

تأثیر پیش آماده سازی فعالیت ورزشی بر میزان اینترلوکین ۶ و ۱۰ بافت قلبی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان

زینب ابراهیم پور^۱، *مقصود پیری^۲، حسن متین همایی^۳، پروین فرزانه^۴

چکیده

مقدمه: خطر مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در زنان دارای سرطان پستان بیشتر است. تمرینات ورزشی هوازی در پیشگیری و مرگ ناشی از این بیماری‌ها و همچنین پیشگیری و درمان سرطان پستان مؤثر است. این مطالعه با هدف بررسی اثرات پیش آماده‌سازی ورزشی بر میزان اینترلوکین ۶ (IL-6) و ۱۰ (IL-10) بافت قلبی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت.

روش بررسی: مطالعه حاضر بر روی ۵۶ سر موش ماده نژاد بالب سسی (۴-۵ هفته‌ای) با میانگین وزنی ۲۰-۱۵ گرم انجام شد که به صورت تصادفی به دو گروه فعال و غیر فعال تقسیم شدند. گروه فعال به مدت ۴ هفته، هفته‌ای ۳ روز و روزانه ۳۰ دقیقه در مخزن آب شنا کردند. پس از ۴ هفته، یک میلیون سلول توموری به آنها تزریق گردید. هر دو گروه به طور جداگانه به چهار زیرگروه الف) ادامه تمرین، ب) قطع تمرین، ج) شیمی درمانی با دوکسوروبیسین و د) تمرین - دوکسوروبیسین تقسیم شدند. در نهایت میزان IL-6 و IL-10 بافت قلب، به عنوان شاخص‌های التهابی و ضدالتهابی تعیین شدند.

یافته‌ها: در زیر گروه‌های الف و ب (بدون شیمی درمانی) میزان IL-10 در گروه فعال نسبت به گروه غیر فعال افزایش معناداری داشت، در حالی که این تفاوت بین دو گروه در زیرگروه‌های ج و د (شیمی درمانی) وجود نداشت. در عین حال در گروه تمرین و شیمی درمانی، علیرغم معنادار نشدن، افزایش بیشتری نسبت به گروه شیمی درمانی تنها، مشاهده شد. کاهش معنادار میزان IL-6 در گروه فعال نسبت به گروه غیر فعال (در هر چهار گروه) مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری: ۸ هفته تمرین شنای استقامتی قبل از ابتلاء به سرطان پستان با افزایش میزان IL-10 و کاهش میزان IL-6 در بافت قلب، موجب کاهش عوارض التهابی مؤثر بر سرطان در موش‌های مبتلا به سرطان پستان خواهد شد.

کلمات کلیدی: تمرینات هوازی، اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰، سرطان پستان، میوکارد

۱. دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزش قلب و عروق و تنفس، تهران، ایران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی
۲. استاد، تهران، ایران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دانشکده تربیت بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی (*مؤلف مسئول) m.peeri@iauctb.ac.ir
۳. دانشیار، تهران، ایران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دانشکده تربیت بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی
۴. دانشیار، ساری، ایران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، دانشکده علوم انسانی

مقدمه

سرطان پستان شایع ترین نوع سرطان بدخیم در میان زنان در سراسر جهان است [۱] که تنها در حدود ۱٪ از جمعیت مبتلایان به این نوع سرطان زنده می‌مانند [۲]. در کشور ایران سومین علت مرگ و میر سرطان است و ۳۲٪ از زنان ایران به سرطان پستان مبتلا هستند که در زنان ۴۰ تا ۴۵ سال اولین علت مرگ و میر شناخته شده است [۳، ۴]. افرادی که از سرطان پستان جان سالم بدر می‌برند در مقایسه با زنان بدون سرطان پستان در معرض خطر مرگ بیشتر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی قرار دارند [۵]. مشخص گردیده که شیوع عوامل خطرزای قلبی عروقی در این افراد افزایش می‌یابد، و به هم ریختگی سبک زندگی مرتبط با درمان سرطان نیز در این افزایش سهم است [۶]. شیمی درمانی برای درمان سرطان پستان در یک تا دو سوم از زنان، یائسگی را القاء خواهد کرد [۷]، که منجر به افزایش بیشتر خطر قلبی عروقی می‌شود [۸]. برای اولین بار در قرن نوزدهم رابطه میان سرطان و التهاب مطرح گردید. سایتوکاین‌ها جزء مهمترین عوامل در التهاب ناشی از سرطان به شمار می‌روند که فراخوانی لکوسیت‌ها، تکثیر و بقای سلول و متاستاز تومور را متأثر می‌سازند [۹]. اینترلوکین-۶ (IL-6) یک سایتوکاین پیش التهابی است که در پیشرفت سرطان از آن به عنوان یک عامل کلیدی نام برده می‌شود و توسط لکوسیت‌ها، منوسیت‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شود [۱۰]. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که IL-6 همچنین توسط سلول‌های سرطانی تولید می‌شود و مقادیر زیادی IL-6 در تومور پستان و سرم گزارش شده است [۱۱] و از چندین مسیر موجب پیشرفت تومور می‌شود. همچنین با افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در رگ‌زایی درون تومور (فرایند اساسی رشد تومور) مؤثر است [۱۲]. از سوی دیگر عوامل ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰ (IL-10) در تومور یافت می‌شود. IL-10 در سرطان پستان مانند یک شمشیر دولبه

1. Vascular endothelial growth factor

عمل می‌کند. از یک سو افزایش میزان آن موجب افزایش رشد تومور (به وسیله حمایت از سلول‌های تومور در برابر پاسخ‌های سیستم ایمنی) می‌شود. از سوی دیگر به دلیل آثار ضد آنژیوژنزی رشد تومور را سرکوب می‌کند. در مجموع به نظر می‌رسد نقش IL-10 در سرطان پستان بیشتر حمایتی است و در محیط تومور از گسترش و متاستاز سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند [۱۳].

محققین به دنبال کشف بهترین روش برای درمان و پیشگیری از سرطان پستان هستند و با تولید داروهای مختلف که برای درمان سرطان به کار می‌روند گامی بلند در این زمینه برداشته‌اند. از سوی دیگر روش‌های پیشگیری از سرطان که به طور عمده به سبک زندگی صحیح مرتبط هستند بسیار مورد تأکید است. در واقع با توجه به آمارهای ذکر شده توسط منابع معتبر، بروز سرطان در حال افزایش است. درمان پس از ابتلاء به سرطان بخش مهمی از دستاورد پزشکی به حساب می‌آید. شاید یکی از روش‌های کمک کننده به درمان، فعالیت ورزشی باشد. این فعالیت ورزشی به دو بخش عمده قابل تقسیم است. یک بخش از فعالیت ورزشی که پس از ابتلاء به سرطان انجام می‌شود، در واقع به درمان کمک خواهد کرد. اما یک بخش مهم از فعالیت ورزشی که قبل از ابتلاء به سرطان انجام می‌گردد و نقش حفاظتی در برابر انواع بیماری‌ها را بر عهده دارد، تحت عنوان پیش آماده سازی فعالیت ورزشی از آن یاد می‌شود. هنوز به درستی نمی‌دانیم که پیش آماده سازی فعالیت ورزشی به چه میزان اثرات مضر سرطان را کاهش داده و چه نقشی در درمان مبتلایان به سرطان پستان دارد. تمرینات ورزشی هوازی و دیگر اشکال فعالیت بدنی در پیشگیری اولیه و ثانویه از بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی مؤثر هستند [۱۴]. فعالیت ورزشی به عنوان یک عامل کمکی در اصلاح سبک زندگی بیماران مبتلا به سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد در عین حال پژوهش‌ها حاکی از نقش ارزشمند فعالیت بدنی در پیشگیری از سرطان پستان حکایت می‌کنند [۱۵]. چنانکه به دنبال فعالیت ورزشی منظم

قلبی ناشی از دوکسوروبیسین در مدل حیوانی افزایش می‌دهد [۲۰].

این نکته حائز اهمیت است که شیمی‌درمانی و مصرف داروهای ضد سرطانی با افسردگی، التهاب، خستگی و درد همراه است [۲۱] این در حالی است که التهاب با آمادگی قلبی تنفسی رابطه معکوس دارد [۲۲، ۲۳]. لذا بر این اساس می‌توان فرض نمود که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی منظم در آب، ممکن است منجر به بهبود وضعیت التهابی در قلب افراد مبتلا به سرطان پستان شود. مطالعات مرتبط با تأثیر فعالیت بدنی بر سرطان، بیشتر بر روی اثر فعالیت بدنی در حین یا پس از شیمی‌درمانی متمرکز شده‌اند در حالی که آمادگی بدن که در اثر پیش آماده‌سازی با تمرین ورزشی بدست می‌آید ممکن است درمان سرطان را با کاهش عوارض جانبی ناشی از دوکسوروبیسین و همچنین تقویت آثار آن در مهار رشد تومور، کاهش التهاب و افزایش عوامل ضد التهابی بهبود بخشد. بنابراین این مطالعه با هدف بررسی اثرات پیش آماده‌سازی ورزشی بر میزان IL-6 و IL-10 بافت قلبی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت.

روش بررسی

حیوانات آزمایشگاهی: این مطالعه تجربی بر روی ۵۶ سر موش ماده نژاد بالب سی (۵-۴ هفته‌ای) با میانگین وزنی ۲۰-۱۵ گرم انجام شد که پس از دو هفته آشنایی با شرایط زندگی در حیوانخانه و پروتکل تمرین، به صورت تصادفی به ۲ گروه فعال و غیر فعال تقسیم شدند. در طی پژوهش، حیوانات در قفس‌های پلی اتیلنی، دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد و رطوبت $55 \pm 5\%$ به صورت محدود در هر قفس و حفظ چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند و به آب و غذا آزادانه دسترسی داشتند.

گروه فعال به مدت ۴ هفته، هفته‌ای ۳ روز و روزانه ۳۰ دقیقه در مخزن آب، با دمای 22 ± 2 درجه شنا کردند. پس از ۴ هفته، سلول‌های توموری که از مرکز ملی ذخایر ژنتیک ایران

شاهد کاهش حجم تومور بوده‌اند [۱۳]. همچنین نشان داده شده است که فعالیت ورزشی شدید منجر به تأخیر در رشد تومور شده است [۱۶]. تمرین ورزشی برای مبتلایان به سرطان پستان، خطری ندارد و در بهبود آمادگی قلبی تنفسی، قدرت، ترکیب بدن، خستگی، اضطراب، افسردگی، و کیفیت زندگی اثر داشته و در طول و بعد از درمان توصیه می‌شود [۱۷]. با این حال، به خوبی اثر فعالیت ورزشی هوازی بر عملکرد قلبی عروقی در طول یا پس از درمان سرطان پستان در انسان مشخص نشده است [۱۸].

اکثریت قریب به اتفاق مطالعات در زمینه فعالیت ورزشی و سرطان، نقش پیشگیرانه فعالیت ورزشی از سمیت مستقیم قلبی عروقی در جوندگان با استفاده از دوکسوروبیسین عامل آنتراسیکلین را بررسی نموده و یک گروه تحت درمان با فعالیت ورزشی را با یک گروه تحت درمان کم تحرک مقایسه نموده‌اند. داروهای سیستمیک مورد مصرف در زنان مبتلا به سرطان پستان به دو گروه داروهای هورمونی و داروهای سایتوتوکسیک تقسیم می‌شوند. آنتراسایکلین‌ها یکی از دسته‌های زیرمجموعه داروهای سایتوتوکسیک به حساب می‌آیند که شامل ۴ داروی دوکسوروبیسین لپوزومی، اپی‌روبیسیین، میتوزانترون و جمسیتابین می‌شود [۱۹]. دوکسوروبیسین یکی از مهمترین داروهای ضدسرطان مورد استفاده در کلینیک است که به طور وسیعی در درمان انواع سرطان‌ها نظیر سرطان پستان مورد استفاده قرار می‌گیرد و در سال‌های اخیر به عنوان مؤثرترین و رایج‌ترین دارو علیه سرطان متاستاتیک پستان به کار گرفته شده است. مسمومیت قلبی از عوارض جانبی درمان با دوکسوروبیسین در بیماران مبتلا به سرطان است. برخی از پژوهشگران فعالیت ورزشی هوازی با شدت کم را همزمان با درمان دوکسوروبیسین برای پیشگیری از مسمومیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین و جهت بهبود اثر بخشی درمانی دوکسوروبیسین در جلوگیری از پیشرفت تومور به کار بردند. آنها نتیجه گرفتند که فعالیت ورزشی اثر دوکسوروبیسین را در مهار رشد تومور بدون کاهش مسمومیت

از آزمون کروسکال والیس استفاده گردید. در گام بعدی برای مقایسه تفاوت بین هر دو گروه با یکدیگر از آزمون من ویتنی استفاده شد. به منظور تجزیه و تحلیل آماری متغیرها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ استفاده گردید. در کلیه آزمونها مقدار p کمتر از $0/05$ به عنوان معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

تغییرات IL-10 و IL-6 در گروه فعال و غیرفعال در جدول ۱ آورده شده است. آزمون کروسکال والیس نشان داد که بین میزان IL-10 در هر چهار زیرگروه فعال و غیرفعال تفاوت معناداری وجود دارد (به ترتیب $p=0/002$ و $p=0/001$). همچنین بین میزان IL-6 نیز در هر چهار زیرگروه فعال و غیرفعال تفاوت معناداری وجود داشت (به ترتیب $p=0/001$ و $p=0/000$).

افزایش میزان IL-10 بین گروهی که قبل از ابتلاء به سرطان، فعالیت ورزشی انجام داده بودند (پیش آماده‌سازی) با گروهی که قبل از ابتلاء به سرطان غیرفعال بودند، مشاهده شد. این افزایش معناداری در گروهی که پس از سرطان به استراحت پرداختند ($p=0/002$) و گروهی که پس از سرطان مجدداً به فعالیت ورزشی پرداختند ($p=0/001$) نشان داده شد. این در حالی است که تفاوت معناداری بین گروه‌هایی که قبل از ابتلاء به سرطان فعال یا غیرفعال بودند و پس از سرطان دوکسوروبیسین مصرف نمودند مشاهده نشد ($p=0/2$). در عین حال در گروهی که پس از سرطان از ترکیب دوکسوروبیسین و فعالیت ورزشی بهره برده بودند علی‌رغم معنادار نشدن

خریداری شده و به میزان یک میلیون سلول به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست تزریق گردید. پس از پیدایش تومور، برای محاسبه حجم آن تا پایان برنامه تمرین، طول و عرض تومور به صورت هفتگی با کولیس دیجیتالی اندازه گیری شد و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور میزان آن تعیین شد.

سپس هر ۲ گروه فعال و غیر فعال به طور جداگانه به ۴ زیر گروه الف) ادامه دادن تمرین، ب) قطع تمرین، ج) تزریق داروی شیمی‌درمانی دوکسوروبیسین و د) تمرین-دوکسوروبیسین تقسیم شدند. گروه تمرین پس از سرطانی شدن، به منظور مطالعه پیگیری اثرات فعالیت ورزشی، همچنان به تمرینات خود به مدت ۶ هفته دیگر ادامه دادند. گروه ب) یا گروه استراحت، پس از سرطانی شدن هیچ گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند و تنها به استراحت پرداختند. گروه ج) یا گروه داروی شیمی‌درمانی، پس از ابتلاء به سرطان داروی دوکسوروبیسین را به مدت ۶ هفته به میزان ۲ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر هفته دریافت کردند. گروه د) یا گروه دارو و تمرین، پس از سرطانی شدن به صورت توأم هم به فعالیت ورزشی پرداختند و هم داروی دوکسوروبیسین را به مدت ۶ هفته مصرف کردند.

بافت برداری و آنالیز بیوشیمیایی: ۷۲ ساعت بعد از

آخرین مداخله‌ها حیوانات با استفاده از تزریق درون صفاقی کتامین (90 mg/kg) و زایلازین (10 mg/kg) بیهوش و سپس بافت قلب به دقت جدا شده و در دمای -70°C در ساتیگراد نگهداری شد. بافت فریز شده پس از پودر شدن در بافر پروتئاز (PBS, PH 7.4) هموژنیز شد. میزان IL-6 و IL-10 بافت قلب، به عنوان شاخص‌های التهابی و ضدالتهابی، توسط کیت الایزا ساخت کشور چین^۱ به ترتیب با میزان حساسیت $0/078$ و $1/95 \text{ pg/ml}$ تعیین شدند.

روش‌های آماری: برای مقایسه ۴ زیرگروه مورد مطالعه

1. Rat ELISA Kit ,Cusabio Chaina

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد IL-10 و IL-6 در گروه‌های فعال و غیرفعال

فاکتور	زیر گروه	تعداد	گروه فعال	گروه غیرفعال
IL-10 (pg/mL)	استراحت	۷	$89/14 \pm 9/70$	$62/57 \pm 12/37$
	تمرین	۷	$135 \pm 0/00$	$102/29 \pm 15/88$
	دارو	۷	$134 \pm 24/58$	$114/57 \pm 15/33$
	تمرین+دارو	۷	$137 \pm 16/89$	$116/43 \pm 23/83$
IL-6 (pg/mL)	استراحت	۷	$123/57 \pm 19/03$	$158/14 \pm 9/08$
	تمرین	۷	$89/14 \pm 16/31$	$124/57 \pm 6/05$
	دارو	۷	$73/86 \pm 8/78$	$114 \pm 8/87$
	تمرین+دارو	۷	$71/71 \pm 14/83$	$112 \pm 13/06$

($p=0/13$)، افزایش بیشتری نسبت به گروهی که داروی تنها مصرف کرده بودند مشاهده شد.

کاهش میزان IL-6 بین گروهی که قبل از ابتلاء به سرطان، فعالیت ورزشی انجام داده بودند (پیش آماده‌سازی) با گروهی که قبل از ابتلاء به سرطان، غیرفعال بودند مشاهده شد. این کاهش معنادار در گروهی که پس از سرطان به استراحت پرداختند ($p=0/004$) و گروهی که پس از سرطان مجدداً به فعالیت ورزشی پرداختند ($p=0/001$) همچنین در گروهی که دوکسوروبیسین مصرف نمودند ($p=0/001$) و گروهی که از ترکیب دوکسوروبیسین به همراه فعالیت ورزشی استفاده کردند ($p=0/001$) نشان داده شد.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بین میزان IL-10 در هر چهار زیرگروه فعال و غیر فعال تفاوت معناداری وجود دارد. همچنین بین میزان IL-6 نیز در هر چهار زیرگروه فعال و غیرفعال تفاوت معناداری وجود دارد. در عین حال افزایش میزان IL-10 بین گروه پیش آماده‌سازی با گروهی که قبل از ابتلاء به سرطان غیرفعال بودند مشاهده شد. این افزایش در گروهی که پس از سرطان به استراحت پرداختند و گروهی که پس از سرطان مجدداً به فعالیت ورزشی پرداختند نشان داده شد. همچنین میزان IL-6 در گروه پیش آماده‌سازی نسبت به گروهی که قبل از ابتلاء به سرطان غیرفعال بودند کاهش معناداری یافت. این کاهش در سایر گروه‌های مورد مطالعه نشان داده شد. به طور کلی به نظر می‌رسد که ۴ هفته تمرین هوازی شنا (هفته‌ای ۳ روز و روزانه نیم ساعت) موجب کاهش معنادار IL-6 و افزایش معنادار IL-10 در موش‌های سرطانی می‌شود. از سوی دیگر پیش آماده‌سازی فعالیت ورزشی جدای از فواید فراوان از جمله پیشگیری از بیماری‌های مختلف مثل سرطان باعث کاهش اثرات مضر ناشی از سرطان پستان در افراد مبتلا می‌شود.

توسعه و تکثیر تومور، متاستاز، آنژیوژنز و مقاومت آن به

درمان توسط التهاب تحت تأثیر قرار می‌گیرند [۲۴]. در واقع لکوسیت‌ها موجب ترشح چندین سایتوکاین مانند IL-6 و IL-10 می‌شود که نقش عمده‌ای در تولید سرطان پستان دارند [۲۴]. چانگکیجا^۱ و همکاران نشان دادند آنژیوژنز، درون سلول سرطانی عامل اصلی رشد آن محسوب می‌گردد و در واقع نقش سایتوکاین‌ها را به عنوان عوامل متعادل کننده رشد تومور مهم می‌دانند. به عنوان مثال IL-10 یک سایتوکاین ضدالتهابی قوی است که موجب مهار بیان ژن ماکروفاژهای سلول T شده و با نقش ضد آنژیوژنزی موجب مهار رشد تومور می‌شود [۲۵]. برخی دیگر از پژوهشگران نیز IL-10 را یک سایتوکاین سرکوبگر آنژیوژنزی می‌دانند. آنها در مطالعه خود IL-10 را به سلول‌های سرطانی موش تزریق کرده و مشاهده نمودند که حجم تومور در این موش‌ها نسبت به گروه کنترل کاهش یافت، آنژیوژنزی تومور، سرکوب شده و زنده ماندن حیوان به طور معنی‌داری افزایش یافت [۲۶]. ورما^۲ و همکاران در سال ۲۰۰۹ عنوان کردند که فعالیت جسمانی به صورت منظم منجر به کاهش آنژیوژنزی در تومور می‌شود. ایشان کاهش آنژیوژنزی در تومور را به کاهش محتوای لکوسیت، اریتروسیت و عوامل متابولیکی نسبت دادند. در عین حال، بیان نمودند که تعدیل در سایتوکاین‌ها منجر به کاهش آنژیوژنزی می‌شود [۲۷]. زیلینسکی^۳ و همکاران نیز گزارش نمودند که پس از ۶ هفته تمرین استقامتی حجم تومور به دلیل کاهش دانسیته سلول‌های ایمنی درون سلول کاهش می‌یابد [۱۲].

پژوهش‌های زیادی رابطه معکوسی بین میزان آمادگی قلبی تنفسی با التهاب را گزارش کردند [۲۲، ۲۳]، اما تأثیر فعالیت ورزشی در آب بر آزمودنی‌های مبتلا به سرطان پستان کمتر مورد پژوهش قرار گرفته است. از طرفی با در نظر گرفتن شرایط روحی بیماران مبتلا به سرطان پستان و اثر فعالیت در محیط مفرح آب و استخر بر قوای روحی و روانی این بیماران از

1. Changkija
2. Verma
3. Zielinski

یک سو و تأثیر قرارگیری در آب بر کاهش فشارهای وارده به مفاصل از سوی دیگر و همچنین درگیری هر دو اندام بالا و پایین تنه با دامنه حرکتی مناسب در آب [۲۸، ۲۹] شاید بتوان گفت که فعالیت در این محیطها باعث بهبود سلامت در این افراد می‌شود. همچنین IL-10 قوی‌ترین سایتوکاین ضدالتهابی است که تا کنون شناخته شده و غلظت آن در سرطان پستان بالا است. در عین حال فعالیت ورزشی دارای اثرات ضدالتهابی بوده و شاید به واسطه اثرات مثبتی که بر دستگاه‌های داخلی بدن دارد باعث کاهش مقادیر بسیاری از میانجی‌های التهابی شود [۳۰]. ویس^۱ و همکاران نیز در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که بیشترین مقادیر شاخص‌های التهابی در ورزشکاران سه گانه (شنا، دوچرخه‌سواری و دویدن) در رشته دو و کمترین میزان آن در شنا حاصل شده است [۳۱].

علیرغم اینکه سازوکار دقیق تأثیر فعالیت ورزشی منظم در بهبود وضعیت التهابی در افراد مبتلا به سرطان پستان کاملاً مشخص نیست، ولی چندین مکانیسم احتمالی گزارش شده است. به احتمال زیاد فعالیت ورزشی استقامتی موجب کاهش بیان ژن و سطح سرمی مولکول‌های چسبان شده و در نتیجه باعث مهار عملکرد مونوسیت‌های اندوتلیال می‌شود. مکانیسم احتمالی دیگر، کاهش عوامل مختل کننده عملکرد اندوتلیال به دنبال اجرای فعالیت ورزشی استقامتی است. لذا افزایش ترشح اکسید نیتریک به دنبال فعالیت منظم استقامتی باعث بهبود عملکرد اندوتلیال و در نتیجه کاهش التهاب می‌شود [۳۲].

کاهش درصد چربی بدن نیز به عنوان یک مکانیسم احتمالی دیگر برای کاهش التهاب به دنبال اجرای فعالیت ورزشی منظم هوازی توسط پژوهشگران اعلام شده است. در عین حال مطالعات نشان می‌دهند بافت چربی زیرپوستی و هم چنین چربی احشایی محل رهاش سایتوکاین‌های پیش التهابی است، پس کاهش چربی به عنوان یک مکانیسم دیگر کاهش التهاب متعاقب فعالیت ورزشی مطرح است [۳۳].

از سوی دیگر ۲۰ هفته تمرین استقامتی (۶ روز در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه) حجم تومور را در موشهای سرطانی کاهش داد که آن را به کاهش عوامل التهابی مانند میزان سرمی IL-6 نسبت دادند [۳۴]. گلیسون^۲ و همکاران نشان دادند فعالیت ورزشی منظم موجب کاهش IL-6 در بیماران مبتلا به سرطان می‌شود [۳۵].

امانی و همکاران در سال ۲۰۱۴ بیان نمودند که فعالیت ورزشی استقامتی می‌تواند موجب کاهش در میزان IL-6 در بافت تومور شود. کاهش تولید IL-6 می‌تواند تولید VEGF را کاهش دهد، که منجر به کاهش آنژیوژنز درون تومور می‌شود. همچنین نتیجه گرفتند که کاهش میزان IL-6 ناشی از فعالیت ورزشی علاوه بر نقش پیشگیری کننده، یک روش کمکی در درمان سرطان به حساب می‌آید [۳۶].

در مجموع، با توجه به اثرات ضد آنژیوژنزی IL-10 و افزایش میزان این سایتوکاین و نیز کاهش رشد تومور با فعالیت‌های ورزشی استقامتی، می‌توان گفت که این تمرینات احتمالاً دارای اثرات تعدیل‌کنندگی سایتوکاینی در تومور است که از این طریق در کاهش رشد تومور نقش ایفا می‌کند. بنابراین، شاید بتوان در کنار دیگر روش‌های درمانی از فعالیت‌های ورزشی استقامتی برای بهبود سرطان پستان به عنوان راهکار کمکی استفاده نمود. از طرفی شش هفته فعالیت ورزشی مقاومتی میزان IL-6 سرمی را در موش‌های توموری چاق که فعالیت ورزشی انجام می‌دادند نسبت به گروه‌های کنترل کاهش داد. نشان داده شده است که وضعیت التهابی از راه مکانیسم‌های مختلف باعث رشد تومور می‌شود [۳۷]. از آنجا که سرکوب بیان IL-6 در درون بافت تومور هدف درمانی برای جلوگیری از رشد تومور است؛ لذا با توجه به این که فعالیت منظم ورزشی این قابلیت را دارد می‌توان ادعا نمود که تمرینات منظم ورزشی در بازداري از رشد تومور حداقل در سرطان‌های وابسته به گیرنده استروژن نقش درمانی نیز

دارد [۳۸].

کاهش و IL-10 را افزایش داد. فعالیت ورزشی جدای از سازوکار درمانی رویکردی پیشگیرانه در جهت کنترل انواع بیماری‌های مختلف دارد. در این پژوهش تلاش گردید تا این رویکرد جدید فعالیت ورزشی پر رنگ‌تر شود. بنابراین این مطالعه نشان داد که پیش آماده‌سازی فعالیت ورزشی شنا بر میزان IL-6 و IL-10 بافت قلبی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان تأثیر مثبتی دارد.

بنابراین، جدای از سازوکار اثرات تمرین ورزشی بر بهبود بیماران ورزشی پس از ابتلا به سرطان [۳۹]، شاید افزایش IL-10 و کاهش IL-6 برای کمک به درمان سرطان پستان بتواند راه کار درمانی قلمداد شود. بیشتر پژوهش‌های مرتبط از نقش فعالیت بدنی در کاهش التهاب، حمایت کرده‌اند و فعالیت بدنی را به عنوان یک مداخله مناسب جهت کاهش التهاب می‌دانند [۴۰]. در پژوهش حاضر نیز مشاهده شد، پیش آماده‌سازی توسط تمرین شنای استقامتی میزان IL-6 را

References

- Haddou Rahou B, El Rhazi K, Ouasmani F, Nejjari C, Bekkali R, Montazeri A, et al. Quality of life in Arab women with breast cancer: a review of the literature. *Health and quality of life outcomes*. 2016; 14(1):1-13.
- Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. *Canadian cancer statistics*. Toronto: Canadian Cancer Society; June 2015.
- Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. *Breast cancer research*. 2002; 4(5):1-4.
- Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. *Public health*. 2000; 114(2):143-145.
- Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Death causes in breast cancer patients. *Annals of oncology*. 2012; 23(3):604-610.
- Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(15):1435-1441.
- Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer control*. 2002; 9(6):466-472.
- World Heart Federation. *Cardiovascular disease risk factors*. Geneva, Switzerland: World Heart Federation; 2013.
- Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian medical association journal*. 2006; 174(6):801-809.
- Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*. 2007; 18(1):137-157.
- Langsenlehner U, Krippel P, Renner W, Yazdani-Biuki B, Eder T, Köppel H, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk. *Breast cancer research and treatment*. 2005; 90(2):113-115.
- Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *Journal of applied physiology*. 2004; 96(6):2249-2256.
- Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochemical pharmacology*. 1999; 57(7):727-741.
- Kirkham AA, Davis MK. Exercise prevention of cardiovascular disease in breast cancer survivors. *Journal of oncology*. 2015; 2015:1-13.
- Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Seminars in cancer biology*. 2012; 22(1):33-40.
- Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain, behavior, and immunity*. 2011; 25(5):811-816.
- Ghosh S, Ashcraft K. An IL-6 link between obesity and cancer. *Frontiers in bioscience*. 2013; 5:461-478.
- Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005; 23(8):1782-1790.
- Warner E. Breast-cancer screening. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(11):1025-1032.
- Sturgeon K, Schadler K, Muthukumaran G, Ding D, Bajulaiye A, Thomas NJ, et al. Concomitant low-dose doxorubicin treatment and exercise. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2014; 307(6):R685-R692.

21. Huang X, Zhang Q, Kang X, Song Y, Zhao W. Factors associated with cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing endocrine therapy in an urban setting: a cross-sectional study. *BMC cancer*. 2010; 10:1-7.
22. Gaeini A, Rahnema N, Dabidi Roshan V. The effect of continuous training on C-reactive protein of wistar14848 rats. *Gazzetta medica Italiana archivio per le scienze mediche*. 2008; 167(5):221-229.
23. Hamer M. The relative influences of fitness and fatness on inflammatory factors. *Preventive medicine*. 2007; 44(1):3-11.
24. Carpi A, Nicolini A, Antonelli A, Ferrari P, Rossi G. Cytokines in the management of high risk or advanced breast cancer: an update and expectation. *Current cancer drug targets*. 2009; 9(8):888-903.
25. Hamidullah, Changkija B, Konwar R. Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2012; 133(1):11-21.
26. Kohno T, Mizukami H, Suzuki M, Saga Y, Takei Y, Shimpo M, et al. Interleukin-10-mediated inhibition of angiogenesis and tumor growth in mice bearing VEGF-producing ovarian cancer. *Cancer research*. 2003; 63(16):5091-5094.
27. Verma VK, Singh V, Singh MP, Singh SM. Effect of physical exercise on tumor growth regulating factors of tumor microenvironment: implications in exercise-dependent tumor growth retardation. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2009; 31(2):274-282.
28. Moghadasi M, Nouri R, Nematollah Zadeh Mahani, M. A, Karami Banari L. Effects of 12 weeks walking on plasma adiponectin concentration in postmenopausal women with breast cancer. *Iranian journal of endocrinology and metabolism*. 2012; 14(1):47-52. [Persian].
29. Meredith-Jones K, Waters D, Legge M, Jones L. Upright water-based exercise to improve cardiovascular and metabolic health: a qualitative review. *Complementary therapies in medicine*. 2011; 19(2):93-103.
30. Amani Shalamzari S, Agha Alinejad H, Gharakhanlou R, Molanouri Shamsi M, Talebi Badrabadi K. The effect of body composition and physical activity on basal levels of insulin, glucose, IL-18, IL-6 & CRP and their relationship with insulin resistance. *Iranian journal of endocrinology and metabolism*. 2009; 11(6):699-706. [Persian].
31. Weiss C, Welsch B, Albert M, Friedmann B, Strobel G, Jost J, et al. Coagulation and thrombomodulin in response to exercise of different type and duration. *Medicine and science in sports and exercise*. 1998; 30(8):1205-1210.
32. Ravasi AA, Aminian T, Gaeini AA, Hamedinia M, Haghghi AM. The effect of an endurance training on pro-inflammatory cytokines and insulin resistance in obese men. *Harakat*. 2006; (28):31-49. [Persian].
33. Macciò A, Madeddu C. Obesity, inflammation, and postmenopausal breast cancer: therapeutic implications. *The scientific world journal*. 2011; 11:2020-2036.
34. 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(2):274-279.
35. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews. Immunology*. 2011; 11(9):607-615.
36. Amani Shalamzari S, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Kashani Khatib Z, Kazemi A, et al. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2014; 17(4):231-236.
37. Donatto FF, Neves RX, Rosa FO, Camargo RG, Ribeiro H, Matos-Neto EM, et al. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. *Cytokine*. 2013; 61(2):426-432.
38. Paul-Pletzer K. Tocilizumab: blockade of interleukin-6 signaling pathway as a therapeutic strategy for inflammatory disorders. *Drugs of today*. 2006; 42(9):559-576.
39. Dieli-Conwright CM, Orozco BZ. Exercise after breast cancer treatment: current perspectives. *Breast cancer*. 2015; 7:353-362.
40. Abdollahpour A, Khosravi N, Eskandari Z, Haghghat S. Effect of six months of aerobic exercise on plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as breast cancer risk factors in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Iranian red crescent medical journal*. 2016; 19(1):1-7. [Persian].

The effects of exercise preconditioning on the levels of interleukin-6 and 10 in cardiac tissue in mice with breast cancer

Ebrahimpur Z¹, *Peeri M², Matin Homae H³, Farzanegi P⁴

Abstract

Background: There is a high risk of mortality from cardiovascular diseases among women with breast cancer. Aerobic exercise training is effective in preventing and survival of these diseases as well as prevention and treatment of breast cancer. This study aimed to investigate the effects of exercise preconditioning on the levels of interleukin 6 (IL-6) and 10 (IL-10) in cardiac tissue in mice with breast cancer.

Materials and methods: The study was conducted on 56 BALB/c mice (female and 3-5 weeks old) with an average weight of 15-20 g which randomly divided into two groups of active and inactive ones. The active group swam for three weeks, three days a week and 30 minutes daily, in a water tank. After three weeks, a million tumor cells were injected into them. Both groups were separately divided into four subgroups: A) continued training group, B) stop exercise group, C) chemotherapy with doxorubicin, and D) exercise – doxorubicin group. Finally, the levels of IL-6 and 10 of cardiac tissue were determined as inflammatory and anti-inflammatory markers.

Results: Findings showed a significant increase of IL-10 in the active group (in subgroups A and B (none-chemotherapy groups) compared to the passive group, while this difference did not exist between two main groups in subgroups C and D (chemotherapy groups). Despite the lack of a significant difference in training-chemotherapy subgroups (D), a greater increase of IL-10 among them than the group of chemotherapy alone was observed. Also, there was a significant reduction of IL-6 in the active group compared to the inactive which was observed in all subgroups.

Conclusion: The results of this study showed that eight weeks of endurance swimming training before cancer may result in reducing inflammatory complications of cancer in mice with breast cancer with increase and decrease in the levels of IL-10 and IL-6 in cardiac tissue, respectively.

Keywords: Aerobic Exercises, Interleukin-6, Interleukin-10, Breast Cancer, Myocardium

1. PhD student in exercise physiology of cardiovascular and respiratory, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Professor, Department of exercise physiology, Faculty of physical education and sport sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (*Corresponding Author) m.peeri@iauctb.ac.ir

3. Associate professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of physical education and sport sciences Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4. Associate professor, Faculty of humanities, Sari branch, Islamic Azad University, Sari, Iran