

The role of moderate and high-intensity exercise training in prevention and treatment of breast cancer: A systematic review

Fereshteh Ahmadabadi^{1,2*}, Marziyeh Saghebjo³

Receive 2022 September 27; Accepted 2022 November 07

Abstract

Aim: Breast Cancer is a disorder caused by unregulated cell growth in breast tissue which rises significantly in worldwide and it is currently the most common cancer diagnosed in women. The aim of the present study was to explore a systemic review on the effects of moderate and high-intensity exercise training on the prevention and treatment of breast cancer.

Methods: Related articles to the role of exercise training in the prevention and treatment of breast cancer and involved molecular pathways were searched from valid databases including Pub Med, Google Scholar, Scopus, SID, and ISC between 2000 to 2021 years. **Results:** In related studies to the effect of exercise training on breast cancer prevention in individuals at high risk for breast cancer, results demonstrated a 20% reduction in risk of breast cancer in women who have a high level of physical activity compared to sedentary women. The findings related to the effect of exercise training on controlling breast cancer progress, indicates that exercise training directly through the effect on tumor intrinsic factors and molecular mechanisms can control or improve breast cancer without any side effect.

Conclusion: Exercise training can be considered as an important intervention in the prevention and complementary treatment of breast cancer by inhibiting cancer cell proliferation, inducing apoptosis, suppressing angiogenesis, regulating the inflammation environment, and improving the side effects resulting from cancer treatment.

Keywords: Breast cancer, Apoptosis, Systemic inflammation, Angiogenesis, Exercise training.



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Assistant professor of Exercise Physiology, Exercise and Sport Science Department, Keiser University, West Palm Beach, FL, USA (Corresponding author). Fereshteh.ahmadabadi@keiseruniversity.edu
2. Ph.D. in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran.
3. Professor in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran.

Cite as: Fereshteh Ahmadabadi, Marziyeh Saghebjo. The role of moderate and high-intensity exercise training in prevention and treatment of breast cancer: A systematic review. *Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2022; 9(2): 149-172.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.27939.1488

DOR: 20.1001.1.26766507.1401.9.2.13.6



Extended abstract

Background

Breast Cancer is a disorder caused by unregulated cell growth in breast tissue which is currently the most common cancer diagnosed in women. Primary breast cancer treatment methods are chemotherapy, surgery, and radiotherapy (1). Growing evidence has shown that exercise training reduces 10-20% of breast cancer risk in women with high-risk breast cancer (2, 3). Moreover, studies have demonstrated that exercise training could be effective in treating cancer through inhibiting cancer cell proliferation, inducing apoptosis, regulating the inflammation environment, and improving the side effects resulting from cancer treatment (4, 5). The aim of the present study was to explore a systematic review of the effects of moderate and high-intensity exercise training on the prevention and treatment of this disease.

Methodology

Related articles to the role of exercise training in the prevention and treatment of breast cancer and involved molecular pathways were searched from valid databases including Pub Med, Google Scholar, Scopus, SID, and ISC between 2000 to 2021 years using the following terms: moderate-intensity continuous training (MICT), high-intensity interval training (HIIT), exercise training, breast cancer, exercise training and prevention of breast cancer, exercise training and breast cancer treatment, apoptosis, angiogenesis, systemic inflammation, and breast cancer. In order to expand the search, the keywords were combined using the Boolean operators "And" and "Or". Also, for accessing all related studies, the sources of articles that met the inclusion criteria were reviewed. Human and animal studies published in scientific journals that investigated the role of exercise training (MICT and HIIT) in the prevention and treatment of breast cancer were included in the study until September 2021.

Findings

It was found that exercise training intervention reduces the risk of breast cancer in postmenopausal women and prevents autonomic nervous dysfunction in patients with breast cancer (6, 7). Postmenopausal women are a vulnerable population, because they can experience significant changes in their weight and body composition over time, which lead to overweight/obesity, adverse changes in the release of adipokines, pro-inflammatory cytokines, and growth factors that involved in the occurrence of breast cancer (8, 9). A randomized controlled trial study (2021) (3) investigated the beneficial effects of MICT on the frequency of peripheral T cells associated with immune aging in overweight/obese elderly women at high risk of breast cancer. This study explored the effect of 12 weeks of MICT (41 minutes with an intensity of 60-70% HRpeak) and HIIT (four interval for 4-minute with an intensity of 90-100% HRpeak and three minutes of active rest between each interval with an intensity of 50-70% HRpeak) three times a week for 12 weeks on the subtypes of T cells in peripheral circulation and their relationship with circulating cytokines including interleukin-6 (IL-6), IL-7 and IL-15. The results showed that compared to HIIT, MICT is able to change the frequency of peripheral T cells related to immune aging in this population with different effects. Given the related studies on effect of exercise training on breast cancer prevention in individuals at high risk for breast cancer, results demonstrated a 20% reduction in risk of breast cancer in women who have a high level of physical activity compared to sedentary women.

Most studies related to the effect of exercise training on the control and treatment of breast cancer have been conducted in animal models. Ahmadabadi et al. (2020) (4), investigated the effect of four weeks of HIIT (six intervals of three minutes and 20 seconds with an intensity of 80-95% VO₂max and one minute of active recovery with an intensity of 30-35% VO₂max between each interval, 5 times/week) and aqueous saffron extract (200 mg/kg of mouse weight, three times a week) on the apoptotic indices in skeletal muscle tissue of 4T1 breast cancer-bearing mice with cachexia. The results of this study demonstrated a significant reduction of apoptotic indices in skeletal muscle tissue in HIIT groups and saffron extract alone, while the combination of saffron extract + HIIT had no significant effect on skeletal muscle tissue apoptosis compared to the control group. These results show that HIIT and the saffron extract intervention alone represents an inhibitory effect of skeletal muscle wasting in cancer cachexia. Nezamdoost et al. (2020) (10), aimed to explore four weeks of HIIT on P53 gene expression and tumor volume in the tumor tissue of mice with breast cancer, showing a significant decrease in the P53 expression and tumor volume following HIIT. From these results, it can be concluded that



tumor growth is suppressed through the upregulation of P53 and intratumoral pathways. The findings related to the effect of exercise training on controlling breast cancer progress indicates that exercise training directly through the effect on tumor intrinsic factors and molecular mechanisms can control or improve breast cancer without any side effect.

Discussion and Conclusions

Studies have shown that exercise training can be effective in preventing and controlling breast cancer. It can also inhibit the growth and metastasis of cancer, side effects caused by cancer treatment, and improve patients' tolerance to treatment and their quality of life. Based on the evidence, HIIT can be useful for the prevention and treatment of breast cancer through the main mechanisms such as inhibiting the proliferation of cancer cells, inducing apoptosis, suppressing angiogenesis, and regulating the inflammatory environment. However, the molecular mechanisms of HIIT still need to be studied in more detail. In addition, there are some fewer known mechanisms that need wider attention. For example, the effects and mechanisms of HIIT on cancer metabolism and oxidative stress parameters, as well as the interaction between apoptosis and immune regulation during exercise training in breast cancer, have been neglected, and there is a need for further studies in this field. Although HIIT has been used as a method in the field of prevention and complementary treatment in various diseases, it is still discussed as a standard exercise training protocol to achieve optimal treatment results in breast cancer, so further studies are needed to achieve more accurate results.

Article Message

Exercise training can be considered as an important intervention in the prevention and complementary treatment of breast cancer by inhibiting cancer cell proliferation, inducing apoptosis, suppressing angiogenesis, regulating the inflammation environment, and improving the side effects resulting from cancer treatment.

Keywords: Breast cancer, Apoptosis, Systemic inflammation, Angiogenesis, Exercise training

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال نهم، شماره دوم؛

بایز و زمستان ۱۴۰۱؛ صفحات ۱۴۹-۱۷۲

Open Access

مقاله پژوهشی

نقش تمرینات ورزشی با شدت متوسط و بالا در پیشگیری و درمان سرطان پستان: یک مرور سیستماتیک

فرشته احمدآبادی^{۱،۲*}، مرضیه ثاقب جو^۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۱۶

چکیده



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید

هدف: سرطان پستان یک اختلال ناشی از رشد نامنظم سلول‌ها در بافت پستان است که به طور قابل توجهی در سراسر جهان افزایش یافته است و در حال حاضر شایع‌ترین تشخیص سرطان در زنان می‌باشد. هدف از پژوهش حاضر، مروری سیستماتیک روی مطالعات انجام شده جهت بررسی تأثیر تمرینات ورزشی با شدت متوسط و بالا بر پیشگیری و درمان سرطان پستان می‌باشد. **روش شناسی:** جستجوی مقالات مربوط به نقش تمرینات ورزشی در پیشگیری و درمان سرطان پستان و مسیرهای مولکولی درگیر در آن در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر از جمله Pub Med, Google Scholar, Scopus, SID, و ISC بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۱ انجام گرفت. **یافته‌ها:** در مطالعات مربوط به تأثیر تمرینات ورزشی در پیشگیری از سرطان پستان در افراد با خطر بالای ابتلا به سرطان پستان، نتایج نشان داد زنانی که سطح بالایی از فعالیت بدنی را دارند، ۲۰ درصد کمتر از زنان با سطوح پایین فعالیت ورزشی به سرطان پستان مبتلا می‌شوند. یافته‌ها در ارتباط با تأثیر تمرینات ورزشی بر کنترل پیشرفت سرطان پستان، حاکی از آن است که تمرینات ورزشی به طور مستقیم از طریق تأثیر روی عوامل درونی تومور و سازوکارهای مولکولی، موجب کنترل و یا بهبود سرطان پستان بدون هیچ عارضه جانبی می‌شود. **نتیجه‌گیری:** تمرینات ورزشی را می‌توان به عنوان یک مداخله مهم در پیشگیری و مکمل درمان سرطان پستان از طریق مهار تکثیر سلول‌های سرطانی، القاء آپوپتوز، سرکوب آنژیوژنز، تنظیم محیط التهابی و بهبود عوارض ناشی از درمان سرطان در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، آپوپتوز، التهاب سیستمیک، آنژیوژنز، تمرین ورزشی.

۱. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه کایسر، وست پالم بیچ، آمریکا.
(نویسنده مسئول):
fereshteh.ahmadabadi@keiseruniversity.edu

۲. دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

۳. استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

نحوه ارجاع: فرشته احمدآبادی، مرضیه ثاقب جو. نقش تمرینات ورزشی با شدت متوسط و بالا در پیشگیری و درمان سرطان پستان: یک مرور سیستماتیک

" مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۱؛ ۹(۲): ۱۴۹-۱۷۲.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.27939.1488

DOR: 20.1001.1.26766507.1401.9.2.13.6



مقدمه

در جامعه مدرن کنونی افراد اغلب از بیماری‌های مختلف رنج می‌برند که در جامعه مدرن کنونی افراد اغلب از بیماری‌های مختلف رنج می‌برند که منجر به مرگ می‌شود. به‌طور خاص چهار بیماری مزمن عمده که منجر به مرگ می‌شوند، سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی و مزمن ریوی گزارش شده است (۱۱). سرطان به عنوان عامل اصلی مرگ و مانع مهمی برای افزایش امید به زندگی در هر کشوری از جهان شناخته می‌شود (۱۲). بر اساس برآورد سازمان جهانی بهداشت (WHO) در سال ۲۰۱۹، سرطان اولین یا دومین عامل مرگ قبل از ۷۰ سالگی در ۱۱۲ از ۱۸۳ کشور جهان است و در ۲۳ کشور دیگر رتبه سوم یا چهارم را دارد (۱۱). سرطان پستان شایع‌ترین تشخیص سرطان در زنان زیر ۴۰ سال در جهان با تعدادی حدود ۲۴۴۰۰۰ مورد در سال است (۱۳) و مهم‌ترین عامل تهدید کننده سلامتی در زنان به‌شمار می‌رود (۱۴). سرطان پستان به علت تکثیر غیرطبیعی سلول‌های بافت پستان که عمدتاً در مجاری انتقال‌دهنده شیر و غدد سازنده شیر رخ می‌دهد ایجاد می‌شود (۱۵) و دومین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان در این گروه سنی (سالانه ۴۴۸۰۰ مورد مرگ) در سراسر جهان است (۱۶). زنان زیر ۴۵ سال، ۱۱ درصد از تمام تشخیص‌های سرطان پستان در ایالات متحده و ۹ درصد در بریتانیا را تشکیل می‌دهند. علاوه بر این، از سال ۱۹۹۰ تا کنون، ۱۶ درصد بروز سرطان پستان در زنان سنین ۲۵ تا ۴۵ سال افزایش یافته است (۱۶). در ایران، احتمال بروز سرطان یک مورد در هر ۱۰ تا ۱۵ زن وجود دارد، با این حال سن ابتلا به سرطان در ایران دست کم یک دهه کمتر از کشورهای توسعه یافته است (۱۷). سرطان پستان یک تومور بدخیم است که از سلول‌های سینه شروع می‌شود و ممکن است در مناطق دورتر بدن متاستاز ایجاد کند، یا به بافت‌های اطراف حمله کند (۱۸). جالب توجه است، اکثر عوامل ایجاد کننده سرطان (کارسینوژن^۴)، عواملی هستند که باعث تغییر توالی یا جهش DNA می‌شوند. بنابراین، به‌طور مشابه در تمام بیماری‌های ژنتیکی، سرطان ناشی از تغییرات در DNA می‌باشد (۱۹).

درمان سرطان شامل جراحی، درمان سیستمیک و پرتودرمانی است و میزان مرگ و میر را با موفقیت کاهش داده است. با این حال، برای بیماران سرطانی، افزایش سطح خستگی در طول درمان نگران کننده است، زیرا اکثر بیماران را در طول دوره‌های پرتودرمانی و یا شیمی درمانی تحت تأثیر قرار می‌دهد و عملکرد فیزیکی و کیفیت زندگی آنها را به خطر می‌اندازد (۲۰). شواهد متقاعدکننده و قابل پذیرشی وجود دارد که تمرین ورزشی یک استراتژی قابل اعتماد برای افزایش بهبود شرایط فیزیکی و روانی در افراد مبتلا به سرطان می‌باشد. تمرینات ورزشی همچنین یک مداخله ثابت

برای بیماران مبتلا به سرطان پستان برای بهبود نتایج فیزیولوژیکی و عملکردی، همراه با بهبود کیفیت زندگی و کاهش سمیت‌های درمانی در طول و پس از درمان اولیه است (۲۱) و می‌تواند انگیزه را در بیماران سرطانی برای تغییر رفتارهای سبک زندگی، بهبود آمادگی هوازی و عملکرد بدنی، کنترل خستگی و افزایش کیفیت زندگی افزایش دهد (۲۲). لذا می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی مؤثر بلافاصله پس از تشخیص سرطان و در طول درمان ضدسرطانی، تجویز شود (۲۳). تمرینات ورزشی همچنین می‌تواند عوارض جانبی ناشی از شیمی درمانی را در زنان مبتلا به سرطان پستان کاهش دهد (۲۴). و به این بیماران کمک می‌کند تا درمان خود را بدون وقفه یا با کاهش جلسات (معمولاً به دلیل وضعیت جسمانی بحرانی و خستگی ناشی از درمان) انجام دهند. یافته‌های جدید مربوط به سرطان پستان، روده بزرگ و سرطان پروستات، نقش احتمالی تمرینات ورزشی در سرکوب رشد تومور را در مطالعات حیوانی نشان می‌دهد (۲۵-۲۷). این مطالعات برخی از سازوکارهای ضدسرطانی تمرینات ورزشی را مطرح می‌نمایند که عمدتاً ناشی از تغییرات التهابی سیستمیک، پاسخ‌های ایمنی، آنژیوژنز، هورمون‌ها، حساسیت به انسولین، و وضعیت ردوکس هستند (۲۸). در این مطالعات گزارش شده است که استفاده از انواع مختلف مداخلات ورزشی از جمله دویدن اختیاری روی چرخ دوار، تمرینات هوازی، و تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT)^۵ می‌تواند بروز و رشد تومور و متاستاز را کاهش دهد (۲۵، ۲۷، ۲۹، ۳۰). تمرین تناوبی شدید شامل تکرار دوره-هایی با شدت بالا است که با ۹۵-۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه^۴ تعریف می‌شود و توسط دوره‌های استراحتی فعال (یعنی فعالیت با شدت پایین) از یکدیگر جدا می‌شوند (۳۱). چندین شکل از HIIT وجود دارد که در پروتکل‌هایی با حجم کم و بالا در تعداد و زمان تناوب با یکدیگر تفاوت دارند (۳۲، ۳۳). انعطاف‌پذیری پروتکل‌های HIIT اجازه می‌دهد که برای تمامی سطوح بدنی مناسب باشد. درحالی‌که این نوع تمرینات، به‌طور معمول روی دوچرخه ثابت و یا نوارگردان انجام می‌شود، HIIT را می‌توان با استفاده از روش‌های مطابق با تمرینات هوازی انجام داد. شاید یکی از مزایای مهم HIIT از منظر اجرا و پیوستگی، دوره‌های تناوب آن باشد که به‌نظر می‌رسد حداکثر فعالیت ورزشی در دوره‌های کوتاه و در مدت زمان کم منجر به دستیابی افزایش آمادگی قلبی-تنفسی^۵ می‌شود (۳۲، ۳۴). به همین علت، HIIT به یک استراتژی تمرین محبوب در جامعه عمومی تبدیل شده است (۳۵). شواهد کلی توصیه‌هایی را برای انجام تمرینات ورزشی در افراد مبتلا به سرطان ارائه می‌کند که بیشتر تمرینات تداومی با شدت متوسط (MICT)^۶ (اما نه شدید) را مورد بررسی قرار داده‌اند (۳۶-۳۸). با این حال، مطالعات رو به رشد نشان می‌دهد که HIIT ممکن است مزایای متفاوت و یا بیشتری را برای افراد مبتلا به سرطان ارائه دهد (۲۵،

4. Peak heart rate

5. Cardiorespiratory

6. Moderate-intensity continuous training

1. World Health Organization

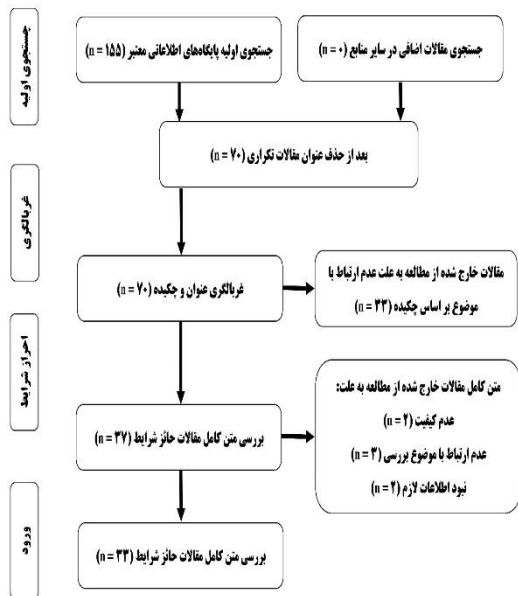
2. Carcinogens

3. High-intensity interval training



زبان‌های فارسی و انگلیسی منتشر شده بودند، تا سپتامبر ۲۰۲۱ وارد مطالعه شدند. بدین ترتیب جست‌وجو و دریافت مقالات در مرحله اول صورت گرفت. در ابتدا ۱۵۵ مقاله انتخاب شد. در مرحله بعد، نویسنده مسئول مقاله حاضر پس از حذف مقالات تکراری، عناوین و چکیده مطالعات دریافت شده را به‌طور مستقل بررسی نمود تا مطالعاتی که معیارهای ورود به تحقیق را دارند، وارد مطالعه شوند. پس از حذف مقالات با نتایج مشابه و یا در سایر انواع سرطان‌ها، ۳۰ مقاله که به‌طور مستقیم مرتبط با موضوع پژوهش حاضر در ارتباط با شاخص‌های سلامتی و مسیرهای مولکولی آپوپتوز، محیط ایمنی و پاسخ التهابی و آنژیوز در سرطان پستان بودند، به ترتیب در دو بخش پیشگیری و کنترل سرطان پستان بررسی گردید.

نمودار شماره ۱، جریان انتخاب مقالات برای ورود به مطالعه مروری سیستماتیک را بر اساس نمودار پریسما نشان می‌دهد.



نمودار ۱. مراحل ورود و انتخاب مطالعات به مرور سیستماتیک تمرینات ورزشی و سرطان پستان

یافته‌ها

خلاصه مطالعات انسانی منتشر شده که تأثیر تمرینات ورزشی با شدت متوسط و بالا را در پیشگیری از سرطان پستان در افراد با خطر بالای ابتلا به سرطان پستان بررسی می‌کند، در جدول ۱ نشان داده شده است.

۳۹). اخیراً نتایج مطالعات روی موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان نشان داده است که HIIT می‌تواند تحلیل عضلانی ناشی از سرطان پستان را در موش‌های مبتلا به کاشکسی سرطان به‌طور قابل توجهی کاهش دهد و به‌طور مؤثر قدرت عضلانی، عملکرد جسمانی و تغییرات وزن را بهبود بخشد (۴، ۴۰، ۴۱). به نظر می‌رسد که توانایی تمرینات ورزشی برای تأثیرگذاری بر علائم کاهنده سرطان، به شیوه و شدت تمرین بستگی دارد. با توجه به اینکه در مطالعات دو پروتکل تمرینی تداومی با شدت متوسط و تناوبی با شدت بالا بیش از سایر پروتکل‌های تمرینی مورد بررسی قرار گرفته است، در این مطالعه مروری سیستماتیک، نتایج برخی مطالعات صورت گرفته مربوط به اثر MICT و HIIT بر پیشگیری و درمان سرطان پستان و مقایسه این دو پروتکل تمرینی در مسیرهای مولکولی مرتبط با درمان سرطان پستان مورد بررسی قرار می‌گیرد. همچنین به پیشنهادها پژوهشی برای طراحی پروتکل‌های ورزشی با توجه به نوع و شدت تمرینات ورزشی که برای ایجاد تغییرات بیولوژیکی مهم در مطالعات ورزشی و سرطان شناسی مناسب است می‌پردازد.

روش پژوهش

به‌منظور دسترسی به مطالعات مرتبط با تمرینات ورزشی و سرطان پستان، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر PubMed، Scopus، Web of Science، Sciences direct، و پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی شامل پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه اطلاعات و مدارک علمی ایران (ایرانداک) و بانک اطلاعات نشریات کشور (مگیران) و نیز موتور جست‌و-جوی علمی گوگل اسکالر از سال ۲۰۰۰ تا سپتامبر ۲۰۲۱ (September, 2021) انجام شد. جست‌وجو با استفاده از کلید واژه‌های

Exercise training, Breast cancer, Exercise training and prevention of breast cancer, Moderate and high-intensity exercise training, Exercise training and treatment of breast cancer, Exercise training and apoptosis in breast cancer, Angiogenesis and breast cancer, Exercise training and systemic inflammation

برای دریافت مقالات به هر دو زبان فارسی و انگلیسی صورت گرفت. به‌منظور گسترش جست‌وجو کلیدواژه‌ها با استفاده از عملگرهای بولی 'And' و 'Or' با یکدیگر ترکیب شدند. همچنین، برای دسترسی به تمامی مطالعات مرتبط، منابع مقالاتی که معیار ورود به مطالعه را داشتند، نیز بررسی شدند.

از آنجاکه هدف از این مطالعه مروری، نقش تمرینات ورزشی با شدت متوسط و بالا در پیشگیری و درمان سرطان پستان بود، مطالعات انسانی و حیوانی منتشر شده در مجلات علمی که نقش تمرینات ورزشی (MICT و HIIT) در پیشگیری و درمان سرطان پستان را بررسی کرده بودند و به

با زنان کم تحرک، زنانی که در سن ۳۵ سالگی به طور منظم سه بار هفته فعالیت بدنی شدید داشتند، ۱۴ درصد کمتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پستان بودند. به طور مشابه، زنانی که در سن ۵۰ سالگی فعالیت بدنی منظم (سه بار در هفته) داشتند، کاهش ۱۱ درصدی خطر ابتلا را نشان دادند. این محققین همچنین گزارش کردند که مقدار فعالیت ورزشی بیشتر با خطر کمتر سرطان پستان مرتبط بود (۲). یک مطالعه مروری نشان داد، افرادی که فعالیت ورزشی انجام می‌دادند خطر ابتلا به سرطان پستان را از ۱۵ تا ۲۰ درصد کاهش دادند (۴۷).

علاوه بر وضعیت یائسگی، چاقی، سابقه سرطان پستان غیر تهاجمی (مانند، کارسینوم مجرای درجا^۶ یا کارسینوم لوبولار درجا^۷) و نمره خطر مدل Gail بالا (این مدل برای ارزیابی خطر سرطان پستان استفاده می‌شود که بر این اساس هفت معیار از جمله سابقه سرطان In situ قبلی، سن، سن اولین قاعدگی، سن اولین زایمان نوزاد زنده، سابقه فامیلی سرطان پستان، سابقه بیوپسی و نتیجه آن و نژاد، میزان احتمال ابتلا به سرطان پستان تخمین زده می‌شود (۴۸))، به طور قابل توجهی خطر ابتلا به سرطان پستان را در زنان افزایش می‌دهد (۴۹، ۵۰). برخی مطالعات نشان داده‌اند که چاقی یکی از عوامل پرخطر برای ابتلا به سرطان پستان است (۵۱). نسبت دور کمر به باسن، درصد چربی بدن، و افزایش وزن بزرگسالان، به شدت با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان پس از یائسگی مرتبط است (۵۲). فعالیت ورزشی باعث کاهش چاقی می‌شود و زنانی که سطح بالایی از فعالیت ورزشی را دارند، ۲۰ درصد کمتر از زنان با سطوح پایین فعالیت ورزشی به سرطان پستان مبتلا می‌شوند (۵۳). نشان داده شده است که کاهش وزن در اوایل زندگی بزرگسالی، خطر ابتلا به سرطان پستان را در بین ناقلین BRCA 1/2^۸ تا ۳۴ درصد کاهش می‌دهد (۵۴). به ارث بردن جهش خطرناک در هر یک از دو ژن مستعد ابتلا به سرطان پستان BRCA 1 یا BRCA 2، ۴۵-۸۷ درصد با خطر ابتلا به سرطان پستان در طول زندگی همراه است (۵۵). در یک مطالعه مورد - شاهدهی که توسط تیم تحقیقاتی لامرت^۹ و همکاران (۲۰۱۸) روی ۴۴۳ جفت ناقل جهش BRCA انجام گرفت، میزان پرداختن به فعالیت بدنی متوسط و شدید در سنین ۱۳ - ۱۲، ۱۷-۱۴، ۲۲-۱۸، ۲۹-۲۳، و ۳۴-۳۰ سال با استفاده پرسشنامه فعالیت بدنی Nurses' Health Study II تعیین شد (۴۴). نتایج نشان داد که تمرینات ورزشی با شدت متوسط بین سنین ۱۷ - ۱۲ سالگی با کاهش ۳۸ درصدی خطر ابتلا به سرطان پستان پیش از یائسگی مرتبط بود. همچنین در مقایسه با شاخص توده بدنی (BMI)^{۱۰} بیشتر از ۲۷/۹۸ (کیلوگرم بر مترمربع) و BMI کمتر از ۲۱ (کیلوگرم بر مترمربع) با کاهش

۱-۱. بررسی مطالعات MICT در پیشگیری از سرطان پستان
چگونگی اثر تمرینات ورزشی در کاهش خطر سرطان در انواع مختلف سرطان متفاوت است. اگرچه هیچ رابطه‌ای بین فعالیت ورزشی و خطر سرطان نشان داده نشده است، تحقیقات نشان می‌دهد که بهبود شیوه زندگی می‌تواند بروز سرطان را کاهش دهد (۲۲). چندین مطالعه اپیدمیولوژیک رابطه معکوس بین خطر سرطان پستان و سطوح فعالیت بدنی را نشان داده‌اند (۲، ۷). مشخص شده است که مداخله تمرینات ورزشی خطر ابتلا به سرطان پستان را در زنان یائسه کاهش می‌دهد و از اختلال عملکرد عصبی خودکار^۱ در بیماران مبتلا به سرطان پستان جلوگیری می‌کند (۶، ۴۵).

زنان یائسه جمعیتی آسیب‌پذیر هستند، زیرا با افزایش سن می‌توانند تغییرات قابل توجهی را در وزن و ترکیب بدن خود تجربه کنند که منجر به اضافه وزن/چاقی و تغییرات نامطلوب در آزادسازی آدیپوکین‌ها، سایتوکین‌های پیش التهابی و فاکتورهای رشد می‌شوند که همگی در بروز سرطان پستان دخیل هستند (۸، ۹). یک مطالعه کارآزمایی تصادفی کنترل شده (۲۰۲۱) (۳)، به مطالعه اثرات سودمند MICT بر فرکانس سلول‌های T محیطی مرتبط با پیری ایمنی^۲ در زنان مسن در معرض خطر بالای سرطان پستان پرداخت. در این مطالعه که مقایسه اثر ۱۲ هفته MICT (۴۱ دقیقه با شدت ۷۰ - ۶۰ درصد HR_{peak}) و HIIT (چهار تناوب چهار دقیقه‌ای با شدت ۱۰۰ - ۹۰ درصد HR_{peak} و سه دقیقه استراحت فعال بین هر تناوب با شدت ۷۰ - ۵۰ درصد HR_{peak}) سه بار در هفته بر زیرگروه‌های سلول‌های T در گردش خون محیطی و رابطه آنها با سایتوکین‌های در گردش خون شامل اینترلوکین-۶ (IL-6)، IL-7، IL-۱۵ در زنان مسن دارای اضافه وزن/چاقی انجام گرفت، نتایج نشان داد که MICT قادر به تغییر فرکانس سلول‌های T محیطی مرتبط با پیری ایمنی در زنان مسن و دارای اضافه وزن/چاقی با اثرات متفاوتی در مقابل HIIT می‌باشد. افزایش VO₂max بعد از تمرین صرف‌نظر از نوع فعالیت ورزشی، با افزایش بیان گیرنده آدرنرژیک نوع β₂ (β₂ - AR) در زیرمجموعه‌های سلول‌های T از جمله CD⁺4 و CD⁺8 و کاهش فرکانس EMRA CD⁺8 همراه است. لازم به ذکر است، حساسیت β₂ لنفوسیتی با افزایش سن کاهش می‌یابد (۴۶)، و این مطالعه نشان داد که MICT بیان β₂ - AR روی لنفوسیت‌های خون در افراد در معرض خطر بالای سرطان را بهبود می‌بخشد. مک‌تیمنان^۵ و همکاران (۲۰۰۳)، ارتباط بین فعالیت بدنی و بروز سرطان پستان را در زنان یائسه ۵۰-۷۹ سال بررسی کردند (n = ۷۵۱۷۱) (۲). این محققین نشان دادند، در مقایسه

۷. Ductal Carcinoma In Situ

8. BRCA -associated breast cancer

9. Lammert

10. Body mass index

1. Autonomic nervous dysfunction

2. T-cells associated with immunosenescence

3. Interleukin-6

4. β₂ adrenergic receptors (AR)

5. McTiernan

6. Lobular Carcinoma In situ



این‌گونه برداشت می‌شود که تغییرات سبک زندگی ناشی از تمرینات ورزشی با شدت متوسط اثر مثبتی بر عوامل پر خطر ابتلا به سرطان پستان مانند، سن، یائسگی، چاقی و ناقلین BRCA 1/2 که به‌طور بالقوه در معرض این بیماری هستند دارد، که باعث می‌شود خطر ابتلا به سرطان پستان در این افراد کاهش یابد.

۴۲ درصدی خطر ابتلا به سرطان پستان پیش از یائسگی همراه بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت بدنی در اوایل زندگی با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان پیش از یائسگی در بین ناقلین جهش BRCA همراه است. با این حال، برای تعیین نقش فعالیت ورزشی در پیشگیری از سرطان پستان مرتبط با BRCA، ارزیابی و مطالعات بیشتر در این جمعیت از افراد در معرض خطر سرطان پستان ضروری می‌باشد. به‌طور کلی از مطالعات

جدول ۱. خلاصه مطالعات انسانی اثر تمرینات ورزشی با شدت متوسط و بالا در پیشگیری از سرطان پستان

آزمودنی‌ها	پروتکل تحقیق	نتایج
زنان یائسه (۲)	سه بار در هفته تمرینات ورزشی با شدت کم	کاهش ۱۴ درصدی خطر ابتلا به سرطان پستان در سن ۳۵ سالگی و ۱۱ درصد در سن ۵۰ سالگی
زنان مسن در معرض خطر بالای سرطان پستان (۳)	۱۲ هفته HIIT (پنج دقیقه گرم کردن با شدت ۷۰-۵۰ درصد HR_{peak} ، چهار تناوب چهار دقیقه‌ای با شدت ۹۰-۱۰۰ درصد HR_{peak} و سه دقیقه استراحت فعال بین هر تناوب با شدت ۷۰-۵۰ درصد HR_{peak}) و MICT (۴۱ دقیقه با شدت ۷۰-۶۰ درصد HR_{peak})	افزایش بیان گیرنده‌های آدرنرژیک β_2 (AR - β_2)
زنان با خطر بالای ابتلا به سرطان پستان (۴۲)	۱۲ هفته HIIT (سه بار در هفته، چهار تناوب چهار دقیقه‌ای با شدت ۹۰-۱۰۰ درصد HR_{peak} ، و فواصل استراحتی سه دقیقه‌ای با شدت ۷۰-۵۰ درصد HR_{peak}) و MICT (۴۱ دقیقه دویدن تداومی با شدت ۷۰-۶۰ درصد HR_{peak})	عدم تفاوت معنادار در شاخص‌های وزن بدن، فشار خون، و شاخص درک فشار (RPE) بین گروه‌ها، افزایش اوج اکسیژن مصرفی (VO_2peak) مطلق و نسبی و آمادگی قلبی - تنفسی (CRF) در گروه HIIT در مقایسه با گروه MICT
زنان یائسه دارای اضافه وزن / چاق طبق شاخص توده بدنی (25 kg/m^2) (۴۳)	۱۲ هفته HIIT (پنج دقیقه گرم کردن با شدت ۵۰-۷۰ درصد HR_{peak} ، چهار تناوب چهار دقیقه‌ای با شدت ۹۰-۱۰۰ درصد HR_{peak} و سه دقیقه استراحت فعال بین هر تناوب با شدت ۷۰-۵۰ درصد HR_{peak}) و MICT (۴۱ دقیقه با شدت ۷۰-۶۰ درصد HR_{peak})	عدم تغییر عملکرد سلول‌های NK و مایوکین‌های در گردش
زنان ناقل 1/2 BACR (۴۴)	فعالیت بدنی متوسط و شدید در سنین ۱۳-۱۲، ۱۷-۱۴، ۲۲-۲۳، ۲۹-۲۳، و ۳۴-۳۰ سال با استفاده پرسشنامه فعالیت بدنی Nurses' Health Study II	کاهش ۳۸ درصدی خطر ابتلا به سرطان پستان در اثر انجام فعالیت بدنی متوسط و شدید بین سنین ۱۷-۱۲ سالگی

ورزشی پرداختند. پروتکل HIIT شامل پنج دقیقه گرم کردن با شدت ۷۰ - ۵۰ درصد HR_{peak}، چهار تناوب چهار دقیقه‌ای با شدت ۱۰۰ - ۹۰ درصد HR_{peak} و سه دقیقه استراحت فعال بین هر تناوب با شدت ۷۰ - ۵۰ درصد HR_{peak} بود. پروتکل MICT نیز ۴۱ دقیقه با شدت ۷۰ - ۶۰ درصد HR_{peak} در طول ۱۲ هفته اجرا شد. نتایج این مطالعه هیچ تفاوت معناداری را بین گروه‌ها در تغییر عملکرد سلول‌های NK و یا مایوکلین‌های در گردش نشان نداد. این محققان اظهار کردند که شدت فعالیت ورزشی ممکن است بر تغییر عملکرد سلول‌های NK در حالت استراحت و مایوکلین‌های در گردش در زنان یائسه مبتلا به چاقی و در معرض خطر بالای سرطان پستان به‌طور قابل توجهی تأثیر نداشته باشد. مطالعات آینده که تغییرات ناشی از تمرینات ورزشی را در عملکرد سلول‌های NK در حال استراحت ارزیابی می‌کنند، باید سایر جنبه‌های عملکرد سلول‌های NK را (مانند، در حال حرکت و توزیع مجدد) مورد بررسی قرار دهند. همچنین تحقیقاتی که به‌طور خاص مایوکلین‌ها را ارزیابی می‌کنند، باید زمان‌بندی ثابت جمع‌آوری خون را در رابطه با تکمیل برنامه ورزشی در نظر بگیرند.

۲. مطالعات مداخله‌های تمرینی در کنترل و درمان سرطان پستان

مطالعات در زمینه اثر تمرینات ورزشی بر کنترل و درمان سرطان پستان اغلب در مدل‌های حیوانی انجام شده است که جدول ۲، مطالعات حیوانی که به بررسی مداخله‌های تمرینی در کنترل و درمان سرطان پستان پرداخته شده است را نشان می‌دهد.

۲-۱. بررسی مطالعات تمرینات MICT در کنترل پیشرفت سرطان پستان

شواهد موجود به‌طور کلی فعالیت ورزشی را برای افرادی که مبتلا به سرطان هستند توصیه کرده است، که این تمرینات اغلب با شدت متوسط به صورت تداومی است که اثرات مثبت و ایمنی دارد (۶۷، ۶۸). جرمین گاه^۵ و همکاران (۲۰۱۴)، تأثیر دوییدن روی چرخ‌دوار به‌صورت روزانه (قبل از سرطان، به‌طور متوسط $1/73 \pm 4/89$ کیلومتر به مدت ۶۰ روز و بعد از تزریق سلول سرطانی، دوییدن $1/51 \pm 2/38$ کیلومتر به مدت ۳۰ روز) را قبل و پس از تزریق سلول سرطانی 4T1 در موش‌های مسن (۱۸ ماه) BALB/c، مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که دوییدن به صورت

۱-۲. بررسی مطالعات HIIT در پیشگیری از سرطان پستان نشان داده شده است که HIIT علاوه بر مزایای سلامتی و کارایی زمانی، می‌تواند در پیشگیری از سرطان پستان نیز مفید باشد، به‌طوری‌که انجام بیش از شش ساعت در هفته فعالیت بدنی شدید^۱ مادام‌العمر با کاهش ۲۳ درصدی خطر ابتلا به سرطان پستان همراه است (۵۶). در مطالعه‌ای که توسط کولتا^۲ و همکاران (۲۰۱۹)، با هدف مقایسه دو پروتکل تمرینی HIIT (سه بار در هفته، چهار تناوب چهار دقیقه‌ای با شدت ۱۰۰-۹۰ درصد HR_{peak}، و فواصل استراحتی سه دقیقه‌ای با شدت ۷۰-۵۰ درصد HR_{peak}) و MICT (۴۱ دقیقه دوییدن تداومی با شدت ۷۰-۶۰ درصد HR_{peak}) به مدت ۱۲ هفته در زنان با خطر بالای ابتلا به سرطان پستان انجام گرفت، نتایج عدم تفاوت معنادار در شاخص‌های وزن بدن، فشار خون، و شاخص درک فشار (RPE) بین گروه‌ها را نشان داد. باین‌حال، اوج اکسیژن مصرفی (VO_{2peak}) مطلق و نسبی و آمادگی قلبی - تنفسی (CRF)^۳ در گروه HIIT افزایش معناداری نسبت به گروه MICT داشت. این محققین گزارش کردند که HIIT قادر است به صورت ایمن باعث بهبود CRF، وزن بدن، ترکیب بدن و VO_{2peak} در زنان با خطر بالای ابتلا به سرطان پستان گردد و با بهبود این شاخص‌ها ریسک ابتلا به سرطان پستان را کاهش دهند (۴۲). بنابراین، تجویز HIIT ممکن است یک استراتژی سودمند برای کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان در بین زنان پرخطر باشد. شواهد پیش‌بالینی نشان می‌دهد که عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی (NK)^۴ و مایوکلین‌ها اثرات محافظتی فعالیت ورزشی را برای پیشگیری از سرطان پستان تسهیل می‌کنند (۴۳). از آنجایی‌که فعالیت ورزشی با شدت بالاتر به‌طور حاد باعث تحرک بیشتر و تغییرات بزرگتر در سلول‌های NK نسبت به شدت پایین می‌شود، HIIT ممکن است در مقایسه با MICT محافظت ایمنی بیشتری را ارائه دهد (۵۷). در همین راستا کولتا و همکاران (۲۰۲۱)، به مقایسه ۱۲ هفته HIIT و MICT روی تغییرات عملکرد سلول‌های NK در حال استراحت و مایوکلین‌های در گردش، در زنان در معرض خطر بالای سرطان پستان پرداختند (۴۳). به‌طور خلاصه، شرکت کنندگان واجد شرایط در این مطالعه شامل ۳۲ زن یائسه با اضافه وزن/چاق طبق شاخص توده بدنی ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) بود که به دلیل افزایش امتیاز بر اساس مدل Gail در طی پنج سال (٪ ۱/۶۶)، و سابقه کارسینوم مجرای درجا یا لوبولار درجا قبلی (سرطان غیرتهاجمی پستان) در معرض خطر بالای ابتلا به سرطان پستان بودند. شرکت‌کنندگان سه بار در هفته به مدت ۱۲ هفته به اجرای مداخلات

4. Natural killer cell
5. Jorming goh

1. Vigorous-intensity physical activity
2. Coletta
3. Cardiorespiratory fitness



اختیاری، سوسترای متابولیسم استراحتی^۱ را به سمت اکسیداسیون کربوهیدرات نسبت به اکسیداسیون چربی لیبید تغییر می‌دهد.

جدول ۲. خلاصه مطالعات حیوانی تمرینات ورزشی با شدت متوسط و بالا در کنترل و درمان سرطان پستان

نتایج	پروتکل تحقیق	نژاد موش و رده سلولی
↓ حجم تومور	قبل از سرطان، به طور متوسط $1/73 \pm 4/89$ کیلومتر به مدت ۶۰ روز و بعد از تزریق سلول سرطانی، دویدن $1/51 \pm 2/38$ کیلومتر به مدت ۳۰ روز	موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۵۸)
↑ P53 در بافت تومور ↓ حجم تومور	تمرینات ورزشی با شدت متوسط (۱۵-۱۰ دقیقه و سرعت ۱۲ متر بر ثانیه، به مدت ۸ هفته)	موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۵۹)
تنظیم حجم تومور از طریق پاسخ‌های سلول‌های ایمنی کاهش سلول‌های کشنده طبیعی (NK) در بافت تومور	دویدن روی نوار گردان (۱۸ متر/دقیقه، ۳۰ دقیقه، روزی یک بار برای ۳۰ روز)	موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۶۰)
↑ شاخص پرو آپوپتوزی کاسپاز-۳ و نسبت Bax/Bcl-2 در بافت تومور	HIIT (۶ تناوب ۳ دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای با شدت ۹۵-۸۰ درصد VO_2max ، یک دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۳۵-۳۰ درصد VO_2max بین هر تناوب)	موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۲۵)
↓ حجم تومور و سیرتوئین-۱ (SIRT1) ↑ P53 عدم تغییر ژن تلومراز ترانس کریپتاز معکوس انسانی (hTERT) در بافت تومور	HIIT (۶ تناوب ۳ دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای با شدت ۹۵-۸۰ درصد VO_2max ، یک دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۳۵-۳۰ درصد VO_2max بین هر تناوب)	موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۱۰)
↑ ژن E-cadherin ↓ التهاب سیستمیک در بافت تومور و حجم تومور	MICT به صورت دو دوره پیش از القا تومور (دو هفته اول با سرعت ۲۰-۱۵ متر بر دقیقه، دو هفته دوم با سرعت ۲۵-۲۰ متر بر دقیقه و دو هفته سوم با سرعت ۳۰-۲۵ متر بر دقیقه، شامل ۲۰ تناوب دو دقیقه‌ای) و پس از القا تومور (هفته اول با سرعت ۳۰-۲۵ متر بر دقیقه، هفته دوم با سرعت ۲۵-۲۰ متر بر دقیقه، هفته سوم با سرعت ۲۰-۱۵ متر بر دقیقه و هفته چهارم با سرعت ۱۵-۱۰ متر بر دقیقه، شامل ۱۵ تناوب دو	موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۶۱)

نتایج	پروتکل تحقیق	نژاد موش و رده سلولی
	دقیقه‌ای با شدت متوسط ۵۰ و ۷۰ درصد سرعت بیشینه موش‌ها)	
عدم تفاوت معنادار Bcl-2 در بافت تومور ↓ حجم تومور	تمرین استقامتی تداومی و HIIT (شش تناوب سه دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای، ۸۵-۹۰ درصد VO ₂ peak و ۹۰ ثانیه استراحت فعال در بین هر تناوب با شدت ۳۵-۳۰ درصد VO ₂ peak) به صورت پنج روز در هفته و به مدت ۱۰ هفته	موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۶۲)
↓ بیان ژن ErbB3 در بافت تومور و ↓ حجم تومور در هر دو گروه تمرین	تمرین استقامتی تداومی (۶۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۵-۶۰ درصد VO ₂ max، پنج روز در هفته به مدت ۱۰ هفته)، و HIIT (شش تناوب سه دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای با شدت ۹۵-۹۰ درصد VO ₂ max و یک دقیقه ریکاوری با شدت ۳۵-۳۰ درصد VO ₂ max بین هر تناوب، پنج روز در هفته به مدت ۱۰ هفته)	موش‌های BALB/c، رده سلولی MC4-L2 (۶۳)
↓ حجم تومور ↑ آپوپتوز در بافت تومور	دویدن اختیاری روی چرخ دوار به مدت ۵۳ روز، ثبت دور چرخ‌ها توسط حسگر مغناطیسی	موش‌های BALB/c، رده سلولی C57/BL6 (۶۴)
↓ شاخص‌های پرو آپوپتوزی (کاسپاز-۳ و Bax) ↑ شاخص آنتی آپوپتوزی (Bcl-1) 2) در بافت عضله اسکلتی	HIIT (۶ تناوب ۳ دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای با شدت ۹۵-۸۰ درصد VO ₂ max، یک دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۳۵-۳۰ درصد VO ₂ max بین هر تناوب، پنج بار در هفته) و عصاره آبی زعفران (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، سه بار در هفته) به مدت چهار هفته	موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۴)
↓ حجم تومور ↑ P53 در بافت تومور	HIIT (۶ تناوب ۳ دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای با شدت ۹۵-۸۰ درصد VO ₂ max، یک دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۳۵-۳۰ درصد VO ₂ max بین هر تناوب) پنج روز در هفته به مدت چهار هفته	موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۱۰)
مهار رشد تومور توسط تمرین با شدت بالا لقا آپوپتوز در گروه ترکیب تمرین daidzein بالا و مکمل daidzein	تمرینات ورزشی (با شدت کم، متوسط و بالا با سرعت به ترتیب، ۶ متر بر ثانیه، ۱۰ متر بر ثانیه، و ۱۵ متر بر ثانیه به مدت ۶۰ دقیقه هر روز برای ۲۰ روز)، مصرف مکمل daidzein (با دوز کم، متوسط و بالا با میزان به ترتیب، ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم، ۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم و ۱۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم برای ۲۲ روز)	موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۶۵)
↓ حجم تومور در گروه ترکیبی ↓ Bcl-2 در گروه نانو ذرات سلنیوم در بافت تومور	شش هفته تمرین ورزشی تناوبی (۱۰ وهله دویدن دو دقیقه‌ای با ۷۰ درصد VO ₂ max و دو دقیقه دویدن با شدت ۵۰ درصد VO ₂ max) همراه با مصرف نانو ذرات	موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۶۶)

نتایج	پروتکل تحقیق	نژاد موش و رده سلولی
	سلنیوم (یک روز در میان به مقدار ۱۰۰ میلی گرم در اندازه ۲۵۰ نانومتر به صورت خوراکی)	
<p>↓ IL-6 و VEGF در گروه تمرین استقامتی و گروه ترکیبی عدم معناداری IL-6 و VEGF در گروه عصاره آلوئه‌ورا در بافت تومور</p>	<p>شش هفته تمرین استقامتی (پنج روز در هفته و زمان تمرین استقامتی شنا در روز اول با ۱۰ دقیقه شروع شد و در پایان هفته دوم با افزایش روزانه ۵ دقیقه به ۶۰ دقیقه رسید و این زمان تا پایان هفته ششم ثابت ماند. جهت اضافه بار تمرینی، سرعت جریان آب از ۷ به ۱۵ لیتر در دقیقه و قدرت جریان آب متعاقب آن افزایش یافت) و عصاره آلوئه‌ورا (۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم روزانه به صورت زیرصفاقی)</p>	<p>موش‌های BALB/c، رده سلولی 4T1 (۶۷)</p>
<p>↑ سطح پروتئین Ki-67 در گروه تمرین با شدت بالا و کاهش آن در گروه تمرین با شدت متوسط در بافت تومور</p>	<p>۱۲ هفته تمرینات با شدت کم، متوسط، و بالا (سرعت و زمان تمرینات در هر گروه با در نظر گرفتن شدت تمرین در هر گروه از سرعت ۰/۶ کیلومتر در ساعت و ۱۰ دقیقه فعالیت در هفته اول شروع شد و به صورت تدریجی به ترتیب تا هفته ۱۲ افزایش یافت)</p> <p>پنج روز در هفته</p>	<p>موش‌های صحرایی Sprague-Dawley با تزریق NMU (۶۸)</p>
<p>↑ MIR-205 در گروه تناوبی با شدت بالا و استقامتی نسبت به گروه کنترل</p> <p>↓ VEGF در هر دو گروه تناوبی با شدت بالا و استقامتی نسبت به گروه کنترل</p>	<p>۱۰ هفته تمرین استقامتی تداومی (۳۵ دقیقه دویدن روی تردمیل) و تناوبی با شدت بالا (شامل پنج دقیقه گرم کردن و سرد کردن با شدت ۳۰-۴۰ درصد VO_2max، شش تناوب سه دقیقه‌ای و ۲۰ ثانیه‌ای با شدت ۹۰-۸۵ درصد VO_2max و یک دقیقه ریکاوری با شدت ۳۵-۳۰ درصد VO_2max) پنج روز در هفته</p>	<p>موش‌های BALB/c، رده سلولی MC4-L2 (۶۹)</p>

همراه است که نشان دهنده تغییرات فیزیولوژیکی ناشی از فعالیت ورزشی قبل از شروع رشد تومور و حفاظت در برابر پیشرفت تومور است (۵۵). والزاک^۱ و همکاران (۲۰۲۰)، به بررسی اثر تمرینات ورزشی با شدت متوسط (۳۰ دقیقه و سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، پنج جلسه در هفته به مدت ۱۲ هفته) بر رشد و متابولیسم تومور در موش‌های BALB/c مبتلا به سرطان پستان پرداختند. نتایج آنها تنظیم افزایشی P53 در بافت تومور و کاهش رشد تومور را نشان داد. این محققین عنوان کردند که تمرینات با شدت متوسط با تأثیر بر متابولیسم میتوکندری و ریزمغذی‌ها، رشد تومور را کاهش می‌دهد (۵۶). ونبرگ^۲ و همکاران (۲۰۲۰)، در مطالعه‌ای اثر

این تغییر سوپسترای متابولیسم به‌طور معناداری بین گروه‌های مداخله (تمرین و کنترل) متفاوت بود که نشان می‌دهد کاهش وزن تومور ممکن است دلیل این تفاوت باشد. با این حال، افزایش نسبت تبادل تنفسی در گروه تمرین، نشان‌دهنده افزایش توانایی اکسید کردن گلوکز به دلیل تحمیل فعالیت بدنی می‌باشد. در واقع مشاهدات حاکی از آن است که دوییدن در مسافت‌های طولانی با کاهش وزن تومور در موش‌های مسن

2. Wennerberg

1. Vulczak



القا آپوتوز از طریق بیان P53 می‌شود. مسعودزاده و همکاران (۲۰۱۹)، در تحقیقی که با هدف بررسی اثر شش هفته تمرین استقامتی (پنج روز در هفته و زمان تمرین استقامتی شنا در روز اول با ۱۰ دقیقه شروع شد و در پایان هفته دوم با افزایش روزانه ۵ دقیقه به ۶۰ دقیقه رسید و این زمان تا پایان هفته ششم ثابت ماند. جهت اضافه بار تمرینی، سرعت جریان آب از ۷ به ۱۵ لیتر در دقیقه و قدرت جریان آب متعاقب آن افزایش یافت) و عصاره آلوئه‌ورا (۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه به‌صورت زیرصفاقی تزریق شد) بر وزن و حجم تومور، سطوح التهابی IL-6 و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در موش‌های مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت، کاهش معنادار وزن و حجم تومور را گروه‌های تمرین، عصاره و تمرین+عصاره گزارش کردند. همچنین علی‌رغم کاهش سطوح سرمی IL-6 و VEGF در گروه‌های تمرین استقامتی و ترکیب تمرین استقامتی+ مصرف عصاره آلوئه‌ورا، تغییر معناداری در سطوح سرمی IL-6 و VEGF در گروه عصاره آلوئه‌ورا به تنهایی مشاهده نشد. این احتمال وجود دارد که همراه بودن تمرینات استقامتی و مصرف آلوئه‌ورا از طریق مهار وضعیت التهابی بتواند سطوح سایتوکین التهابی IL-6 و به دنبال آن VEGF را کاهش دهد (۶۵). در مطالعه‌ای که توسط سیورسکا^۵ و همکاران (۲۰۱۸) با مقایسه تمرینات با شدت کم، متوسط، و بالا (سرعت و زمان تمرینات در هر گروه با در نظر گرفتن شدت تمرین در هر گروه به‌صورت تدریجی افزایش یافت؛ تمرینات پنج روز در هفته به مدت ۱۲ هفته اجرا شد) انجام گرفت، نتایج نشان داد که سطح پروتئین Ki-67 مرتبط با تکثیر سلول‌های توموری و رشد سرطان پستان در موش‌های صحرایی Sprague-Dawley (به‌منظور سرطان شدن، ۱۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ماده NMU^۶ به‌صورت درون صفاقی به موش‌ها تزریق شد) پس از یک دوره ۱۲ هفته‌ای HIIT در بافت تومور افزایش یافت، درحالی‌که MICT توانست آزادسازی پروتئین Ki-67 را به حداقل برساند (۶۶).

بررسی مطالعات نشان می‌دهد که تمرین هوازی در هر دو وضعیت پیش و پس از تشخیص سرطان، به کاهش پیشرفت سرطان و یا به تأخیر انداختن سرطان منجر می‌شود (۷۰). چندین عامل بیولوژیکی با اثرات مثبت تمرینات هوازی بر رشد، پیشرفت و کاهش عوارض سرطان مرتبط می‌باشد. این عوامل می‌تواند ناشی از اثرات تمرین هوازی بر التهاب سیستمیک مزمن، فعالیت سیستم دفاعی اکتسابی و تغییر سیستم هورمونی باشد (۷۱). شواهد جمع‌آوری شده حاکی از آن است که فعالیت ورزشی به‌طور مستقیم از طریق تأثیر روی عوامل درونی تومور و سازوکارهای مولکولی موجب بهبود سرطان بدون هیچ عارضه جانبی می‌شود. این اثرات با توجه به بهبود وضعیت زندگی افراد مبتلا به سرطان و شاخص‌های مرتبط با سلامت اهمیت به‌سزایی دارد.

دویدن با شدت متوسط روی نوارگردان با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، پنج روز در هفته، به مدت ۳۰ دقیقه برای ۳۰ روز را بر سلول‌های ایمنی ذاتی و NKs در موش‌های BALB/c مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار دادند. نتایج این تحقیق نشان داد که تمرین ورزشی رشد تومور را از طریق پاسخ‌های سلول‌های ایمنی تنظیم می‌کند (۵۷). وجدانی و همکاران (۲۰۱۹)، اثر MICT در موش‌های پنج هفته‌ای BALB/c با رده سلولی 4T1 به صورت دو دوره پیش از القا تومور (دو هفته اول با سرعت ۲۰-۱۵ متر بر دقیقه، دو هفته دوم با سرعت ۲۵-۲۰ متر بر دقیقه و دو هفته سوم با سرعت ۳۰-۲۵ متر بر دقیقه، شامل ۲۰ تناوب دو دقیقه‌ای) و پس از القا تومور (هفته اول با سرعت ۳۰-۲۵ متر بر دقیقه، هفته دوم با سرعت ۲۵-۲۰ متر بر دقیقه، هفته سوم با سرعت ۲۰-۲۵ متر بر دقیقه، هفته چهارم با سرعت ۱۵-۱۰ متر بر دقیقه، شامل ۱۵ تناوب دو دقیقه‌ای با شدت متوسط ۵۰ و ۷۰ درصد سرعت پیشینه موش‌ها) را بر بیان ژن E-cadherin (یک ژن سرکوبگر تومور شناخته می‌شود که بیشتر در بافت‌های نرمال اپیتلیال بیان می‌شود و کاهش آن می‌تواند منجر به تمایز و تهاجم در انواع کارسینوما شود)، التهاب سیستمیک و حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار دادند (۵۹). نتایج این تحقیق افزایش معنادار ژن E-cadherin، کاهش التهاب سیستمیک و حجم تومور را در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل نشان داد. این محققین اظهار داشتند که MICT می‌تواند به یک عنوان یک راهبرد غیر دارویی باعث تعدیل بیان ژن‌های سرکوبگر تومور، تهاجم توموری، متاستاز و التهاب سیستمیک شود و حتی روند پیشروی بیماری و متاستاز را معکوس کند. بیتوف^۱ و همکاران (۲۰۱۵) در تحقیقی با هدف بررسی اثر دویدن اختیاری روی چرخ دوار (به مدت ۵۳ روز و ثبت دور چرخ‌ها توسط حسگر مغناطیسی) بر سطح ایمنی موش‌های حامل رده سلولی 4T1 نشان دادند که در مقایسه با گروه کنترل، دویدن اختیاری (تمرینات بلافاصله پس از ایجاد تومور شروع شد) به‌طور معناداری موجب کاهش رشد تومور در گروه تمرین می‌شود و همچنین با افزایش ۱/۴ درصد کاسپاز-۳ همراه است. دویدن اختیاری همچنین حجم سلولی تومور را کاهش داد، که به نوبه خود ممکن است باعث کاهش اکسیژن مصرفی تومور شود (۶۲). هیگینز^۲ و همکاران (۲۰۱۴)، نشان دادند ۲۸ روز دویدن روی چرخ دوار (میزان دویدن توسط یک چرخش شمار دیجیتال ثبت می‌شد که دورها را به کیلومتر تبدیل می‌کرد) در موش‌های مبتلا به تومور بدخیم^۳، رشد تومور را به‌طور معناداری در موش‌های تمرین کرده به تأخیر انداخت و سطوح پروتئین P53 به‌طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به موش‌های غیرفعال افزایش یافت (۶۹). همچنین، سطوح پروتئین‌های پیش‌آپوتوزی Bax و Bak در گروه تمرین نیز بیشتر بود، می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً تمرین ورزشی باعث

4. Vascular endothelial growth factor

5. Siewierska

6. N-methyl-N-nitrosourea

1. Allison S. Betof

2. Higgins

3. Adenocarcinoma



۲-۲. بررسی مطالعات تمرینات HIIT در کنترل و درمان سرطان پستان

شواهد برگرفته از مطالعات نشان می‌دهد که HIIT همچنین می‌تواند به صورت ایمن در بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده شود (۲۲، ۲۳، ۷۲-۷۷). اسپالز^۱ و همکاران (۲۰۱۷)، در مطالعه‌ای که تأثیر شش هفته تمرین ترکیبی تناوبی شدید و قدرتی را روی زنان میانسال (میانگین سن، ۵۱/۹ ± ۹/۸) مبتلا به سرطان پستان انجام داده بودند، گزارش کردند HIIT با صرف کمترین زمان موجب بهبود ظرفیت هوازی و کیفیت زندگی این بیماران شده است و وضعیت درمانی آنها نسبت به گروه کنترل بهبود قابل توجهی یافته بود. آنها گزارش کردند HIIT می‌تواند بدون هیچ خطری در بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده شود (۷۸). همچنین اسمیت^۲ و همکاران (۲۰۱۶) در یک مطالعه کارآزمایی تصادفی، به بررسی اثر HIIT بر ترکیب بدن، انرژی مصرفی، خستگی ناشی از سرطان و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان پستان پرداختند. در این تحقیق، HIIT با هشت تناوب دو دقیقه‌ای با شدت ۹۵ درصد HRpeak و دوره‌های استراحت فعال با شدت کم دو دقیقه‌ای به مدت سه هفته اجرا شد. نتایج کاهش توده چربی بدن، خستگی ناشی از سرطان و بهبود کیفیت زندگی بیماران را بدون هیچ اثرات جانبی در گروه HIIT نشان داد. همچنین گزارش کردند HIIT به دلیل زمان کمتری که می‌گیرد ممکن است یک استراتژی سازگار با زمان برای بهبود جنبه‌های خاص از سلامت مبتلایان به سرطان مورد استفاده قرار گیرد (۷۹). زیلنسکی^۳ و همکاران (۲۰۰۴) در یک مدل حیوانی گزارش دادند که تمرین ورزشی شدید طولانی مدت باعث تأخیر در رشد تومور، کاهش در تعداد سلول‌های التهابی و همچنین کاهش در تعداد رگ‌های خونی تومور در موش‌های BALB/c مبتلا به سرطان پستان می‌شود (۸۰). در این تحقیق موش‌ها به دو گروه کنترل و تمرین تقسیم شدند. موش‌های گروه تمرین با افزایش تدریجی سرعت از ۲۰ تا ۴۰ متر بر دقیقه برای سه ساعت یا نزدیک به خستگی ارادی (مثلاً، عدم حفظ سرعت روی تردمیل) روی نوارگردان با شیب پنج درصد دویدند. زمان دویدن موش‌ها به‌طور میانگین ۱۳۵ ± ۲۵ دقیقه بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی شدید روزانه ممکن است با تأثیر بر محیط درونی تومور بر رشد تومور تأثیر بگذارد و در نتیجه پیشرفت تومور را به تأخیر بیندازد. نصیری و همکاران (۲۰۱۶)، در تحقیقی به مقایسه تمرین استقامتی تداومی (۶۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۵-۶۰ درصد VO₂max، پنج روز در هفته به مدت ۱۰ هفته) و HIIT شش تناوب سه دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای با شدت ۹۵-۹۰ درصد VO₂max و یک دقیقه ریکاوری با شدت ۳۵-۳۰ درصد VO₂max بین هر تناوب، پنج روز

در هفته به مدت ۱۰ هفته) بر بیان ژن ErbB3 (این ژن از خانواده گیرنده‌های تیروزین کیناز ErbB می‌باشد که با فعال‌سازی مسیر پیام‌سانی ErbB2/ErbB3 منجر به رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی و متاستاز می‌شود و میزان آن در بافت تومور پستان به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۸۱، ۸۲)) و حجم تومور موش‌های مبتلا به سرطان پستان پرداختند. نتایج کاهش بیان ژن ErbB3 و حجم تومور را در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل نشان داد. با این حال این محققین گزارش کردند که در مقایسه با تمرین استقامتی تداومی، HIIT تأثیر بیشتری در مهار رشد حجم تومور و سایر مسیرهای سلولی درگیر در محیط تومور دارد. این محققین پیشنهاد کردند که HIIT می‌تواند برای کنترل پیشرفت سرطان نسبت به تمرینات استقامتی تداومی مداخله مؤثرتری باشد (۶۱). احمدآبادی و همکاران (۲۰۲۰)، به بررسی اثر HIIT (شش تناوب سه دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای با شدت ۸۰-۹۵ درصد VO₂max و یک دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۳۵-۳۰ درصد VO₂max بین هر تناوب) و عصاره آبی زعفران (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش، سه بار در هفته) بر آپوپتوز بافت عضله اسکلتی موش‌های مبتلا به کاشکسی سرطان^۴ پرداختند. نتایج این تحقیق کاهش معنادار شاخص‌های آپوپتوزی بر بافت عضله اسکلتی را در گروه‌های HIIT و عصاره زعفران به تنهایی نشان دادند در حالی که ترکیب عصاره زعفران + HIIT اثر معناداری بر آپوپتوز بافت عضله اسکلتی نسبت به گروه کنترل نداشت. این نتایج نشان می‌دهد که HIIT و عصاره به تنهایی (نه در ترکیب با یکدیگر) می‌تواند اثر مهار کننده‌ای بر تحلیل بافت عضله اسکلتی ناشی از کاشکسی سرطان داشته باشند (۸۳). نظام دوست و همکاران (۲۰۲۰)، با هدف بررسی چهار هفته HIIT بر بیان ژن P53 و حجم تومور در بافت تومور موش‌های مبتلا به سرطان پستان، کاهش معنادار ژن P53 به دنبال HIIT و کاهش حجم تومور را در گروه HIIT نشان دادند (۵۸). از این نتایج این‌گونه برداشت می‌شود که رشد تومور از طریق تنظیم افزایشی P53 و مسیرهای اینتراتوموری سرکوب شده است. وانگ^۵ و همکاران (۲۰۲۰)، پس از بررسی تأثیر تمرینات ورزشی با شدت کم، متوسط و بالا با سرعت به ترتیب، شش متر بر ثانیه، ۱۰ متر بر ثانیه، و ۱۵ متر بر ثانیه به مدت ۶۰ دقیقه هر روز برای ۲۰ روز، و مصرف مکمل daidzein با دوز کم، متوسط و بالا به ترتیب، ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۱۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای ۲۲ روز و ترکیب این گروه‌ها نشان دادند که ترکیب تمرین ورزشی با شدت بالا و مکمل daidzein با دوز بالا، میزان رشد تومور را توسط تحریک و توزیع مجدد NKs از طریق تنظیم افزایشی اپی نفرین و IL-6 کاهش می‌دهد. علاوه بر این، HIIT در ترکیب با

4. Cancer cachexia
5. Wang

1. Schulz
2. Schmitt
3. Zielinski



نقص در آپوپتوز پدیده‌ای شایع در مراحل اولیه و پیشرفته سرطان می‌باشد و همراه با تکثیر تنظیم‌نشده سلول، موجب تشکیل تومور می‌شود (۸۶). آپوپتوز یک فرآیند تنظیم شده از مرگ سلولی است که نه تنها نقش مهمی در رشد مورفولوژیک^۴ دارد، بلکه تعداد سلول‌ها را کنترل و سلول‌های آسیب دیده را از بین می‌برد. از این رو نقش مهمی در سرکوب تومور بازی می‌کند. تعادل بین رشد سلول، تمایز و آپوپتوز بر تعداد خالص سلول‌های بدن تأثیر می‌گذارد و تنظیم نامنظم این فرآیندها می‌تواند منجر به رشد تومورها شود. ویژگی‌های مورفولوژیکی آپوپتوز شامل جمع‌شدگی سیتوپلاسم^۵، تراکم کروماتین، تکه تکه شدن هسته، جوانه زدن غشای پلاسمایی و تشکیل اجسام آپوپتوزی که توسط سلول‌های فاگوسیت^۶ حذف می‌شوند می‌باشد (۸۶). همچنین معیارهای دیگری از جمله تکه تکه شدن DNA و قرار گرفتن در معرض فسفوتیدیل‌سرین^۷ در سطح سلول شناسایی شدند. از طرفی، بازیکنان مولکولی ویژه‌ای مانند خانواده پروتئین Bcl-2 و پروتئین‌های سیستئین خانوادگی کاسپاز^۸ با کنترل و اجرای این شکل از مرگ سلولی مرتبط می‌باشند (۸۷). آپوپتوز می‌تواند به دو روش متفاوت اجرا شود، بسته به این که توسط مسیر بیرونی^۹ (گیرنده‌های مرگ) و یا مسیر درونی^{۱۰} (میتوکندری) هدایت شود. آپوپتوز یک سازوکار مهم در مهار تومور داخل بدن است، زیرا سلول‌هایی را از بین می‌برد که دارای آسیب DNA فراوان هستند و احتمال سرطانی شدن دارند. از بین بردن سلول‌هایی که دچار آسیب DNA شده‌اند، به حفظ بی‌نقص انجام‌ها از سرطان کمک می‌کند (۸۸). در مطالعه‌ای که اخیراً انجام گرفت، نتایج نشان داد که سطح پروتئین کاسپاز-۳ پس از چهار هفته HIIT در بافت تومور موش‌های مبتلا به سرطان پستان نسبت به گروه کنترل بالاتر بود. این در حالی است که سطح پروتئین‌های Bax و Bcl-2 به دنبال چهار هفته HIIT تفاوت معناداری را نشان ندادند، اما نسبت Bax به Bcl-2 در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری بالاتر بود (۱۵). بسیاری از تغییرات ژنتیکی مشاهده شده در سرطان پستان منجر به عدم تعادل در شاخص‌های پیش- و ضد آپوپتوزی اعضای خانواده Bcl-2 می‌شود. بیان بیش از حد Bax باعث افزایش مرگ سلول و Bcl-2 به عنوان یک مهار کننده آپوپتوز عمل می‌کند (۸۹). گزارش شده است که افزایش نسبت Bax به Bcl-2 تنظیم افزایشی کاسپاز-۳ را به همراه دارد و در نتیجه منجر به القا آپوپتوز می‌شود (۹۰). هیگینز^{۱۱} و همکاران (۲۰۱۴)، افزایش سطوح پروتئین‌های پیش آپوپتوزی Bax و Bak را در گروه تمرین (دویدن روی چرخ دوار) در تومور ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه نشان دادند. آنها گزارش کردند که دویدن روی چرخ دوار در موش‌های مبتلا به تومور آدنوکارسینوما ریه^{۱۲}،

daidzein موجب القا آپوپتوز در سلول‌های سرطانی از طریق مسیر پیام‌دهی میتوکندری مهار کننده Fas/FasL آپوپتوز^۱ می‌شود (۶۳). لازم به ذکر است که دانه‌های سویا سرشار از ایزوفلاون‌ها^۲ از جمله daidzein می‌باشد. این مکمل معمولاً در آجیل، میوه‌ها، سویا و محصولات سویا یافت می‌شود. علی نژاد و همکاران (۲۰۱۹)، در مطالعه‌ای به بررسی اثر شش هفته تمرین ورزشی تناوبی (۱۰ وهله دویدن دو دقیقه‌ای با ۷۰ درصد VO₂max و دو دقیقه دویدن با شدت ۵۰ درصد VO₂max) همراه با مصرف نانوذره سلنیوم (یک روز در میان به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم در اندازه ۲۵۰ نانومتر به صورت خوراکی) بر بیان ژن Bcl-2 در بافت تومور موش‌های ماده حامل تومور پستان پرداختند. نتایج کاهش معنادار حجم تومور را در گروه تمرین تناوبی + نانو ذرات سلنیوم نشان داد. همچنین، کاهش معنادار Bcl-2 در گروه نانو ذرات سلنیوم مشاهده شد. از این نتایج این گونه برداشت می‌شود که ترکیب تمرین تناوبی به همراه مصرف نانوذرات سلنیوم می‌تواند تأثیر هم‌افزایی در مقابله با رشد تومور داشته باشد که این تأثیرات احتمالاً تا حدودی ناشی از تغییرات در بیان ژن Bcl-2 و القا آپوپتوز در بافت تومور می‌باشد (۶۴).

در مجموع با توجه به یافته‌های فوق، HIIT از طریق سازوکارهای مختلف می‌تواند در کنترل و درمان سرطان تأثیرگذار باشد. از طرفی، استفاده از استراتژی‌های مکمل درمان مانند گیاهان دارویی و مکمل‌های غذایی به‌عنوان رویکرد جدید درمان بالقوه سرطان در ترکیب با پروتکل‌های تمرینی در مطالعات مورد توجه قرار گرفته است. عروق مربوط به تومور در مقایسه با عروق خونی افراد سالم به دلیل نداشتن اتصال کپسولی، از نفوذپذیری و احتباس بیشتری برخوردار هستند، بنابراین توسعه داروها و عوامل درمانی جدید را چالش برآگیز می‌کند. استفاده از گیاهان دارویی احتمالاً می‌تواند در سلول‌های بدخیم اثرات قابل توجهی را القا کند. فعالیت ضد سرطانی از طریق کاهش تکثیر سلولی شامل القا آپوپتوز، مهار آنژیوژنز و پیشگیری از متاستاز ناشی از مصرف گیاهان دارویی در مطالعات گزارش شده است (۸۴، ۸۵). با این حال، مطالعات بیشتری در زمینه اثر هم‌افزایی^۳ مکمل‌های درمانی غذایی، گیاهی و پروتکل‌های ورزشی بر مسیرهای مولکولی درگیر در درمان سرطان پستان مورد نیاز است.

بحث

۳. نقش مقایسه‌ای MICT و HIIT بر سازوکارهای مولکولی

مرتبط با درمان سرطان پستان

۱-۳. آپوپتوز

7. Phosphatidylserine
8. Caspases
9. Extrinsic
10. Intrinsic
11. Higgins
12. Lung adenocarcinoma tumor

1. Fas/FasL-initiated mitochondrial apoptosis signaling pathway
2. Isoflavones
3. Synergistic
4. Developmental morphogenesis
5. Cytoplasmic condensation
6. Phagocytic



می‌پردازد و احتمالاً نخستین سد دفاعی علیه تومور می‌باشد (۹۳) سرطان پستان و اعمال پاسخ‌های ضدتوموری بازی می‌کنند (۹۴). ونبرگ^۶ و همکاران (۲۰۲۰)، در مطالعه‌ای اثر دویدن روی نوارگردان با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، پنج روز در هفته، به مدت ۳۰ دقیقه برای ۳۰ روز را بر سلول‌های ایمنی ذاتی و NKs در موش‌های BALB/c مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار دادند. نتایج این تحقیق نشان داد که تمرین ورزشی رشد تومور را از طریق پاسخ‌های سلول‌های ایمنی تنظیم می‌کند (۵۷). بار^۷ و همکاران (۲۰۱۷)، در مطالعه‌ای نشان دادند که HIIT عملکرد و تعداد سلول‌های NK را در موش‌ها و زنان چاق مبتلا به سرطان پستان افزایش می‌دهد. آنها عنوان کردند که HIIT به‌عنوان یک مداخله استراتژی امید بخش، توان بالقوه‌ای در درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان دارد (۹۲). با این حال کولتا^۸ و همکاران (۲۰۲۱)، پس از مقایسه ۱۲ هفته برنامه MICT و HIIT بر عملکرد سلول‌های NK در حال استراحت *in vitro* و مایوکینازهای^۹ در گردش در زنان در معرض خطر بالای سرطان پستان، گزارش کردند که شدت فعالیت ورزشی ممکن است تغییر قابل توجهی در عملکرد سلول‌های NK در حال استراحت و مایوکینازهای در گردش در بین زنان در معرض خطر بالای سرطان پستان نداشته باشد (۳۶).

نشان داده شده است که تومور در محیط التهابی رشد پیدا می‌کند و با کاهش التهاب، رشد تومور نیز کاهش بسزایی خواهد داشت. تمرینات ورزشی به عنوان یک عامل کاهش دهنده التهاب شناخته شده و در کاهش حجم تومور نیز مؤثر است (۹۵). بهبود وضعیت التهابی با فعالیت بدنی منظم به‌عنوان یکی از راه‌های کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان شناخته می‌شود (۹۶). شمسی و همکاران (۲۰۱۷)، نشان دادند که تمرین هوازی تناوبی با بهبود شاخص‌های ضدالتهابی نسبت اینترلوکین-۱۰ (IL-10) به عامل نکروز توموری آلفا^۹ (TNF- α) و بیان IL-15 در عضله اسکلتی موش‌های حامل رده سلولی 4T1 موجب پیشگیری از کاشکسی ناشی از سرطان پستان و تحلیل عضلانی می‌شود، علاوه بر آن حجم تومور را نیز کاهش می‌دهد (۹۷). قربانیان و همکاران (۲۰۲۱)، افزایش سطح سرمی IL-10 را پس از اجرای ۱۲ هفته و هر هفته سه جلسه تمرینات ترکیبی (هوازی و پیلاتس) در زنان مبتلا به سرطان پستان گزارش کردند (۹۸). آن‌ها گزارش کردند که این تمرینات با اثرات تعدیل‌کنندگی سایتوکینی موجب کاهش رشد تومور در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌شود. این نتایج که در مطالعه دیگر محققین نیز دیده شده است، نشان می‌دهد فعالیت ورزشی در کاهش التهاب در محیط تومور نقش بسزایی داشته و

رشد تومور را به‌طور معناداری در موش‌های تمرین کرده به تأخیر انداخت و سطوح پروتئین P53 به‌طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به موش‌های غیرفعال افزایش یافت (۶۹). این نتایج که در مقالات اخیر نیز گزارش شده است نشان می‌دهد که احتمالاً فعال‌سازی P53 با القا آپوپتوز همراه است و افزایش بیان ژن P53 توسط تمرینات HIIT باعث کاهش حجم تومور می‌شود (۵۸). از این نتایج می‌توان این‌گونه برداشت کرد که احتمالاً بیان ژن P53 با رونویسی ژن‌های پیش‌آپوپتوزی (کاسپاز-۳ و Bax) همراه است. دلفان و همکاران (۲۰۱۷)، با بررسی تأثیر اینتراتوموری ۱۰ هفته (پنج روز در هفته) تمرین استقامتی تداومی (دویدن با سرعت ثابت ۶۵-۶۰ درصد VO_{2peak} ، ۷۵ دقیقه در هر روز) و HIIT (شش تناوب سه دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای، ۸۵-۹۰ درصد VO_{2peak} و ۹۰ ثانیه استراحت فعال در بین هر تناوب با شدت ۳۵-۳۰ درصد VO_{2peak}) بر بیان ژن‌های miR-21 (ژن miR-21 از خانواده microRNAs (miRs) می‌باشد که در پیشرفت تومور پستان به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد و موجب مهار آپوپتوز و در نتیجه رشد بی‌رویه تومور می‌شود (۹۱)) و Bcl-2 در موش‌های BALB/c (پنج هفته‌ای) مبتلا به سرطان پستان با رده سلولی MC4-L2، کاهش بیان ژن miR-21 و عدم تفاوت معنادار بیان ژن Bcl-2 را در بافت تومور بین دو گروه تمرین و کنترل را گزارش کردند. از طرفی نتایج کاهش حجم تومور را در گروه HIIT نسبت به گروه تمرین استقامتی تداومی نشان داد که به نظر می‌رسد، احتمالاً HIIT در کند کردن سرعت رشد سلول‌های سرطان پستان از طریق تأثیرات درونی تومور، سودمندتر از تمرین تداومی است (۶۰). از طرفی توجه به این نکته مهم است که شدت تمرین می‌تواند از طریق سازوکارهای مختلف مولکولی در سلول‌های توموری سرطان پستان، اثرات مختلف و ماندگاری را در رشد تومور ایجاد کند (۹۲). با این حال، تحقیقات بیشتر پیرامون سنجش تکثیر و رشد سلول‌های توموری برای به‌دست آوردن درک بهتر از فعال‌سازی آپوپتوز در مسیر مولکولی درونی (میتوکندری) وابسته به کاسپاز و مسیر مستقل از کاسپاز مانند عامل القا کننده آپوپتوز (AIF) ناشی از MICT و HIIT در تومور پستان ضروری می‌باشد.

۲-۳. محیط ایمنی و پاسخ التهابی

تمرینات تناوبی شدید به‌طور ویژه‌ای موجب افزایش بیشتر تعداد NK نسبت به تمرینات با شدت متوسط می‌شود (۹۲). لنفوسیت‌های ذاتی^۱، به‌ویژه سلول‌های NK نقش حیاتی در مراقبت ایمنی علیه تومور^۲ (مراقبت ایمنی علیه تومور به توانایی سیستم ایمنی از طریق شناسایی آنتی‌ژن‌های سلول‌های توموری گفته می‌شود که به مقابله با تومور و رشد بی‌رویه آن

6. Coletta
7. Circulating myokines
8. Interleukin-10
9. Tumor necrosis factor

1. Apoptosis-inducing factor
2. Innate lymphocytes
3. Cancer immunosurveillance
4. Wennerberg
5. Barra



مخصوص سلول‌های اندوتلیال، با وزن مولکولی ۳۵ تا ۴۵ کیلو دالتون می‌باشد (۱۱۲). این پروتئین از طریق اتصال به گیرنده نوع ۲ خود پیام‌دهی را انجام می‌دهد (۱۱۳). در ادامه، VEGF از طریق تنظیم افزایشی مؤلفه‌های آنتی آپوپتوزی، سنتز DNA، تخریب غشای پایه و فسفریله کردن اجزای چسبنده اندوتلیال بین سلولی و اتصالات محکم به ترتیب زمینه بقاء، تکثیر، مهاجرت و نفوذپذیری سلول اندوتلیال عروقی را فراهم می‌سازد و در نهایت موجب تشکیل عروق جدید می‌شود (۱۱۴). افزایش عروق در بافت تومور موجب افزایش خون‌رسانی یا به عبارتی مواد تغذیه‌ای به بافت تومور می‌شود. این امر زمینه رشد و بقای بافت تومور را فراهم می‌سازد. در این راستا، یکی از روش‌های درمان سرطان یا بافت توموری، کاهش آنژیوژنز در این بافت‌ها است (۱۱۵، ۱۱۶). احمدیان و همکاران (۲۰۱۸)، گزارش کردند که HIIT از طریق کاهش فاکتورهای پروآنژیوژنیک و متعاقب آن، سرکوب مسیرهای پیام‌رسانی فرآیند آنژیوژنز، موجب کاهش حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان پستان می‌شود (۱۱۷). از این نتایج می‌توان چنین برداشت کرد که HIIT می‌تواند با کاهش عوامل مؤثر بر پیشرفت آنژیوژنز تومور، مداخله غیردارویی مؤثری بر کاهش سرعت رشد تومور باشد. رگ‌زایی درون تومور و ازدیاد جریان خون درون تومور برای رشد تومور ضروری می‌باشد. فرضیه‌ای بیان می‌دارد به هنگام انجام فعالیت بدنی، بین محیط تومور و عضلات فعال در بهره‌مندی از توزیع خون، اکسیژن و مواد مغذی، مجادله‌ای صورت می‌گیرد. از آنجا که جریان خون تومور کاهش می‌یابد و متعاقباً کمبود اکسیژن در قسمت میانی تومور رخ می‌دهد، احتمال وقوع آپوپتوز در تومور افزایش می‌یابد (۱۱۸). از این رو بررسی فاکتورهای درگیر در رگ‌زایی با رویکرد کاهش عروق خونی در بافت تومور حائز اهمیت می‌باشد.

علاوه‌براین، مطالعات اخیر نشان داده است که miRs همچنین به‌عنوان سرکوب‌کننده تومور یا سرطان‌زایی عمل می‌کنند و نقش کلیدی در تکثیر سلول‌های توموری و آپوپتوز ایفا می‌کنند و در تنظیم VEGF نقش دارند (۱۱۹، ۱۲۰). مطالعات آزمایشگاهی روی چندین نوع سرطان نشان داده است که کاهش miR-21 تکثیر و رشد تومور را سرکوب می‌کند و منجر به کاهش حمله متاستاتیک می‌شود (۱۲). رفیعی و همکاران (۲۰۲۱)، نشان دادند هشت هفته تمرین هوازی باعث کاهش بیان ژن VEGF amiR-21 و افزایش فعالیت شاخص‌های پیش آپوپتوزی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان می‌شود (۱۲۱). از این نتایج می‌توان این‌گونه برداشت کرد که تمرینات هوازی منظم می‌تواند نقش مؤثری در کاهش جریان خون موضعی در بافت تومور و القا آپوپتوز در بافت تومور پستان داشته باشد و در نتیجه سرعت رشد تومور را کاهش می‌دهد و سرطان پستان را بهبود

در یک دوره منظم فعالیت بدنی می‌تواند تأثیرات بسیار مثبتی را ایجاد کند، که در نهایت منجر به رشد نزولی تومور می‌شود (۹۵). به نظر می‌رسد HIIT نیز می‌تواند سطوح سیستمیک شاخص‌های التهابی را در زنان مبتلا به سرطان پستان بهبود بخشد. علیزاده و همکاران (۲۰۱۹)، در یک مطالعه کارآزمایی تصادفی، بهبود التهاب سیستمیک را با سطوح پایین IL-6 و TNF- α که شاخص‌های اصلی در التهاب سیستمیک هستند، به دنبال برنامه HIIT در بیماران مبتلا به سرطان پستان گزارش کردند (۹۹). اینترلوکین-۶ یک سایتوکین التهابی با اثرات متعدد بر سیستم ایمنی و کنترل هومئوستاز است که با خصوصیات افزایشی باعث پیشرفت تومور می‌شود (۱۰۰، ۱۰۱). در حال حاضر، هیچ مطالعه‌ای به‌طور مستقیم اثرات ضد التهابی HIIT و MICT را در سرطان مقایسه نکرده است. با این حال، چنین مقایسه در سایر جمعیت‌های بالینی نشان می‌دهد که HIIT ممکن است مؤثرتر باشد (۲۹). پدیده دیگری که رشد تومور را به‌صورت بالقوه و التهاب را به‌صورت افزایشی^۱ بالا می‌برد، بیان بیش از حد گونه‌های اکسیژن‌واکنشی (ROS)^۲ تولید شده توسط واکنش‌های التهابی مداوم است (۱۰۲، ۱۰۳). به نظر می‌رسد HIIT به‌طور مناسب این مسیر را توسط افزایش گلوکوتایون پراکسیداز (GPx)^۳ (یک آنزیم با اثرات محافظتی در برابر ROS) (۱۰۴) به‌طور بالقوه برای چندین تومور بدخیم درمان می‌کند (۱۰۵، ۱۰۶). علاوه‌براین، بیان مزمن عوامل پیش التهابی همراه با ROS، مقاومت به انسولین را تسهیل می‌کند (۱۰۷) که می‌تواند پیشرفت تومور را از طریق افزایش تولید میتوژنیک^۴ فاکتور رشد شبه انسولین (IGFs)^۵ بیشتر افزایش دهد (۱۰۷). شواهد متا-آنالیز^۶ از تنظیم بهتر مقاومت انسولین از طریق HIIT در مقایسه با MICT حمایت می‌کند (۱۰۸)، درحالی‌که برخی از سازوکارهای غالب HIIT مسئول طبیعی شدن فعالیت انسولین شامل بیوژنز میتوکندریایی عضله^۷ و پروتئین انتقال دهنده گلوکز نوع ۴ (GLUT4)^۸ هستند (۱۰۹). در مجموع، یافته‌های فوق، HIIT را در پرورش فرآیندهای هموستاتیک که ممکن است نقش درمانی در کنترل تومور از طریق کاهش التهاب سیستمیک و مزمن داشته باشد، بر MICT ترجیح می‌دهند، اما تحقیقات بیشتر در حوزه سرطان در این خصوص ضروری می‌باشد.

۳-۳. آنژیوژنز

مطالعات ورزشی نشان داده‌اند، فعالیتی که از شدت و مدت زمانی کافی برخوردار باشد موجب افزایش سطوح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)^۹ سرمی می‌شود (۱۱۰، ۱۱۱). فاکتور رشد اندوتلیال عروقی از مهم‌ترین فاکتورهای آنژیوژنیک است که قوی‌ترین میتوژن^{۱۰} رشدی

6. Meta-analytic
7. Muscle mitochondrial biogenesis
8. Glucose transporter 4 (glut4) protein
9. Vascular endothelial growth factor
10. Mitogen

1. Upregulates
2. Reactive oxygen species
3. Glutathione peroxidase
4. Mitogenic
5. Insulin-like growth factors



VEGF و تنظیم miRs در بافت تومور موش‌های مبتلا به سرطان پستان می‌شود که می‌تواند یک مداخله مؤثر برای مهار رشد تومور پستان باشد (۱۲۳). مطالعات در زمینه تأثیر HIIT بر فعالیت miRs و رابطه آن با شاخص‌های آنژیوژنزی در سرطان پستان بسیار محدود می‌باشد و نیاز به بررسی بیشتر دارد. به‌طور کلی، با توجه به بررسی مطالعات به‌نظر می‌رسد که MICT و HIIT می‌توانند از طریق سازوکارهای مختلف در کنترل و درمان سرطان پستان تأثیرگذار باشند. با این حال، مطالعات بیشتری در زمینه اثر این نوع تمرینات بر مسیرهای مولکولی در سرطان پستان مورد نیاز است.

insights from functional brain imaging. Breast cancer research and treatment. 2013;137(1):33-43.

2. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *Jama*. 2003;290(10):1331-6.

3. Niemi GM, Coletta AM, Agha NH, Mylabathula PL, Baker FL, Brewster AM, et al. Salutary effects of moderate but not high intensity aerobic exercise training on the frequency of peripheral T-cells associated with immunosenescence in older women at high risk of breast cancer: a randomized controlled trial. 2021.

4. Ahmadabadi F, Saghebjo M, Huang C-J, Saffari I, Zardast M. The effects of high-intensity interval training and saffron aqueous extract supplementation on alterations of body weight and apoptotic indices in skeletal muscle of 4T1 breast cancer-bearing mice with cachexia. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2020;45(5):555-63.

5. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metabolism*. 2018;27(1):10-21.

6. JB SG, Silva-Filho A, Dias C, Leite R, Mostarda C. Effect of exercise training and detraining in autonomic modulation and cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2017;57(7-8):1062-8.

7. Volaklis KA, Halle M, Tokmakidis SP. Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2013;125(11):297-301.

8. Teoh SL, Das S. Tumour biology of obesity-related cancers: understanding the molecular concept

بخشد. سازوکار تأثیر فعالیت ورزشی به ویژه HIIT روی miRs و ارتباط آن‌ها با VEGF به خوبی مشخص نشده است، اما فعالیت‌های جسمانی miRNAs درگیر در تکثیر سلولی، تهاجم و متاستاز را تنظیم می‌کند. علاوه‌براین، شواهد نشان داده است که miRNAs می‌توانند فرآیند رگ‌زایی را با تأثیر مستقیم بر سلول‌های اندوتلیال یا از طریق تأثیر مستقیم بر سلول‌های توموری تنظیم کنند (۱۲۲). ایوانکی و همکاران (۲۰۲۱)، گزارش کردند که ۱۰ هفته HIIT (شش تناوب ۳ دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO_2max)، با فواصل استراحتی یک دقیقه‌ای بین هر تناوب) باعث سرکوب آنژیوژن تومور از طریق کاهش سطح پروتئین

نتیجه‌گیری

مطالعات نشان دادند که تمرینات ورزشی می‌تواند در پیشگیری و کنترل سرطان پستان مؤثر باشد. همچنین می‌تواند رشد و متاستاز سرطان را مهار کند، عوارض جانبی ناشی از درمان سرطان، تحمل بیماران نسبت به درمان و کیفیت زندگی آنها را بهبود بخشد. بر اساس شواهد، تمرین تناوبی شدید از طریق سازوکارهای اصلی از جمله مهار تکثیر سلول‌های سرطانی، القا آپوپتوز، سرکوب آنژیوژن و تنظیم محیط التهابی می‌تواند برای پیشگیری و درمان سرطان پستان مفید باشد. با این وجود، هنوز لازم است سازوکارهای مولکولی HIIT با جزئیات بیشتری مطالعه شود. علاوه‌براین، برخی از سازوکارهای کمتر شناخته شده نیز وجود دارد که نیاز به توجه گسترده‌تری دارند. به‌عنوان مثال، اثرات و سازوکارهای HIIT بر متابولیسم سرطان و شاخص‌های وضعیت اکسیداتیو و همچنین تعامل بین آپوپتوز و تنظیم ایمنی در حین فعالیت ورزشی در سرطان پستان، مغفول مانده است و نیاز به مطالعات بسیار بیشتری در این زمینه وجود دارد. اگرچه HIIT به عنوان روشی در زمینه پیشگیری و مکمل درمان در بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته است، اما همچنان به‌عنوان یک پروتکل ورزشی استاندارد برای کسب نتایج مطلوب درمانی در سرطان پستان مورد بحث باقی مانده است، لذا مطالعات بیشتر جهت دستیابی به نتایج دقیق‌تر مورد نیاز می‌باشد.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابل از انتشار آن ندارند.

References

1. Reuter-Lorenz PA, Cimprich B. Cognitive function and breast cancer: promise and potential



breast cancer patients undergoing primary treatment: a systematic review and meta-regression of exercise dosage. *Breast Cancer*. 2021;28(1):16-24.

22. Wang Q, Zhou W. Roles and molecular mechanisms of physical exercise in cancer prevention and treatment. *Journal of Sport and Health Science*. 2021;10(2):201-10.

23. Ashcraft KA, Warner AB, Jones LW, Dewhirst MW, editors. Exercise as adjunct therapy in cancer. *Seminars in radiation oncology*; 2019: Elsevier.

24. Johnsson A, Demmelmaier I, Sjövall K, Wagner P, Olsson H, Tornberg ÅB. A single exercise session improves side-effects of chemotherapy in women with breast cancer: an observational study. *BMC cancer*. 2019;19(1):1-9.

25. Ahmadabadi F, Saghebjo M, Hedayati M, Hoshyar R, Huang C-J. Treatment-induced tumor cell apoptosis following high-intensity interval training and saffron aqueous extract in mice with breast cancer. *Physiology International*. 2021;108(1):19-26.

26. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(22):3527-34.

27. Saedmocheshi S, Saghebjo M, Vahabzadeh Z, Sheikholeslami-Vatani D. Aerobic Training and Green Tea Extract Protect against N-methyl-N-nitrosourea-induced Prostate Cancer. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(11):2210-6.

28. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(3):205-11.

29. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Efficacy and mechanisms of aerobic exercise on cancer initiation, progression, and metastasis: a critical systematic review of in vivo preclinical data. *Cancer research*. 2016;76(14):4032-50.

30. Wijler LA, Raats DA, Verheem A, den Otter AM, Rundqvist H, van Dijk M, et al. Voluntary exercise influences metastatic organotropism in a murine colorectal cancer model. *JCSM Rapid Communications*. 2021.

31. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2014;48(16):1227-34.

32. Devin JL, Sax AT, Hughes GI, Jenkins DG, Aitken JF, Chambers SK, et al. The influence of high-intensity compared with moderate-intensity exercise training on cardiorespiratory fitness and body

for better diagnosis and treatment. *Tumor Biology*. 2016;37(11):14363-80.

9. Wang Y, Lam KS, Xu A. Adiponectin as a negative regulator in obesity-related mammary carcinogenesis. *Cell Research*. 2007;17(4):280-2.

10. Nezamdoost Z, Saghebjo M, Hoshyar R, Hedayati M, Keska A. High-Intensity Training and Saffron: Effects on Breast Cancer-related Gene Expression. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2020.

11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.

12. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021.

13. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 2021.

14. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(1):52-62.

15. Motovali-Bashi M, Amirmahani F, Ghatre Samani Z. Association between miR-152/148a polymorphisms and age of onset and progression of breast cancer in Isfahan population. *Research in Medicine*. 2017;40(4):187-91.

16. Daly AA, Rolph R, Cutress RI, Copson ER. A Review of Modifiable Risk Factors in Young Women for the Prevention of Breast Cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2021;13:241.

17. Kazemi A, Mirza-zade E. The Effect of Endurance Training on Tumor Tissue Levels of Caspase-3 and Caspase-9 in Mice with Breast Cancer. *Iranian Quarterly Journal of Breast Disease*. 2018;11(3):32-43. [In Persian].

18. Mills III RC. Breast cancer survivors, common markers of inflammation, and exercise: a narrative review. *Breast cancer: basic and clinical research*. 2017;11:1178223417743976.

19. Pecorino L. *Molecular biology of cancer: mechanisms, targets, and therapeutics*: Oxford university press; 2012.

20. Galvão DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(4):899-909.

21. Lopez P, Galvão DA, Taaffe DR, Newton RU, Souza G, Trajano GS, et al. Resistance training in



breast cancer. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(11):2193.

43. Coletta AM, Agha NH, Baker FL, Niemi GM, Mylabathula PL, Brewster AM, et al. The impact of high-intensity interval exercise training on NK-cell function and circulating myokines for breast cancer prevention among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;187(2):407-16.

44. Lammert J, Lubinski J, Gronwald J, Huzarski T, Armel S, Eisen A, et al. Physical activity during adolescence and young adulthood and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;169(3):561-71.

45. Gonçalves AK, Florêncio GLD, de Atayde Silva MJM, Cobucci RN, Giraldo PC, Cote NM. Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. *Journal of Physical Activity and Health*. 2014;11(2):445-54.

46. Santulli G, Iaccarino G. Pinpointing beta adrenergic receptor in ageing pathophysiology: victim or executioner? *Evidence from crime scenes. Immunity & Ageing*. 2013;10(1):1-13.

47. Desnoyers A, Riesco E, Fülöp T, Pavic M. Physical activity and cancer: Update and literature review. *La Revue de medecine interne*. 2016;37(6):399-405.

48. Gail MH, Anderson WF, Garcia-Closas M, Sherman ME. *Absolute risk models for subtypes of breast cancer*. Oxford University Press; 2007. p. 1657-9.

49. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2015;149(3):569-75.

50. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(8):794-8.

51. Mohanty SS, Mohanty PK. Obesity as potential breast cancer risk factor for postmenopausal women. *Genes & Diseases*. 2021;8(2):117-23.

52. Campbell KL, McTiernan A. Exercise and Biomarkers for Cancer Prevention Studies. *The Journal of Nutrition*. 2007;137(1):161S-9S.

53. Kehm RD, Genkinger JM, MacInnis RJ, John EM, Phillips K-A, Dite GS, et al. Recreational physical activity is associated with reduced breast cancer risk in adult women at high risk for breast

composition in colorectal cancer survivors: a randomised controlled trial. *Journal of cancer survivorship*. 2016;10(3):467-79.

33. Toohey K, Pumpa KL, Arnolda L, Cooke J, Yip D, Craft PS, et al. A pilot study examining the effects of low-volume high-intensity interval training and continuous low to moderate intensity training on quality of life, functional capacity and cardiovascular risk factors in cancer survivors. *PeerJ*. 2016;4:e2613.

34. Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of high-intensity interval training (HIT) and continuous endurance training for VO₂max improvements: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Sports medicine*. 2015;45(10):1469-81.

35. Thompson WR. Worldwide survey of fitness trends for 2016. *ACSMs Health Fit J*. 2015;19(6):9-18.

36. Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective. *Brain, behavior, and immunity*. 2013;30:S75-S87.

37. Evans ES, Battaglini CL, Groff DG, Hackney A. Aerobic exercise intensity in breast cancer patients: a preliminary investigation. *Integrative cancer therapies*. 2009;8(2):139-47.

38. Shamsaei N, Abdi H, Shamsi M. The Effect of a Continuous Training on Necrosis and Apoptosis Changes in the Hippocampus of Diabetic Rats. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2017;25(1):1-11. [In Persian].

39. Papadopoulos E, Santa Mina D. Can we HIIT cancer if we attack inflammation? *Cancer Causes & Control*. 2018;29(1):7-11.

40. Ahmadabadi F, Saghebjo M, Hoshyar R. Decreased Liver Tissue Wasting following High-Intensity Interval Training through Apoptosis Signaling Suppression in Breast Tumor-Bearing Female Mice. *Iranian Quarterly Journal of Breast Disease*. 2020;13(2):49-58. [In Persian].

41. Nezamdoost Z, Saghebjo M, Hoshyar R, Hedayati M, Sadeghi Tabas S. The Effect of High-Intensity Interval Training and Saffron Extract on the Expression of Some Cachexia-Related Genes in the Skeletal Muscle of Female Mice Carrying Breast Cancer Cell Line. *Sport Physiology*. 2020;12(48):83-104. [In Persian].

42. Coletta AM, Brewster AM, Chen M, Li Y, Bevers TB, Basen-Engquist K, et al. High-intensity interval training is feasible in women at high risk for

Breast Cancer Bearing mice. Iranian Quarterly Journal of Breast Diseases. 2016;9(3):25-30 .[In Persian].

64. Betof AS, Lascola CD, Weitzel D, Landon C, Scarbrough PM, Devi GR, et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia, and chemotherapeutic response by exercise. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2015;107. (5).

65. Wang B, Xu H, Hu X, Ma W, Zhang J, Li Y, et al. Synergetic inhibition of daidzein and regular exercise on breast cancer in bearing-4T1 mice by regulating NK cells and apoptosis pathway. Life Sciences. 2020;245:117387.

66. Agha-Alinejad H, Hashemi Jokar E. Effect of Six Weeks of Interval Exercise Training along with Selenium Nanoparticle Ingestion on Bcl-2 and LC3 Genes expression in the Tumor Tissue of Breast Tumor-Bearing Mice. Iranian Quarterly Journal of Breast Diseases. 2019;12(2):26-37 .[In Persian].

67. Masoudzade G, Barari A, Amini S. Synergistic Effect of Aloe vera Extract and Aerobic Training on Tumor Weight and Volume and Levels of Interleukin 6 and Vascular Endothelial Growth Factor in Mice with Breast Cancer. Iranian Journal of Breast Diseases. 2019;11(4):17-27 .[In Persian].

68. Siewierska K, Malicka I, Kobierzycki C, Paslowska U, Cegielski M, Grzegorzolka J, et al. The impact of exercise training on breast cancer. in vivo. 2018;32(2):249-54.

69. Rezaei Z, Shakerian S, Nikbakht M. The Effect of Ten Weeks of High Intensity Interval Training and Continuous Endurance Training on The Expression of MIR-205 and VEGF Gene in Mice with Breast Cancer Has Been Compared. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2019;6(1):37-44 .[In Persian].

70. Courneya K, Friedenreich C, Quinney H, Fields A, Jones L, Fairey A. A randomized trial of exercise and quality of life in colorectal cancer survivors. European journal of cancer care. 2003;12(4):347-57.

71. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, Kenny GP, Prud'Homme DG, et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. Journal of clinical oncology. 2009;27(3):344-51.

72. Higgins KA, Park D, Lee GY, Curran WJ, Deng X. Exercise-induced lung cancer regression: Mechanistic findings from a mouse model. Cancer. 2014;120(21):3302-10.

73. Van Vulpen JK, Peeters PH, Velthuis MJ, Van Der Wall E, May AM. Effects of physical exercise during adjuvant breast cancer treatment on physical and psychosocial dimensions of cancer-

cancer: a cohort study of women selected for familial and genetic risk. Cancer research. 2020;80(1):116-25.

54. Kotsopoulos J, Olopade OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C, et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Research. 2005;7(5):1-11.

55. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. Nature Reviews Cancer. 2007;7(12):937-4. ^

56. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Egan KM. Lifetime recreational and occupational physical activity and risk of in situ and invasive breast cancer. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2007;16(2):236-43.

57. Bigley AB, Rezvani K, Chew C, Sekine T, Pistillo M, Crucian B, et al. Acute exercise preferentially redeploys NK-cells with a highly-differentiated phenotype and augments cytotoxicity against lymphoma and multiple myeloma target cells. Brain, behavior, and immunity. 2014;39:160-71.

58. Goh J, Endicott E, Ladiges WC. Pre-tumor exercise decreases breast cancer in old mice in a distance-dependent manner. American journal of cancer research. 2014;4(4):378.

59. Vulczak A, Souza AdO, Ferrari GD, Azzolini AECS, Pereira-da-Silva G, Alberici LC. Moderate Exercise Modulates Tumor Metabolism of Triple-Negative Breast Cancer. Cells. 2020;9(3):628.

60. Wennerberg E, Lhuillier C, Rybstein MD, Dannenberg K, Rudqvist N-P, Koelwyn GJ, et al. Exercise reduces immune suppression and breast cancer progression in a preclinical model. Oncotarget. 2020;11(4):452.

61. Sadeghipoor Vojdani F, Agha-Alinejad H, Molanouri Shamsi M, Soudi S, Khanchi S. The Effect of Interval Training on the Expression of Tumor Suppressor Gene ,Systemic Inflammation, and Tumor Volume in Breast Cancer-Bearing BALB/c Mice. Iranian Quarterly Journal of Breast Diseases. 2019;12(3):17-25 .[In Persian].

62. Delphan M, Agha Alinejad H, Delfan M, Dehghan S. Intratumoral Effects of Continuous Endurance Training and High Intensity Interval Training on Genes Expression of miR-21 and bcl-2 in Breast Cancer Bearing Female mice. Iranian Quarterly Journal of Breast Diseases [Persian]. 2017;10(2):49-57 .[In Persian].

63. Nasiri M, Peeri M, Matinhomae H. The Comparison of HighIntensity Interval Training Versus Continuous Training on the Expression of ErbB3 in



in female cancer survivors: a randomized controlled trial. *Physiological reports*. 2016;4(3).

83. 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):2249-56.

84. Nasiri M, Peeri M, Matinhomae H. The Comparison of HighIntensity Interval Training Versus Continuous Training on the Expression of ErbB3 in Breast Cancer Bearing mice. *Iranian Journal of Breast Diseases*. 2016;9(3):25-30. [In Persian].

85. Wang S, Huang X, Lee CK, Liu B. Elevated expression of erbB3 confers paclitaxel resistance in erbB2-overexpressing breast cancer cells via upregulation of Survivin. *Oncogene*. 2010;29(29):4225-36.

86. Shabani S, Mortazavi, P. . Study of rosemary extract on BCL2 and BAX gene expression in canine mammary gland carcinoma cell line (CF41.Mg). *Journal of Comparative Pathobiology*. 2017;14(1):2112-05.

87. Jehn C, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A, et al. Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;136(3):789-94.

88. Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2011;30(1):87.

89. Lockshin RA, Zakeri Z. Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory. *Nature reviews Molecular Cell Biology*. 2001;2(7):545.

90. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell*. 2004;116(2):205-19.

91. Khori V, Shalamzari SA, Isanejad A, Alizadeh AM, Alizadeh S, Khodayari S, et al. Effects of exercise training together with tamoxifen in reducing mammary tumor burden in mice: Possible underlying pathway of miR-21. *European Journal of Pharmacology*. 2015;765:179-87.

92. Pawlowski J, Kraft AS. Bax-induced apoptotic cell death. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2000;97(2):529-31.

93. Buscaglia LEB, Li Y. Apoptosis and the target genes of microRNA-21. *Chinese journal of cancer*. 2011;30(6):371.

94. Barra NG, Fan IY, Gillen JB, Chew M, Marcinko K, Steinberg GR, et al. High intensity interval training increases natural killer cell number

related fatigue: a meta-analysis. *Maturitas*. 2016;85:104-11.

74. Hojman P. Exercise protects from cancer through regulation of immune function and inflammation. *Biochemical Society Transactions*. 2017;45(4):905-11.

75. Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, Stickland MK, Fairey AS, North S, et al. Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. *Cancer*. 2017;123(20):4057-65.

76. Hwang C-L, Yu C-J, Shih J-Y, Yang P-C, Wu Y-T. Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy. *Supportive care in cancer*. 2012;20(12):3169-77.

77. Kampshoff CS, Chinapaw MJ, Brug J, Twisk JW, Schep G, Nijziel MR, et al. Randomized controlled trial of the effects of high intensity and low-to-moderate intensity exercise on physical fitness and fatigue in cancer survivors: results of the Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT) study. *BMC medicine*. 2015;13(1):275.

78. Licker M, Karenovics W, Diaper J, Frésard I, Triponez F, Ellenberger C, et al. Short-term preoperative high-intensity interval training in patients awaiting lung cancer surgery: a randomized controlled trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(2):323-33.

79. Midtgaard J, Christensen JF, Tolver A, Jones L, Uth J, Rasmussen B, et al. Efficacy of multimodal exercise-based rehabilitation on physical activity, cardiorespiratory fitness, and patient-reported outcomes in cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Annals of oncology*. 2013;24(9):2267-73.

80. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *Bmj*. 2009;339:b3410.

81. Schulz SVW, Laszlo R, Otto S, Prokopchuk D, Schumann U, Ebner F, et al. Feasibility and effects of a combined adjuvant high-intensity interval/strength training in breast cancer patients: a single-center pilot study. *Disability and Rehabilitation*. 2017:1-8.

82. Schmitt J, Lindner N, Reuss-Borst M, Holmberg HC, Sperlich B. A 3-week multimodal intervention involving high-intensity interval training



glycemic control and macro-and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2014;24(2).

107. Barrett CW, Ning W, Chen X, Smith JJ, Washington MK, Hill KE, et al. Tumor suppressor function of the plasma glutathione peroxidase gpx3 in colitis-associated carcinoma. *Cancer research*. 2013;73(3):1245-55.

108. Qi X, Ng KTP, Lian QZ, Liu XB, Li CX, Geng W, et al. Clinical significance and therapeutic value of glutathione peroxidase 3 (GPx3) in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2014;5(22):11103.

109. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clinical Science*. 2010;118(5):315-32.

110. Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obesity reviews*. 2015;16(11):942-61.

111. Hood MS, Little JP, Tarnopolsky MA, Myslik F, Gibala MJ. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(10):1849-56.

112. Gavin TP, Wagner PD. Effect of short-term exercise training on angiogenic growth factor gene responses in rats. *Journal of Applied Physiology*. 2001;90(4):1219-26.

113. Taheri H, Nourshahi M, Ranjbar K. Response of vascular endothelial growth factor to exhaustive Exercise and its relationship with VO₂max. *Journal of Sport Biosciences*. 2010;7:59-75. [In Persian].

114. Christopoulos A, Ahn SM, Klein JD, Kim S. Biology of vascular endothelial growth factor and its receptors in head and neck cancer: beyond angiogenesis. *Head & neck*. 2011;33(8):1220-9.

115. TaheriChadorneshin H, Nourshahi M. A Review of Response of Angiogenic and Angiostatic Factors to Exercise. *The Horizon of Medical Sciences*. 2017;23(4):331-8. [In Persian].

116. Nourshahi M, Taheri H, Ranjbar K. The stimulus of angiogenesis during exercise and physical activity. *Quarterly of the Horizon of Medical Sciences*. 2013;18:286-96. [In Persian].

117. Roy S, Khanna S, Sen CK. Redox regulation of the VEGF signaling path and tissue vascularization: Hydrogen peroxide, the common link between physical exercise and cutaneous wound healing. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008;44(2):180-92.

118. Ushio-Fukai M, Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as

and function in obese breast cancer-challenged mice and obese women. *Journal of Cancer Prevention*. 2017;22(4):260.

95. Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annual review of immunology*. 2012;30:1-22.

96. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nature immunology*. 2008;9(5):503.

97. Kazemi A, Agha Alinejad H, Eslami R, Ehsan P, Baghaei R, Dabaghzadeh R, et al. 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. [In Persian].

98. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European journal of cancer*. 2010;46(14):2593-604.

99. Shamsi MM, Chekachak S, Soudi S, Quinn L, Ranjbar K, Chenari J, et al. Combined effect of aerobic interval training and selenium nanoparticles on expression of IL-15 and IL-10/TNF- α ratio in skeletal muscle of 4T1 breast cancer mice with cachexia. *Cytokine*. 2017;90:100-8.

100. Ghorbanian B, Montazeri V, Rostami F, Khanvari T. Effect of combined exercises (aerobic-pilates) on the serum level of interleukin 10 and blood platelets in women with breast cancer. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2021;24(1):9-17. [In Persian].

101. Alizadeh AM, Isanejad A, Sadighi S, Mardani M, Hassan ZM. High-intensity interval training can modulate the systemic inflammation and HSP70 in the breast cancer: a randomized control trial. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2019;145(10):2583-93.

102. Grivennikov SI, Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(Suppl 1):i104-i8.

103. Taniguchi K, Karin M, editors. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Seminars in immunology*; 2014: Elsevier.

104. Liou G-Y, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free radical research*. 2010;44(5):479-96.

105. Papadopoulos E, Santa Mina D. Can we HIIT cancer if we attack inflammation? *Cancer Causes & Control*. 2018:1-5.

106. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on



target for cancer therapy. *Cancer letters*. 2008;266(1):37-52.

119. Ahmadian M, Azizbeigi K, Delphan M, Atashak S. The Effect of High Intensity Interval Training on STAT-3 and Angiopoietin-1 Gene Expression, and tie-2 Protein in Mice with Breast Cancer. *Iranian Journal of Breast Diseases*. 2018;11(1):37-46. [In Persian].

120. Thompson HJ, Jiang W, Zhu Z. Candidate mechanisms accounting for effects of physical activity on breast carcinogenesis. *IUBMB life*. 2009;61(9):895-901.

121. Lowery AJ, Miller N, McNeill RE, Kerin MJ. MicroRNAs as prognostic indicators and therapeutic targets: potential effect on breast cancer management. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(2):360-5.

122. Shi M, Guo N. MicroRNA expression and its implications for the diagnosis and therapeutic strategies of breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2009;35(4):328-34.

123. Rafiei MM, Soltani R, Kordi MR, Nouri R, Gaeini AA. Gene expression of angiogenesis and apoptotic factors in female BALB/c mice with breast cancer after eight weeks of aerobic training. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2021;24(9).

124. Kuehbach A, Urbich C, Dimmeler S. Targeting microRNA expression to regulate angiogenesis. *Trends in pharmacological sciences*. 2008;29(1):12-5.

125. Nasiri Ivanaki M, Farsi S, Ghaedi H. Investigation of the Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) on the Expression of the Genes miR-126, miR-296, HGS and VEGF-A Protein Levels in Tumor Tissue in Female Mice. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. 2021;10(4):0. [In Persian].