مقاله پژوهشی

فصلنامهٔ بیماری‌های پستان ایران، سال هفتم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۹۳

اثر شش هفته تمرینات تناوبی هوازی و مصرف داروی تاموکسیفن بر سطوح IL-6 و IL-10 توموری موش‌های حامل تومور سرطان پستان

عبدالرضا کاظمی: گروه تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی دانشگاه ولی عصر(عج) رفسنجان و مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
امین عیسی نژاد: گروه تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی دانشگاه شاهد، تهران، ایران
امین کوشش*: مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
احسان فرحبخش: مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
مختار قنبرزاده: مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

چکیده

مقدمه: تمرینات تناوبی هوازی و منظم از طریق سازوکارهای مختلف در سطح تومور اثرات پیشگیرانه و کمک درمانی در سرطان پستان دارد. لذا هدف پژوهش حاضر بررسی اثرات تمرینات تناوبی هوازی و مصرف داروی تاموکسیفن بر سطوح بافتی IL-6 و IL-10 موش‌های حامل سرطان پستان است.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش بالب سی ماده در ۴ گروه، تومور- کنترل (CT) تومور- تمرین (ET)، تومور-تاموکسیفن (TT) تومور- تاموکسیفن- تمرین (ETT) به صورت تصادفی قرار گرفتند. پس از آشنا سازی، به هر موش یک میلیون سلول سرطانی تزریق شد. به گروه (TT) داروی تاموکسیفن خورانده شد. گروه (ET) به مدت ۶ هفته (۵ روز در هفته) تمرینات تناوبی هوازی را انجام دادند. گروه (ETT) همانند گروه (ET) تمرین ورزشی را انجام می‌دادند و همانند گروه (TT) داروی تاموکسیفن را مصرف می‌کردند. حجم تومور به صورت هفتگی توسط کولیس دیجیتالی اندازه-گیری شد در پایان موش‌ها قربانی شدند، بافت تومور استخراج و فریز شد و در دمای ۷۰- درجه سلسیوس نگهداری شد.

یافته‌ها: بین گروه‌ها اختلاف معنی‌دار در میزان IL-6 و IL-10 وجود داشت ($p \leq ۰/۰۵$). به گونه‌ای که یک دوره تمرین تناوبی هوازی منجر به کاهش سایتوکاین التهاب‌آور IL-6 شد. از طرف دیگر میزان IL-10 که اثرات ضدالتهابی دارد افزایش یافت. این نتایج با میزان رشد تومور هم‌خوانی داشت. به گونه‌ای که ارتباط مثبت و منفی معنی‌دار به ترتیب بین تغییرات IL-6 و IL-10 با میزان رشد تومور وجود داشت ($p \leq ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: تمرینات ورزشی و مصرف داروی تاموکسیفن به ترتیب باعث کاهش و افزایش بیان IL-6 و IL-10 بافت تومور می‌شود. با توجه یافته‌های پژوهش حاضر می‌توان ادعا کرد که تمرینات تناوبی از طریق کاهش مقادیر IL-6 و افزایش IL-10 می‌تواند نقش کمک درمانی در سرطان پستان داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرینات تناوبی، تاموکسیفن، IL-6، IL-10، سرطان پستان، حجم تومور.

* نشانی نویسنده پاسخگو: کرمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، امین کوشش.
نشانی الکترونیک: amin3138@yahoo.com

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.4.2.6]

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان است که بعد از سرطان ریه رتبه دوم را از نظر مرگ و میر دارا است، به طوری‌که از هر ۸ زن، یک نفر را مبتلا می‌کند. امروزه مهم‌ترین عامل نگران کننده سلامتی در زنان است به طوری‌که در کشورهای غربی در حدود یک سوم از کل سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد (۱). سن، موقعیت‌های جغرافیایی، وضعیت اجتماعی- اقتصادی، هورمون درمانی و مصرف داروهای ضد بارداری، مصرف الکل، چاقی، عدم فعالیت بدنی، چگالی استخوان، سطوح پرولاکتین و فاکتور رشدی شبه انسولین به عنوان برخی از عوامل شناخته شده و خطرزای سرطان پستان معرفی شده‌اند (۲). عوامل زیادی در ایجاد و پیشگیری و درمان سرطان نقش دارند. تاموکسیفن داروی اصلی درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه و پیشرفته به ویژه در انواعی از سرطان پستان که وابسته به گیرنده استروژن هستند، می‌باشد. استروژن تعدیل کننده مهم تکثیر سلول اپی‌تلیال پستان است. از طرفی داروری تاموکسیفن رگ‌زایی تومور را از طریق کاهش التهاب کاهش می‌دهد (۳). لازم به ذکر است که بیش از ۷۰٪ سرطان‌های انسانی وابسته به گیرنده استروژن است (۳). علاوه بر این، تمرینات ورزشی با شدت مناسب نیز منجر به کاهش التهاب و رگ‌زایی ناشی از آن می‌شوند. IL-6 یک سایتوکاین پیش التهابی است که به عنوان یک عامل کلیدی در رشد سرطان و سلول‌های ایمنی در نظر گرفته می‌شود. IL-6 یک سایتوکاین ۱۸۵ اسیدآمینه‌ای کوتاه است، که از انواع سلول‌ها ترشح می‌شود. منابع اصلی تولید IL-6، لکوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها هستند (۴). پژوهش‌ها اخیر نشان داده‌اند IL-6 بوسیله سلول‌های سرطانی نیز تولید می‌شود (۵). مقادیر زیادی IL-6 در تومور پستان و پروستات و سرم بیماران سرطانی گزارش شده است (۵). IL-6 عامل رشد قوی است و فنوتیپ اپی‌تلیال- مزانشیمال (EMT) در سلول‌های سرطان پستان را ارتقا می‌دهد که حاکی از این است که IL-6 در ریز محیط تومور یافت می‌شود (۶). IL-6 می‌تواند از طریق چندین مسیر ضد آپوپتوز و تکثیری وابسته به کیناز در پیشرفت تومور نقش داشته باشد. IL-6 موجب افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) می‌شود، و از این طریق در افزایش رگ‌زایی درون تومور که فرایند اساسی و بنیادی در رشد تومور است نقش دارد (۷). علاوه بر عوامل پیش التهابی عوامل ضدالتهابی نیز در سرنوشت تومور نقش دارند. IL10 یک عامل ضدالتهابی است که در تومور یافت می‌شود. IL-10 بر روی کروموزوم ۱ قرار دارد و در یک انسان بالغ شامل حدود ۱۶۰ اسید آمینه است. IL-10 یک سایتوکاین سرکوبگر سیستم ایمنی با آثار ضد آنژیوژنزی است که می‌تواند در توسعه و رشد انواع تومورهای سرطانی شرکت کند. در رابطه با سرطان پستان می‌تواند مانند یک شمشیر دولبه عمل کند. از یک طرف افزایش سطوح آن می‌تواند رشد تومور را بوسیله حمایت از سلول‌های تومور در برابر پاسخ‌های سیستم ایمنی افزایش دهد. از طرف دیگر به دلیل آثار ضد آنژیوژنزی می‌تواند رشد و گسترش تومور را سرکوب کند. در واقع نقش حمایتی را در برابر گسترش رشد تومور ایفا می‌کند. در کل به نظر می‌رسد نقشIL-10 در سرطان پستان بیشتر حمایتی است و این سایتوکاین در محیط تومور از گسترش و متاستاز سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند (۸). کاهش حجم تومور به دنبال فعالیت منظم ورزشی گزارش شده است (۹). زیلینسکی و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند فعالیت شدید بر رشد تومور با اثرگذاری بر ریز محیط تومور موثر است و منجر به تاخیر در رشد تومور می‌شود. پژوهشگران بر این باورند با اجرای فعالیت ورزشی منظم تناوبی، چگالی ماکروفاژها و نوتروفیل‌های داخل توموری به ویژه در مرحله اول رشد تومور کاهش می‌یابد (۹). وجود عوامل التهابی نظیر ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها در داخل تومور دو نقش متفاوت را بازی می‌کند. از یک سو، توانایی انهدام سلول‌های توموری را دارند و از سوی دیگر با تولید فاکتورهای رشدی و مویرگ‌زایی موجب تسریع رشد و تکثیر تومور می‌شوند. اگر چه کاهش این عوامل التهابی اندازه‌های تومور را تغییر نمی‌دهند، اما رشد و مهم تر از همه رگرسیون رشد تومور را به تاخیر می‌اندازد. بنابراین از آن جا که مشخص شده است، تمرین ورزشی و مصرف داروی تاموکسفن -هر دو- نقش بالقوه و مهمی در پیشگیری و درمان سرطان دارند محقق به طور همزمان به دنبال بررسی نقش این دو فاکتور از طریق تغییرات عوامل پیش التهابی و ضدالتهابی در سرطان پستان بود. لذا هدف پژوهش حاضر تاثیر ۶ هفته تمرینات تناوبی و مصرف داروی تاموکسیفن بر سطوح IL-6 و IL-10 توموری موش‌های حامل تومور سرطان پستان بود.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.4.2.6]

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود که به شیوه آزمایشگاهی انجام شد. جامعه آماری این پژوهش را تعداد ۴۰ سر موش بالب سی ماده (۵ تا ۴ هفته، میانگین توده‌ی بدنی ۱۷ گرم) تشکیل می‌دادند. که به صورت تصادفی ساده به چهار گروه ده‌تایی، تومور- کنترل که پس از آشناسازی با محیط، سلول‌های سرطانی تزریق و سپس به زندگی طبیعی خود در قفس ادامه دادند. گروه تومور- تمرین، پس از پیدایش تومور به مدت ۶ هفته پروتکل ورزشی را اجرا کردند. گروه تومور- تاموکسیفن، پس از آشناسازی با محیط و پیدایش تومور به مدت ۶ هفته داروی تاموکسیفن به آنها خورانده شد. گروه تومور-تاموکسیفن- تمرین، پس از آشناسازی با محیط و پیدایش تومور، سپس همانند گروه ۲ تمرین ورزشی را انجام می‌دادند و همانند گروه ۳ داروی تاموکسیفن را مصرف می‌کردند. موش‌ها به تعداد محدود و به صورت جداگانه (۱۰ موش در هر قفس)، در آزمایشگاه حیوانات در شرایط کنترل نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر)، دما (۲۳-۲۲ سلسیوس) و رطوبت (حدود ۴۵٪) نگهداری شدند. غذای حیوانات شامل آب و غذای معمول موش بود که به صورت آزاد و تا پایان پروتکل در دسترس موش‌ها بود. تمامی موش‌ها به مدت دو هفته با شرایط زندگی در حیوان خانه و نحوه دویدن روی نوارگردان آشنا شدند و سپس پروتکل پژوهشی مورد نظر آغاز شد. برنامه تمرین شامل ۶ هفته دویدن (۵ روز در هفته) روی نوارگردان مخصوص جوندگان بود که به صورت تناوبی و با فواصل استراحتی منظم از تمرینات ساده به مشکل و از شدت کم به شدت بالا با در نظر گرفتن اصل اضافه بار و افزایش شدت تمرین انجام گرفت (۲۰). در ابتدا سلول‌های مورد نظر در محیط آزمایشگاهی به منظور دستیابی به میزان معینی از سلول کشت داده شدند و تعداد سلول به اندازه مورد نیاز رسید، پس از شمارش تعداد سلول به هر موش به میزان یک میلیون سلول به صورت زیر جلدی تزریق شد. به دنبال پیدایش تومور آدنوکارسینومای موشی، هر دو روز یک بار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری گردید و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور $[V=1/2(l^2\times w)]$ میزان حجم تومور سه بار در هفته در هر چهار گروه اندازه‌گیری می‌شد. میانگین اعداد به دست آمده از اندازه‌گیری حجم تومور در پایان هفته ششم به میانگین اعداد به دست آمده در هفته اول تقسیم شد و عدد حاصل به عنوان نسبت حجم تومور در نظر گرفته شد. پس از پایان پروتکل تمرین تناوبی موش‌های گروه تمرین ۴۸ ساعت بعد از جلسه آخرین تمرین به همراه گروه کنترل کشته شدند. بدین منظور موش‌ها با محلول زایلازین و کتامین بیهوش شدند و بافت تومور آنها توسط پنس و قیچی جدا شد و در داخل پلیت دارای PBS استریل قرار گرفت. غلظت IL-6 و IL-10 در بافت تومور با کیت مخصوص (به ترتیب 100713 ab و 100678 ab شرکت abcam) به روش الایزا اندازه‌گیری شد. برای تعیین نحوه توزیع داده‌های IL-10 و IL-6 از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. مقایسه متغیرهای پژوهش بعد از دوره تمرین تناوبی هوازی در گروه‌های مختلف از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. تعیین همبستگی بین IL-6 و IL-10 با حجم تومور از آزمون همبستگی پیرسون استفاده گردید. سطح معنی‌داری برای تمامی آزمون‌ها $a \leq$ ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۶ هفته تمرین تناوبی هوازی موجب تغییر میزان IL-6 و IL-10 در سطح تومور شد. میزان تغییرات این دو سایتوکاین در جدول ۱ گزارش شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌کنید میزان IL-6 و IL-10 در گروه‌های تمرین، تاموکسیفن، تمرین-تاموکسیفن در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب کاهش و افزایش داشت (جدول ۱).

جدول ۱: مقادیر غلظت IL-10 و IL-6 بافتی در گروه‌های مختلف پژوهش

	میزان IL-10 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)			میزان IL-6 (پیکوگرم بر میلی-لیتر)	
گروه‌ها	تعداد	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
کنترل	۱۰	۷۰/۶۱	۴/۲۹	۱۷۵/۴۱	۲۷/۱۹
تمرین	۱۰	۹۵/۷۵	۷/۰۹	۷۰/۰۱	۲۱/۵۱
تاموکسیفن	۱۰	۸۴/۰۴	۷/۹۰	۹۹/۵۷	۲۳/۲۸
تمرین- تاموکسیفن	۱۰	۹۷/۸۵	۱۵/۰۴	۶۲/۴۷	۱۴/۷۰

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-16]

DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.4.2.6]

نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد ۶ هفته تمرین تناوبی سبب کاهش معنی‌دار در میزان IL-6 در بافت تومور موش‌های مبتلا به سرطان پستان در گروه‌های مختلف می‌شود (P=۰/۰۰۰) (جدول ۲).

جدول ۲: نتایج آزمون تحلیل واریانس متغیر IL-6

سطوح IL-6 (پیکوگرم بر میلی-لیتر)	درجه آزادی	آماره F	میزان معنی-داری(P)
بین گروهی	۳		
درون گروهی	۲۸	۵۴/۰۷۴	٭۰/۰۰۰
مجموع	۳۱		

٭تفاوت معنی‌دار ($P \leq$ ۰/۰۵).

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه کنترل با گروه‌های تاموکسیفن (P=۰/۰۰۰)، تمرین (P=۰/۰۰۰) و تاموکسیفن- تمرین (P=۰/۰۰۰) و همچنین بین گروه تاموکسیفن با گروه تاموکسیفن-تمرین (P=۰/۰۳)، تفاوت معنی‌دار وجود دارد (جدول ۳).

جدول ۳: نتایج آزمون توکی برای متغیر IL-6

گروه	گروه‌ها	میانگین تغییرات	میزان معنی‌داری
گروه کنترل	تمرین	۱۰۵/۳۹	٭۰/۰۰۰
	تاموکسیفن	۷۵/۸۴	٭۰/۰۰۰
	تمرین-تاموکسیفن	۱۱۲/۹۴	٭۰/۰۰۰
گروه تمرین	تاموکسیفن	-۲۹/۵۵	٭۰/۰۲۵
	تمرین-تاموکسیفن	۷/۵۵	۰/۸۷۱
گروه تاموکسیفن	تمرین-تاموکسیفن	۹/۶۳	٭۰/۰۳

٭تفاوت معنی‌دار ($P \leq$ ۰/۰۵).

نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد ۶ هفته تمرین تناوبی سبب افزایش معنی‌دار در میزان IL-10 در بافت تومور موش‌های مبتلا به سرطان پستان در گروه‌های مختلف می‌شود (p<0.0001) (جدول ۴).

برای نشان دادن اختلاف بین گروه‌ها از آزمون توکی استفاده شد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه کنترل با گروه‌های تاموکسیفن (p<0.0001)، تمرین (P=۰/۰۳۹) و تاموکسیفن- تمرین (p<0.0001) و هم‌چنین بین گروه تاموکسیفن با گروه تاموکسیفن- تمرین(p<0.0001)، تفاوت معنی‌دار وجود دارد (جدول ۵).

جدول ۴: نتایج آزمون تحلیل واریانس برای متغیر IL-10

سطوح IL-10 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	درجه آزادی	آماره F	میزان معنی-داری(P)
بین گروهی	۳		
درون گروهی	۲۸	۱۴/۰۷۴	٭۰/۰۰۰
مجموع	۳۱		

٭تفاوت معنی‌دار ($P \leq$ ۰/۰۵).

جدول ۵: نتایج آزمون توکی برای متغیر IL-10

گروه	گروه‌ها	میانگین تغییرات	میزان معنی‌داری
کنترل	تمرین	-۱۳/۴۳	٭۰/۰۳۹
	تاموکسیفن	-۲۷/۲۴	٭۰/۰۰۰
	تمرین-تاموکسیفن	-۲۵/۱۴	٭۰/۰۰۰
تمرین	تاموکسیفن	-۲/۰۹	۰/۹۷۱
	تمرین-تاموکسیفن	۲۵/۱۴	٭۰/۰۸۶
تاموکسیفن	تمرین-تاموکسیفن	-۱۱/۷۱	٭۰/۰۰۰

٭تفاوت معنی‌دار ($P \leq$ ۰/۰۵).

همان‌گونه که در جدول ۶ مشاهده می‌شود بین سطوح IL-10 و IL-6 با نسبت رشد حجم تومور در موش‌های ماده نژاد بالب/سی مبتلا به تومور سرطان پستان بعد از یک دوره تمرین تناوبی ارتباط معنی‌داری وجود دارد (به ترتیب r=۰/۶۹۶ و r=۰/۷۰۵). نتایج ضریب همبستگی نشان می‌دهد که پس از یک دوره تمرین ورزشی با افزایش میزان IL-10 و کاهش IL-6 سرعت رشد تومور در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل کمتر بوده است.

جدول ۶: نتایج آزمون ضریب همبستگی پیرسون بین IL-10 و IL-6 با نسبت رشد حجم تومور

	IL-10 (پیکوگرم بر میلی-لیتر)	IL-6 (پیکوگرم بر میلی-لیتر)
ضریب همبستگی	-۰/۶۹۶	۰/۷۰۵
میزان معنی‌داری	٭۰/۰۰۰۱	٭۰/۰۰۰

٭ در سطح معنی‌داری ۵ درصد

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.4.2.6]

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات تناوبی و مصرف تاموکسیفن بر سطوح IL-6 بافتی در بین گروه‌های پژوهش اثرگذار هستند و حتی تاثیرمتقابل نیز مشاهده شد. با توجه به اینکه اختلاف بارزی بین گروه کنترل و گروه تمرین دیده شد می‌توان عنوان داشت که تمرینات تناوبی از طریق کاهش تولید IL-6 در کاهش حجم تومور نقش دارد. پژوهش‌های مختلف نشان دادند تمرینات منظم ورزشی موجب کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی از جمله IL-6 در بیماران مبتلا به چاقی، دیابت و سرطان می‌شود (۱۰). دناتو و همکاران در سال ۲۰۱۳ اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر سطوح سرمی IL-6 در موش‌های توموری چاق را بررسی کردند و افت سطوح IL-6 و TNF-α در گروه‌های که ورزش می‌کردند را نسبت به گروه‌های کنترل گزارش کردند که با نتایج پژوهش حاضر هم‌خوانی دارد. IL-6 یک سایتوکاین التهابی است و پژوهش‌ها نشان داده‌اند وضعیت التهابی از طریق سازوکارهای مختلف موجبات رشد و گسترش تومور را فراهم می‌کند (۱۱). بنابراین، هدف قرار دادن IL-6 برای کمک به درمان سرطان پستان می‌تواند راه‌کار درمانی قلمداد شود. اکثر مطالعات صورت گفته در این زمینه از تاثیر فعالیت بدنی در کاهش التهاب حمایت می‌کنند و فعالیت بدنی را به عنوان یک راهکار موثر در کاهش التهاب معرفی کرده‌اند. همان طور که در پژوهش حاضر نیز مشاهده شد، تمرین استقامتی فاکتورهای التهابی از جمله IL-6 را در ریز محیط تومور کاهش داد.

پژوهش‌ها نشان دادند که تولید حاد و مقادیر پایین IL-10 موجب فرار سلول‌های سرطانی از آپوپتوز توسط سلول‌های ایمنی می‌شود و درصورتی‌که سطوح بالا و مزمن IL-10 دارای اثرات ضد رگ‌زایی است و در بازداری از رشد تومور نقش دارد (۸). برخی از پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تمرینات منظم ورزشی موجب افزایش سطوح IL-10 به عنوان یک سایتوکاین ضد التهابی می‌شود و همچنین موجب کاهش سطوح سایتوکاین‌های التهابی نیز می‌شود (۱۲). در درون تومور تاکنون تحقیق ورزشی صورت نگرفته است که تعدیل سایتوکاینی یا سطوح IL-10 را اندازه‌گیری کرده باشد. اما تحقیقات انجام شده در زمینه سرطان و این سایتوکاین، همبستگی منفی بین سطوح IL-10 و درجه وخامت تومور را نشان داده‌اند. بدین معنی که هرچه سطوح IL-10 پایین‌تر باشد درجه وخامت تومور بیشتر است (۱۳). از داده‌های برخی پژوهش‌ها می‌توان چنین استدلال‌هایی داشت. به طور مثال ارتباط منفی بین سطوح IL-6 به عنوان عامل التهابی و IL-10 به عنوان عامل ضدالتهابی وجود دارد (۱۳). مورفی و همکاران در سال ۲۰۱۱ گزارش کردند که ۲۰ هفته تمرینات استقامتی موجب کاهش سطوح IL-6 و پروتئین جاذب مونوسیت‌ها (MCP-1) می‌شود (۱۴) IL-6 در توسعه رشد تومور با تعدیل فعالیت ضد آپوپتوزی و رگ‌زایی نقش دارد. IL-6 از طریق افزایش بیان انتقال‌دهنده و پیام‌دهنده فاکتور رونویسی-۳ (STAT3) موجب افزایش بیان ژن‌های ضد آپوپتوز در بافت تومور می‌شود و همچنین موجب افزایش بیان ژن‌های درگیر در رگ‌زایی تومور شده و در نهایت در رشد تومور سهیم است. از طرف دیگر تمرینات ورزشی از طریق کاهش سطوح سایتوکاین‌های التهابی و افزایش سطوح سایتوکاین‌های ضد التهابی احتمالاً در بازداری از رشد تومور نقش دارد (۱۵). به‌نظر می‌رسد یکی از سازوکارهای شناخته شده، کاهش IL-6 و از طرفی افزایش ترشح IL-10 با تمرینات ورزشی باشد. زیلینسکی و همکاران در سال ۲۰۰۴ نشان دادند تمرینات استقامتی دویدن روی نوارگردان در موش‌های بالب‌سی موجب کاهش رشد تومور و چگالی عروقی در بافت تومور می‌شود که این امر را به کاهش تجمع نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها نسبت دادند زیرا تجمع ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها با تولید فاکتورهای رشدی به ویژه VEGF و سایتوکاین‌های التهابی رابطه مستقیم دارد (۹). در پژوهشی مخالف با پژوهش حاضر وودس و همکاران در سال ۱۹۹۴ موش‌های مبتلا به سرطان پستان را با دو شدت متوسط و بالا به مدت ۱۴ روز تمرین دادند، ولی نتایج پژوهش آنان هیچ تغییری در حجم تومور در گروه تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد (۱۷)، که دلیل تفاوت نتایج پژوهش آنها با پژوهش حاضر احتمالاً به دلیل دوره زمانی کمتر تمرینات باشد، چون در پژوهش حاضر تمرینات به مدت ۶ هفته بعد از سرطانی شدن ادامه داشتند، ولی تمرینات ورزشی در پژوهش وودس و همکاران در سال ۱۹۹۴ کوتاه مدت بود و فقط ۲ هفته طول کشید. همچنین نوع تومور در دو پژوهش متفاوت بود، در پژوهش حاضر از رده سلولی وابسته به گیرنده استروژن استفاده شد و در پژوهش وودوس و

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-16]

DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.4.2.6]

همکاران از موش‌هایی که با مواد شیمیایی سرطانی شدند استفاده شد. در مجموع به نظر می‌رسد تمرینات تناوبی هوازی از طریق سازوکارهای مختلفی موجب کاهش حجم تومور می‌شود و برای کاهش قابل ملاحظه حجم تومور تمرینات ورزشی بایستی به صورت منظم و دراز مدت اجرا شوند.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که همبستگی قوی بین سطوح IL-6 و IL-10 بافتی با اندازه حجم تومور وجود دارد. این همبستگی بدین معنی است که هرچه سطوح بافتی IL-6 بیشتر باشد میزان رشد حجم تومور بیشتر است. بنابراین، می‌توان IL-6 را به عنوان یک هدف درمانی سرطان پستان در نظر گرفت. پژوهش‌های زیادی نیز انجام شده که نشان می‌دهند IL-6 بافتی و سرمی با میزان وخامت و درجه تومور رابطه مستقیمی دارد (۵). IL-6 قادر به فعال‌سازی مستقیم فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می‌شود و از این طریق در رگ‌زایی درون تومور نقش اساسی دارد. IL-6 درون تومور می‌تواند موجب فعالسازی سرکوبگر انتقال سایتوکاینی-۳ (STAT3) شود (۱۸). این فاکتور رونویسی موجب افزایش بیان بسیاری از ژن‌های درگیر در فرایند ضدآپوپتوز درون تومور می‌شود و از این طریق موجب فرار سلول‌های توموری از مرگ برنامه ریزی می‌شود و موجبات بقای آن‌ها را فراهم می‌کند. IL-6 ایمنی به واسطه سلولی را سرکوب و ایمنی هومورال را تحریک می‌کند. در واقع IL-6 با تحریک تولید دیگر سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF-α و IL-1β از طریق ایجاد محیط با ایمنی هومورال موحب رشد و گسترش سلول‌های تومور می‌شود (۱۹). همچنین همبستگی قوی و منفی بین سطوح IL-10 بافتی با اندازه حجم تومور وجود دارد. این همبستگی بدین معنی است که هرچه سطوح بافتی IL-10 بیشتر باشد میزان رشد حجم تومور کمتر می‌باشد. پژوهش‌ها نشان دادند IL-10 سرمی با میزان وخامت و درجه تومور رابطه معکوسی دارد (۱۳). از آن‌جا که IL-10 سایتوکاین ضدرگ‌زا می‌باشد پذیرفتن رابطه منفی بین رشد تومور و سطوح IL-10 منطقی به نظر می‌رسد. رگ‌زایی درون تومور اساس رشد آن می‌باشد و اولین مرحله در روند رگ‌زایی تولید سایتوکاین‌های رگ‌زا مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی است. توازن بین سایتوکاین‌های رگ‌زا و ضد رگ‌زا در اولین مرحله بسیار مهم می‌باشد(۱۵). اگر سطوح IL-10 افزایش یابد این توازن به سمت بازداری و پسرفت تومور می‌شود. در گروه تاموکسفن-تمرین مسیرهای سیگنالینگ سرکوب کننده تولید IL-6 مضاعف می‌باشند و این امر موجب کاهش سطوح IL-6 و افزایش IL-10 بافتی شده است.

مصرف تاموکسیفن به عنوان بازدارنده گیرنده استروژن موجب کاهش مسیر سیگنالینگ استروژن در رشد سلول‌های توموری می‌شود. تاموکسیفن به عنوان آنتاگونیست انتخابی گیرنده استروژن عمل کرده و به صورت رقابتی از اتصال استروژن به گیرنده استروژن جلوگیری می‌کند، از آن‌جا که استروژن موجب افزایش بیان IL-6 می‌شود، مصرف تاموکسیفن از سیگنالینگ استروژن بازداری و موجب کاهش سطوح IL-6 می‌شود. بنابراین، یکی از سازوکارهای تاموکسیفن در بازداری از رشد تومور به تعدیل سایتوکاینی مانند کاهش سطوح IL-6 و افزایش سطوح IL-10 نسبت داده می‌شود. استروژن موجبات رشد و بزرگ شدن حجم تومور را با افزایش بیان ژن‌های ضد آپوپتوز و سایتوکاین‌های التهابی و رگ‌زا افزایش می‌دهد (۱۶). بازداری از مسیر سیگنالینگ استروژن با تاموکسیفن موجب کوچک‌تر شدن حجم تومور در گروه تاموکسیفن با گروه کنترل شده است. نکته جالب توجه دیگر اختلاف نزدیک معنی‌داری بین گروه تاموکسیفن- تمرین با گروه تاموکسیفن می‌باشد و این بدین معنی است که تمرینات تناوبی هوازی توانسته اثرات تاموکسیفن در بازداری از رشد تومور را تقویت و تشدید نماید. بنابراین، انجام تمرینات تناوبی توام با مصرف تاموکسیفن در بازداری از رشد تومور نقش دارد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که نسبت رشد حجم تومور بین گروه‌های تفاوت معنی‌داری دارد. این بدین معنی است که تمرینات تناوبی اثر بازدارنده در رشد تومور دارند. تاکنون مکانیسم کاهش حجم تومور در اثر تمرینات ورزشی به خوبی روشن و مشخص نشده است. گستردگی فاکتورها و بر رشد و پسرفت تومورهای سرطانی، پاسخ متفاوت در تومورهای سرطانی به محرک‌های رشدی در مراحل مختلف رشد تومور از جمله عواملی هستند که تحقیق و نتیجه‌گیری برروی تومورهای سرطانی را تا حدودی با دشواری مواجه می‌کند.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.4.2.6]

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر تاثیر یک دوره تمرین تناوبی بر سطوح IL-6 و IL-10 بافتی و اندازه حجم تومور در موش‌های ماده نژاد بالب/سی مبتلا به تومور سرطان پستان بررسی شد. مهم‌ترین یافته پژوهش حاضر این بود که میزان IL-6 و IL-10 بافتی و نسبت رشد حجم تومور در بین گروه‌های پژوهش تفاوت معنی‌داری نشان داد، این اختلاف بین گروه کنترل با سه گروه تاموکسیفن، تمرین و تاموکسیفن- تمرین و همچنین گروه تاموکسیفن با گروه تاموکسیفن- تمرین دیده شد. همچنین بین سطوح IL-6 و IL-10 بافتی با اندازه حجم تومور نیز به ترتیب همبستگی مثبت و منفی معنی‌داری وجود داشت. رشد و توسعه تومور پستان به رگ‌زایی وابسته است و هدف قرار دادن رگ‌زایی درون تومور از روش‌های درمان سرطان محسوب می‌شود. در پژوهش حاضر برای اولین بار نشان داده شد که تمرینات تناوبی منظم به ترتیب موجب افزایش و کاهش تولید سایتوکاین ضدرگ‌زای IL-10 و پیش التهابی IL-6 در ریزمحیط تومور متناسب با کاهش حجم تومور در گروه‌های ورزشی نسبت به گروه کنترل شده است. از آن‌جا که اختلاف معنی‌داری بین سطوح IL-6 و IL-10 گروه تاموکسیفن و گروه تاموکسیفن- تمرین دیده شد می‌توان عنوان داشت که تمرینات تناوبی از طریق کاهش وضعیت التهابی درون تومور اثر قوی‌تری در کاهش سطوح IL-6 و افزایش سطوح IL-10 دارد که نهایتاً موجب کاهش حجم تومور می‌شود. همان‌گونه که ذکر شد تمرینات ورزشی از طریق تعدیل سایتوکاینی درون تومور در کاهش روند رشد تومور موثرند. از آن‌جا که مشخص شده است ورزش با شدت مناسب در بهبود ریزمحیط تومور موثر است محقق به دنبال ارایه سازوکار احتمالی کند شدن رشد تومور در گروه‌های تمرین است که تعدیل سایتوکاینی ناشی از ورزش می‌تواند یک سازوکار احتمالی باشد. ورزش می‌تواند از طریق سازوکارهای متفاوت در ریز محیط تومور منجر به پسرفت و کاهش حجم تومور شود. اندازه‌گیری و ارزیابی تمامی این سازوکارها در پژوهش حاضر امکان‌ناپذیر بود. لذا پیشنهاد می‌شود سایر محققین نقش سایر عوامل تومورزایی و ضدتوموری را مورد مطالعه قرار دهند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله از همه کسانی که در اجرای این تحقیق همکاری نموده اند تشکر و قدردانی می نمایند.

References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, CA: a cancer journal for clinicians 2013; 63(1): 11-30.
2. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. the Journal of Nutrition 2002; 132(11): 3456S-64S.
3. Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen ('Nolvadex'): a review: Antitumour treatment. Cancer treatment reviews 2002; 28(4): 165-80.
4. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. Brain, behavior, and immunity 2011; 214(2): 337-46.
5. Ghosh S, Ashcraft K. An IL-6 link between obesity and cancer. Frontiers in bioscience (Elite edition) 2012; 5(1): 461-78.
6. Sasser AK, Sullivan NJ, Studebaker AW, Hendey LF, Axel AE, Hall BM. Interleukin-6 is a potent growth factor for ER-α-positive human breast cancer. The FASEB Journal 2007; 21(13): 3763-70.
7. Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2005; 23(8): 1782-90.
8. Langsenlehner U, Krippl 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): 113-5.
9. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-16]

DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.4.2.6]

intratumoral inflammation and vascularization. Journal of Applied Physiology 2004; 96(6): 2249-56.

10. 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): 607-15.

11. Donatto F, Neves R, Rosa F, Camargo R, Ribeiro H, Matos-Neto E, et al. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. Cytokine 2012.

12. Montaruli A, Patrini P, Roveda E, Carandente F. Physical activity and breast cancer. Sport Sciences for Health 2012; 8(1): 1-13.

13. Kozłowski L, Zakrzewska I, Tokajuk P, Wojtukiewicz M. Concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients. Roczniki Akademii Medycznej W Bialymstoku 2002; 48: 82-4.

14. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux T, McClellan J, Steiner J, Carmichael M, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. Cytokine 2011; 55(2): 274-9.

15. Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. Vascular health and risk management 2006; 2(3): 213.

16. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. Pharmacology & therapeutics 2013.

17. Woods JA, Davis JM, Kohut ML, Ghaffar A, Mayer EP, Pate RR. Effects of exercise on the immune response to cancer. Medicine and science in sports and exercise 1994; 26(9): 1109.

18. Kujawski M, Kortylewski M, Lee H, Herrmann A, Kay H, Yu H. Stat3 mediates myeloid cell– dependent tumor angiogenesis in mice. The Journal of clinical investigation 2008; 33-67.

19. Michalaki V, Syrigos K, Charles P, Waxman J. Serum levels of IL-6 and TNF-α correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. British journal of cancer 2004; 90(12): 461-78.

20. Tsai MS, Kuo ML, Chang CC, Wu YT. The effects of exercise training on levels of vascular endothelial growth factor in tumor-bearing mice. Cancer Biomark 2013; 13(5):307-13.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.4.2.6]