

Comparison of the effects of selected resistance training with and without resveratrol supplementation on insulin-like growth factor-1, malondialdehyde, and total antioxidant capacity in mice with breast cancer

Azadeh Taheri¹, Jamshid Banaei Borojeni², Hamid Zahedi², saeed keshavarz²

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

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

Extended Abstract

Background AND Aim: Breast cancer progression is associated with dysregulated cellular signaling and impaired redox homeostasis. Activation of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) axis may promote tumor-cell proliferation and survival, while excessive reactive oxygen species can contribute to lipid peroxidation and oxidative damage. Malondialdehyde (MDA) is commonly used as a marker of lipid peroxidation, whereas total antioxidant capacity (TAC) reflects the overall antioxidant capacity of biological systems. Resistance training (RT) may induce metabolic and antioxidant adaptations that influence oxidative balance and tumor-related processes. Resveratrol (RSV), a naturally occurring polyphenol, has also been reported to exert antioxidant and regulatory effects on cellular signaling pathways. However, evidence regarding the independent and interactive effects of RT and RSV in experimental breast cancer remains limited. Therefore, this study investigated the independent and interactive effects of RT and RSV supplementation on IGF-1 gene expression, MDA levels, and TAC in mice with breast cancer.

Materials and Methods: This laboratory study employed a posttest-only controlled design. Fifty female BALB/c mice, aged 8–10 weeks and weighing 20–25 g, were housed under standard laboratory conditions at 20–24 °C, 50%–60% relative humidity, and a 12:12-h light–dark cycle. Following a one-week acclimatization period, breast cancer was induced in the cancer-bearing groups by injecting 5×10^6 4T1 murine breast cancer cells suspended in 100 μ L of phosphate-buffered saline into the mammary fat pad. Tumor development was monitored daily, and the interventions commenced once tumors became palpable.

The mice were randomly allocated to five groups ($n = 10$ per group): healthy control (HC), cancer control (CC), resistance training (RT), resveratrol supplementation (RSV), and combined resistance training plus resveratrol supplementation (RT+RSV). Resistance training consisted of climbing a 1.1-m ladder inclined at 80°, with a load attached to the tail. Training was performed three times per week for eight weeks. Each session included four to eight climbs, separated by one-minute recovery intervals. The training load was progressively increased from approximately 50% of maximal carrying capacity (MCC) at the beginning of the intervention to 100% by the end. MCC was reassessed periodically to adjust training intensity.

Resveratrol was administered to the supplemented groups by oral gavage at 25 mg/kg body weight/day for eight weeks. At the end of the intervention, the animals were anesthetized with ketamine and xylazine and subsequently euthanized. Tumor tissues were excised, washed with an ice-cold solution, and stored at –80 °C until analysis. Total RNA was extracted, complementary DNA was synthesized, and relative IGF-1 gene expression was quantified by RT-qPCR using the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method. Tumor-tissue malondialdehyde (MDA) levels and total antioxidant capacity (TAC) were measured using colorimetric assays. Data were analyzed using SPSS version 27. One-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test and two-way ANOVA were used as appropriate. Statistical significance was set at $p < 0.05$ for all analyses, and results were reported accordingly.

Findings: Compared with HC, the CC group exhibited higher IGF-1 gene expression and MDA levels and lower TAC. Mean IGF-1 fold-change values were 1.00 ± 0.30 in HC, 1.50 ± 0.15 in CC, 1.30 ± 0.12 in RT, 1.20 ± 0.10 in RSV, and 1.05 ± 0.08 in RT+RSV. Corresponding IGF-1 $\log_2$ fold-change values were 0.30 ± 0.14 , 0.58 ± 0.14 , 0.38 ± 0.13 , 0.26 ± 0.12 , and 0.11 ± 0.07 , respectively. Thus, IGF-1 expression was highest in CC, whereas the combined intervention reduced it to a value close to HC.

MDA levels were 2.50 ± 0.40 in HC, 4.60 ± 0.70 in CC, 3.70 ± 0.60 in RT, 3.40 ± 0.80 in RSV, and 2.90 ± 0.50 in RT+RSV. Compared with CC, MDA decreased by 22.2% in RT, 28.9% in RSV, and 40.0% in RT+RSV. TAC values were 1.20 ± 0.08 in HC, 0.80 ± 0.07 in CC, 1.05 ± 0.09 in RT, 1.10 ± 0.10 in RSV, and 1.18 ± 0.09 in RT+RSV. Relative to CC, TAC increased by 31.3% following RT, 37.5% following RSV, and 47.5% following the combined intervention. Therefore, both interventions improved oxidative-status indicators, with the largest improvements observed in RT+RSV.

Two-way ANOVA of the four cancer-bearing groups revealed significant main effects of RT and RSV on all variables. For IGF-1, the main effects of RT ($F = 34.61$, $p < 0.001$) and RSV ($F = 70.16$, $p < 0.001$) were significant, whereas their interaction was not ($F = 2.20$, $p = 0.146$). For MDA, the main effects of RT ($F = 37.92$, $p < 0.001$) and RSV ($F = 68.92$, $p < 0.001$) were significant, but their interaction was not ($F = 3.28$, $p = 0.078$). For TAC, the main effects of RT ($F = 25.41$, $p < 0.001$) and RSV ($F = 59.63$, $p < 0.001$), as well as their interaction ($F = 19.20$, $p < 0.001$), were significant (Figure 1).

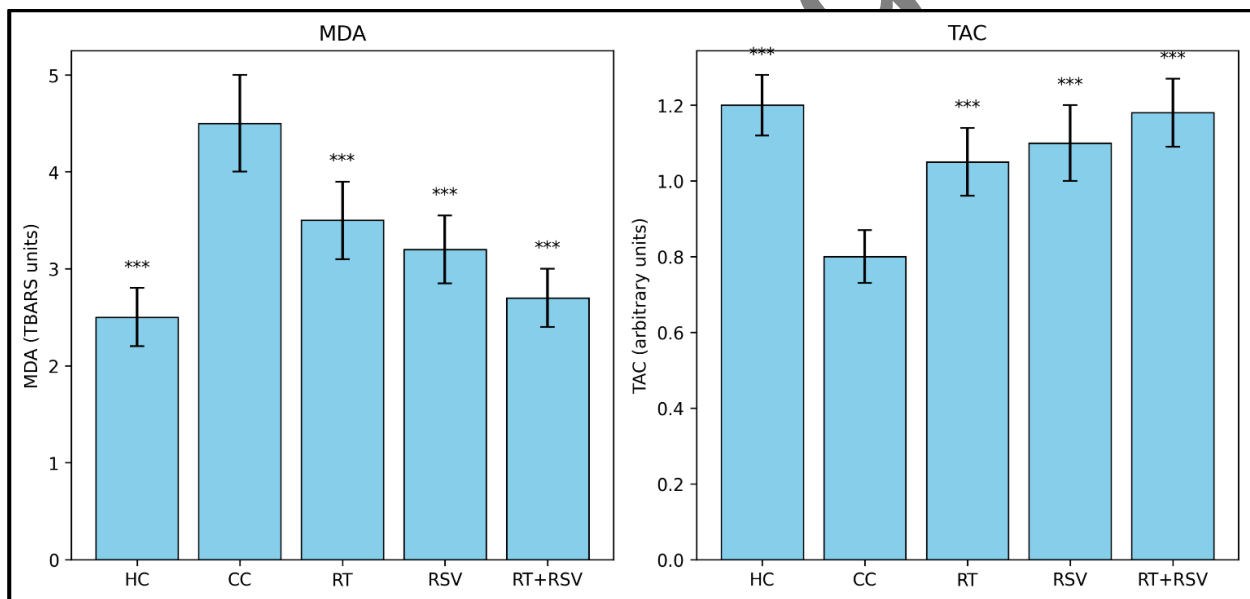


Figure 1. Changes in malondialdehyde and total antioxidant capacity across the five study groups.

Data are presented as mean $\pm$ SD. HC, healthy control; CC, cancer control; RT, resistance training; RSV, resveratrol supplementation; RT+RSV, resistance training plus resveratrol supplementation; MDA, malondialdehyde; TAC, total antioxidant capacity.

As shown in Figure 1, the combined intervention brought MDA and TAC closer to healthy levels. The significant interaction for TAC, but not for MDA or IGF-1, suggests a specific potentiating effect of the combined intervention on overall antioxidant defense. Changes in IGF-1 and MDA primarily reflected the independent effects of RT and RSV.

Conclusion: Eight weeks of RT and RSV supplementation independently reduced IGF-1 gene expression and MDA levels while increasing TAC in mice bearing 4T1 breast tumors. The combined RT+RSV intervention produced the most favorable

response, with the lowest IGF-1 and MDA levels and the highest TAC among cancer-bearing groups. However, a statistically significant interaction between RT and RSV was detected only for TAC. Therefore, the greater improvement in TAC may indicate a potentiating effect of the combined intervention on antioxidant defense, whereas changes in IGF-1 and MDA mainly reflect the independent effects of RT and RSV. These findings provide preclinical evidence that combining RT with RSV supplementation may improve redox balance and modulate biological factors associated with breast cancer progression. Nevertheless, because this study used an animal model and did not assess tumor size, histopathology, or clinical outcomes, the findings should not be generalized to patients. Further mechanistic and controlled clinical studies are warranted.

Keywords: Breast cancer, Resistance training, Resveratrol supplementation, Growth biomarkers, Oxidative status.

Ethical Considerations:

Compliance with Ethical Guidelines: All animal procedures were conducted in accordance with accepted ethical principles and institutional guidelines for the care and use of laboratory animals. The study protocol was reviewed and approved by the relevant institutional ethics committee.

Funding: This research received no specific grant or financial support from any public, commercial, or non-profit funding organization and was conducted using the researchers' own resources.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no financial or non-financial conflicts of interest related to this study.



مقایسه تاثیر تمرینات مقاومتی منتخب با و بدون مکمل یاری رزوراترول بر عامل شبه انسولین^۱، مالون دی آلدئید و ظرفیت اکسیدانی تام در موش های مبتلا به سرطان پستان

آزاده طاهری^۱، جمشید بنایی بروجنی^{۱*}، حمید زاهدی^۲، سعید کشاورز^۲

۱. دانشجوی دکتری علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران.

۲. استادیار گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: پیشرفت سرطان پستان با فعال سازی محور عامل شبه انسولین-۱ (IGF-1) و افزایش استرس اکسیداتیو همراه است که می تواند تکثیر تومور را تسریع کند. تمرین مقاومتی (RT) و رزوراترول (RSV) احتمالاً از طریق تعدیل IGF-1 و بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی این اختلالات را کاهش می دهند. هدف این مطالعه مقایسه تاثیر تمرینات مقاومتی منتخب با و بدون مکمل یاری رزوراترول بر عامل شبه انسولین^۱، مالون دی آلدئید و ظرفیت اکسیدانی تام در موش های مبتلا به سرطان پستان بود. **روش تحقیق:** این مطالعه از نوع تجربی و با طرح پس آزمون همراه با گروه شاهد انجام شد. ۵۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار (با سن 9 ± 1 هفته و وزن 22 ± 3 گرم) به صورت تصادفی در پنج گروه شامل: شاهد سالم، شاهد سرطانی، تمرین مقاومتی، مکمل رزوراترول و ترکیبی تمرین مقاومتی همراه با مکمل رزوراترول تقسیم شدند. پروتکل تمرین تمرین مقاومتی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۴۵ تا ۶۰ دقیقه با اضافه بار تدریجی از ۵۰ تا ۱۰۰ درصد حداکثر ظرفیت حمل اجرا شد. در پایان مداخله، بیان ژن IGF-1 با روش RT-qPCR و شاخص های MDA و TAC با روش های رنگ سنجی اندازه گیری شدند. داده ها با تحلیل واریانس دوعاملی و سطح معنی داری $P < 0.05$ تحلیل شدند. **یافته ها:** در گروه شاهد سرطانی نسبت به شاهد سالم، بیان IGF-1 و سطح MDA به طور معنی داری افزایش و TAC به طور معنی داری کاهش یافت ($p=0.001$). همچنین تمرین مقاومتی و رزوراترول هر یک به طور مستقل موجب کاهش معنی دار IGF-1 و MDA و افزایش معنی دار TAC شدند ($p=0.001$). بیشترین بهبود، شامل کمترین مقادیر IGF-1 و MDA و بیشترین مقدار TAC، در گروه ترکیبی مشاهده شد. نتایج تحلیل واریانس دوعاملی نیز نشان داد اثر اصلی تمرین مقاومتی و رزوراترول بر هر سه شاخص معنی دار بود ($p=0.001$)، در حالی که اثر تعاملی آنها تنها برای TAC معنی دار گزارش شد ($P=0.001$). **نتیجه گیری:** تمرین مقاومتی همراه با مکمل رزوراترول با کاهش IGF-1 و MDA و افزایش TAC می تواند وضعیت اکسیداتیو را بهبود بخشد و عوامل مرتبط با پیشرفت سرطان پستان را تعدیل کند؛ بنابراین این ترکیب می تواند به عنوان یک راهبرد مکمل غیرتهاجمی در کنترل پیشرفت بیماری مورد توجه قرار گیرد.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، مکمل رزوراترول، تمرینات مقاومتی، نشانگرهای رشد و وضعیت اکسیداتیو.

* آدرس نویسنده مسئول: اصفهان، نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد، گروه علوم ورزشی، پست الکترونیک: banaii9557@iau.ac.ir

Comparison of the effects of selected resistance training with and without resveratrol supplementation on insulin-like growth factor-1, malondialdehyde, and total antioxidant capacity in mice with breast cancer

Azadeh Taheri¹, Jamshid Banaei Borojeni², Hamid Zahedi², saeed keshavarz²

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

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

Abstract

Background and Aim: Breast cancer progression is associated with activation of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) axis and increased oxidative stress, which may accelerate tumor proliferation. Resistance training (RT) and resveratrol (RSV) may mitigate these alterations by modulating IGF-1 and improving antioxidant status. This study aimed to compare the effects of selected resistance training with and without resveratrol supplementation on IGF-1, malondialdehyde (MDA), and total antioxidant capacity (TAC) in rats with breast cancer. **Materials and Methods:** This experimental study employed a posttest-only design with a control group. Fifty female Wistar rats (aged 9 ± 1 weeks and weighing 22 ± 3 g) were randomly assigned to five groups: healthy control, cancer control, resistance training, resveratrol supplementation, and combined resistance training plus resveratrol supplementation. The resistance training protocol was performed for eight weeks, three sessions per week, with each session lasting 45–60 minutes. Training intensity was progressively increased from 50% to 100% of maximal carrying capacity. At the end of the intervention, IGF-1 gene expression was measured using reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), while MDA and TAC were assessed using colorimetric methods. Data were analyzed using two-way analysis of variance, with the significance level set at $p < 0.05$. **Results:** Compared with the healthy control group, the cancer control group exhibited a significant increase in IGF-1 gene expression and MDA levels and a significant decrease in TAC ($p = 0.001$). Resistance training and resveratrol supplementation each independently resulted in significant reductions in IGF-1 gene expression and MDA levels and a significant increase in TAC ($p = 0.001$). The greatest improvements—characterized by the lowest IGF-1 and MDA values and the highest TAC value—were observed in the combined intervention group. The results of the two-way analysis of variance also demonstrated significant main effects of resistance training and resveratrol supplementation on all three indicators ($p = 0.001$), whereas their interaction effect was significant only for TAC ($p = 0.001$). **Conclusion:** Resistance training combined with resveratrol supplementation may improve oxidative status and modulate factors associated with breast cancer progression by reducing IGF-1 gene expression and MDA levels and increasing TAC. Therefore, this combined intervention may be considered a non-invasive adjunctive strategy for controlling disease progression.

Keywords: Breast cancer, resveratrol supplementation, resistance training, growth biomarkers, oxidative status.



مقدمه

اختلال در تعادل اکسیدان-آنتی اکسیدان و تشدید استرس اکسیداتیو، که می تواند ناشی از افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS)، کاهش ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی، اختلال در عملکرد میتوکندری و فعال شدن مسیرهای التهابی باشد، یکی از سازوکارهای بنیادین در بروز و پیشرفت بسیاری از بیماری های مزمن به شمار می رود (۱). به گونه ای که افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن می تواند با آسیب به لیپیدها، پروتئین ها و DNA مسیرهای التهابی و تکثیر سلولی را فعال کرده و زمینه را برای اختلالات متابولیکی و پاتولوژی های وابسته به آن فراهم سازد (۲). در این میان، سرطان ها به عنوان یکی از مهم ترین پیامدهای بی ثباتی زیستی، به ویژه در شرایطی که دفاع آنتی اکسیدانی بدن دچار تضعیف می شود، مستعد پیشرفت سریع تر و کاهش پاسخ پذیری به درمانی بالاتر هستند (۳). سرطان پستان به عنوان یکی از شایع ترین بدخیمی ها در زنان، علاوه بر رشد و تکثیر کنترل نشده سلولی، با اختلالات متابولیکی و افزایش قابل توجه استرس اکسیداتیو همراه است، اختلالاتی که نقش تعیین کننده ای در پیشرفت تومور، مقاومت به درمان و تضعیف وضعیت فیزیولوژیک میزبان دارند (۴). از این رو، طی سال های اخیر توجه پژوهشگران از مداخلات صرفاً دارویی به سمت راهبردهای غیردارویی و مکمل درمانی معطوف شده است، راهبردهایی که بتوانند ضمن ایمنی بالا، مسیرهای مولکولی مرتبط با رشد تومور و استرس اکسیداتیو را تعدیل کنند (۵). در این چارچوب، فعالیت بدنی به عنوان یک محرک فیزیولوژیک قدرتمند و ترکیبات پلی فنولی نظیر رزوراترول، به طور فزاینده ای به عنوان گزینه هایی امیدبخش در مدیریت زیستی سرطان پستان مطرح شده اند (۶، ۷).

در سطح مولکولی، عوامل متعددی در تنظیم رشد، بقا و تکثیر سلول های سرطانی نقش دارند که از جمله مهم ترین آن ها می توان به عامل های رشد، مسیرهای سیگنال دهی داخل سلولی، سیتوکین ها و نشانگرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو اشاره کرد. از منظر سازوکاری، عامل رشد شبه انسولین-1 (IGF-1) یکی از عناصر کلیدی در تنظیم تعادل میان سیگنال های آنابولیک، بقا و تکثیر سلولی است که نقش آن در سرطان پستان ماهیتی دوگانه دارد (۸). به گونه ای که از یک سو در حفظ عملکرد بافت های سالم و پاسخ های سازشی به تمرین نقش دارد و از سوی دیگر می تواند در شرایط پاتولوژیک در فعال سازی مسیرهای رشد توموری مشارکت کند (۹). تمرینات مقاومتی با القای سازگاری های هورمونی و سلولی، قادرند بیان IGF-1 و مسیرهای پایین دستی آن را به شکلی وابسته به شدت و الگوی تمرین تعدیل نمایند و هم زمان ظرفیت آنتی اکسیدانی کل بدن را افزایش دهند (۱۰). علاوه بر مداخلات ورزشی، برخی مکمل های زیست فعال با منشأ طبیعی نیز به دلیل برخورداری از خواص آنتی اکسیدانی و تنظیم کنندگی مسیرهای مولکولی مرتبط با رشد و بقا، به عنوان راهبردهای مکمل در تعدیل ریزمحیط تومور و کاهش استرس اکسیداتیو مورد توجه قرار گرفته اند. در این میان، رزوراترول با خواص آنتی اکسیدانی و توانایی تنظیم مسیرهای سیگنال دهی وابسته به استرس اکسیداتیو، می تواند از طریق بهبود شاخص های پراکسیداسیون لیپیدی و تقویت سیستم دفاع آنتی اکسیدانی، محیط اکسیداتیو تومور را به نفع مهار پیشرفت سرطان تغییر دهد (۱۱). هم پوشانی این مسیرها نشان می دهد که ترکیب تمرین مقاومتی و مکمل رزوراترول، بالقوه قادر

¹ Insulin-like Growth Factor-1



است به صورت هم افزا، محور IGF-1 و شاخص های استرس اکسیداتیو را در مدل های سرطان پستان تحت تأثیر قرار دهد و زمینه منطقی لازم برای بررسی تجربی این تعامل پیچیده را فراهم سازد (۱۲).

مطالعات متعددی در سال های اخیر به بررسی نقش تمرینات ورزشی و تعدیل استرس اکسیداتیو در زمینه سرطان پرداخته اند که هر یک از زاویه ای خاص به سازوکارهای زیستی مرتبط با پیشرفت تومور توجه داشته اند. گدس^۱ و همکاران (۲۰۲۵) در یک مرور نظام مند و فراتحلیل نشان دادند که فعالیت بدنی می تواند تعادل اکسیدان-آنتی اکسیدان را در افراد مبتلا به سرطان بهبود دهد و شاخص های استرس اکسیداتیو را به سمت وضعیت مطلوب تر تغییر دهد (۱۳)، با این حال، در بسیاری از مطالعات وارد شده به فراتحلیل، تمرکز اصلی بر تمرینات هوازی بوده و شواهد مرتبط با تمرینات مقاومتی کمتر گزارش شده است. در ادامه، میشو^۲ و همکاران (۲۰۲۵) با مرور مداخلات ورزشی در سرطان پستان تأکید کردند که تمرینات ورزشی از طریق مسیرهای متعددی مانند تنظیم التهاب، تقویت ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی و تعدیل پیام رسان های سلولی می تواند بر محیط تومور اثر گذار باشد (۱۴)، با این حال، هنوز مطالعات تجربی کنترل شده ای که به طور هم زمان اثر تمرینات مقاومتی و مداخلات مکملی بر نشانگرهای مولکولی مرتبط با رشد تومور و وضعیت اکسیداتیو را در مدل های تجربی سرطان پستان بررسی کرده باشند، محدود است. همچنین، لیو^۳ و همکاران (۲۰۲۵) با رویکرد سازوکاری نشان دادند که تمرین، به ویژه در کنار ترکیبات پلی فنولی، قادر است مسیرهای التهابی و اکسیداتیو دخیل در پیشرفت سرطان را مهار کند و شرایط زیستی نامطلوب تومور را تا حدی تغییر دهد (۱۵).

از سوی دیگر، مجموعه ای از تحقیقات بر نقش رزوراترول، یک ترکیب پلی فنولی طبیعی موجود در انگور، توت ها و برخی گیاهان دارویی، که به دلیل برخورداری از خواص آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و تنظیم کنندگی مسیرهای سیگنال دهی سلولی شناخته می شود، در کنترل استرس اکسیداتیو و پیام رسانی های مرتبط با رشد سلولی در سرطان متمرکز بوده اند.

طالب^۴ و همکاران (۲۰۲۰) در یک مرور جامع گزارش کردند که رزوراترول در مدل های بالینی و برخی شواهد بالینی، اثرات ضد سرطانی خود را از طریق مهار مسیرهای تکثیر، کاهش فشار اکسیداتیو و تقویت سیستم های دفاعی آنتی اکسیدانی اعمال می کند (۱۶). همچنین، پاندی^۵ و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که رزوراترول می تواند در مسیرهای ضد سرطان متعددی نقش تنظیم کننده داشته باشد و هم زمان با کاهش آسیب های اکسیداتیو، در کنترل پیشرفت تومور اثر گذار باشد (۱۷). علاوه بر این، روگیه رو^۶ و همکاران (۲۰۲۵) با جمع بندی شواهد مولکولی و بالینی، بر نقش رزوراترول در تنظیم مسیرهای اکسیداتیو، التهابی و بقا/مرگ سلولی تأکید کردند و آن را یکی از ترکیبات امیدوارکننده برای

¹ Guedes

² Michou

³ Iiu

⁴ Talib

⁵ Pandey

⁶ Ruggiero



مداخلات مکمل در بیماری‌های مزمن از جمله سرطان معرفی نمودند (۱۸). در سطح مولکولی دقیق‌تر نیز، ژانگ^۱ و همکاران (۲۰۲۵) زوراترول را به‌عنوان یک تنظیم‌گر ردوکس معرفی کرده و گزارش نمودند که این ترکیب می‌تواند از طریق اثرگذاری بر مسیرهای سیگنال‌دهی وابسته به وضعیت اکسیداسیون، شاخص‌هایی مانند پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش داده و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را تقویت کند (۱۹). افزون بر این شواهد مروری، مطالعات تجربی نیز این مکانیسم‌ها را تأیید کرده‌اند؛ به‌گونه‌ای که لی و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند رزوراترول با مهار مسیرهای وابسته به عامل رشد اپیدرمال، توان مهاجرت سلول‌های سرطان پستان را کاهش می‌دهد (۱۱)، و کیم و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کردند که این ترکیب از طریق فعال‌سازی مسیر Nrf2 موجب افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش آسیب اکسیداتیو می‌شود (۷).

با وجود پیشرفت‌های یادشده، بررسی مطالعات پیشین نشان می‌دهد که شواهد موجود عمدتاً هر یک از این مداخلات را به‌صورت جداگانه بررسی کرده‌اند؛ به‌گونه‌ای که برخی مطالعات بر اثرات تمرینات ورزشی بر وضعیت اکسیداتیو یا مسیرهای التهابی در سرطان تمرکز داشته‌اند و در مقابل، گروهی دیگر به بررسی اثرات ترکیبات پلی‌فنولی نظیر رزوراترول بر فرآیندهای مرتبط با رشد و بقای سلولی پرداخته‌اند. با این حال، مطالعات تجربی محدودی به ارزیابی هم‌زمان این دو مداخله پرداخته‌اند و به‌ویژه شواهد اندکی درباره تأثیر ترکیبی تمرینات مقاومتی و رزوراترول بر محورهای مولکولی مرتبط با رشد تومور و وضعیت استرس اکسیداتیو در مدل‌های سرطان پستان گزارش شده است. از این‌رو، هنوز روشن نیست که این دو مداخله تا چه اندازه می‌توانند به‌صورت مستقل یا در تعامل با یکدیگر بر شاخص‌هایی مانند عامل رشد شبه‌انسولین-۱ (IGF-1) و نشانگرهای مرتبط با وضعیت اکسیداتیو تأثیر بگذارند. بر این اساس، طراحی مطالعات تجربی کنترل‌شده برای بررسی اثر تمرین مقاومتی، مکمل رزوراترول و تعامل احتمالی آن‌ها بر محورهای رشد و استرس اکسیداتیو در مدل‌های سرطان پستان ضروری به نظر می‌رسد.

با توجه به شواهد موجود، روشن است که استرس اکسیداتیو و اختلال در مسیرهای رشد سلولی، از عوامل کلیدی در پیشرفت سرطان پستان و کاهش کارایی درمان‌های رایج محسوب می‌شوند (۲۰). از این‌رو، راهبردهایی که بتوانند به‌طور هم‌زمان تعادل اکسیدان-آنتی‌اکسیدان را بهبود بخشیده و مسیرهای مولکولی حساس مانند IGF-1 را به‌شکلی کنترل‌شده تعدیل کنند، از اهمیت بالینی و پژوهشی بالایی برخوردارند. با این حال، صرف اتکا به مداخلات دارویی یا تغذیه‌ای به‌تنهایی، اغلب با محدودیت‌هایی از جمله عوارض جانبی یا اثربخشی محدود مواجه است (۲۱). افزون بر این، اغلب این مطالعات هر یک از این مداخلات را به‌صورت جداگانه بررسی کرده‌اند و شواهد تجربی اندکی درباره اثرات هم‌زمان تمرینات مقاومتی و ترکیبات پلی‌فنولی بر محورهای مولکولی مرتبط با رشد تومور و وضعیت اکسیداتیو در سرطان پستان وجود دارد. از این‌رو، بررسی هم‌زمان اثر تمرینات مقاومتی و مکمل رزوراترول بر نشانگرهای مرتبط با رشد سلولی و استرس اکسیداتیو می‌تواند به روشن‌تر شدن این ابهام پژوهشی کمک کند.

¹ Zhang



با وجود پیشرفت‌های نظری و شواهد پراکنده موجود، همچنان نیاز به پژوهش‌های تجربی کنترل‌شده‌ای احساس می‌شود که بتوانند اثرات مستقل و ترکیبی تمرینات مقاومتی و مکمل رزوراترول را بر شاخص‌های مولکولی کلیدی در سرطان پستان بررسی کنند. خلأ مهمی در ادبیات علمی محسوب می‌شود، روشن‌سازی این مسئله است که آیا این دو مداخله می‌توانند به صورت هم‌افزا مسیرهای مرتبط با رشد سلولی و وضعیت اکسیداتیو تومور را از طریق تعدیل شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی و تقویت ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی را در مدل‌های تجربی سرطان پستان تعدیل نمایند. از این رو، هدف نهایی این پژوهش مقایسه تأثیر تمرینات مقاومتی منتخب با و بدون مکمل‌یاری رزوراترول بر عامل رشد شبه‌انسولین-1 (IGF-1)، مالون دی‌آلدئید (MDA) و ظرفیت اکسیدانی تام (TAC) در موش‌های مبتلا به سرطان پستان است.

روش تحقیق

طراحی مطالعه و حیوانات: این مطالعه از نوع تجربی-آزمایشگاهی با طرح پس‌آزمون همراه با گروه شاهد می‌باشد. تعداد ۵۰ سر موش ماده نژاد بालب/سی (BALB/c) با سن ۸ تا ۱۰ هفته و میانگین وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم در شرایط استاندارد آزمایشگاهی شامل دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰ تا ۶۰ درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. حیوانات به مدت یک هفته جهت سازگاری با شرایط محیطی تحت قرنطینه قرار گرفتند.

نحوه القای تومور: سرطان پستان با استفاده از سلول‌های سرطانی موشی 4T1 در گروه‌های غیرسالم القا شد. به‌طور خلاصه، سوسپانسیونی حاوی 5×10^6 سلول در حجم ۱۰۰ میکرولیتر محلول فسفات بافر در ناحیه پد چربی پستانی^۱ تزریق گردید (۲۲). تشکیل تومور به صورت روزانه پایش شد و مداخلات آزمایشی پس از قابل لمس شدن توده توموری آغاز گردید.

گروه‌بندی حیوانات: موش‌ها به صورت تصادفی در پنج گروه (n=۱۰) شامل ۱- گروه شاهد سرطانی^۲ (CC)، ۲- گروه تمرین مقاومتی^۳ (RT)، ۳- گروه مکمل رزوراترول^۴ (RSV)، ۴- گروه ترکیبی تمرین مقاومتی به همراه مکمل رزوراترول^۵ (RT+RSV) و ۵- گروه شاهد بدون القای سرطان^۶ (HC) تقسیم شدند.

پروتکل تمرین مقاومتی: پروتکل تمرین مقاومتی بر اساس روش استاندارد بالا رفتن از نردبان با بار متصل به دم اجرا شد؛ به‌طوری‌که پس از یک هفته، شدت تمرین با آزمون حداکثر ظرفیت حمل بار^۷ (MCL) تعیین و برنامه تمرینی به مدت هشت هفته و سه جلسه در هفته انجام گردید، به‌نحوی که هر جلسه شامل چهار تا هشت نوبت صعود از نردبان (ارتفاع

¹ mammary fat pad

² Cancer Control

³ Resistance Training

⁴ Resveratrol Supplementation

⁵ Resistance Training + Resveratrol Supplementation

⁶ Healthy Control

⁷ Maximum Carrying Load



حدود ۱/۱ متر، شیب ۸۰ درجه) بود و بار تمرینی به صورت پیشرونده از حدود ۵۰٪ MCL در هفته‌های ابتدایی تا حدود ۱۰۰٪ MCL در هفته‌های پایانی افزایش یافت؛ همچنین استراحت بین هر نوبت صعود ۱ دقیقه در محفظه بالای نردبان در نظر گرفته شد و آزمون MCL برای تنظیم شدت، به صورت دوره‌ای تکرار گردید (۲۳، ۲۴).

تجویز مکمل رزوراترول: رزوراترول به صورت گاوآژ خوراکی با دوز ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز و به مدت ۸ هفته به گروه‌های دریافت کننده مکمل تجویز شد. زمان تجویز در طول دوره ثابت نگه داشته شد تا اثرات ناشی از تغییرات ریتم شبانه‌روزی کنترل شود. دوز مورد استفاده بر اساس مطالعات معتبر پیشین در مدل‌های حیوانی انتخاب گردید (۲۵).

نمونه‌برداری بافتی: در پایان دوره مداخله، حیوانات تحت بیهوشی با استفاده از کتامین و زایلازین قرار گرفته و سپس قربانی شدند. بافت توموری به سرعت استخراج، با محلول سرد شستشو داده شد و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد برای انجام آزمایش‌های بعدی نگهداری گردید.

سنجش بیان ژن: RNA کل از بافت توموری با استفاده از کیت استاندارد استخراج شد. پس از بررسی کیفیت RNA، فرآیند سنتز DNA مکمل انجام گرفت. بیان ژن‌های هدف شامل IGF-1 و گیرنده آن با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در زمان واقعی و با پرایمرهای اختصاصی اندازه‌گیری شد. بیان نسبی ژن‌ها با روش $\Delta\Delta Ct$ و نسبت به ژن مرجع محاسبه گردید.

ارزیابی شاخص‌های استرس اکسیداتیو: میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و ظرفیت اکسیدانی تام (TAC) در هموژن بافت توموری با استفاده از روش‌های رنگ‌سنجی استاندارد اندازه‌گیری شد. به منظور تکمیل ارزیابی وضعیت آنتی‌اکسیدانی بافت، برخی شاخص‌های آنزیمی مرتبط نیز با استفاده از کیت‌های تجاری سنجش گردید. میزان جذب نوری نمونه‌ها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر یا میکروپلیت‌ریدر ثبت شد.

میزان MDA و TAC در هموژن بافت توموری با استفاده از روش‌های رنگ‌سنجی استاندارد اندازه‌گیری شد. همچنین فعالیت با استفاده از کیت‌های تجاری سنجش گردید. میزان جذب نوری نمونه‌ها با دستگاه اسپکتروفتومتر یا میکروپلیت‌ریدر ثبت شد.

جدول ۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده برای ژن IGF-1 در واکنش Real-Time PCR

نام ژن	توالی (5'→3')	توالی معکوس (3'→5')
IGF-1	TCGCATCTCTTCTATCTGGCCCTGT	GCAGTACATCTCCAGCCTCCTCAGA



روش های تحلیل آماری: داده ها به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شد و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۲۷) انجام گرفت. نرمال بودن توزیع داده ها با آزمون شاپیرو-ویلک^۱ و همگنی واریانس ها^۲ با آزمون لوین^۳ بررسی شد. برای مقایسه اثر مداخلات بین گروه های سرطانی، تحلیل آماری با استفاده از تحلیل واریانس دوطرفه^۴ جهت بررسی اثر اصلی تمرین مقاومتی، اثر اصلی رزوراترول و نیز اثر تعاملی (تمرین × رزوراترول) بر متغیرهای وابسته شامل بیان عاملهای رشد IGF-1 و ذخایر آنتی اکسیدانی MDA و TAC انجام شد. همچنین جهت مقایسه کلی بین پنج گروه پژوهش (CC، RT، RSV، RT+RSV و HC)، از تحلیل واریانس یک طرفه استفاده گردید و در صورت معناداری نتایج، آزمون تعقیبی توکی به منظور تعیین محل تفاوت های بین گروهی اجرا شد. سطح معناداری آماری در تمامی تحلیل ها $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

یافته های پژوهش حاضر نشان داد که مقادیر بیان ژن IGF-1 و شاخص های استرس اکسیداتیو شامل MDA و TAC در گروه های مورد مطالعه تفاوت قابل توجهی داشتند. داده های توصیفی در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. آمار توصیفی بیان ژن IGF-1 و شاخص های استرس اکسیداتیو (MDA و TAC) در پنج گروه پژوهش

گروه ها	IGF-1 (Fold change) میانگین ± انحراف معیار	IGF-1 (log2FC) میانگین ± انحراف معیار	MDA میانگین ± انحراف معیار	TAC میانگین ± انحراف معیار
HC	۱/۰ ± ۰/۳	۰/۳۰ ± ۰/۱۴	۲/۵ ± ۰/۴۰	۱/۲۰ ± ۰/۰۸
CC	۱/۵۰ ± ۰/۱۵	۰/۵۸ ± ۰/۱۴	۴/۶۰ ± ۰/۰۷	۰/۸۰ ± ۰/۰۷
RT	۱/۳۰ ± ۰/۱۲	۰/۳۸ ± ۰/۱۳	۳/۷ ± ۰/۰۶	۱/۰۵ ± ۰/۰۹
RSV	۱/۲۰ ± ۰/۰۱	۰/۲۶ ± ۰/۱۲	۳/۴ ± ۰/۰۸	۱/۱۰ ± ۰/۰۱
RT+RSV	۱/۰۵ ± ۰/۰۸	۰/۱۱ ± ۰/۰۷	۲/۹ ± ۰/۰۵	۱/۱۸ ± ۰/۰۹

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند. HC: گروه شاهد سالم؛ CC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول؛ IGF-1: عامل رشد شبه انسولینی ۱؛ MDA: مالون دی آلدئید؛ TAC: ظرفیت آنتی اکسیدانی تام.

در مقایسه با گروه HC، گروه CC مقادیر بالاتری از IGF-1 و MDA و مقادیر پایین تری از TAC نشان داد. مقادیر این متغیرها در گروه های مداخله ای (RT، RSV و RT+RSV) نسبت به گروه CC تغییر یافت. بر اساس نتایج ارائه شده در جدول ۲، گروه های RT و RSV نسبت به گروه CC کاهش در IGF-1 و MDA و افزایش در TAC نشان دادند. این تغییرات در گروه RT+RSV نسبت به سایر گروه های مداخله ای بیشتر بود. نتایج تحلیل واریانس دو عاملی در جدول ۳ ارائه شده است.

^۱ Shapiro-Wilk
^۲ Variances
^۳ Levine Test

^۴ Two-way ANOVA



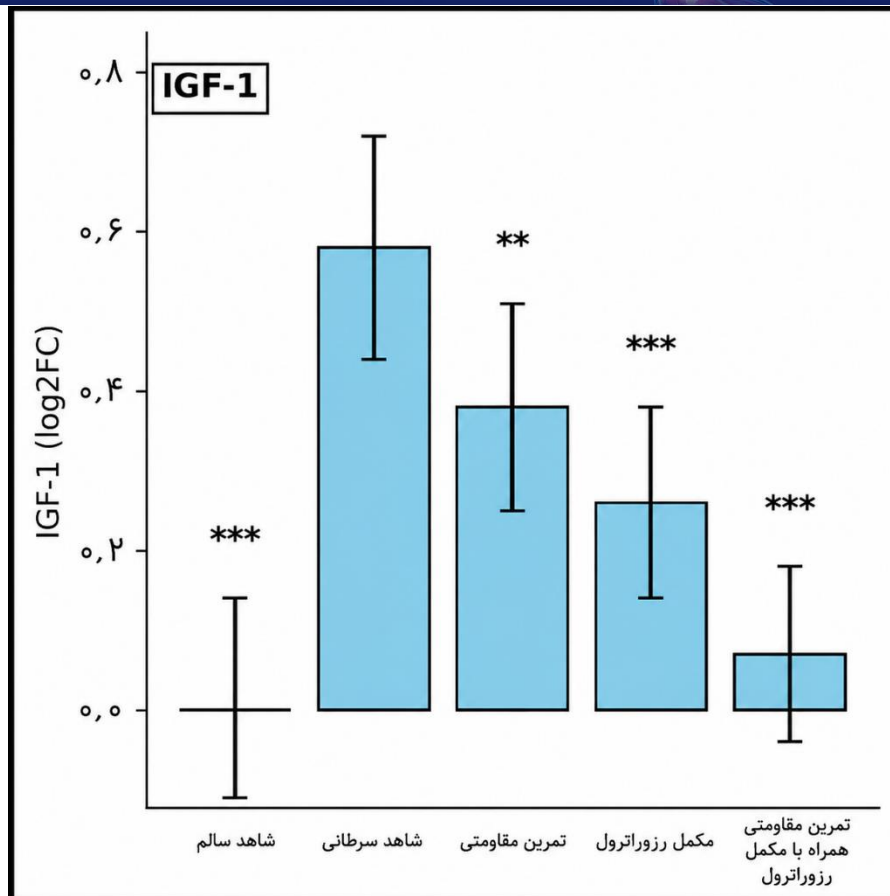
جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس دوعاملی (اثر تمرین $\times$ رزوراترول) بر متغیرهای وابسته در گروه‌های سرطانی

متغیرهای وابسته	اثر اصلی تمرین ورزشی (F)	P	اثر اصلی رزوراترول (F)	P	اثر تعاملی تمرین ورزشی $\times$ رزوراترول (F)	P
IGF-1 (log2FC)	۳۴/۶۱	<۰/۰۰۱	۷۰/۱۶	<۰/۰۰۱	۲/۲۰	۰/۱۴۶
MDA	۳۷/۹۲	<۰/۰۰۱	۶۸/۹۲	<۰/۰۰۱	۳/۲۸	۰/۰۷۸
TAC	۲۵/۴۱	<۰/۰۰۱	۵۹/۶۳	<۰/۰۰۱	۱۹/۲۰	<۰/۰۰۱

داده‌ها مربوط به تحلیل واریانس دوعاملی (Two-way ANOVA) با عوامل تمرین و رزوراترول در چهار گروه سرطانی (RT، RSV و RT+RSV) هستند. مقادیر به صورت F-value و سطح معنی‌داری (p-value) گزارش شده‌اند. HC: گروه شاهد سالم؛ CC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول؛ IGF-1: عامل رشد شبه‌انسولینی ۱؛ MDA: مالون دی‌آلدئید؛ TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام. سطح معنی‌داری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

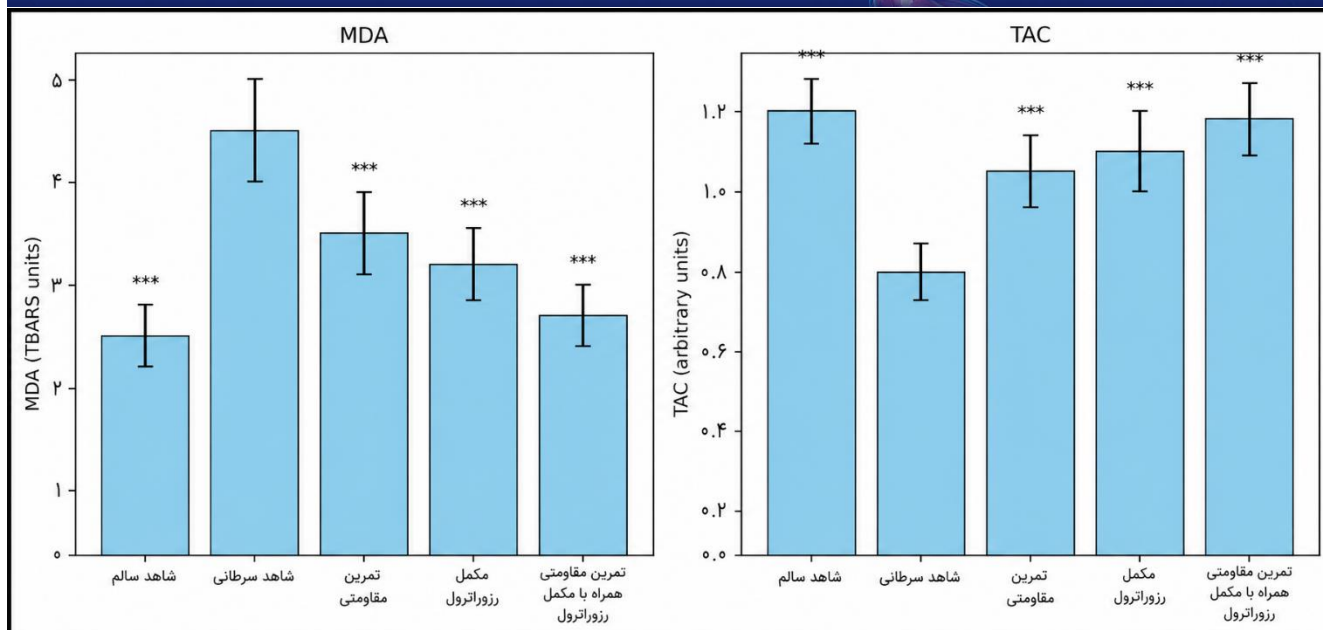
بر اساس این نتایج، اثر اصلی تمرین و اثر اصلی رزوراترول بر هر سه متغیر مورد بررسی معنی‌دار بود. ($p < ۰/۰۰۱$) اثر تعاملی تمرین و رزوراترول تنها برای TAC معنی‌دار گزارش شد ($p < ۰/۰۰۱$)، در حالی که برای IGF-1 ($p = ۰/۱۴۶$) و MDA ($p = ۰/۰۷۸$) معنی‌دار نبود.

نتایج مربوط به بیان ژن IGF-1 به صورت log2FC در شکل ۱ ارائه شده است. مطابق این شکل، گروه CC بیشترین مقدار IGF-1 را نسبت به سایر گروه‌ها نشان داد، در حالی که در گروه RT+RSV کمترین مقدار مشاهده شد.



شکل ۱. مقایسه بیان ژن IGF-1 در پنج گروه پژوهش (Bar plot, Mean±SD). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. HC: گروه شاهد سالم؛ CC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول؛ IGF-1: عامل رشد شبه‌انسولینی. (نشانگرهای معناداری: *** نشان‌دهنده تفاوت معنادار در سطح $p < 0.001$ و ** نشان‌دهنده تفاوت معنادار در سطح $p < 0.01$ نسبت به گروه شاهد سرطانی (CC) می‌باشد).

نتایج مربوط به تغییرات MDA و TAC در شکل ۲ ارائه شده است. بر اساس این شکل، گروه CC بالاترین مقدار MDA و پایین‌ترین مقدار TAC را نشان داد، در حالی که در گروه RT+RSV مقادیر این دو شاخص به مقادیر گروه HC نزدیک‌تر بود.



شکل ۲. تغییرات شاخص‌های استرس اکسیداتیو (MDA و TAC) در پنج گروه پژوهش HC: گروه شاهد سالم؛ CC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول. نشانگرهای معناداری: *** نشان‌دهنده تفاوت معنادار در سطح $p < 0.001$ و ** نشان‌دهنده تفاوت معنادار در سطح $p < 0.01$ نسبت به گروه شاهد سرطانی (CC) می‌باشد.

تغییرات نسبی گروه‌های مداخله‌ای نسبت به گروه شاهد سرطانی در جدول ۴ گزارش شده است.

جدول ۴. تحلیل اندازه اثر مداخلات بر اساس محاسبه درصد تغییرات نسبی شاخص‌های پژوهش نسبت به گروه شاهد سرطانی

گروه (در مقایسه با CC)	IGF-1 (Fold change)	تغییر درصدی IGF-1	MDA	تغییر درصدی MDA	TAC	تغییر درصدی TAC
RT	۱/۳۰	٪۱۳/۳↓	۳/۵۰	٪۲۲/۲↓	۱/۰۵	٪۳۱/۳↑
RSV	۱/۲۰	٪۲۰/۰↓	۳/۲۰	٪۲۸/۹↓	۱/۱۰	٪۳۷/۵↑
RT+RSV	۱/۰۵	٪۳۰/۰↓	۲/۷۰	٪۴۰/۰↓	۱/۱۸	٪۴۷/۵↑

تغییرات درصدی بر اساس مقایسه با گروه شاهد سرطانی (CC) محاسبه شده‌اند. مقادیر مثبت (↑) نشان‌دهنده افزایش و مقادیر منفی (↓) نشان‌دهنده کاهش نسبت به گروه CC هستند. CC: گروه شاهد سالم؛ HC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول؛ IGF-1: عامل رشد شبه‌انسولینی؛ MDA: مالون دی‌آلدئید؛ TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام.

بر اساس این جدول، بیشترین میزان تغییر در گروه RT+RSV مشاهده شد، به‌طوری که در این گروه کاهش MDA حدود ۴۰ درصد و افزایش TAC حدود ۴۷.۵ درصد نسبت به گروه CC گزارش گردید. خلاصه الگوی تغییرات بین گروه‌ها در جدول ۵ ارائه شده است.



جدول ۵. خلاصه الگوی تغییرات بین گروهی شاخص‌های اصلی بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی (Tukey)

مقایسه‌های کلیدی	IGF-1 (log2FC)	MDA	TAC
CC در مقایسه با HC	افزایش	افزایش	کاهش
RT در مقایسه با CC	کاهش	کاهش	افزایش
RSV در مقایسه با CC	کاهش	کاهش	افزایش
CC در مقایسه با RT+RSV	کاهش بیشتر	کاهش بیشتر	افزایش بیشتر
RT+RSV در مقایسه با RT	کمتر	کمتر	بیشتر
RT+RSV در مقایسه با RSV	کمتر	کمتر	بیشتر

این جدول خلاصه‌ای از جهت تغییرات بین گروهی در شاخص‌های مورد بررسی را نشان می‌دهد. افزایش یا کاهش بیانگر جهت تغییر هر متغیر در مقایسه‌های مشخص شده است. CC: پژوهش HC؛ گروه شاهد سالم؛ CC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول؛ IGF-1: عامل رشد شبه‌انسولینی؛ MDA: مالون‌دی‌آلدئید؛ TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام.

مطابق این جدول، گروه CC نسبت به HC دارای تغییرات نامطلوب در هر سه شاخص بود، در حالی که گروه‌های مداخله‌ای نسبت به CC تغییرات بهتری در شاخص‌های مورد بررسی نشان دادند. همچنین گروه RT+RSV در مقایسه با سایر گروه‌ها بیشترین تغییرات را نشان داد.

بحث

الگوی کلی یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که القای سرطان پستان با برهم‌زدن همزمان محورهای رشد و وضعیت ردوکس همراه بوده است؛ به گونه‌ای که در گروه شاهد سرطانی، افزایش بیان IGF-1 همراه با تشدید پراکسیداسیون لیپیدی (افزایش MDA) و افت ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی (کاهش TAC) مشاهده شد. در مقابل، هر یک از دو مداخله تمرین مقاومتی و رزوراترول توانستند این الگوی نامطلوب را در جهت تعدیل بازگردانند؛ به طوری که کاهش IGF-1 همراه با کاهش فشار اکسیداتیو و بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی رخ داد. نکته مهم این است که مداخله ترکیبی (RT+RSV) نسبت به مداخلات منفرد، روند بهبود بهتری ایجاد کرد و مقادیر سه شاخص را به وضعیت نزدیک‌تر به گروه سالم سوق داد، به ویژه در شاخص TAC که الگوی بهبود آن با وجود اثرات مستقل هر مداخله، نشان‌دهنده برتری عملکرد ترکیب دو محرک در ارتقای دفاع آنتی‌اکسیدانی و ترمیم عدم تعادل اکسیدان-آنتی‌اکسیدان در بستر سرطان پستان است.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که بیان IGF-1 در گروه شاهد سرطانی (CC) نسبت به شاهد سالم افزایش یافت، اما در گروه‌های مداخله‌ای RT و RSV این کاهش معنی دار شد و در گروه ترکیبی (RT+RSV) مقدار IGF-1 به سطح نزدیک‌تری به گروه سالم رسید. این الگو از نظر آماری نیز تأیید شد؛ به طوری که اثر تمرین مقاومتی و اثر رزوراترول بر IGF-1 معنی دار بود،



اما اثر تعاملی تمرین همراه با مکمل رزوراترول معنی دار نشد؛ این نتیجه نشان می‌دهد که هر یک از این مداخلات به‌طور مستقل موجب کاهش معنی‌دار IGF-1 شده‌اند و ترکیب آن‌ها تغییر فراتر از مجموع اثرات مستقل ایجاد نکرده است. این نتیجه با مبانی نظری مطرح‌شده در پژوهش مروری میشو^۱ و همکاران (۲۰۲۵) همسو است که تأکید می‌کنند تمرین ورزشی می‌تواند از طریق تعدیل مسیرهای رشد، التهاب و محیط تومور، سیگنال‌دهی مرتبط با عاملهای رشد را تنظیم کند (۱۴)؛ می‌تواند نشان‌دهنده فعال‌شدن مسیرهای مرتبط با رشد و بقای سلولی در بافت توموری باشد، در حالی که تمرین مقاومتی موجب تعدیل این تغییرات و نزدیک‌تر شدن آن به سطوح فیزیولوژیک شد. این یافته‌ها همچنین با نتایج مطالعه تجربی لی و همکاران (۲۰۱۱) همخوانی دارد که نشان دادند رزوراترول با مهار مسیرهای وابسته به عامل رشد اپیدرمال، از پیشرفت و مهاجرت سلول‌های سرطان پستان جلوگیری می‌کند (۱۱). افزون بر این، کیم و همکاران (۲۰۱۸) نیز گزارش کردند که رزوراترول از طریق تنظیم مسیرهای مولکولی و تقویت پاسخ آنتی‌اکسیدانی سلولی، می‌تواند در مهار فرایندهای مرتبط با رشد تومور نقش داشته باشد (۷). از سوی دیگر، نقش رزوراترول در کاهش IGF-1 با گزارش‌های صمدی و همکاران (۲۰۲۵) همخوانی دارد که نشان دادند رزوراترول می‌تواند با کاهش استرس اکسیداتیو و تأثیر بر عاملهای تنظیم‌کننده رشد، در تعدیل مسیرهای وابسته به رشد سلولی نقش داشته باشد (۲۶). از نظر مکانیسمی، رزوراترول با فعال‌سازی مسیرهای تنظیم‌کننده تعادل ردوکس و مهار برخی مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با تکثیر سلولی، می‌تواند بیان عاملهای رشد از جمله IGF-1 را کاهش داده و در نتیجه سیگنال‌های محرک رشد سلولی را محدود کند. همچنین ژو^۲ و همکاران (۲۰۲۲) در فراتحلیل خود گزارش کردند که مداخلات ورزشی می‌توانند سیستم IGF را در زمینه سرطان تحت تأثیر قرار دهند (۲۷). این اثر احتمالاً از طریق سازگاری‌های متابولیکی و هورمونی ناشی از تمرین، از جمله بهبود حساسیت به انسولین، کاهش التهاب سیستمیک و تغییر در تنظیم عاملهای رشد رخ می‌دهد که در نهایت می‌تواند بر بیان و فعالیت مسیر IGF اثرگذار باشد. بنابراین، کاهش IGF-1 مشاهده‌شده در پژوهش حاضر را می‌توان حاصل اثرات تنظیمی تمرین مقاومتی و رزوراترول بر مسیرهای مرتبط با رشد سلولی و تعادل اکسیداتیو دانست. این موضوع می‌تواند توضیح دهد چرا در برخی مطالعات اثرات تمرینات ورزشی بر IGF-1 قوی‌تر یا ضعیف‌تر گزارش شده است. در نهایت، معنی دار نشدن اثر تعاملی در IGF-1 می‌تواند با توجه به به پژوهش‌های قبلی این‌گونه تبیین شود که هم‌افزایی تمرینات ورزشی و پلی‌فنول‌ها وابسته به «مسیر زیستی هدف» است (۲۸). در پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد IGF-1 بیشتر تحت تأثیر اثر مستقل هر مداخله قرار گرفته، در حالی که هم‌افزایی ممکن است در مسیرهای دیگر (به‌ویژه محورهای آنتی‌اکسیدانی) پررنگ‌تر ظاهر شود.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که در گروه شاهد سرطانی (CC)، سطح مالون‌دی‌آلدئید (MDA) به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی افزایش و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) کاهش یافت؛ الگویی که بیانگر تشدید استرس اکسیداتیو در شرایط توموری است. از نظر زیستی، رشد تومور با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، اختلال در عملکرد

¹ Michou² Zhou



میتوکندری و تضعیف سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی همراه است که می‌تواند به افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و در نتیجه افزایش سطح MDA منجر شود. هم‌زمان، مصرف بیش از حد آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زاد برای خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد موجب کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام می‌شود. این الگو با نتایج مطالعات پیشین همخوان است؛ به‌گونه‌ای که دونگ و همکاران (۲۰۲۵) استرس اکسیداتیو را یکی از محورهای اصلی در ایجاد و پیشرفت سرطان پستان معرفی کرده و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی را از پیامدهای مهم آن دانسته‌اند (۴). همچنین دویی و همکاران (۲۰۲۵) گزارش کردند که افزایش MDA همراه با کاهش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی، از جمله افت شاخص‌های مرتبط با TAC، نشان‌دهنده تشدید آسیب اکسیداتیو، اختلال در همئوستاز سلولی و فعال شدن مسیرهای التهابی مرتبط با پیشرفت تومور در سرطان پستان است (۵). در همین راستا، کاهش سطح MDA و افزایش TAC در گروه‌های تمرین مقاومتی (RT) و مکمل رزوراترول (RSV) در پژوهش حاضر نشان می‌دهد که هر یک از این مداخلات توانسته‌اند از طریق تقویت سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد، وضعیت اکسیداتیو نامطلوب ناشی از تومور را بهبود بخشند. همچنین مشاهده بیشترین تغییرات مطلوب در گروه ترکیبی RT+RSV بیانگر آن است که هم‌زمانی این دو مداخله می‌تواند با تقویت سازوکارهای آنتی‌اکسیدانی و کاهش آسیب‌های اکسیداتیو، نقش مؤثرتری در بازگرداندن تعادل اکسیدان-آنتی‌اکسیدان در بافت توموری ایفا کند.

از نظر تحلیل آماری، اگرچه اثر اصلی تمرین مقاومتی و رزوراترول بر هر دو شاخص MDA و TAC معنی‌دار بود، اما مهم‌ترین یافته پژوهش حاضر، معنی‌دار بودن اثر تعاملی تمرین $\times$ رزوراترول برای TAC بود. این نتیجه نشان می‌دهد که ترکیب این دو مداخله توانسته است ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را بیشتر از اثر مستقل هر مداخله افزایش دهد. این الگو با یافته‌های هسیو^۱ و همکاران (۲۰۲۶) همسو است؛ آنان رزوراترول را به‌عنوان ترکیبی مؤثر در تنظیم وضعیت ردوکس و فعال‌سازی مسیرهای آنتی‌اکسیدانی معرفی کرده‌اند (۲۹). بنابراین، همراه شدن این اثرات با سازگاری‌های فیزیولوژیک ناشی از تمرین مقاومتی می‌تواند موجب تقویت بیشتر سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی شود.

همچنین رزوراترول از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم مسیرهای مولکولی مرتبط با بقا و تکثیر سلولی در چندین سازوکار ضدسرطانی نقش دارد (۱۹) و همراهی این اثرات با سازگاری‌های فیزیولوژیک ناشی از تمرین ورزشی می‌تواند موجب تقویت بیشتر سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی شود. نتایج پژوهش حاضر همچنین با یافته‌های جعفری و همکاران (۲۰۲۱) همخوانی دارد که گزارش کردند تمرین ورزشی با تقویت سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد و کاهش استرس اکسیداتیو می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را افزایش داده و هم‌زمان شرایط زیستی مرتبط با پیشرفت تومور را بهبود بخشد (۲۰). بر این اساس، تعامل معنی‌دار مشاهده‌شده برای TAC احتمالاً بیانگر هم‌افزایی واقعی تمرین مقاومتی و رزوراترول در تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی است؛ در حالی که در مورد MDA، معنی‌دار نشدن اثر تعاملی نشان می‌دهد که کاهش این شاخص بیشتر ناشی از اثرات مستقل هر یک از مداخلات بوده است، زیرا MDA به‌عنوان یکی از محصولات نهایی

¹ Hsu



پراکسیداسیون لیپیدی عمدتاً بازتاب مستقیم کاهش استرس اکسیداتیو است و هر یک از مداخلات از طریق مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی خود می‌توانند به‌طور جداگانه سطح آن را کاهش دهند.

همچنین یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که مداخله ترکیبی RT+RSV مؤثرترین الگوی پاسخ زیستی را در میان گروه‌های مورد مطالعه ایجاد کرده است؛ به‌طوری‌که کاهش شاخص MDA و کاهش IGF-1 همراه با بیشترین افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) مشاهده شد. این برتری صرفاً حاصل جمع ساده اثرات دو مداخله نبود، بلکه الگوی نتایج حاکی از آن است که تمرین مقاومتی و رزوراترول از طریق مسیرهای متفاوت اما هم‌گرا در جهت بهبود محیط ردوکس و تعدیل شرایط زیستی تومور عمل می‌کنند.

از یک‌سو، تمرین مقاومتی به‌عنوان یک محرک فیزیولوژیک سیستمیک، از طریق افزایش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی در سطح بافتی و گردش سیستمیک، به کاهش استرس اکسیداتیو کمک می‌کند و هم‌زمان می‌تواند از طریق سازگاری‌های متابولیکی و هورمونی، محورهای رشد مانند IGF-1 را به سمت تعادل تنظیم کند (۳۰). از سوی دیگر، رزوراترول به‌عنوان یک پلی‌فنول زیستی، عمدتاً از طریق تنظیم مسیرهای مولکولی مرتبط با وضعیت ردوکس اثر می‌گذارد؛ به‌طوری‌که با فعال‌سازی مسیرهای آنتی‌اکسیدانی مانند SIRT1 و Nrf2 و افزایش بیان آنزیم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی نظیر سوپراکسیددیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPx)، همراه با مهار پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، نقش مهمی در بازتنظیم تعادل ردوکس ایفا می‌کند (۳۱). با وجود نتایج به‌دست آمده، این مطالعه دارای چند محدودیت مهم است که باید در تفسیر یافته‌ها مدنظر قرار گیرد. نخست، پژوهش در مدل حیوانی انجام شده است؛ بنابراین تعمیم مستقیم نتایج به انسان بهتر است با احتیاط انجام گردد و نیاز به مطالعات بالینی کنترل شده وجود دارد.

دوم، دامنه شاخص‌های بررسی شده محدود به IGF-1، MDA و TAC بوده است. در نتیجه، سایر مسیرهای کلیدی مانند آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، عامل‌های التهابی و مسیرهای مرتبط با بقا یا مرگ سلولی مورد ارزیابی قرار نگرفته‌اند که این موضوع می‌تواند درک جامع‌تری از مکانیسم‌های درگیر ارائه دهد.

سوم، نبود ارزیابی مستقیم پیامدهای توموری مانند اندازه یا وزن تومور، شاخص‌های بافت‌شناسی و میزان تهاجم سلولی، امکان ارتباط دقیق‌تر بین تغییرات مولکولی و پیامدهای واقعی تومور را محدود می‌کند.

همچنین، در این مطالعه پاسخ وابسته به دوز رزوراترول، اثرات طولانی‌مدت پس از پایان مداخله و مقایسه انواع مختلف پروتکل‌های تمرین مقاومتی بررسی نشده است؛ مواردی که می‌توانند در تعیین بهینه‌ترین الگوی مداخله‌ای اهمیت داشته باشند. در مجموع، اگرچه یافته‌ها نشان‌دهنده اثرات مثبت تمرین مقاومتی و رزوراترول به‌صورت منفرد و به‌ویژه ترکیبی بر بهبود وضعیت اکسیداتیو و تعدیل برخی شاخص‌های مرتبط با سرطان پستان در مدل حیوانی هستند، اما برای نتیجه‌گیری قطعی و کاربرد بالینی، انجام مطالعات تکمیلی با طراحی جامع‌تر ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی و مکمل رزوراترول هر یک به‌طور مستقل موجب بهبود وضعیت اکسیداتیو در موش‌های مبتلا به سرطان پستان شدند؛ به‌طوری‌که با کاهش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی



(MDA)، کاهش سطح IGF-1 و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) همراه بودند. همچنین اجرای همزمان این دو مداخله قوی ترین الگوی پاسخ زیستی را ایجاد کرد و بیشترین افزایش در ظرفیت آنتی اکسیدانی مشاهده شد که بیانگر تقویت سیستم دفاع آنتی اکسیدانی در شرایط استرس اکسیداتیو است. بر این اساس، به کارگیری همزمان تمرین مقاومتی و رزوراترول می تواند به عنوان یک راهبرد مکمل برای بهبود تعادل ردوکس و مهار برخی فرایندهای مرتبط با رشد تومور مطرح شود، هرچند تأیید کاربرد آن در سطح بالینی نیازمند مطالعات بیشتر است.

از نظر سازوکاری، به نظر می رسد تمرین مقاومتی با ایجاد سازگاری های فیزیولوژیک، زمینه فعال سازی سیستم دفاع آنتی اکسیدانی را فراهم می کند و رزوراترول نیز به عنوان یک ترکیب زیستی می تواند این پاسخ را تقویت کند. در نتیجه، در گروه ترکیبی، بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی بیشتر از اثرات جداگانه هر مداخله مشاهده شده است؛ هرچند این تفسیر باید با احتیاط در نظر گرفته شود. هم راستایی این یافته با معنی دار بودن تعامل در TAC می تواند بیانگر یک اثر هم افزا در سطح تعادل ردوکس باشد؛ به گونه ای که در گروه RT+RSV، شاخص های مرتبط با استرس اکسیداتیو به وضعیت فیزیولوژیک طبیعی تری نزدیک شده اند. از منظر کاربردی، نتایج این مطالعه نشان می دهد که مداخلات چندمحوری احتمالاً در مقایسه با رویکردهای مداخلات به صورت مستقل، ظرفیت بیشتری برای بهبود وضعیت زیستی دارند. با این حال، با توجه به ماهیت پیش بالینی پژوهش، نمی توان درباره برتری قطعی این رویکرد نتیجه گیری کرد. به نظر می رسد تمرین مقاومتی و رزوراترول در کنار هم می توانند مسیرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو و برخی سیگنال های متابولیک مانند IGF-1 را تحت تأثیر قرار دهند و از این نظر، چارچوبی قابل بررسی برای مطالعات آینده در مدل های پیش بالینی و بالینی فراهم کنند.

تعارض منافع: نویسندگان این مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تعارض منافع مالی یا غیرمالی در ارتباط با این تحقیق وجود ندارد. تمامی داده ها و نتایج ارائه شده در این مقاله بر اساس پژوهش های مستقل و بدون هرگونه تأثیر از سوی افراد یا سازمان های خارجی به دست آمده اند.

قدردانی و تشکر: بدین وسیله از تمامی افرادی که در این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

منابع

1. Qin Y, Qian C, Li W, Wang Q, Sheng Q, Chen Z, et al. Oxidative stress: molecular mechanisms, diseases, and therapeutic targets. MedComm (2020). 2026;7(2):e70600. <https://doi.org/10.1002/mco2.70600>
2. Dash UC, Bhol NK, Swain SK, Samal RR, Nayak PK, Raina V, et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: mechanisms and implications. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2025;15(1):15-34. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.10.004>
3. Fratta Pasini AM, Cominacini L. Effect of antioxidant therapy on oxidative stress in vivo. Antioxidants. 2022;11:448.



4. Dong R, Wang J, Guan R, Sun J, Jin P, Shen J. Role of oxidative stress in the occurrence, development, and treatment of breast cancer. *Antioxidants*. 2025;14(1):104. <https://doi.org/10.3390/antiox14010104>
5. Dubey A, Sharma B. Targeting oxidative stress biomarkers in breast cancer development and the potential protective effect of phytochemicals. *Drugs and Drug Candidates*. 2025;4(2):23. <https://doi.org/10.3390/ddc4020023>
6. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, Ix-Ballote A, Diaz A, Treviño S, et al. Reactive oxygen species: role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sciences*. 2021;284:119942. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119942>
7. Kim EN, Lim JH, Kim MY, Ban TH, Jang IA, Yoon HE, et al. Resveratrol, an Nrf2 activator, ameliorates aging-related progressive renal injury. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(1):83-99. <https://doi.org/10.18632/aging.101361>
8. Kotsifaki A, Maroulaki S, Karalexis E, Stathaki M, Armakolas A. Decoding the role of insulin-like growth factor 1 and its isoforms in breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(17):9302. <https://doi.org/10.3390/ijms25179302>
9. Sova H, Jukkola-Vuorinen A, Puistola U, Kauppi S, Karihtala P. 8-Hydroxydeoxyguanosine: a new potential independent prognostic factor in breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2010;102(6):1018-1023. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605565>
10. He Y, Wang Q, Wu H, Dong Y, Peng Z, Guo X, Jiang N. The role of IGF-1 in exercise to improve obesity-related cognitive dysfunction. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17:1229165. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1229165>
11. Lee MF, Pan MH, Chiou YS, Cheng AC, Huang H. Resveratrol modulates MED28 (Magicin/EG-1) expression and inhibits epidermal growth factor (EGF)-induced migration in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011;59(21):11853-11861. <https://doi.org/10.1021/jf202426k>
12. Wang Y. The interplay of exercise and polyphenols in cancer treatment: a focus on oxidative stress and antioxidant mechanisms. *Phytotherapy Research*. 2024;38(7):3459-3488. <https://doi.org/10.1002/ptr.8215>
13. Guedes LJL, Tavares VB, Carneiro SR, Neves LMT. The effect of physical activity on markers of oxidative and antioxidant stress in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2025;25(1):74. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13099-4>
14. Michou V, Zervoudis S, Eskitzis P, Tsamos G, Vasdeki D, Vouxinou A, et al. Exercise interventions in breast cancer: molecular mechanisms, physical benefits, and practical recommendations. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(7):1167. <https://doi.org/10.3390/medicina61071167>
15. Liu W, Hu M, Cao F, Jin S. Polyphenols and exercise in autophagy regulation: potential benefits for cancer management and healthspan. *Frontiers in Nutrition*. 2025;12:1618813. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1618813>
16. Talib WH, Alsayed AR, Farhan F, Al Kury LT. Resveratrol and tumor microenvironment: mechanistic basis and therapeutic targets. *Molecules*. 2020;25(18):4282. <https://doi.org/10.3390/molecules25184282>
17. Pandey P, Khan F, Upadhyay TK, Seungjoon M, Park MN, Kim B. New insights about the PDGF/PDGFR signaling pathway as a promising target to develop cancer therapeutic strategies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;161:114491. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114491>
18. Ruggiero M, Motti ML, Meccariello R, Mazzeo F. Resveratrol and physical activity: a successful combination for the maintenance of health and wellbeing? *Nutrients*. 2025;17(5):837. <https://doi.org/10.3390/nu17050837>
19. Wuputra K, Ku CC, Lin YC, Tsai YC, Wu DC, Mitsui Y, et al. Therapeutic potential of resveratrol in cancer and neurodegenerative disorders: a current review. *BioFactors*. 2026;52(1):e70080. <https://doi.org/10.1002/biof.70080>
20. Jafari A, Sheikholeslami-Vatani D, Khosrobakhsh F, Khaledi N. Synergistic effects of exercise training and vitamin D supplementation on mitochondrial function of cardiac tissue, antioxidant capacity, and tumor growth in breast cancer bearing-4T1 mice. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:640237. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.640237>
21. Mirmiran P, Bahadoran Z, Gaeini Z. Common limitations and challenges of dietary clinical trials for translation into clinical practices. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2021;19(3):e108170. <https://doi.org/10.5812/ijem.108170>
22. Kerishchi Khiabani P, Bidaran S. Preventive effects of Allium cepa on breast cancer in BALB/c mice. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*. 2019;19(2):137-148.



23. Padilha CS, Borges FH, Costa Mendes da Silva LE, Frajacomo FTT, Jordao AA, Duarte JA, et al. Resistance exercise attenuates skeletal muscle oxidative stress, systemic pro-inflammatory state, and cachexia in Walker-256 tumor-bearing rats. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2017;42(9):916-923. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0436>
24. Silva J, Azevedo T, Aires I, Medeiros C, Neuparth MJ, Seixas F, et al. Effects of ladder-climbing exercise on mammary cancer: data from a chemically induced rat model. *Veterinary Sciences*. 2025;12(4):303. <https://doi.org/10.3390/vetsci12040303>
25. Xiao NN. Effects of resveratrol supplementation on oxidative damage and lipid peroxidation induced by strenuous exercise in rats. *Biomolecules & Therapeutics*. 2015;23(4):374-378. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.015>
26. Samadi M, Daryanoosh F, Mojtahedi Z, Samsamy Pour A, Nobari H, Zarifkar A. Resistance training and resveratrol supplementation improve cancer cachexia and tumor volume in muscle tissue of male mice bearing colon cancer CT26 cell tumors. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2024;83:619-631. <https://doi.org/10.1007/s12013-024-01491-7>
27. Zhou Y, Jia N, Ding M, Yuan K. Effects of exercise on inflammatory factors and IGF system in breast cancer survivors: a meta-analysis. *BMC Women's Health*. 2022;22(1):507. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02058-5>
28. Pang H, Badehnoosh B. Synergistic strength: unleashing exercise and polyphenols against breast cancer. *Cancer Cell International*. 2025;25(1):144. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03767-1>
29. Hsu CN, Tain YL. Resveratrol and redox regulation in cardiovascular disease across the life course: mechanistic and translational perspectives. *Antioxidants*. 2026;15(4):509. <https://doi.org/10.3390/antiox15040509>
3. Amiri E, Sheikholeslami-Vatani D. The role of resistance training and creatine supplementation on oxidative stress, antioxidant defense, muscle strength, and quality of life in older adults. *Frontiers in Public Health*. 2023;11:1062832. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1062832>
31. Ren ZQ, Zheng SY, Sun Z, Luo Y, Wang YT, Yi P, et al. Resveratrol: molecular mechanisms, health benefits, and potential adverse effects. *MedComm (2020)*. 2025;6(6):e70252. <https://doi.org/10.1002/mco2.70252>