، سطح پایین‌تر محصولات پیشرفته اکسیداسیون پروتئین AOPP در بیماران با پیشرفت تومور یا مرگ، نقش احتمالی آن را به عنوان یک نشانگر مطلوب در این زمینه تقویت می‌کند (دلریو^{۱۶} و همکاران ۲۰۲۱).

(وو^{۱۷} همکاران ۲۰۲۵) در یک مقاله مروری جامع، نقش کوثرستین را به عنوان یک فلاونوئید آنتی‌اکسیدانی قوی در مهار پیشرفت سرطان پستان توضیح دادند. نویسندگان نشان دادند که این ترکیب با پاکسازی رادیکال‌های آزاد و مهار مسیرهای lipid peroxidation، گام اول در تشکیل MDA، می‌تواند آسیب اکسیداتیو به غشاهای سلولی را کاهش دهد. در مدل‌های MCF 7، MDA MB 231 و 4T1، کوثرستین از طریق خاموش کردن مسیریایی مانند IGF1/IGF1R و $\beta 2AR/ERK1/2$ ، نه تنها مانع تهاجم و EMT شد، بلکه با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، بستر بیوشیمیایی لازم برای کاهش MDA را فراهم کرد. هرچند داده کمی برای MDA گزارش نشد، مکانیزم ارائه شده کاملاً با یافته‌های تجربی مقاله شما که کاهش MDA در اثر ترکیب مکمل آنتی‌اکسیدانی و ورزش هوازی را نشان می‌دهد پژوهش انجام شده با پژوهش حاضر همسو می‌باشد.

در یک کارآزمایی بالینی، ۳۰ زن بازننده از سرطان پستان به سه گروه تقسیم شدند: (۱) مکمل ویتامین D با دوز بالا (۴۰۰۰ IU روزانه)، (۲) یوگای هاتا همراه با ویتامین D دوز بالا، و (۳) یوگای هاتا همراه با ویتامین D دوز پایین (۲۰۰۰ IU روزانه). هر دو گروه یوگا، هفته‌ای دو جلسه به مدت ۱۲ هفته، تمریناتی با شدت سبک تا متوسط انجام دادند. نتایج نشان داد گروه یوگا+ویتامین D (خصوصاً دوز بالا) کاهش معناداری در $TNF-\alpha$ و IL-6 و افزایش سطح IL-10 و شاخص ضدالتهابی IL-10/TNF- α داشتند، در حالی که گروه فقط مکمل بهبود کمتری نشان داد. این یافته‌ها بیانگر اثر هم‌افزایی ورزش و آنتی‌اکسیدان بر تعدیل التهاب و

¹⁵ LI

¹⁶ Delrieu

¹⁷ WU

تقویت پاسخ ضدسرطانی است که با مکانیسم کاهش استرس اکسیداتیو در پژوهش حاضر هم‌راستا است (نادری^{۱۸} و همکاران ۲۰۲۵). در مطالعه همسوی دیگر که در آن از مدل موش ماده NMRI استفاده شد، حیوانات به پنج گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، کنترل سرطان، سرطان+ویتامین D، سرطان+تمرین تناوبی هوازی، و سرطان+ترکیب هر دو. پروتکل تمرین شامل تمرین تناوبی با شدت متوسط، پنج جلسه در هفته به مدت ۶ هفته بود. نتایج نشان داد ویتامین D به تنهایی رشد تومور را حدود ۲۳٪ افزایش داد، اما ترکیب آن با تمرین ورزشی باعث کاهش حدود ۱۲٪ رشد تومور نسبت به گروه کنترل سرطان شد. همچنین، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (TAC) بالاترین مقدار را در گروه ترکیبی داشت و بیان ژن‌های مرتبط با عملکرد میتوکندری در بافت قلب افزایش یافت. این مطالعه نشان می‌دهد که ورزش می‌تواند اثرات بالقوه منفی یا محدود مکمل را تعدیل و از طریق افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و بهبود عملکرد میتوکندری، رشد تومور را مهار کند (لی یو^{۱۹} و همکاران ۲۰۲۵).

(هاوت^{۲۰} و همکاران، ۲۰۲۳) به یک مرور مرجع درباره نقش میتوکندری و استرس اکسیداتیو در کاشکسی ناشی از سرطان و شیمی‌درمانی است و هم به مدل‌های حیوانی و هم به مطالعات انسانی پرداختند که به‌طور خلاصه، نشان می‌دهد که در بیماران مدل‌های حیوانی سرطان، هم تومور و هم شیمی‌درمانی باعث افزایش تولید ROS/RNS، اختلال عملکرد میتوکندری، و ضعف و تحلیل عضله اسکلتی می‌شوند. نویسندگان توضیح می‌دهند که اگرچه دفاع آنتی‌اکسیدانی (مثل SOD و کاتالاز) در بعضی شرایط فعال می‌شود، اما معمولاً برای غلبه بر آسیب اکسیداتیو کافی نیست و تجمع فرآورده‌های اکسیداسیون پروتئین و لیپید (مثل MDA-protein adducts) رخ می‌دهد. در بخش مداخلات، مطالعاتی از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی (N-CoQ10، acetylcysteine)، محدودیت کالری، و تمرین ورزشی معرفی شده که برخی اثرات ضد اکسیداتیو و کاهش التهاب را در بیماران سرطان (از جمله سرطان پستان) نشان داده‌اند. یک پیام کلیدی مقاله این است که ترکیب استراتژی‌های فارماکولوژیک و غیردارویی (مثل ورزش) می‌تواند مسیرهای ROS را هدف بگیرد و جلوی ضعف عضلانی و کاهش کیفیت زندگی را بگیرد ایده‌ای که کاملاً با چارچوب این تحقیق درباره لیکوپن + ورزش و کاهش MDA/TOS همسو است.

مطالعه (جانین^{۲۱} و همکاران، ۲۰۲۲) یک مطالعه مقطعی روی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال (CRC) برای بررسی شاخص‌های استرس اکسیداتیو است. در این پژوهش، ۹۴ بیمار CRC و ۲۶ فرد کنترل (فاقد ضایعه در کولونوسکوپی) از نظر سطح سرمی مالون‌دی‌آلدئید (MDA)، وضعیت اکسیدان کل (TOS)، وضعیت آنتی‌اکسیدان کل (TAS) و شاخص استرس اکسیداتیو (OSI)

¹⁸ NADERI

¹⁹ LIU

²⁰ HUOT

²¹ JANION

(= TOS/TAS) مقایسه شدند. نتیجه نشان داد که بیماران TOS CRC و OSI بالاتری داشتند، در حالی که گروه کنترل دارای MDA و TAS بالاتر بود. به علاوه رابطه محل تومور (سمت راست یا چپ کولون) با سطح MDA معنادار بود. نویسندگان نتیجه گرفتند که در CRC، تعادل ردوکس مختل شده و دفاع آنتی اکسیدانی ناکافی است که به آسیب اکسیداتیو ساختارهای سلولی منجر می شود. از نظر ارتباط با تحقیق تو، این مقاله اهمیت سنجش همزمان MDA و TOS/OSI را تأیید می کند و نشان می دهد که تغییرات این شاخص ها با وضعیت بیماری و ویژگی های تومور مرتبط است.

با توجه به منابع کم نا همسو در رابطه با ارزیابی شاخص های استرس اکسیداتیو در سرطان پستان القا شده در تحقیقی اثرات آپوپتوزی نانوذرات نقره (AgNPs) تولید شده توسط عصاره آبی *Phlomis armeniaca* بر روی سلول های سرطان سینه انسان (MCF-7 و MDA-MB-231) در کشت های تک لایه (D₂) و اسفروئیدی (D₃) ارزیابی شد. نانوذرات نقره بیوسنتز شده با استفاده از اسپکتروفتومتر UV-Vis (پیک های رزونانس در ۴۳۲ نانومتر)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و طیف سنجی اشعه ایکس با پراکندگی انرژی (EDS) مشخص شدند. نانوذرات نقره با غلظت های ۱ تا ۲۰ میکرومولار بر میلی لیتر بر روی رده های سلولی MCF-7 و MDA-MB-231 اعمال شدند تا مقادیر IC₅₀ در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تعیین شود و برای هر دو رده سلولی ۱۰ میکرومولار بر میلی لیتر به دست آمد. نتایج رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی BrdU، TUNEL، کاسپاز-۳ و Endo G در هر دو کشت دوبعدی و سه بعدی و سطح بیان ژن کاسپازها (کاسپاز-۳، ۸- و ۹-) و Endo G ارزیابی شد. علاوه بر این، وضعیت اکسیدان/آنتی اکسیدان کل (TOS-TAS) ناشی از کاربرد AgNPs در هر دو محیط کشت سلولی ارزیابی شد. نتایج تیمار AgNPs در هر دو رده سلولی در هر دو کشت دوبعدی و سه بعدی، کاهش معنی داری در شاخص نشاندارسازی BrdU نشان داد، در حالی که مقادیر زیادی از سلول ها با TUNEL و Endo G نشاندار شدند. در کشت دوبعدی، بیان Endo G در سلول های MCF-7 در ساعت ۴۸ و ۷۲ افزایش یافت، در حالی که در سلول های MDA-MB-231 در تمام ساعات به طور قابل توجهی افزایش یافت. نتایج OSI نشان می دهد که تولید ROS در محیط سلولی تیمار شده با AgNPs افزایش می یابد. در نتیجه، نانوذرات نقره (AgNPs) که توسط *Phlomis armeniaca* سنتز شده به روش سبز، با موفقیت باعث آسیب به میتوکندری شدند که منجر به توقف چرخه سلولی و در نتیجه انسداد تکثیر سلولی و مرگ در هر دو سلول MCF-7 و MDA-MB-231 گردید (پسیلوت^{۲۲} و همکاران ۲۰۲۲).

نتیجه گیری

یافته‌های این پژوهش نشان داد که هر یک از مداخلات تمرین هوازی تردمیل و مکمل لیکوپن به‌تنهایی موجب کاهش چشمگیر شاخص‌های استرس اکسیداتیو (MDA و TOS) در مدل موشی سرطان پستان شدند. هرچند اثر هم‌افزایی آماری بین دو مداخله مشاهده نشد، اما ترکیب آن‌ها بیشترین کاهش مطلق این شاخص‌ها را ایجاد کرد. این نتایج تأکید می‌کند که مداخلات رفتاری و تغذیه‌ای می‌توانند به‌طور مستقل نقش مؤثری در بهبود وضعیت اکسیداتیو بیماران ایفا کنند. به نظر می‌رسد استفاده از رویکرد ترکیبی در کنار درمان‌های رایج سرطان، گزینه‌ای امیدبخش برای ارتقاء کیفیت زندگی و پیشگیری از پیشرفت بیماری باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر می‌باشد. از همه عزیزانی که ما را در تهیه این مقاله یاری کردند کمال تشکر و قدردانی داریم.

منابع

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free radicals in biology and medicine* (5th ed.). Oxford University Press.

Valko, M., Jomova, K., Rhodes, C. J., Kuča, K., & Musílek, K. (2020). Oxidative stress and cancer: An overview. *Chemical Research in Toxicology*, 33(12), 2302–2322.

Kim, S., & Park, H. (2020). Exercise training attenuates oxidative stress and improves antioxidant enzyme activity in rodent breast cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 157, 51–59.

Oliveira, R. S., Pereira, C., Silva, B., Carvalho, E., & Palmares, L. (2022). Aerobic exercise modulates tumour microenvironment and oxidative markers in mice. *Cancer Prevention Research*, 15(10), 567–578.

Li, X., & Chen, J. (2019). Lycopene and cancer: Mechanistic insights. *Molecular Nutrition & Food Research*, 63(1), 1800123.

Rao, A. V., Agarwal, S., & Shen, H. (2020). Lycopene supplementation reduces oxidative stress and tumour progression in breast cancer models. *Nutrition and Cancer*, 72(3), 408–416.

Zhang, Y. (2021). Antioxidant effects of lycopene in rodent models of cancer. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 92, 108645.

Ahmed, F., & Liu, S. (2021). Exercise plus dietary antioxidants suppress tumor growth via oxidative stress modulation. *Redox Biology*, 46, 101999.

Smith, P., Johnson, M. A., Lee, C. H., & Alvarez, J. (2022). Combined exercise and antioxidant supplementation reduce oxidative stress in tumour-bearing rodents. *Antioxidants*, 11(2), 234.

González, R., Martínez, D., Pérez, L., & Suarez, F. (2023). Lycopene and physical activity: Synergistic effects on oxidative status in rodent cancer models. *Nutrients*, 15(3), 678.

Zinczuk J, Maciejczyk M, Zareba K, Romaniuk W, Markowski A, Kedra B, et al. Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. can malondialdehyde and catalase be markers of colorectal cancer advancement. *Biomolecules*. 2019;9(637):10.3390.

Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K, Pryczynicz A, Dymicka-Piekarska V, Kamińska J, et al. Pro-oxidant enzymes, redox balance and oxidative damage to proteins, lipids and DNA in colorectal cancer tissue. Is oxidative stress dependent on tumour budding and inflammatory infiltration? *Cancers*. 2020;12(6):1636.

Kapała A, Szlendak M, Motacka E. The anti-cancer activity of lycopene: a systematic review of human and animal studies. *Nutrients*. 2022;14(23):5152.

Susantiningih T, Perdani RRW, Berawi K, Hadi S. The effect of treadmill treatment on oxidative stress markers and endogenous antioxidant status in obesity mice. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018;6(10):1803.

Moghiseh, M., Mirzayan Sanjani, S., Banaei Far, A., & Kazemzadeh, Y. (2023) .The effect of aerobic exercise and nanomicellar curcumin on GPX, Cat, SOD gene expression and MDA in heart tissue of BALB/c mice with induced breast cancer

Xinxing Li a,b, Dae Young Kim a, Yunho Sung a, Donghyun Kim a, Effects of 8-week Theracurmin Super (TS-P1; Curcumin) supplementation on exercise-induced oxidative stress: A randomised, double-blind, placebo-controlled .parallel clinical trial2024 Nov 15;14(1):101099

Delrieu L, Marina Touillaud, Olivia Pérol, Agnès Martin, Magali Morelle, et al.. Impact of Physical Activity on Oxidative Stress Markers in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021, pp.1-9. ff10.1155/2021/6694594ff.

Wu ZY, Qiu KY, Gai YJ, Wu JH, Zhou BX, Shi QF. Quercetin: A natural ally in combating breast cancer. *Int J Nanomedicine*. 2025;20:9155 9177. doi:10.2147/IJN.S518174

Naderi, N., et al. (2022). The combined effect of vitamin D supplementation and yoga on inflammatory markers in breast cancer survivors. *Frontiers in Nutrition*, cited in Ma & Liu (2025).

Liu, H. (2025). Functional foods and exercise in breast cancer: epigenetic modulation, chemotherapy tolerance, and fatigue management. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1622597.

Huot, J. R., Baumfalk, D., Resendiz, A., Bonetto, A., Smuder, A. J., & Penna, F. (2023). Targeting mitochondria and oxidative stress in cancer- and chemotherapy-induced muscle wasting. *Antioxidants & Redox Signaling*, 38(4–6), 352–370.

Janion, K., Strzelczyk, J. K., Walkiewicz, K. W., Biernacki, K., Copija, A., Szczepańska, E., & Nowakowska-Zajdel, E. (2022). Evaluation of malondialdehyde level, total oxidant/antioxidant status and oxidative stress index in colorectal cancer patients. *Metabolites*, 12(11), 1118.

Yesilot S., Dilek Bayram, Meltem Özgöçmen, Vehbi Atahan Toğay Author information. Apoptotic effects of *Phlomis armeniaca* mediated biosynthesized silver nanoparticles in monolayer (2D) and spheroid (3D) cultures of human breast cancer cell lines. 2022 Dec 10;13(1):4