

تاثیر یک دوره تمرین اینتروال استقامتی به همراه نانو ذرات سلنیوم بر کاچکسی

عضلانی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان

سودابه چکاچاک^۱، مهدیه ملانوری شمسی^۲، سارا صعودی^۳، کیا رنجبر^۴

چکیده

مقدمه و هدف: کاچکسی سرطان به عنوان از دست دادن وزن، بی‌اشتهایی، آتروفی عضلانی، کاهش قدرت و عملکرد عضلانی و خستگی تعریف می‌شود. با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی نانوذرات سلنیوم و تمرینات ورزشی استقامتی هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین اینتروال هوازی به همراه نانوذرات سلنیوم به صورت خوراکی بر کاچکسی عضلانی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان بود.

روش شناسی پژوهش: تعداد ۶۴ سر موش بلب سی به شکل تصادفی به ۸ گروه سالم - کنترل، تومور - کنترل، سالم - تمرین، تومور - تمرین، سالم - نانو ذرات سلنیوم، تومور - نانو ذرات سلنیوم، سالم - تمرین - نانو ذرات سلنیوم، تومور - تمرین - نانو ذرات سلنیوم تقسیم شدند. نمونه‌های پژوهش در گروه‌های تمرینی و مصرف‌کننده نانوذره تمرین اینتروال هوازی و نانوذرات سلنیوم را به مدت ۶ هفته دریافت کردند. وزن غذای مصرفی، وزن بدن، وزن بدون وزن تومور، وزن عضله دوقلو و همچنین تست‌های وزنه و صفحه معکوس برای برآورد عملکرد عضلانی از موش‌ها گرفته شد.

نتایج: نتایج پژوهش نشان دهنده کاهش معنادار وزن بدن بدون تومور در اثر استفاده از نانوذره بوده است ($P < 0.05$). همچنین کاهش ۵۰ درصدی در مصرف غذا در گروه کنترل تومور مشاهده شد. کاهش وزن عضله دوقلو در اثر سرطان ایجاد شد ($P < 0.05$). همچنین نتایج تست‌های عملکردی نشان دهنده کاهش عملکرد عضلانی در اثر سرطان بوده است ($P < 0.05$). ترکیب تمرین و نانوذرات سلنیوم توانسته است عملکرد عضلانی را در سرطان حفظ کند ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه گیری: به نظر می‌رسد نانوذرات سلنیوم به تنهایی در تشدید وضعیت کاچکسی تاثیر دارند ترکیب این نانوذرات با تمرینات ورزشی توانسته است تا حدی از ایجاد کاچکسی و کاهش قدرت عضلانی جلوگیری کند.

واژگان کلیدی: تمرین استقامتی، نانوذرات سلنیوم، سرطان، کاچکسی، عضله اسکلتی

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس

۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، نویسنده مسئول molanouri@modares.ac.ir

۳. گروه ایمونولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

۴. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

کاچکسی به عنوان یک سندرم متابولیکی پیچیده شامل از دست رفتن توده عضلانی با یا بدون کاهش توده چربی بدن می‌باشد. بی‌اشتهایی التهاب، مقاومت به انسولین و افزایش شکسته شدن پروتئین‌های بدن با این تحلیل عضلانی مرتبط بوده است (۲،۱). کاچکسی یک علت مهم مرگ و میر در بیماران سرطانی است، به طور مستقیم بین ۱۰ تا ۲۲ درصد از همه مرگ و میر سرطان را به خود اختصاص داده است (۳). کاچکسی سرطان احتمالاً یکی از شدیدترین شکل آتروفی عضلانی است و با افزایش مرگ و میر ارتباط دارد (۴). شمار زیادی از بیماران با سرطان پیشرفته از دست دادن غیر اختیاری وزن را تجربه می‌کنند. کاچکسی سرطان اغلب با بی‌اشتهایی همراه است و به کاهش عملکرد فیزیکی و آشفته‌گی روانی^۵ منجر می‌شود (۵،۶).

اگر چه اساس مولکولی کاچکسی سرطان تا حد زیادی حل نشده باقی مانده است با این وجود برخی مکانیسم‌های پیشنهادی از جمله استرس اکسیداتیو مطرح هستند. با توجه به اثرات مخرب این عامل در تخریب پروتئین‌ها، استرس اکسیداتیو به عنوان یکی از عوامل کمک کننده در کاچکسی ناشی از سرطان مورد توجه قرار گرفته است (۷). از سویی دیگر مکمل‌های غذایی به ویژه آنتی‌اکسیدان‌ها در فرایند درمان سرطان همواره مورد توجه بوده‌اند. با این وجود تحقیقات جدید نشان می‌دهند که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها به تنهایی به تشدید وضعیت کاچکسی در سرطان منجر شده است (۸).

سلیوم در بدن انسان به شکل اسید آمینه‌های سلنوسیستین وجود دارد، و جز سازنده از سلنوپروتئین‌ها (SePs) هستند و عملکرد مهمی در ارتباط با فعالیت آنتی‌اکسیدانی دارند (۹). سلیوم با خاصیت ضد سرطان زایی با تقویت سیستم ایمنی خود می‌تواند از تغییر شکل سلول‌های طبیعی به سلول‌های سرطانی و فعال سازی ژن‌های سرطانی در سلول‌های تغییر شکل یافته پیشگیری کند (۱۰). پیشنهاد شده است که استفاده از نانوذرات سلیوم می‌تواند در کاهش حجم تومور در موش‌های سرطانی موثر باشد. در سال‌های اخیر نانو ذرات سلیوم توجه زیادی از پژوهشگران را به علت خواص زیستی عالی خود که ویژگی‌های مشابه به یون سلیوم اما در مقدار و سمیت پایین‌تر نسبت به آن می‌تواند از خود نشان دهد، به خود جلب کرده است (۱۱،۱۲). با وجود این با توجه به اثرات توکسیک نانوذره کاهش حجم‌های مصرفی به ویژه در بیماران سرطانی توصیه شده است (۱۱). در مطالعه انجام شده در مورد نانوذرات سلیوم به این نکته تاکید شده است که برای ایجاد اثرات این نانوذره در کاهش حجم تومور و بهبود وضعیت ایمونولوژیکی در گروه‌های سرطانی مصرف روزانه و دوز بالای این نانو ذره باید مد نظر قرار گیرد (۱۳). از سویی دیگر این مطالعات توجه اندکی به اثرات مخرب فیزیولوژیکی این نانو ذرات داشته‌اند. به نظر می‌رسد مصرف بالای نانوذرات می‌تواند باعث ایجاد حالت‌های توکسیک در سیستم‌های بیولوژیکی شود (۱۴). استفاده از تمرینات ورزشی به ویژه تمرینات ورزشی استقامتی در بیماران سرطانی همواره مورد توجه بوده است. پیشنهاد شده است استفاده از این نوع تمرینات در کنار روش‌های درمانی معمول می‌تواند در بهبود کیفیت زندگی و بقای بیماران سرطانی موثر باشد (۱۵). به نظر می‌رسد یکی از مکانیسم‌های درگیر در جلوگیری از کاچکسی در بیماران سرطانی تمرینات ورزشی می‌باشد (۱۶). از سویی دیگر به اثرات آنتی‌اکسیدانی تمرینات ورزشی استقامتی در مطالعات مختلف اشاره شده است (۱۷). پیشنهاد شده است تمرینات ورزشی استقامتی می‌توانند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در عضلات اسکلتی را افزایش دهند و در این جهت در حفظ توده عضلانی درگیر باشند (۱۸). این احتمال وجود دارد که کاهش حجم نانوذرات مصرفی و استفاده همزمان از

تمرینات ورزشی بتواند در بیماران سرطانی تاثیرات عمده‌ای در بهبود این بیماران داشته و بتواند از عوارض مخرب نانو ذرات به ویژه در عضلات اسکلتی جلوگیری کند. بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی یک دوره تمرینات ورزشی استقامتی به همراه نانو ذرات سلنیوم بر وضعیت کاچکسی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان بود.

مواد و روش‌ها

تعداد ۶۴ سر موش بلب سی (Balb/c) ماده (۳ تا ۵ هفته با میانگین وزن ۱۷ گرمی) از موسسه پاستور خریداری و به حیوان خانه دانشگاه تربیت مدرس منتقل شدند. موش‌ها به ۸ گروه ۸ تایی تبدیل تقسیم شدند. گروه‌ها شامل، سالم - کنترل (CH)، تومور - کنترل (CT)، سالم - تمرین (TH)، تومور - تمرین (TT)، سالم - نانو ذرات سلنیوم (SeH)، تومور - نانو ذرات سلنیوم (SeTH)، سالم - تمرین - نانو ذرات سلنیوم (SeTH) و تومور - نانو ذرات سلنیوم (SeTT) بودند. با توجه به این که موش‌ها شش هفته تمرین و نانو ذره را پشت سر گذاشته بودند تقسیم بندی موش‌ها براساس نتایج اولیه به دست آمده از آزمون‌های عملکردی و وزن بدن انجام شد. هیچ تفاوت معناداری بین گروه‌های دو به دو تقسیم شده (CT و CH؛ TH و TT؛ SeH و SeTH؛ SeTT و SeTH) در آزمون‌های عملکردی و وزن بدن وجود نداشت. پروتکل تمرین و مصرف نانو ذره ۶ هفته قبل از ایجاد سرطان آغاز شد. نانو ذرات سلنیوم و تمرینات ورزشی به مدت ۶ هفته بعد ایجاد سرطان با تزریق سلول‌های 4T1 به صورت یک روز در میان به مقدار ۱۰۰ میلی گرم در سایز ۲۵۰ نانومتر از نانو ذرات سلنیوم SeNPs به موش - های به صورت خوراکی داده شد. تمرین ورزشی هوازی به صورت تناوبی و روی نوارگردان اجرا شد. تمرین اجرا شده و پروتکل طراحی شده براساس تجربیات و پژوهش‌های انجام شده در دانشگاه تربیت مدرس بود (۱۹) (جدول ۱). سلول‌های لازم 4T1 در ابتدا در محیط آزمایشگاهی به منظور دستیابی به میزان معینی از سلول کشت داده شدند و بعد از آنکه تعداد سلول به اندازه مورد نیاز رسید، سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱۰ میلیون در هر میلی لیتر بافر PBS تهیه گردید. سپس به هر موش بلب‌سی ماده پس از بی‌هوشی با دوز مناسب کتامین و زایلوزین (۱۰ میلی گرم به ۱ میلی گرم)، یک میلیون سلول به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست تزریق گردید. ۴۸ ساعت بعد از تزریق موش‌ها تمرین را شروع کردند. از تعداد مشخصی از موش‌ها که در اندازه‌گیری نهایی استفاده نشدند هر دو هفته یک بار تست واماندگی گرفته می‌شد و براساس سرعت به دست آمده از این تست برنامه تمرینی برای دو هفته بعد اعمال می‌شد.

دو هفته اول	دو هفته دوم	دو هفته سوم	دو هفته چهارم	دو هفته پنجم	دو هفته ششم
سرعت: ۸-۱۲ متر	سرعت: ۱۲-۱۶	سرعت: ۱۶-۲۰	سرعت: ۲۲-۱۸	سرعت: ۲۴-۲۰	سرعت: ۲۴-۲۲
متر بر دقیقه	متر بر دقیقه	متر بر دقیقه	متر بر دقیقه	متر بر دقیقه	متر بر دقیقه
زمان: ۴۰ دقیقه	زمان: ۵۰ دقیقه	زمان: ۴۰ دقیقه	زمان: ۴۴ دقیقه	زمان: ۴۶ دقیقه	زمان: ۴۴ دقیقه

		دو هفته چهارم	دو هفته پنجم	دو هفته ششم	
		سرعت: ۲۲-۱۸	سرعت: ۲۰-۱۸	سرعت: ۱۸-۱۴	
		متر بر دقیقه	متر بر دقیقه	متر بر دقیقه	
		زمان: ۴۴ دقیقه	زمان: ۴۶ دقیقه	زمان: ۴۴ دقیقه	

جدول ۱) پروتکل تمرین ورزشی برای گروه‌های سالم (ردیف ۱) و سرطانی (ردیف ۲) ۶ هفته قبل و ۶ هفته بعد از القای سرطان

حجم تومور در ۲ بعد اندازه‌گیری شد. بزرگترین بعد تومور به عنوان طول (L) تومور در نظر گرفته شد و بعد دیگر (در زاویه ۹۰ درجه) به عنوان عرض (W) در نظر گرفته شد. هر دو روز یک بار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد و یا استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور $[V=1/2(L \times W)]$ میزان آن تعیین شد (۲۰).

برای تهیه‌ی نانو ذرات سلنیوم لاکتوباسیلوس برویس در ۱۰۰ میلی لیتر از (MRS) مایع کشت بود (مرک، آلمان) و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شد. بعد از یک شب انکوباتور، ۱ میلی لیتر از سلنیوم اکسید از استوک محلول (۲۰۰ mg/l) در ۱۰۰ میلی لیتر از کشت مایع لاکتوباسیلوس اضافه شد و به مدت ۷۲ ساعت انکوبه شدند. سلول‌ها توسط سانتریفیوژ در ۴۰۰ g برای ۱۵ دقیقه جمع‌آوری شدند و پلیت حاصل سه بار با PBS شسته شد و برای استخراج نانو ذرات سلنیوم استفاده شد. پلیت حاصل در نیتروژن مایع منجمد شد و هاون کوبی شد. نانو ذرات سلنیوم از بقایای سلولی با سیستم استخراج آب الکل N-octy جدا شد. نانو ذرات سلنیوم جدا شده در ۱۰۰ kv با یک میکروسکوپ انتقال الکترونی (EM-208 (EEI Ltd., Eindhoven) TEM (هلند) برای ارزیابی اندازه مورد نظر مورد بررسی قرار گرفت. پتانسیل زتا از نانو ذرات تلخیص شده با استفاده از MS 2000 (Malvern, UK, Zetasizer) تعیین شد. برای تعیین ترکیب عنصری از نانو ذرات، انرژی پراکنده طیف اشعه ایکس (EDX) میکرو آنالیز نیز انجام شد. در نهایت نانو ذرات سلنیوم قرمز عنصری در (PBS) استریل به حالت سوسپانسیون در دمای ۴ درجه ی سانتی گراد نگه‌داری شد (۱۳).

وزن موش‌ها به صورت هفتگی اندازه‌گیری شد. به علاوه، وزن غذای موش‌ها به صورت هفتگی با استفاده از ترازو براساس تفاضل مقدار غذای موجود و غذای کم شده از آن اندازه‌گیری شد. در پایان پروتکل اجرایی موش‌ها برای سنجش متغیرهای وزن بدن، وزن بدن بدون تومور و وزن عضلات دوقلو قربانی شدند. همچنین تست‌های عملکردی وزنه و تست صفحه معکوس از موش‌ها گرفته شد. در تست صفحه معکوس از یک صفحه مربع سیمی استفاده می‌شود موش‌ها در مرکز صفحه‌ی سیمی قرار می‌گیرند و صفحه به وضعیت معکوس در می‌آید. مدت زمانی که موش سقوط کند ثبت شده و یا اگر موش ۶۰ ثانیه (نهایت زمان معیار) را پر کرد از روی صفحه بر داشته می‌شود. براساس معیارهای مربوط به تست به هر موش امتیاز داده می‌شد (۲۱).

تست وزنه‌ها شامل هفت وزنه (حلقه) در وزن‌های مختلف است که به صفحه‌ای سیمی وصل می‌شوند. موش را از قسمت وسط دم گرفته و پایین می‌آوردیم و اجازه می‌دادیم نخستین وزنه که روی نیمکت آزمایشگاه قرار دارد را بگیرند. از آن زمانی که موش وزنه را با پنجه‌ی دستش به چنگ آورد بالا بردن موش تا جایی که حلقه از روی نیمکت آزمایشگاه جدا شود، محاسبه می‌شد. زمان معیار در این آزمون ۳ ثانیه است. وزنه اضافه می‌شد تا زمانی که موش نتواند وزنه بیشتری را بلند کند براساس معیارهای مربوط به تست به هر موش امتیاز داده می‌شد (۲۱). کلیه اطلاعات به صورت $mean \pm SEM$ ارائه شده است. برای بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. از آزمون آماری آنالیز واریانس، یک طرفه، دو طرفه و سه طرفه و آزمون پیگیری آماری توکی برای آنالیز داده‌ها استفاده شد. همه آنالیزها در نرم افزار SPSS V16.0 انجام گرفت. سطح معناداری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج تصویر ۱ نشان دهنده اثرات متغیرهای پژوهش بر اندازه حجم تومور است براساس نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر تفاوت معناداری بین گروه تمرین-سلنیوم در تمام هفته‌های پژوهش مشاهده شده است ($P < 0.05$). نتایج پژوهش نشان دهنده تاثیر سرطان بر وزن بدن به همراه تومور است. وزن بدن به همراه تومور در اثر سرطان افزایش یافته است ($P < 0.05$). اما نانوذرات سلنیوم باعث کاهش وزن همراه با تومور گشته است ($P < 0.01$) (جدول ۱). نانوذرات سلنیوم باعث کاهش وزن بدن بدون تومور نیز گشته اند. تمرین توانسته است تا حدی وزن بدن بدون تومور را حفظ کند و سرطان نیز وزن را کم کرده است اما این تغییرات معنادار نبوده است (جدول ۱). با این وجود بررسی تغییرات وزن بدن موش‌ها بدون تومور در گروه‌های سرطانی استاندارد شده براساس گروه کنترل سالم نشان دهنده بیشترین کاهش وزن در گروه سلنیوم تومور بوده است. نتایج آزمون آنالیز واریانس دوطرفه نشان دهنده تاثیر تمرین بر این عامل بوده است ($P < 0.05$). سلنیوم به تنهایی باعث کاهش وزن گشته است اما سلنیوم به همراه تمرینات ورزشی کمترین کاهش وزن را در گروه سلنیوم-تمرین-سرطان نشان داده است.

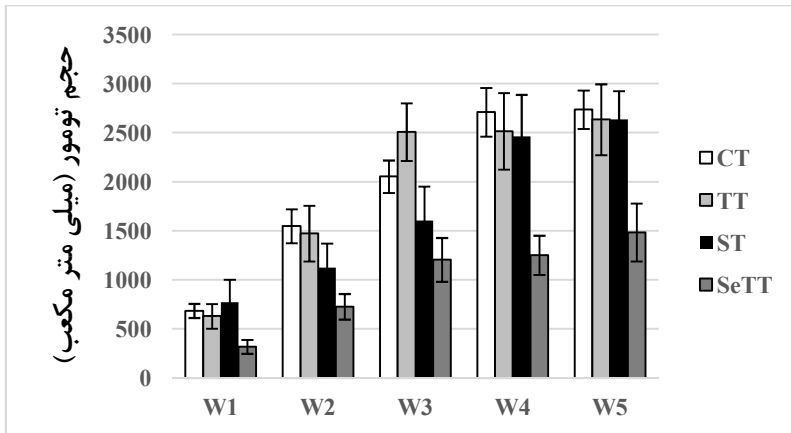
جدول ۱ تغییرات وزن عضله دوقلو نسبت به وزن بدن را نشان داده است. نتایج پژوهش نشان دهنده تاثیر معنادار سرطان بر وزن عضله دوقلو است ($P < 0.05$). تمرین و نانوذرات سلنیوم نتوانسته اند تغییری در فرایند آتروفی عضلانی ایجاد کننده هر چند گروه تمرین-نانوذره-سرطان در جهت حفظ توده عضلانی بوده است.

جدول ۱. وزن و برخی شاخص‌های اندازه گیری شده مرتبط با آن در گروه‌های مختلف پژوهش

SeT	S	T	C	متغیر
SeTH: ۱۸/۷±۰/۶۱ SeTT: ۲۲/۴±۰/۹۲	SH: ۱۹/۷±۰/۵ ST: ۲۱/۲۶±۱/۶۶	TH: ۲۱/۲۲±۰/۶۲ TT: ۲۳/۷±۰/۲۹	CH: ۲۰/۵±۰/۵۷ CT: ۲۲/۹۶±۱/۰۷	وزن بدن (گرم)
SeTT: ۱۹/۸۹±۱/۱۳	ST: ۱۸/۴۲±۲/۳	TT: ۲۱/۱۷±۱/۲۹	CT: ۲۰/۵۸±۰/۹۷	وزن بدن بدون تومور (گرم)
SeTH: ۴/۳۳±۰/۱۲ SeTT: ۳/۱۹±۰/۲۵	SH: ۴/۰۱±۰/۶۳ ST: ۳/۰۲±۰/۱	TH: ۴/۴۴±۰/۰۹ TT: ۲/۷۸±۰/۴۵	CH: ۴/۳۳±۰/۱۲ CT: ۲/۶۷±۰/۱۴	نسبت وزن عضله دوقلو به وزن بدن

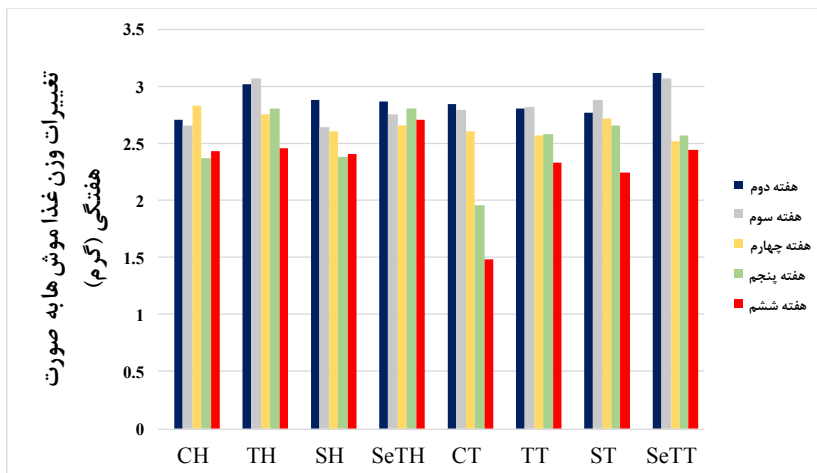
تعداد موش در هر گروه N=6-8؛ C: کنترل، T: تمرین؛ S: سلنیوم؛ ST: سلنیوم+تمرین؛ شاخص‌های H نشان دهنده موش‌های سالم و T نشان دهنده موش‌های سرطانی می‌باشد.

میزان غذای مصرفی مطلق استفاده شده در هر هفته توسط گروه‌ها از نمایان شدن تومور تا هفته‌ی ششم بعد از تومور کاهش میزان غذای مصرفی در همه‌ی گروه‌های توموری دیده می‌شود. بیشترین کاهش در مورد گروه کنترل تومور است. کاهش ۵۰ درصدی در اشتها در مورد این گروه مشاهده می‌شود. این درصد کاهش در گروه‌های دیگر کمتر است. تمرین در کنار نانوذرات توانسته است در حفظ اشتها موثر باشد (تصویر ۲).



تصویر ۱) تغییرات حجم تومور در گروه‌های مختلف پژوهش (اطلاعات به صورت میانگین \pm خطای معیار ارائه شده است)

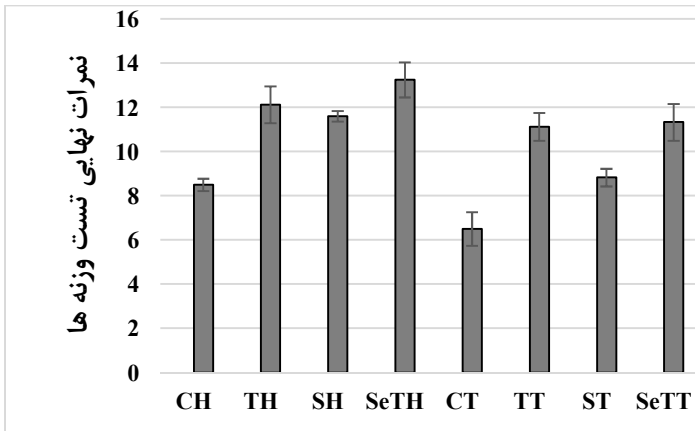
تعداد موش در هر گروه N=6-8؛ C: کنترل، T: تمرین؛ S: سلنیوم؛ ST: سنیوم+تمرین؛ شاخص T نشان دهنده موش‌های سرطانی می‌باشد.



تصویر ۲) تغییرات مصرف غذا در گروه‌های مختلف پژوهش (اطلاعات به صورت میانگین \pm خطای معیار ارائه شده است)

تعداد موش در هر گروه N=6-8؛ C: کنترل، T: تمرین؛ S: سلنیوم؛ ST: سنیوم+تمرین؛ شاخص H نشان دهنده موش‌های سالم و T نشان دهنده موش‌های سرطانی می‌باشد.

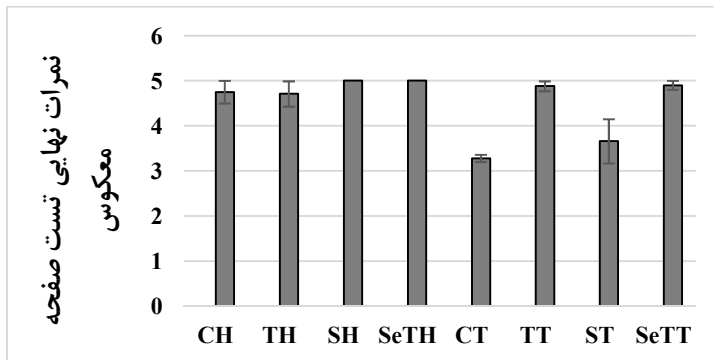
در تست وزنه‌ها اثر سرطان در جهت کاهش معنادار قدرت عملکردی معنادار بوده است ($P < 0.05$) از طرفی اثر تمرین و اثر نانوذرات سلنیوم در جهت افزایش قدرت عملکردی موش‌ها معنادار بوده است ($P < 0.05$) (تصویر ۳).



تصویر ۳) تغییرات قدرت عملکردی حاصل از تست وزنه‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش. (اطلاعات به صورت میانگین \pm خطای معیار ارائه شده است).

تعداد موش در هر گروه N=6-8؛ C: کنترل، T: تمرین؛ S: سلنیوم؛ ST: سلنیوم+تمرین؛ شاخص‌های H نشان دهنده موش‌های سالم و T نشان دهنده موش‌های سرطانی می‌باشد.

در بررسی‌های نتایج حاصل از تست صفحه معکوس اثر سرطان در جهت کاهش معنادار قدرت عملکردی در موش‌ها بوده ($P < 0.05$) ولی اثر تمرین و اثر نانو ذرات سلنیوم در جهت افزایش قدرت عملکردی در موش‌ها بوده است ($P < 0.05$) (تصویر ۴).



تصویر ۴) تغییرات قدرت عملکردی حاصل از تست صفحه معکوس در گروه‌های مختلف پژوهش (اطلاعات به صورت میانگین \pm خطای معیار ارائه شده است).

تعداد موش در هر گروه N=6-8؛ C: کنترل، T: تمرین؛ S: سلنیوم؛ ST: سلنیوم+تمرین؛ شاخص‌های H نشان دهنده موش‌های سالم و T نشان دهنده موش‌های سرطانی می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان دهنده اثرات سرطان بر وزن بدن، وزن بدن بدون تومور، وزن عضله دوقلو، میزان مصرف غذا و عملکرد عضلانی در موش‌های مبتلا به سرطان بود. همچنین نانوذرات به تنهایی در کاهش وزن موش‌ها موثر بوده است. استفاده همزمان از نانوذرات و تمرین ورزشی استقامتی باعث حفظ توده عضلانی و

عملکرد عضلانی در موش‌های مبتلا سرطان گشته است و تا حدی از فرایند کاپچکسی جلوگیری کرده است. به نظر می‌رسد نانوذرات به تنهایی باعث تشدید وضعیت کاپچکسی در موش‌ها شده‌اند هر چند تمرین نیز به تنهایی نتوانسته است تاثیر چندانی در وضعیت سرطان و کاپچکسی ایجاد کند.

تاثیر تمرین و نانوذرات مکانیزم‌های کاپچکسی سرطان پیچیده و چند فاکتوری هستند. از آنجایی که علت کاپچکسی تک فاکتوری نیست مطالعات صورت گرفته در زمینه ی کاپچکسی سرطان به اتفاق نظر بیان می‌کنند که در این زمینه هیچ آیت‌منتهایی نمی‌تواند برای بیماران سرطانی با و یا بدون کاهش وزن یا داشتن درجه ی شدیدی از کاهش وزن در نظر گرفته شود (۲۲). این فاکتور ها منجر به پایین آمدن وضعیت عملکردی/اجرایی در بیماران می‌شود و اثرات منفی روی توانایی و مفید واقع شدن عوامل شیمی درمانی می‌گذارد (۲۳،۲۴). همچنین کاهش در فعالیت‌های فیزیکی و توانایی اجرای فعالیت‌های زندگی روزانه نقش مهمی در وضعیت روحی و روانی فرد بیمار دارد. در نتیجه ی پژوهش‌های انجام شده در زمینه ی علت و درمان کاپچکسی سرطان در انسان‌ها و مدل‌های حیوانی شواهدی ارائه دادند که یک درمان موفق برای این وضعیت ترکیبی از حمایت تغذیه ای و ورزش با عوامل دارویی است که در نتیجه آن تجزیه ی عضله ی اسکلتی می‌شود با حتی می‌تواند القا کننده وضعیت آنابولیک در عضله اسکلتی باشد. در بسیاری موارد پژوهش‌ها به این نتیجه رسیده‌اند که کاپچکسی با روش‌های چند وجهی شامل تغذیه و ورزش به بهترین حالت مدیریت می‌شود (۲۵،۲۶).

افزایش فعالیت فیزیکی بالقوه در کاهش چاقی، افزایش حجم عضله، کاهش التهاب مزمن، افزایش محتوای میتوکندریایی عضله و عملکرد بیان PGC-1 α و بهبود حساسیت انسولین است. بیماران سرطانی با شواهد التهاب سیستمیک کاهش در مصرف مواد غذایی را دارا هستند که نقش احتمالی برای سایتوکاین‌های پیش التهابی در سرکوب اشتها را نشان می‌دهند (۲۷). از آنجایی که استرس اکسیداتیو و تولید بیش از حد ROS (گونه‌های اکسیژن واکنشگر) به عنوان یکی از مهمترین دلایل در پیشرفت روند پاتولوژی در بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان شناسایی شده است (۲۸،۲۹). فعال شدن سایتوکاین‌های پیش التهابی و یک عدم تعادل بین واسطه‌گرهای پیش التهابی و ضد التهابی نقش‌های مهمی در مسیرهای فیزیولوژیکی کاپچکسی و تحلیل عضلانی در بیماری‌های مزمن بازی می‌کند. سلینیوم با مکانیسم‌های متعددی مانند خواص آنتی‌اکسیدانی، افزایش خنثی‌سازی مواد سرطان‌زا، افزایش قدرت سیستم ایمنی، تعدیل پرولیفراسیون سلولی، مهار تهاجم سلولی و آنژیوژنز تومورها نقش محافظتی در مراحل مختلف سرطان زائی دارد (۳۰). با این حال با توجه به پتانسیل بالای نانو ذرات در علوم مختلف که باعث بروز ویژگی‌های جدید و گوناگون می‌شوند و با توجه به این که نانو ذرات سلینیوم بیولوژیک از سمیت کمتری برخوردار هستند می‌توان از این ویژگی نانو ذرات برای مقاصد مختلف زیستی استفاده کرد از طرف دیگر نانو ذرات سلینیوم تولیدی توسط باکتری‌ها علاوه بر این که به آسانی تهیه می‌شوند، مانند دیگر نانو ذرات نسبت سطح به حجم بالایی دارند و از پایداری خوبی برخوردارند هستند به طوری که از این نانو ذرات می‌توان به عنوان یک فرم آهسته رهش عنصر سلینیوم استفاده کرد (۳۰). با این وجود به نظر می‌رسد استفاده از مقادیر پایین‌تر این ترکیبات استفاده شده در مقایسه با تحقیقات گذشته به تنهایی نتوانسته است تاثیری بر وضعیت سرطان ایجاد کند. از سویی دیگر، استفاده همزمان از نانوذره سلینیوم و تمرینات ورزشی نتوانسته است ضمن جلوگیری از تشدید وضعیت کاپچکسی در کاهش حجم تومور نیز موثر باشد.

یکی از مکانیسم‌هایی که سلنیوم می‌تواند به پیشگیری از سرطان کمک نماید در واقع اثر غیر مستقیم این عنصر بر تقویت سیستم ایمنی می‌باشد. در مطالعه حاضر سلنیوم به تنهایی توانسته است در کنترل التهاب سیستمیک موثر باشد (اطلاعات منتشر نشده). در این رابطه شاید بتوان سلنیوم و مخصوصاً فرم نانو پارسیکل آن یعنی SeNPs را به عنوان یک ترکیب ادجوانی در جهت تقویت عملکرد کلیه سلول‌های ایمنی مطرح نمود (۱۳). اما نکته قابل توجه آن است که با وجود اثرات ایمونولوژیکی این نانوذره به تنهایی قادر به کنترل وضعیت سرطان نبوده است. به نظر می‌رسد می‌توان به اثرات کمک‌کننده (اجوانتی) تمرینات ورزشی در کنار درمان‌های دارویی در مطالعه حاضر تاکید کرد. تمرینات ورزشی ضمن اثرات فیزیولوژیک توانسته است در کنار نانوذره در بهبود وضعیت سرطان تاثیرگذار باشد.

نشان داده شده که تمرینات ورزشی می‌تواند باعث ایجاد اثرات ضد آتروفی با مهار استرس اکسیداتیو در عضله شود (۳۱). با توجه به مطالعه‌ی حاضر تمرینات ورزشی تناوبی به همراه مصرف نانو ذرات سلنیوم توانست در حفظ توده عضلانی موش‌های مبتلا به سرطان موثر بوده است. اما نکته قابل تامل آن است که به نظر می‌رسد جذب نانوذرات سلنیوم در عضله اسکلتی اندک باشد (۳۲). به نظر می‌رسد این ترکیب بیشتر اثرات سیستمیک و ایمونولوژیک از خود به جا می‌گذارد و جذب آن در اندام‌هایی مانند طحال بیشتر است (۳۲). در یک سری مطالعات اولیه که توسط یزدی و همکاران انجام شد دیده شد که مصرف SeNPs در موش‌های مبتلا به سرطان پستان برای مدت دو هفته قبل از القای تومور و سه هفته پس از آن می‌تواند سبب افزایش طول عمر موش‌ها و بهبود عملکرد سیستم ایمنی در پاسخ به رشد تومور گردد (۱۳، ۳۳). در مطالعه دیگری که از یزدی و همکاران صورت گرفت تقویت سیستم ایمنی سلولی را در موش‌هایی که نانو ذرات سلنیوم را به صورت خوراکی و تزریق آنتی ژن توموری را هم به عنوان یک ادجوان خوراکی دریافت کرده بودند را نشان دادند. اما نکته قابل توجه در این مطالعات عدم توجه به اثرات فیزیولوژیکی ایجاد شده در اثر مصرف این نانوذره بوده است. به نظر می‌رسد این نانوذره به میزان زیادی توسط بافت تومور و طحال جذب می‌شود. اما مطالعه ما تایید کننده آن است که علی‌رغم این اثرات این نانوذره بدون تحریکات فیزیولوژیک مثل ورزش در تشدید وضعیت کاپکسی موثر است.

به نظر می‌رسد می‌توان به نقش تمرینات ورزشی در پیشگیری از اختلالات ایجاد شده در مصرف داروها و یا مکمل‌هایی که برای درمان بیماران سرطانی تجویز می‌شوند اشاره کرد. ترکیب تمرینات ورزشی استقامتی و نانوذرات سلنیوم با حجم پایین تر نسبت به مطالعات گذشته توانسته است ضمن بهبود وضعیت سرطان از طریق کاهش حجم تومور در جلوگیری از کاپکسی سرطان موثر باشد.

References:

- 1) Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL et al. 2011. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 12(5):489-95.
- 2) Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D et al. 2008. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 27(6):793-9.
- 3) Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. 1974. Proceedings: Causes of death in cancer patients. *Cancer.* 33:568-731.
- 4) Thomas DR. 2007. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr.* 26(4):389-99.

- 5) Moley JF, Aamodt R, Rumble W, Kaye W, Norton JA. 1987. Body cell mass in cancer bearing and anorexia patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 11: 219–22.
- 6) Costa G, Lane WW, Vincint RG, Siebold JA, Aragon M, Bewley PT. 1980. Weight loss and cachexia in lung cancer. *Nutr Cancer.* 2:98–104.
- 7) Cervera J, Levine, RL. 1988. Modulation of the hydrophobicity of glutamine synthetase by mixed-function oxidation. *FASEB J.* 2: 2591–2595.
- 8) Assi M, Derbré F, Lefeuvre-Orfila L, Rébillard A. 2016. Antioxidant supplementation accelerates cachexia development by promoting tumor growth in C26 tumor-bearing mice. *Free Radic Biol Med.* 91:204-14.
- 9) Charalabopoulos K, Kotsalos A, Batistatou A, Charalabopoulos A, Peschos D, Vezyraki P, et al. 2009. Serum and tissue selenium levels in gastric cancer patients and correlation with CEA. *Anticancer Res.* 29(8):3465–7.
- 10) Schrauzer GN. 2000. Anticarcinogenic effects of selenium. *CMLS, Cell Molec Life Sci.* 57:1864–1873.
- 11) Shen Q, Zhang B, Xu R, Wang Y, Ding X, Li P. 2010. Antioxidant activity in vitro of the selenium-contained protein from the Se-enriched *Bifidobacterium animalis* 01. *Anaerobe.* 16:380–6.
- 12) Zhang J, Wang X, Xu T. 2007. Elemental selenium at nano size(Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with selenomethylselenocysteine in mice. *Toxicol Sci.* 101:22–31.
- 13) Yazdi MH, Mahdavi M, Varastehmoradi B, Faramarzi MA, Shahverdi AR. 2012. The immunostimulatory effect of biogenic selenium nanoparticles on the 4T1 breast cancer model: an in vivo study. *Biol Trace Elem Res.* 149(1):22-8
- 14) Sengupta J, Ghosh S, Datta P, Gomes A, Gomes A. 2014. Physiologically important metal nanoparticles and their toxicity. *J Nanosci Nanotechnol.* 14(1): 990-1006.
- 15) Jensen W, Oechsle K, Baumann HJ, Mehnert A, Klose H, Bloch W et al. 2014. Effects of exercise training programs on physical performance and quality of life in patients with metastatic lung cancer undergoing palliative chemotherapy--a study protocol. *Contemp Clin Trials.* 37(1):120-8.
- 16) Lira FS, Neto JC, Seelaender M. 2014. Exercise training as treatment in cancer cachexia. *Appl Physiol Nutr Metab.* 39(6):679-86.
- 17) Peternelj TT, Coombes JS. 2011. Antioxidant supplementation during exercise training: beneficial or detrimental? *Sports Med.* 1;41(12):1043-69.
- 18) Powers SK, Ji LL, Leeuwenburgh C. 1999. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc.* 31(7):987-97.
- 19) Amani Shalamzari S, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Kashani Khatib Z, Kazemi A et al. 2014. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. *Iran J Basic Med Sci.* 17(4): 231–258.
- 20) Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, et al. 2010. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *J Appl Physiol.* 108: 343–348
- 21) Deacon Robert MJ. 2013. Measuring the Strength of Mice. *J Vis Exp.* (76): 2610.
- 22) Blum D, Omlin A, Baracos VE, Solheim TS, Tan BH, Stone P et al. 2011. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 80(1):114-44.

- 23) Vaughan, P. Martin, and P. A. Lewandowski. 2013. "Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments," *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 4(2). 95–109.
- 24) Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. 2007. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*. 1;13(11):3264-8.
- 25) Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T et al. 2007. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*. 1;13(11):3264-8.
- 26) Fearon KC. 2008. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer*. 44, 1124–1132.
- 27) Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, Dev R, Nooruddin ZI, Bruera E. 2011. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med*. 14, 1004–1008.
- 28) Wigmore SJ, Plester CE, Ross JA, Fearon KC. 1997. Contribution of anorexia and hypermetabolism to weight loss in anicteric patients with pancreatic cancer. *Br J Surg*. 84, 196–197.
- 29) Jayaprakash V, Marshall JR. 2011. Selenium and other antioxidants for chemoprevention of gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 25-507-18.
- 30) Zeng H, Combs GF Jr. 2008. Selenium as an anticancer nutrient: rolls in cell proliferation and tumor cell invasion. *J Nutr Biochem*. 19(1):1-7.
- 31) Chen GQ, Mou CY, Yang YQ, Wang S, Zhao ZW. 2011. Exercise training has beneficial anti-atrophy effects by inhibiting oxidative stress-induced MuRF1 upregulation in rats with diabetes. *Life Sci*. 4;89(1-2):44-9.
- 32) Benko I, Nagy G, Tanczos B, Ungvari E, Sztrik A, Eszenyi P et al. 2012. Subacute toxicity of nano-selenium compared to other selenium species in mice. *Environ Toxicol Chem*. 31(12):2812-20.
- 33) Yazdi MH, Masoudifar M, Varastehmoradi B, Mohammadi E, Kheradmand E, Homayouni S et al. 2013. Effect of Oral Supplementation of Biogenic Selenium Nanoparticles on White Blood Cell Profile of BALB/c Mice and Mice Exposed to X-ray Radiation. *Avicenna J Med Biotechnol*. 5(3):158-67.