

The Effect of 12 Weeks of Interval and Continuous Training on Serum Levels of Interleukin-17 and Interleukin-10 in Postmenopausal Breast Cancer Survivors: A Clinical Trial

Pournemati P^{1*}, Hooshmand Moghadam B¹

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

Receive: 16/2/2021
Accepted: 24/4/2021

*Corresponding Author:
Pournemati@ut.ac.ir

Ethics Approval:
IR.SSRI.REC.1398.055

Abstract

Introduction: Breast cancer is one of the inflammatory diseases, and physical inactivity is one of the risk factors. It has been suggested that exercise training can improve breast cancer outcomes by modulating inflammation. The aim of this study was to determine the effect of 12 weeks of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on serum levels of IL-17 and IL-10 in breast cancer survivors.

Methods: In this quasi-experimental study, 45 postmenopausal women (age: 57.25 ± 3.91) who after the termination of breast cancer treatments, were randomly divided into three groups of 15 individuals each: (1) a high-intensity interval training (HIIT) group, (2) a moderate-intensity continuous training (MOD) group, and (3) a control group. HIIT and MOD were performed for 12 weeks, three days a week, using a cycle ergometer. Body composition and biochemical indices were evaluated 48 hours before and after the interventions. Data were analyzed using one-way ANOVA and the Tukey post hoc test at a significance level of 0.05.

Results: The results showed that 12 weeks of HIIT and MOD significantly decreased IL-17 ($P < 0.001$ and $P = 0.004$, respectively) and significantly increased IL-10 ($P = 0.005$, $P = 0.027$, respectively). However, a significant difference ($P = 0.004$) was observed between the training group and the control group only in the levels of IL-17. In addition, no significant difference was observed between the two training groups in IL-17 or IL-10 ($P > 0.05$).

Conclusion: It seems that HIIT and MOD can be incorporated in breast cancer treatment plans as effective strategies for modulating inflammatory and anti-inflammatory factors.

Keywords: Interval Training, Continuous Training, Interleukin-17, Interleukin-10, Breast Cancer

بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین تناوبی و تداومی بر مقادیر سرمی اینترلوکین-۱۷ و اینترلوکین-۱۰ در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان: یک مطالعه کار آزمایی بالینی

پریسا پورنعمتی^{۱*}، بابک هوشمند مقدم^۱

^۱گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: سرطان پستان از جمله بیماری‌های التهابی است که بی‌حرکی از عوامل بروز آن محسوب می‌شود و به‌نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی از طریق برقراری هموستاز و تعدیل التهاب می‌تواند نقش مهمی در بهبود آن ایفا کند. هدف از انجام پژوهش حاضر تعیین تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت زیاد و تمرین تداومی با شدت متوسط بر مقادیر سرمی اینترلوکین-۱۷ و اینترلوکین-۱۰ در بیماران مبتلا به سرطان پستان بود.

روش بررسی: در این پژوهش نیمه‌تجربی تعداد ۴۵ زن یائسه بعد از خاتمه درمان‌های سرطان پستان (سن: $57/25 \pm 3/91$) به شکل تصادفی در سه گروه ۱۵ نفره تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT)، تمرین تداومی با شدت متوسط (MOD) و کنترل قرار گرفتند. تمرینات HIIT و MOD به مدت ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته با استفاده از دوچرخه کارسج انجام شد. شاخص‌های ترکیب بدنی و بیوشیمیایی ۴۸ ساعت قبل و پس از انجام مداخلات مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد ۱۲ هفته تمرین در گروه HIIT و MOD باعث کاهش معنادار مقادیر اینترلوکین-۱۷ (به ترتیب $p < 0/001$, $p = 0/004$) و افزایش معنادار مقادیر اینترلوکین-۱۰ (به ترتیب $p = 0/005$, $p = 0/027$) شد. این در حالی بود که تنها در مقادیر اینترلوکین-۱۷ اختلاف معناداری ($p = 0/004$) بین گروه تمرین تناوبی و کنترل مشاهده شد. علاوه بر این اختلاف معناداری بین دو گروه تمرینی در مقادیر اینترلوکین-۱۷ و اینترلوکین-۱۰ مشاهده نشد ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد انجام تمرینات تناوبی با شدت زیاد و تمرینات تداومی با شدت متوسط می‌تواند از طریق تعدیل عوامل التهابی و ضدالتهابی به‌عنوان یک عامل مؤثر در کنار سایر روش‌های درمانی در بهبود بیماری سرطان پستان مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی، تمرین تداومی، اینترلوکین-۱۷، اینترلوکین-۱۰، سرطان پستان

تاریخ ارسال: ۱۳۹۹/۱۱/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۲/۴

* نویسنده مسئول:

Pournemati@ut.ac.ir

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در بین زنان است (۱). شواهد نشان می‌دهد حدود ۲۵٪ از سرطان‌ها با التهاب مزمن ناشی از عفونت یا حالت‌های التهابی با منشأ گوناگون همراه هستند (۲). التهاب علاوه بر نقش کلیدی که در توسعه تومور در سرطان پستان ایفا می‌کند، می‌تواند تکثیر تومور، آنژیوژنز، متاستاز و مقاومت به درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ویژگی اصلی التهاب وابسته به سرطان شامل نفوذ لکوسیت‌ها، تولید سیتوکین‌ها، تغییر ساختار بافت و آنژیوژنز می‌باشد (۳). در این میان، سیتوکاین‌های التهابی و گیرنده‌های آن‌ها جزء عوامل کلیدی در التهاب ناشی از سرطان به‌شمار می‌روند، که از جمله این سیتوکاین‌ها می‌توان به اینترلوکین-۱۷ و اینترلوکین-۱۰ اشاره کرد (۴).

اینترلوکین-۱۷ سیتوکاینی پیش‌التهابی جدیدی است که به‌عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی رابطه بین ایمنی سازشی و ذاتی در نظر گرفته شده و در توانایی سیستم دفاعی میزبان علیه التهاب اهمیت قابل توجهی دارد (۵).

این سیتوکاین از یک طرف موجب پاسخ سلول‌های T سیتوتوکسیک ضد تومور می‌شود که باعث پسرقت و کاهش رشد تومور شده و از طرف دیگر با تسهیل فرایند رگ‌زایی و خارج کردن سلول‌های توموری از مرکز اولیه موجب گسترش و رشد تومور می‌شود (۵). همچنین این سیتوکاین موجب افزایش برخی سیتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و $TNF-\alpha$ شده و از ترشح برخی سیتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰ جلوگیری می‌کند (۵، ۶). مسیر سیگنالی که اینترلوکین-۱۷ موجب ارتقا و پیشرفت تومور می‌شود به تحریک بیان STAT3 برمی‌گردد. به‌علاوه این سیتوکاین باعث افزایش تولید نیتریک اکساید و VEGF در سلول‌های سرطانی شده و ممکن است مکانیسم احتمالی آن در رگ‌زایی و رشد تومور به همین دلیل باشد (۵-۷).

اینترلوکین-۱۰ یک سیتوکاین ضدالتهابی است که در رابطه با سرطان پستان می‌تواند مانند یک شمشیر دو لبه عمل کند (۸). از یک طرف افزایش مقادیر این سیتوکاین اثر بازداری بر رشد و متاستاز سرطان پستان از طریق فعال‌سازی لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک دارد و می‌تواند رشد تومور را از طریق حمایت از سلول‌های تومور در برابر پاسخ‌های سیستم ایمنی افزایش دهد و از طرف دیگر به

دلیل آثار ضدآنژیوژنزی می‌تواند رشد و گسترش تومور را سرکوب کند و در واقع نقش حمایتی را در برابر گسترش رشد تومور ایفا می‌کند (۸، ۹). ولی در کل به‌نظر می‌رسد نقش این سیتوکاین در سرطان پستان بیشتر حمایتی است و می‌تواند تولید برخی سیتوکاین‌ها را سرکوب کند. در واقع این سیتوکاین از رونویسی عامل هسته‌ای کاپای B بازداری می‌کند و باعث ممانعت پاسخ‌های پیش‌التهابی می‌شود. (۱۰، ۱۱). در مجموع می‌توان اظهار کرد که تغییرات مرتبط با رشد و پیشرفت سرطان تا حدود زیادی وابسته به تعادل سیتوکاینی است و تغییرات عوامل التهابی و ضدالتهابی می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای در پیشرفت و گسترش سرطان داشته باشد (۱۲).

امروزه از فعالیت‌های ورزشی منظم به‌عنوان ساده‌ترین و کم‌هزینه‌ترین روش برای پیشگیری از بیماری‌های التهابی مزمن یاد می‌شود (۱۳). بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک شواهد معتبری وجود دارد که نشان می‌دهد شرکت در فعالیت‌های ورزشی منظم بدون عوارض جانبی نامطلوب می‌تواند بر کیفیت زندگی، خستگی، افسردگی، ترکیب بدنی و قدرت عضلانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان تأثیر مثبت داشته باشد (۱۴). این علائم و نشانه‌ها که معمولاً در سرطان بروز می‌کنند می‌توانند به التهاب مرتبط باشند (۱۵، ۱۶). بنابراین، یک مکانیسم حیاتی که توسط آن فعالیت بدنی می‌تواند تأثیرات مطلوبی را اعمال کند، توانایی آن در کاهش التهاب مزمن است (۱۴).

زیلینسکی و همکارانش (۲۰۰۴) در پژوهشی کاهش حجم تومور را به کاهش سلول‌های ایمنی درون تومور نسبت دادند و عنوان کردند شناسایی مسیرهای تأثیرگذاری فعالیت بدنی بر تومورهای سرطانی، از جمله التهاب یا مهار آن به‌عنوان یکی از مهم‌ترین نشانه‌ها می‌تواند گامی مهم در اثبات نقش فعالیت بدنی در کنترل و درمان سرطان پستان داشته باشد (۱۷). مورفی و همکارانش (۲۰۱۱) کاهش حجم تومور و بازداری از رشد تومور با ورزش را به افت التهاب سیستمی نسبت دادند (۱۸). همچنین نتایج یک مطالعه سیستماتیک نشان می‌دهد که تأثیر تمرین ورزشی بر واسطه‌های مربوط به تومور، مانند سیتوکین‌ها، مکانیسم مهمی است که می‌تواند برای بهبود پیش‌آگهی پس از سرطان مورد استفاده قرار گیرد (۱۴).

در حالی که آثار فعالیت ورزشی به‌منظور مبارزه با التهاب ناشی از سرطان و اثرات نامطلوب آن تا حدودی بیان شده

شرایط شرکت در پژوهش مشتمل بر تشخیص قطعی بیماری و سابقه ابتلا به سرطان بر اساس سوابق موجود در پرونده پزشکی، قرارگیری در مرحله یک، دو یا سه بیماری و اتمام دوره‌های درمانی (انجام جراحی برداشت بافت پستان، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی) حداقل در ۶ ماه گذشته، یائسگی (به‌طوری‌که از آخرین دوره قاعدگی آن‌ها یک سال گذشته باشد)، شاخص توده بدنی بالای ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع و میزان چربی بدنی بیشتر از ۳۰٪ و توانایی انجام تمرینات ورزشی با تأیید متخصص انکولوژی و متخصص قلب و عروق بود. همچنین معیارهای خروج در شروع پژوهش عبارت بودند از: داشتن بیماری‌های قلبی، دیابت، پرفشارخونی، بیماری‌های تیروئیدی، بیماری‌های ذهنی، عفونت، ناهنجاری‌های هورمونی یا ایمنی، مصرف مشروبات الکلی و سیگار، به لحاظ بدنی پرتحرک و انجام فعالیت منظم در ۶ ماه گذشته. و معیارهای خروج از مطالعه در طول پژوهش شامل عدم تمایل فرد به ادامه کار، غیبت در جلسات تمرین، بازگشت بیماری و ابتلا به دیگر بیماری‌ها طی دوره مداخله بود.

پس از شناسایی و انتخاب بیماران، در یک جلسه با عنوان ارزیابی اولیه و آشنایی، تمامی مراحل پژوهش اعم از اهداف، طرح و نحوه اجرای آن برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد و از آن‌ها رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. در این جلسه بیماران به لحاظ مشکلات و ناتوانی‌های حرکتی اندام‌ها و وضعیت قلبی و تنفسی توسط فرد متخصص مورد معاینه قرار گرفتند تا مشخص شود برای انجام ورزش مشکلی نداشته باشند. همچنین پرسشنامه‌های مشخصات فردی، سلامت عمومی و پرسشنامه آمادگی برای شروع فعالیت بدنی (PAR-Q)^۱ را تکمیل نمودند. پس از ارزیابی‌های اولیه، آزمودنی‌ها به شکل تصادفی ساده در سه گروه ۱۵ نفره تمرین تناوبی، تمرین تداومی و گروه کنترل دسته‌بندی شدند. آزمودنی‌های گروه‌های تمرینی به مدت ۱۲ هفته تحت مداخله فعالیت ورزشی قرار گرفتند و آزمودنی‌های گروه کنترل در طی این مدت پیگیری شدند و هیچ مداخله ورزشی انجام ندادند و تنها به فعالیت‌های روزمره و مراقبت‌های درمانی رایج خود ادامه دادند. تمامی آزمودنی‌ها در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون (۴۸ ساعت قبل و بعد) به لحاظ تغییرات ترکیب بدنی و شاخص‌های بیوشیمیایی مورد ارزیابی قرار گرفتند. در

است، با این حال، مقدار حجم، شدت، تکرار و نوع فعالیت ورزشی هنوز در این جمعیت بحث برانگیز است. اغلب تحقیقات اخیر به بررسی اثر تمرین تداومی با شدت متوسط (MOD) بر بیماران مبتلا به سرطان پستان تمرکز داشته‌اند (۱۴). در این میان توجه کمی به تمرینات تناوبی و با شدت بالا شده است. امروزه استفاده از تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) به دلیل صرفه‌جویی در زمان بیشتر مورد پسند واقع شده است (۱۹). برخی پژوهشگران گزارش کرده‌اند با این نوع تمرینات می‌توان در زمان کوتاه‌تر به اثرات تمرینات طولانی‌مدت ورزش دست یافت (۲۰). در مطالعات پیشین نشان داده شده است که در افراد سالم بهبود عوامل التهابی با تمرینات تناوبی بیشتر از تداومی بوده است (۱۹).

با توجه به بحث‌برانگیز بودن نوع شیوه‌های تمرینی مناسب و به‌منظور توسعه مداخلات ورزشی و رهنمودهای بالقوه برای حل مشکلات بازمندگان سرطان، پژوهش‌هایی با شیوه‌های تمرینی مختلف و پیگیری‌های میان‌مدت یا طولانی‌مدت ضروری به‌نظر می‌رسد. بنابراین هدف از اجرای پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره بلندمدت تمرین تناوبی با شدت زیاد و تداومی با شدت متوسط بر مقادیر سرمی اینترلوکین-۱۷ و اینترلوکین-۱۰ در بیماران مبتلا به سرطان پستان بود.

مواد و روش‌ها

تمام جنبه‌های این مطالعه مطابق با اصول اساسی بیانیه هلسینکی انجام شده و در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT20190731044398N2 و کمیته اخلاق پژوهشگاه علوم ورزشی با کد IR.SSRI.REC.1398.055 ثبت شد. پژوهش حاضر از نوع کاربردی و به روش نیمه تجربی بود که در دو گروه مداخله و یک گروه کنترل انجام شد. جامعه آماری این پژوهش را زنان یائسه بعد از خاتمه درمان‌های سرطان پستان تشکیل می‌دادند. پس از بررسی پرونده‌های پزشکی بیماران در مطب‌ها و کلینیک‌های خصوصی شهر تهران، ۴۵ نفر به‌عنوان نمونه آماری و با مجوز پزشک معالج که شرایط شرکت در پژوهش و معیارهای ورود به مطالعه را داشتند و از نظر سلامت، روش زندگی، مدت زمان ابتلا به بیماری، سطح فعالیت و تغذیه در یک سطح بودند به‌شکل در دسترس و داوطلبانه انتخاب شدند.

^۱ Physical Activity Readiness - Questionnaire

می‌رساندند. میزان ضربان قلب و RPE در انتهای هر مرحله و دوره استراحت اندازه‌گیری شد. برای کنترل کامل جلسات تمرینی، تمامی تلاش‌ها برای حضور آزمودنی‌ها در جلسه تمرینی انجام شد. به این ترتیب؛ زمانی که یک شرکت‌کننده قادر به حضور در یک جلسه تمرینی نبود، جلسه تمرینی بلافاصله روز بعد انجام می‌شد.

سنجش ترکیب بدن

برای اندازه‌گیری شاخص‌های ترکیب بدنی در هر مرحله، قد و وزن افراد نیز با کمک قد سنج و ترازوی SECA (ساخت کشور آلمان) اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی و درصد چربی با استفاده از دستگاه body composition analysis (Inbody770، ساخت کشور کره جنوبی) انجام شد.

سنجش متغیرها بیوشیمیایی

خون‌گیری با شرایط مشابه در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون و متعاقب ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه انجام شد. در هر مرحله نمونه‌گیری، ۱۰ میلی‌لیتر خون از ورید قدامی بازویی بیماران گرفته شد. سپس نمونه‌های خون با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه برای جداسازی سرم سانتریفوژ شد و سرم به‌دست آمده در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد تا برای تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گیرد. سطوح سرمی اینترلوکین-۱۷ به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های تحقیقاتی مخصوص نمونه‌های انسانی (شرکت R&D ساخت آمریکا، حساسیت ۱۵ pg/ml، ضریب تغییرات درون‌سنجشی ۴/۱ تا ۴/۷ درصد و بین‌سنجشی ۷ تا ۸/۴ درصد) و سطوح سرمی اینترلوکین-۱۰ به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های تحقیقاتی مخصوص نمونه‌های انسانی (شرکت R&D ساخت آمریکا، حساسیت ۳/۹ pg/ml، ضریب تغییرات درون‌سنجشی ۲/۵ تا ۶/۶ درصد و بین‌سنجشی ۵/۶ تا ۶/۶ درصد) اندازه‌گیری شد.

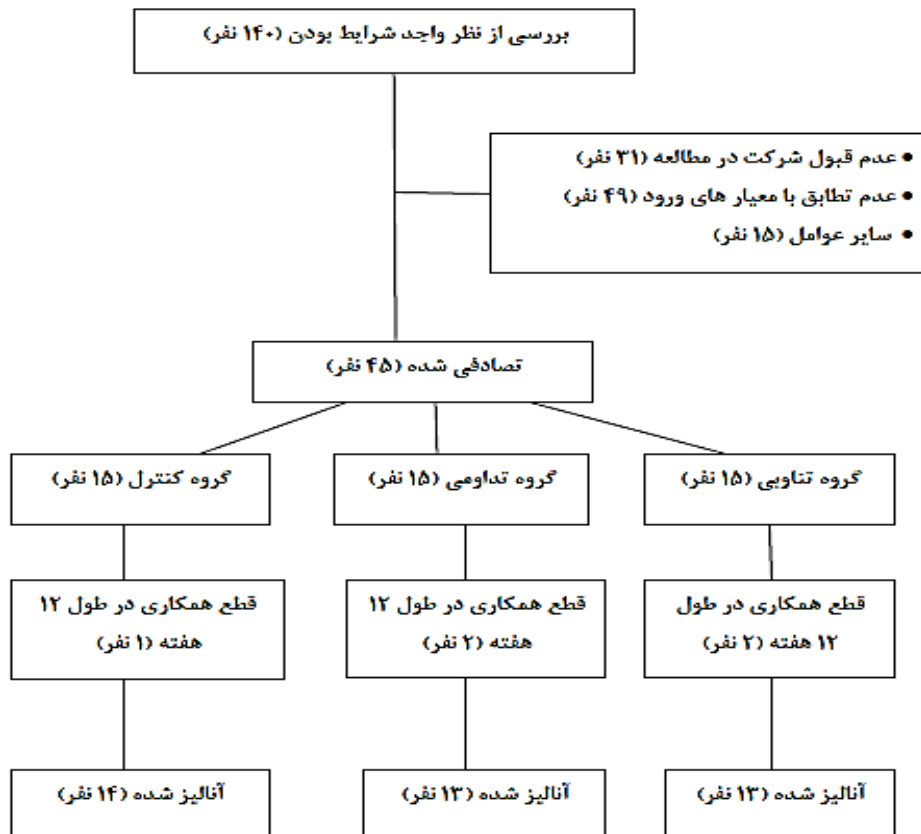
آنالیز آماری

پس از بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویک، برای بررسی تفاوت میانگین درون‌گروهی از روش آماری تی همبسته و به‌منظور مقایسه بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ و سطح معنی‌داری برای انجام محاسبه‌ها $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

طول پژوهش از گروه تناوبی و تداومی دو نفر و از گروه کنترل یک نفر به دلیل برخی مشکلات شخصی از ادامه کار انصراف دادند و در مجموع تجزیه و تحلیل بر روی ۴۰ آزمودنی انجام شد. فلوجارت مربوط به ورود و پیگیری آزمودنی‌ها در شکل ۱ قابل مشاهده است.

پروتکل‌های ورزشی

برنامه‌های تمرینی با توجه به رهنمودهای کالج ورزشی آمریکا برای حفظ سلامت آزمودنی‌های سرطانی (۲۱، ۲۲) و مطابق با پیشینه پژوهش انجام شد (۲۳). دو گروه تمرین تناوبی با شدت زیاد و تمرین تداومی با شدت متوسط مداخله ورزشی مربوط به خود را ۳ بار در هفته و به مدت ۱۲ هفته (۳۶ جلسه) انجام دادند. هر جلسه تمرینی با استفاده از دوچرخه کارسنج (Monark 894E Ergometer) به مدت ۲۰-۳۰ دقیقه و تحت نظارت کامل مربی و پزشک انجام شد. در هر جلسه تمرین اطلاعات ضربان قلب آزمودنی‌ها (به‌وسیله ضربان‌سنج‌پلار ساخت فنلاند) و میزان درک فشار تمرین (به‌وسیله مقیاس بورگ RPE مقیاس ۶ تا ۲۰) در طول کل زمان پایش و به‌صورت مرتب ثبت شد. گروه تمرین تداومی در ابتدا و انتهای هر جلسه به ۵ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با ۵۰٪ حداکثر توان اوج (VO_{2peak}) پرداخت. حداکثر توان اوج شرکت‌کنندگان قبل از مداخله تعیین شد. تمرین اصلی در این گروه پدال زدن با ۵۵٪ از حداکثر توان اوج به مدت ۲۰ دقیقه در هفته اول بود و در طول دوره (۱۲ هفته) تعدیل شد تا اطمینان حاصل شود که هر آزمودنی مقیاس درک فشار (RPE) خود را بین مقیاس ۹ تا ۱۳ در هر جلسه حفظ کرده است. میزان ضربان قلب و RPE در فواصل ۵ دقیقه‌ای اندازه‌گیری می‌شد تا پاسخ آزمودنی‌ها به تمرین کنترل شود. گروه تمرین تناوبی همانند گروه تمرین تداومی در ابتدا و انتهای هر جلسه به ۵ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با ۵۰٪ حداکثر توان اوج پرداخت. تمرین اصلی در این گروه در ابتدا (هفته اول)، چهار مرحله تمرین (۳۰ ثانیه پدال زدن و ۲ دقیقه استراحت فعال) پشت سر هم بود. تعداد مراحل هر هفته افزایش یافت تا زمانی که در هفته چهارم به ۷ مرحله رسید (هر هفته یک مرحله اضافه می‌شد تا هفته چهارم). از هفته چهارم تا هفته ۱۲ تعداد مراحل در همین تعداد (۷ مرحله) حفظ شد. آزمودنی‌های این گروه باید سرعت رکاب‌زنی خود را به ۹۵ تا ۱۱۵ دور در هر دقیقه (RPM)



شکل ۱: فلوجارت مربوط به ورود و پیگیری آزمودنی‌ها

یافته‌ها

نتایج آزمون آماری مربوط به ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها در شروع پژوهش به تفکیک گروه در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهد در ابتدای مطالعه، بین مقادیر سن، قد، وزن، شاخص توده بدن و درصد چربی بدن در سه گروه تفاوت آماری معناداری وجود نداشت. که این نشان‌دهنده همگنی گروه‌ها از نظر این ویژگی‌های قبل از شروع پژوهش بود.

نتایج آزمون تی همبسته (جدول ۲) نشان داد که پس از ۱۲ هفته مداخله؛ در گروه تمرین تناوبی و تمرین تداومی مقادیر وزن (به ترتیب $p < 0.001$, $p < 0.001$)، شاخص توده بدنی (به ترتیب $p < 0.001$, $p < 0.001$)، درصد چربی بدن (به ترتیب $p < 0.001$, $p = 0.043$) و اینترلوکین-۱۷ (به ترتیب $p < 0.001$, $p = 0.004$) کاهش معنادار و مقادیر اینترلوکین-۱۰ (به ترتیب $p = 0.005$, $p = 0.027$) افزایش معناداری پیدا کرد. این درحالی‌که بود که در هیچ‌کدام از این متغیرها در گروه کنترل اختلاف معناداری مشاهده

نشد ($P > 0.05$). نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (جدول ۲) نشان داد که بین تأثیر مداخلات مختلف، تنها اختلاف معناداری در مقادیر وزن ($p < 0.001$)، شاخص توده بدنی ($p < 0.001$) و اینترلوکین-۱۷ ($p = 0.004$) وجود دارد. این در حالی بود که اختلاف معناداری بین گروهی در مقادیر درصد چربی ($p = 0.143$) و اینترلوکین-۱۰ ($p = 0.465$) وجود نداشت. همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی (جدول ۳) مربوط به تفاوت‌های بین گروهی نشان داد که در مقادیر وزن و شاخص توده بدنی اختلاف معناداری بین گروه تمرین تناوبی با گروه کنترل (به ترتیب $p < 0.001$ و $p < 0.001$)، گروه تمرین تداومی با گروه کنترل (به ترتیب $p = 0.001$ و $p = 0.001$) و گروه تداومی با تناوبی (به ترتیب $p = 0.002$ و $p = 0.002$) وجود دارد. این در حالی بود که مقادیر اینترلوکین-۱۷ فقط بین دو گروه تناوبی با کنترل اختلاف معناداری ($p = 0.004$) مشاهده شد.

جدول ۱: ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها سه گروه تناوبی، تداومی و کنترل در ابتدای پژوهش (میانگین ± انحراف استاندارد)

متغیر	گروه		
	تناوبی (نفر ۱۳)	تداومی (نفر ۱۳)	کنترل (نفر ۱۴)
سن (سال)	۵۶/۰۷ ± ۲/۹۰	۵۸/۳۰ ± ۴/۲۳	۵۷/۳۵ ± ۴/۳۷
قد (سانتی‌متر)	۱۶۳/۷۶ ± ۴/۶۰	۱۶۱ ± ۷/۷۵	۱۶۴/۵ ± ۷/۴۴
وزن (کیلوگرم)	۷۵/۸۰ ± ۴/۸۹	۷۴/۲۴ ± ۴/۹۸	۷۴/۵۵ ± ۷/۰۲
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۸/۲۷ ± ۱/۸۰	۲۸/۷۴ ± ۲/۹۴	۲۷/۶۰ ± ۱/۸۸
چربی بدن (درصد)	۳۹/۶۵ ± ۳/۲۳	۴۲ ± ۷/۰۶	۳۷/۸۷ ± ۴/۹۲

جدول ۲: مقایسه درون گروهی و بین گروهی متغیرهای ترکیب بدن و بیوشیمیایی در سه گروه تناوبی، تداومی و کنترل (میانگین ± انحراف استاندارد)

متغیر	گروه‌ها	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	P درون گروهی	P بین گروهی
وزن (کیلوگرم)	تناوبی	۷۵/۸۰ ± ۴/۸۹	۷۳/۹۶ ± ۵/۰۱	<۰/۰۰۱*	<۰/۰۰۱†
	تداومی	۷۴/۲۴ ± ۴/۹۸	۷۳/۳۳ ± ۵/۰۵	<۰/۰۰۱*	
	کنترل	۷۴/۵۵ ± ۷/۰۲	۷۴/۵۷ ± ۷/۰۳	۰/۸۹	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	تناوبی	۲۸/۲۷ ± ۱/۸۰	۲۷/۵۹ ± ۱/۸۳	<۰/۰۰۱*	<۰/۰۰۱†
	تداومی	۲۸/۷۴ ± ۲/۹۴	۲۸/۴۲ ± ۳/۰۱	<۰/۰۰۱*	
	کنترل	۲۷/۶۰ ± ۱/۸۸	۲۷/۶۱ ± ۱/۸۱	۰/۷۹۳	
چربی بدن (درصد)	تناوبی	۳۹/۶۵ ± ۳/۲۳	۳۹/۰۴ ± ۳/۲۳	<۰/۰۰۱*	۰/۱۴۳
	تداومی	۴۲ ± ۷/۰۶	۴۱/۷۲ ± ۷/۰۳	۰/۰۴۳*	
	کنترل	۳۷/۸۷ ± ۴/۹۲	۳۷/۸۴ ± ۴/۹۸	۰/۶۵۸	
اینترلوکین-۱۷ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	تناوبی	۱۷۳/۱۵ ± ۲۱/۷۹	۱۶۷/۵۸ ± ۲۲/۴۸	<۰/۰۰۱*	۰/۰۰۴†
	تداومی	۱۷۶/۷۵ ± ۱۵/۸۴	۱۷۴/۲۰ ± ۱۵/۰۲	۰/۰۰۴*	
	کنترل	۱۷۹/۵۵ ± ۲۰/۷۳	۱۷۸/۴۵ ± ۲۱/۴	۰/۳۷۸	
اینترلوکین-۱۰ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	تناوبی	۳۵/۳۳ ± ۵/۵۱	۳۵/۹۷ ± ۵/۴۴	۰/۰۰۵ *	۰/۴۶۵
	تداومی	۳۱/۸۴ ± ۶/۲۴	۳۲/۲۳ ± ۶/۱۶	۰/۰۲۷*	
	کنترل	۳۴/۵۳ ± ۹/۷۳	۳۴/۱۸ ± ۹/۲۲	۰/۴۰۸	

* تفاوت آماری معنادار درون گروهی † تفاوت آماری معنادار بین گروهی

جدول ۳: نتایج آزمون تعقیبی توکی مربوط به تفاوت‌های بین گروهی در متغیرهای ترکیب بدن و بیوشیمیایی

متغیر	گروه‌ها	
	تناوبی-کنترل	تداومی-تناوبی
وزن	<۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*
شاخص توده بدنی	<۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*
چربی بدن	۰/۶۶۳	۰/۱۲۱
اینترلوکین-۱۷	۰/۰۰۴*	۰/۴۹۷
اینترلوکین-۱۰	۰/۹۵۸	۰/۶۲۲

* وجود اختلاف معنادار در سطح ۰/۰۵

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد ۱۲ هفته تمرین در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین تداومی با شدت متوسط باعث کاهش معنادار مقادیر اینترلوکین-۱۷ و افزایش معنادار مقادیر اینترلوکین-۱۰ در زنان مبتلابه سرطان پستان می‌شود. این در حالی بود که تنها در مقادیر اینترلوکین-۱۷ اختلاف معنادار بین گروه تمرین تناوبی و کنترل مشاهده شد. علاوه بر این بین دو شیوه تمرین تناوبی و تداومی در تغییرات مقادیر اینترلوکین-۱۷ و اینترلوکین-۱۰ اختلاف معناداری مشاهده نشد. در پژوهش حاضر تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین تداومی با شدت متوسط باعث کاهش معنادار مقادیر اینترلوکین-۱۷ شد. همسو با پژوهش حاضر، برخی پژوهش‌ها مانند مطالعه رادمهر و همکاران (۶)، کاظمی و همکاران (۲۴) و آقاعلی‌نژاد و همکاران (۲۵) بیانگر تأثیرگذاری مداخلات ورزشی بر کاهش مقادیر اینترلوکین-۱۷ می‌باشند. در این راستا مبنی بر نقش تمرینات ورزشی در تعدیل عوامل التهابی و ضدالتهابی، رادمهر و همکارانش نشان دادند هشت هفته تمرین هوازی با شدت ۴۰ تا ۵۵ درصد ضربان قلب هدف در زنان مبتلابه سرطان پستان باعث کاهش معنادار مقادیر سرمی اینترلوکین-۱۷ و افزایش غیرمعنادار مقادیر سرمی اینترلوکین-۱۰ می‌شود. این پژوهشگران گزارش کردند تمرینات ورزشی منظم با شدت متوسط اثرات ضدالتهابی و تعدیل‌کننده سایتوکاینی دارند (۶). کاظمی و همکارانش نیز نشان دادند شش هفته تمرین استقامتی در موش‌ها سطوح توموری اینترلوکین-۸ و سطوح سرمی اینترلوکین-۱۷ را به‌طور معناداری در گروه تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد و میزان حجم تومور نیز به‌صورت معنادار کاهش می‌یابد (۲۴). آقاعلی‌نژاد و همکارانش نشان دادند انجام تمرینات استقامتی منظم از طریق برقراری هموستاز سایتوکاینی و سرکوبی تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین-۱۷ می‌تواند نقش مؤثری در مهار رشد تومور پستان داشته باشد (۲۵). از آنجا که التهاب مزمن شرایط لازم برای رشد سلول‌های سرطانی را فراهم می‌آورد، فعالیت بدنی از طریق تعدیل وضعیت التهابی درون تومور و برقراری هموستاز سایتوکاینی برای تقویت سلول‌های ایمنی نقش کمک‌درمانی در سرطان‌های پستان وابسته به استروژن دارد

(۲۵). به نظر می‌رسد که سطح عوامل التهابی اینترلوکین-۱۷ با تمرینات ورزشی کاهش می‌یابد. با توجه به تأثیر این سایتوکاین در افزایش رشد سلول‌های سرطانی و متاستاز آن‌ها و افزایش عوامل ضدالتهابی، کاهش سطوح اینترلوکین-۱۷ و در مقابل افزایش عوامل ضدالتهابی همانند اینترلوکین-۱۰، می‌تواند به‌عنوان یکی از سازوکارهای مثبت فعالیت ورزشی که می‌تواند رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی را کاهش دهد، مطرح باشد (۲۴). تفاوت در عواملی مثل نوع شرکت‌کنندگان، سن، سطح آمادگی و همچنین وضعیت سلامتی، تغذیه، پروتکل ورزشی و نحوه سنجش متغیر ممکن است از دلایل اختلاف نتایج بین پژوهش‌ها در این راستا باشد. علاوه بر این از نتایج این پژوهش افزایش معنادار درون گروهی در مقادیر اینترلوکین-۱۰ در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین تداومی با شدت متوسط بود. پیشینه پژوهشی نشان می‌دهد احتمالاً یکی از سازوکارهای کاهش اینترلوکین-۱۷ با تمرینات ورزشی در موش‌های مبتلابه سرطان پستان می‌تواند افزایش ترشح سایتوکاین‌های ضدالتهابی از جمله اینترلوکین-۱۰ باشد که نقش سرکوب‌گر در بیان سایتوکاین‌های التهابی دارد. برخی تحقیقات همبستگی معکوس سطوح اینترلوکین-۱۰ و سایتوکاین‌های التهابی در بیماران مبتلا به سرطان پستان را گزارش کردند (۲۴، ۲۷). ناهمسو با پژوهش حاضر مبنی بر تأثیرگذاری مداخلات ورزشی در افزایش مقادیر اینترلوکین-۱۰، کاظمی و همکارانش نشان دادند هشت هفته تمرین هوازی سه جلسه در هفته و با شدت ۴۰ تا ۵۵ درصد ضربان قلب باعث افزایش غیر معنادار اینترلوکین-۱۰ در زنان مبتلا به سرطان پستان می‌شود (۱۲). اثرات ضدالتهابی فعالیت ورزشی به مدت و شدت تمرین نیز بستگی دارد. شاید عدم افزایش معنادار غلظت اینترلوکین-۱۰ در مطالعه کاظمی و همکارانش به‌شدت پایین تمرین نیز قابل استناد باشد. در همین زمینه همسو با پژوهش حاضر راجرز و همکارانش گزارش کردند که سه ماه فعالیت ورزشی منجر به افزایش معنادار اینترلوکین-۱۰ در زنان مبتلا به سرطان پستان می‌شود. تمرین‌های ورزشی می‌توانند از راه تنظیم و تعدیل تعادل سیتوکینی در ریز محیط تومور نقش حمایتی را در سرطان پستان ایفا نمایند (۲۸). اینترلوکین-۱۰ سایتوکاین ضدالتهابی و ضد رگ‌زایی تومور است که نقش

اینترلوکین-۱۷ و اینترلوکین-۱۰ بود. به علت محدود بود مطالعات انجام شده در زمینه تفاوت های بین این دو شیوه تمرینی، امکان مقایسه نتایج پژوهش حاضر به طور کامل وجود ندارد. لذا اظهار نظر قطعی منوط به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه است. علی رغم توانمندی تمرین تناوبی، اکثر قریب به اتفاق مطالعاتی که تا به حال در زمینه تأثیر برنامه های تمرینی بر التهاب در بیماران به سرطان پستان انجام شده است، بر تمرینات تداومی با شدت پایین تا متوسط تمرکز داشته اند (۶، ۱۲). متغیر بارز تمرینات تناوبی اعمال شدت بالاتر در مدت زمان کمتر است و این ویژگی باعث ایجاد چالش بی هوازی بالاتر و فشارهای بیشتر نسبت به تمرینات تداومی در تمام سیستم های فیزیولوژیک می شود و سازگاری متفاوتی نسبت به تمرینات تداومی به وجود می آورد (۳۳). تحقیق حاضر تا حدودی نشان داد که شدت فعالیت نسبت به مدت زمان فعالیت عامل نه چندان مؤثری برای ایجاد سازگاری در اینترلوکین-۱۷ و اینترلوکین-۱۰ است، به طوری که اختلاف معناداری بین دو شیوه تمرین تناوبی و تداومی در تغییرات مقادیر اینترلوکین-۱۷ و اینترلوکین-۱۰ مشاهده نشد. اما چگونگی تأثیر شدت تمرینات ورزشی بر تغییرات این شاخص ها و مکانیسم های دقیق آن باید در آینده مورد مطالعه قرار گیرد و تحقیقات بیشتری برای تفسیر و تبیین بهتر نتایج نیاز است. لذا در تمرین دو عامل شدت و طول دوره تمرینی از مهم ترین دلایل تأثیرگذاری بر التهاب است، که می تواند از دلیل موافق یا مخالف بودن نتایج این پژوهش با مطالعات گذشته باشد.

در مجموع با توجه به پژوهش های انجام شده به نظر می رسد سازوکارهای آثار مثبت تمرین های ورزشی پیچیده و چند فاکتوری باشد. پژوهش ها نشان می دهند تمرین های ورزشی در ایجاد هموستاز سلولی و تولید سایتوکاین ها نقش دارد (۱۴). از جمله مکانیسم های احتمالی که تمرین های ورزشی از طریق آن ها می تواند بر التهاب تأثیر بگذارد، می توان به تغییرات ترکیب بدنی اشاره کرد. تمرینات ورزشی از طریق کاهش درصد چربی و افزایش توده خالص بدن سبب تغییر سطوح گردش خونی سایتوکاین های التهابی و ضد التهابی می شود که عامل مهمی در پیشگیری و درمان سرطان پستان می باشد (۲۶). پژوهشگران با بررسی سازوکارهای مختلف درگیر در تعامل ورزش و کاهش چربی بدن بر تخفیف التهاب گزارش دادند

مهمی در روند بازدارندگی رشد تومور دارد (۸). شیری و همکارانش نشان دادند تمرین های استقامتی منظم موجب افزایش تولید سایتوکاین ضد رگزی اینترلوکین-۱۰ و کاهش حجم تومور در گروه ورزشی نسبت به گروه کنترل شده است. آن ها همچنین همبستگی قوی و معکوسی بین این سایتوکاین با کاهش حجم تومور مشاهده کرده و نتیجه گرفتند تمرین استقامتی به احتمال زیاد از راه تعدیل سطح این سایتوکاین می تواند موجب کاهش رشد تومور گردد (۲۹). یک مطالعه متاآنالیز نشان داد که ورزش می تواند مقادیر اینترلوکین-۱۰ سرم را بهبود داده و تغییرات مثبت وضعیت التهابی مزمن بازمندگان سرطان پستان را برجسته می کند (۱۴). ناهمسو با پژوهش حاضر گومز و همکارانش نشان دادند هشت هفته تمرین ترکیبی باعث تغییرات عمده ای در سطح سایتوکاین ها در بازمندگان سرطان پستان نمی شود. این پژوهشگران اشاره کردند طول مدت مداخله از عواملی است که ممکن است باعث عدم تغییر مقادیر سایتوکاین ها شده است (۳۰). از دلایل ناهمسویی این مطالعات با پژوهش حاضر را می توان به تفاوت مداخلات ورزشی (مدت، نوع و شدت) و همچنین نوع آزمودنی ها اشاره کرد. تاروردی زاده و همکارانش نشان دادند هشت هفته تمرینات تناوبی باعث کاهش معنی دار در سطوح HSP70، اینترلوکین-۶ و انسولین در زنان مبتلا به سرطان پستان می شود. این پژوهشگران پیشنهاد کردند که تمرینات تناوبی می تواند باعث کاهش خطر ابتلا مجدد به سرطان پستان شود (۳۱). در یک نگاه اجمالی پیشینه پژوهشی نشان می دهد ورزش در کاهش التهاب در محیط تومور نقش بسزایی داشته و در یک دوره منظم فعالیت بدنی می تواند تأثیرات بسیار مثبتی را ایجاد کند، که می توان به کاهش روند رشد حجم تومور اشاره کرد (۱۴). تومور در محیط التهابی رشد پیدا می کند و با کاهش التهاب رشد تومور نیز کاهش به سزایی خواهد داشت. ورزش به عنوان یک عامل کاهش التهاب شناخته شده و نیز در کاهش حجم تومور نیز مؤثر است (۱۷، ۳۲). همچنین ورزش سطوح سایتوکاین های ضد التهابی و ضد تومورزایی مانند اینترلوکین-۱۰ را افزایش می دهد و باعث کاهش یا متوقف شدن روند رو به رشد تومور و یا توقف التهاب می شود (۷، ۲۷).

از دیگر نتایج پژوهش حاضر عدم اختلاف معنادار بین دو شیوه تمرین تناوبی و تداومی در تغییرات مقادیر

التهابی به دنبال فعالیت‌های ورزشی منظم احساس می‌شود. از این رو پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده اثر پروتکل‌های مختلف تمرینات تناوبی و تداومی مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، یافته‌های تحقیق حاضر حاکی از تأثیر مثبت به‌کارگیری انجام تمرینات تناوبی با شدت بالا و تمرینات تداومی با شدت متوسط در کاهش التهاب به‌عنوان یکی از راه‌کارهای درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان است، که ممکن است بر مکانیسم‌های سرطان‌زا و محیط ریز تومور تأثیر بگذارد. این نوع تمرینات می‌تواند از طریق تعدیل عوامل التهابی و ضدالتهابی به‌عنوان مداخله غیردارویی در کنار سایر روش‌های درمانی در بهبود بیماری سرطان پستان مورد توجه قرار گیرد و مناسب بودن نسخه تجویز ورزش در این جمعیت را تقویت می‌کند.

تشکر و قدردانی

از زحمات و مساعدت کلیه آزمودنی‌های تحقیق حاضر که با صبوری، پژوهشگران را در طی فرایند تحقیق یاری نموده‌اند، قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

که فعالیت بدنی با تأثیر بر چربی بدن نیز موجب کاهش عوامل التهابی می‌شود و این موضوع با اثر فعالیت بدنی بر گیرنده‌های انسولینی و از این رو افزایش حساسیت به انسولین و کاهش مقاومت به آن مرتبط است (۳۴).

با توجه به اینکه در کشور ما تأثیر تمرینات ورزشی بر روی بیماری‌های خاص از جمله سرطان پستان بسیار کم مورد توجه قرار گرفته است و بیشتر درمان‌های دارویی و تهاجمی در اولویت تحقیق قرار گرفته‌اند، لذا خلل موجود در رابطه با تأثیر تمرینات ورزشی بر این بیماری احساس می‌شود. در مجموع با توجه به پتانسیل فعالیت ورزشی و تمرین در بهبود سرطان پستان و همچنین تعدیل سایتوکاینی در بیماران مبتلا به سرطان پستان، بررسی سازوکارهای سلولی و مولکولی مؤثر فعالیت و تمرینات ورزشی مختلف در سرطان در مطالعات آینده لازم و ضروری به نظر می‌رسد. از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به عدم کنترل کامل رژیم غذایی آزمودنی‌ها، تفاوت‌های فردی و عدم کنترل دقیق حالات روحی و روانی اشاره کرد. علاوه بر این از آنجایی که مراحل مختلف بیماری عوارض مختلف و واکنش‌های متفاوت به تمرین درمان را نشان می‌دهند، امکان تفکیک و انتخاب افراد در یک مرحله مشابه وجود نداشت که باید در نتیجه‌گیری جانب احتیاط بیشتر رعایت شود. با این حال باید به این نکته نیز توجه داشت که رابطه بین ورزش و التهاب، بسیار پیچیده است. از طرفی، تعیین شدت و طول مدت تمرین عاملی مهمی در به حداکثر رساندن آثار این تمرینات بوده و ممکن است منجر به سازگاری بیشتر تمرینی و به حداقل رساندن التهاب شود. لذا انجام مطالعات بیشتر در برای کشف سازوکارهای وابسته به تغییرات مارکرهای

References

1. Chu D, Lu J. Novel therapies in breast cancer: what is new from ASCO. *Journal of Hematology & Oncology*. 2008; 1: 16-21.
2. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420:860-67.
3. Carpi A, Nicolini A, Antonelli A, Ferrari P and Rossi G. Cytokines in the management of high risk or advanced breast cancer: an update and expectation. *Curr. Cancer Drug Targets*. 2009; 9:888-903.
4. Korkaya H, Liu S, Wicha MS. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment. *J Clin Invest* 2011; 121: 3804-9.

5. Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang S-K. IL-17 cytokine family. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 114(6): 1265-73.
6. Radmehr L, Kalantari-Khandan B, Kazemi A. The effect of 8 weeks of endurance training on serum levels of IL-10 and IL-17 in elderly women with breast cancer. *Journal of Shahed University*. 2016; 23(1):39-46.
7. Liu J, Duan Y, Cheng X, Chen X, Xie W, Long H, et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Journal of Biochemical and biophysical research communications*. 2011; 407:348-54.
8. Hamidullah KH, Changkija B, Konwar R. Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012; 133: 11-21.
9. Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33:79-84.
10. Langsenlehner U, Krippel P, Renner W, Yazdani-Biuki B, Eder T, Koppel H, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk. *Breast cancer research and treatment*. 2005; 90(2):113-5.
11. Laird BJ, Scott AC, Colvin LA, McKeon AL, Murray GD, Fearon KC, et al. Cancer pain and its relationship to systemic inflammation: an exploratory study. *Pain*. 2011; 152(2):460-3.
12. Kazemi AR, Kalantari Khandani B, AshrafGanjoie A. the effect of 8 weeks endurance training on serum levels of Il-10 and Il-8, and white blood cell count in women with breast cancer. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. 2016; 6(2):194-201.
13. Dieli-Conwright CM, Orozco BZ. Exercise after breast cancer treatment: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015; 21(7):353-62.
14. Jose F. Meneses-Echávez, Jorge E. Correa-Bautista, Emilio González-Jiménez, et al. the effect of exercise training on mediators of inflammation in breast cancer survivors: a systematic review with meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25:1009-17.
15. Schubert C, Hong S, Natarajan L, Mills PJ, Dimsdale JE. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review. *Brain Behav Immun*. 2007; 21:413-27.
16. Lee BN, Dantzer R, Langley KE, Bennett GJ, Dougherty PM, Dunn AJ, et al. A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. *Neuroimmunomodulation*. 2004; 11:279-92.
17. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J Appl Physiol (1985)*. 2004; 96: 2249-56.
18. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, McClellan JL, Steiner JL, Carmichael MD, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3(1) SV40Tag mice. *Cytokine*. 2011; 55:274-9.
19. Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ, MacDonald MJ. Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow-mediated dilation in healthy humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008; 295(1):R236-R42.
20. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of physiology*. 2012; 590(5):1077-84.
21. Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins. 2014; 1-186
22. Irwin ML, American College of Sports Medicine. ACSM's guide to exercise and cancer survivorship. Champaign, IL: Human Kinetics. 2012; 1-100.
23. Northey JM, Pumpa KL, Quinlan C, Ikin A, Toohey K, Smees DJ, Rattray B. Cognition in breast cancer survivors: A pilot study of interval and continuous exercise. *J Sci Med Sport*. 2019; 22(5):580-5.
24. Kazemi AR, Agha Alinejad H, Rasul Eslami, Ehsan P, Baghaie R, Dabaghzadeh R, Ghanbarzadeh M. investigating the effect of endurance training on tumor level of Il-8 and serum level of Il-17 in female mice with breast cancer. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. 2015; 5(3):347-55.
25. Agha-Alinejad H, Saei MA, Mahdavi M, Amani S, et al. The effect of 6 weeks endurance training on the levels of some cytokines in tumor microenvironment in breast cancer bearing mice. *Journal of Sport Biosciences*. 2015; 6(4):483-96.
26. Kazemi A, Radmehr L, Ghanbarzadeh M. the effect of 8 weeks of aerobic training on serum levels of interleukin-17, adiponectin, and estradiol in women with breast cancer. *J Isfahan Med Sch*. 2016; 33(364):2263-9.

27. Li Y, Yu H, Jiao S, Yang J. Prognostic value of IL-10 expression in tumor tissues of breast cancer patients. *Chinese journal of cellular and molecular immunology*. 2014; 30(5):517-20.
28. Rogers LQ, Fogleman A, Trammell R, Hopkins-Price P, Vicari S, Rao K, et al. Effects of a physical activity behavior change intervention on inflammation and related health outcomes in breast cancer survivors: pilot randomized trial. *Integr Cancer Ther*. 2013; 12(4):323-35.
29. Shiri Y, Agha-Alinejad H, Gharakhanlou R, Amani shalamzari S, Saei MA. effect of six weeks endurance training on tumor tissue Il-10 cytokine levels in breast cancer bearing mice. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014; 16(3):205-10.
30. Gomez AM, Martinez C, Fiuza-Luces C, Herrero F, Perez M, Madero L, Ruiz JR, Lucia A, Ramirez M. exercise training and cytokines in breast cancer survivors. *Int J Sports Med* 2011; 32:461-7.
31. Tarverdizadeh B, Bedrous M. The Effect of Interval Training on HSP70 and Some Inflammatory, Growth and Functional Markers among Women with Breast Cancer. *IJOGI*. 2016; 16(37):16-24.
32. Moylan S, Eyre H, Maes M, Baune BT, Jacka F, Berk M. Exercising the worry away: how inflammation, oxidative and nitrogen stress mediates the beneficial effect of physical activity on anxiety disorder symptoms and behaviours. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013; 37(4):573-84.
33. Azevedo L, Dos Santos M. High-intensity intermittent exercise training for cardiovascular disease. *Journal of Novel Physiotherapies*. 2014; 4:1-8.
34. Wang M, Dhingra K, Hittelman WN, Liehr JG. Lipid peroxidation-induced putative malondialdehyde-DNA adducts in human breast tissues. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5:705-10.