

علوم زیستی ورزشی _ زستان ۱۳۹۱
شماره ۱۵ - ص : ۱۰۶ - ۹۱
تاریخ دریافت : ۳۱ / ۰۴ / ۹۱
تاریخ تصویب : ۰۳ / ۰۷ / ۹۱

تأثیر تمرینات هوایی بر سطوح سرمی سایتوکین های IL-6، IL-1 β ، TNF- α و Hsp70 در موش های صحرایی

۱. امین عیسی نژاد^۱ - ۲. زهیر حسن صراف^{-۳} - ۳. مهدی مهدوی^{-۴} - ۴. رضا قراخانلو^{-۱}

۱. استادیار دانشگاه شاهد، ۲. استاد دانشگاه تربیت مدرس، ۳. استادیار انسستیتو پاستور ایران، ۴. دانشیار دانشگاه تربیت مدرس

چکیده

سطح برون‌سلولی (سرمی) بروتئین شوک گرمایی ۷۰ تحت تأثیر عوامل استرس‌زای مختلف از جمله ورزش قرار می‌گیرد و نشان داده شده است که این پروتئین سطوح در گردش سایتوکین‌های پیش‌التهابی را در نمونه‌های انسانی و حیوانی تحت تأثیر قرار می‌دهد. هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرینات استقامتی بر سطوح سرمی سایتوکین‌های پیش‌التهابی IL-6، TNF- α و IL-1 β و Hsp70 در رت‌های تمرین کرده و تمرین نکرده است. ۱۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (خریداری شده از انسستیتو پاستور ایران) به طور مساوی به دو گروه کنترل و تمرین کرده تقسیم شدند. برنامه تمرین ورزشی هوایی در گروه تمرین کرده شامل ۸ هفته تمرینات استقامتی (۵ روز در هفته) دویden با شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد VO_{2max} روی نوار گردان بود، استفاده شد. نتایج نشان داد که سطوح سومی Hsp70 در گروه تمری نسبت به گروه تمرین افزایش معناداری داشت ($P < 0.05$). از سوی دیگر، تغییر معناداری در سطوح سایتوکین‌های پیش‌التهابی IL-6، IL-1 β ، TNF- α و Hsp70 موجب حفاظت سلولی و تقویت سیستم مشاهده نشد. بنابراین تمرین استقامتی ممکن است با افزایش سطوح سرمی Hsp70 موثر بر تقویت سیستم ایمنی شود.

واژه‌های کلیدی
تمرین استقامتی، IL-6، IL-1 β ، TNF- α و Hsp70

مقدمه

التهاب سیستمیک با درجه پایین به شرایطی گفته می‌شود که افزایش ۲ تا ۳ برابری در غلظت سایتوکین‌های TNF- α , IL-10, IL-6, IL-1 β و CRP مشاهده شود (۳۲). ازین این سایتوکین‌ها، TNF- α می‌تواند موجب بروز سندروم متابولیک شود. در این زمینه در بیماران دیابتی نشان داده شده است که بیان ژنی و مقدار پروتئین TNF- α در عضله اسکلتی و سرم افزایش پیدا می‌کند. بهنظر می‌رسد منشأ اصلی افزایش سطح سرمی این سایتوکین بافت چربی باشد (۳۵). از سوبی نشان داده شده است که IL-6 بر مقدار برداشت گلوکز در بیماران دیابت نوع ۲ تأثیر دارد (۳۴). تحقیقات موجود بیانگر آن است که یکی از عوامل اساسی مؤثر بر سطوح درون‌سلولی و برون‌سلولی این سایتوکین‌ها، پروتئین‌های شوک گرمایی^۱ و بهطور خاص گروه Hsp70 (Hsp72, Hsp73, Hsp78) است. پاسخ استرس سلولی موجب القای سریع رونویسی پروتئین‌های شوک گرمایی می‌شود که به عنوان سازوکار حفاظت از سلول در برابر عوامل آسیب‌زاست (۲۶). به عبارتی دیگر، پروتئین‌های گروه Hsp70 برای پاسخ‌های استرسی سلول بیان و سنتر می‌شوند (۲۰). همان‌طور که گفته شد، بین سطوح در گردش Hsp70 و سایتوکین‌های التهابی ارتباط وجود دارد. از سوی دیگر، پروتئین شوک گرمایی ۷۰ نقش دوگانه در التهاب (فعالیت دوگانه در تولید عوامل ضدالالتهابی و پیش‌الالتهابی) دارد. فعالیت ضدالالتهابی Hsp70 ناشی از مهار تولید سایتوکین‌های پیش‌الالتهابی (IL-6, IL-1 β , TNF- α) از طریق مهار مسیر NF-KB در سطح درون‌سلولی است. از سوی دیگر، فعالیت پیش‌الالتهابی از طریق رهایش در سطح برون‌سلولی و تحریک سلول‌های ایمنی / التهابی و فعال‌سازی عوامل ایمنی مرتبط با تولید سایتوکین‌های پیش‌الالتهابی است (۶). براساس تئوری «سیگنال خطر»^۲ (۳۱)، فعالیت پیش‌الالتهابی Hsp70 ناشی از آن است که این پروتئین شوک گرمایی با رها شدن در محیط بیرون سلول و وارد شدن به گردش خون سیستمیک، با اتصال به گیرنده‌های سلول‌های ایمنی، آبشار سایتوکین این سلول‌ها را فعال می‌سازد. پروتئین شوک گرمایی ۷۰ از طریق گیرنده‌های TLR-2^۳ و TLR-4 روی مونوپوتیت‌ها موجب فعال‌سازی مسیر NF-KB و ترشح سایتوکین‌های IL-6, IL-1 β , TNF- α می‌شود. در واقع عملکرد دوگانه Hsp70 در سطح درون‌سلولی و برون‌سلولی می‌تواند

1 . Heat – Shock proteins

2 . Danger signal

3 . Toll like receptor

سازگاری مناسبی در دفاع میزبان علیه ویروس‌ها و بیماری‌های مرتبط با آن باشد (۳). همچنین افزایش سطح برون‌سلولی Hsp70 می‌تواند سبب فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی و دفاع در برابر عفونت‌های باکتریایی شود (۴).

همان‌طور که اشاره شد، سطوح سایتوکین‌های پیش‌التهابی در شرایط التهاب مزمن از جمله در بیماران دیابتی و قلبی – عروقی افزایش پیدا می‌کند. از سوی دیگر، بین سطح TNF- α و مقاومت انسولینی ارتباط معناداری مشاهده شده است (۳۵). در همین راستا، کروزج و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که بیان Hsp70 در نمونه‌های عضلانی بیوپسی شده بیماران دیابتی کمتر از افراد سالم است و نتیجه گرفتند که با توجه به ارتباط بین سطوح پایین Hsp70 و مقاومت انسولینی، این کاهش ممکن است به افزایش مزمن گلوكز پلاسمایی در این بیماران منجر شود (۲۳). بروس و همکاران (۲۰۰۳) در تحقیقی که به مقایسه بیان Hsp70 در افراد مختلف پرداختند، مقدار بیشتری از تری گلیسرید درون عضلانی را در افرادی که بیان Hsp70 در آنها کمتر بود، گزارش کردند (۸). با توجه به اینکه از جمله عوامل مهم تولید سایتوکین‌های التهابی، مونوسیت‌ها هستند. فراکنبرگ و همکاران (۱۹۹۶) نشان دادند که مونوسیت‌های التهابی به روش کلاسیک سایتوکین‌های التهابی TNF- α و IL-6 را تولید می‌کنند (۱۸).

فالون و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که ورزش منظم موجب کاهش التهاب سیستمیک در افراد سالم و ورزشکاران می‌شود (۱۱). همچنین تحقیقات مربوطه مؤید آن است که بی‌تحرکی می‌تواند نسبت به عوامل خطرزا پیش‌بینی کننده قوی‌تری برای ابتلا به بیماری‌های پرفسنال خونی، چربی خون بالا، دیابت و چاقی باشد (۳۶). با توجه به ارتباط التهاب سیستمیک با درجه پایین با بروز این بیماری‌های مزمن، ورزش منظم موجب بالا رفتن سطوح برخی سایتوکین‌های ضلالتهابی و کاهش سطوح سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α - شود (۲۷، ۱۰). همچنین نشان داده است که ورزش موجب کاهش بیان سایتوکین‌های پیش‌التهابی- TNF- α ، IL-6، IL-1 β در عضلات اسکلتی بیماران قلبی می‌شود (۱۹). در مورد تفاوت تغییرات التهابی ناشی از ورزش با بیماری‌های مزمن، نشان داده شده است که سطوح سرمی TNF- α و IL-1 β برخلاف بیماری‌های التهابی بعد از ورزش کاهش پیدا می‌کند، اما هنگام التهاب سیستمیک و عفونت، سطوح سایتوکین‌های پیش- التهابی α ، TNF- α ، IL-6، IL-1 β به صورت مزمن افزایش می‌یابد (۵). برای مثال، سطح IL-6 هنگام یک وهله

ورزش تا ۱۰۰ برابر افزایش پیدا می‌کند، اما بعد از ورزش کاهش می‌یابد (۲۵، ۱۸، ۱۳). در حالی که سطح در تارهای عضلانی بعد از ورزش افزایش پیدا می‌کند، با توجه به نقش دوگانه پیش‌التهابی و ضدالتهابی IL-6 همچنین شناخته شدن آن به عنوان یک مایوکین، افزایش سطح این سایتوکین بعد از ورزش، می‌تواند ناشی از فعالیت ضدالتهابی باشد (۷، ۳۸). حتی تأثیر ورزش با شدت متوسط در افزایش سطح عضلانی نیز گزارش شده است (۱۶). از سوی دیگر نشان داده شده است که بعد از ورزش در مقدار TNF- α افزایش رخ نمی‌دهد (۴).

در مورد تأثیر تمرينات ورزشی بر سیستم ایمنی، تیمرما و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که تمرينات ورزشی منظم به مدت ۱۲ هفته موجب کاهش سطح موقعيت‌های در گردش و کاهش تولید سایتوکین IL-6 و TNF- α در این سلول‌ها شده بود (۳۹). در زمینه تأثیر ورزش حاد بر سطوح Hsp70 نیز مشاهده شده است که مقدار این پروتئین در اثر شوک گرمایی در عضلات اسکلتی (۳۴) و سرم افزایش پیدا می‌کند (۴۰). در مورد ارتباط بین Hsp72 و IL-6 فبرایو و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند که تزریق درون‌سلولی IL-6 موجب افزایش Hsp72 در عضلات اسکلتی انسان می‌شود (۲۳). در زمینه تأثیر تمرين بر سطوح برون‌سلولی Hsp70 کامپیزی و فلشنر (۲۰۰۲) نشان دادند که تمرينات استقاماتی (ورزشکاران استقاماتی) موجب افزایش سطح برون‌سلولی Hsp70 می‌شود (۹). بررسی تأثیر شدت و مدت تمرين بر سطوح برون‌سلولی Hsp70 نشان می‌دهد که مقدار افزایش به شدت و مدت ورزش وابسته است (۲۰، ۱).

باتوجه به پژوهش‌های صورت‌گرفته در زمینه تأثیر ورزش بر سطوح Hsp70 بیشتر تحقیقات سطوح درون-سلولی و برون‌سلولی این پروتئین شوک گرمایی در ورزشکاران نخبه استقاماتی را بررسی کرده‌اند و تأثیر تمرينات استقاماتی منظم و مقایسه آن با نمونه‌های غیرفعال تاکنون بررسی نشده است. از سوی دیگر، با توجه به نقش این پروتئین شوک گرمایی در تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی (IL-1 β , TNF- α , IL-6) در محیط برون‌سلولی و با مهار تولید آنها در محیط درون‌سلولی به‌نظر می‌رسد که تأثیر تمرينات ورزشی بر سطوح Hsp70 بیشتر آثار محافظتی و تحريك‌کنندگی دیگر جنبه‌های سیستم ایمنی را داشته باشد تا تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی. با وجود این، اغلب پژوهش‌های انجام گرفته در این زمینه اغلب به بررسی سطوح این سایتوکین‌های پیش‌التهابی

جدا از پرداخته‌اند. در همین راستا، هدف از پژوهش حاضر پاسخگویی به این مسئله است که آیا ورزش بهصورت همزمان بر سطوح سرمی Hsp70 و سایتوکین‌های پیش‌التهابی TNF- α , IL-1 β , IL-6 تأثیر دارد؟

روش تحقیق

تحقیق حاضر از نوع تجربی با مدل حیوانی است. جامعه مورد بررسی، موش‌های صحرایی نژاد ویستار انسیتو پاستور ایران است (۱۰ سر موش (رت) نر ۸ هفتاهای نژاد ویستار (وزن ۵۰ ± ۵ گرم). حیوانات بهصورت جفتی در قفسه‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۲ ± ۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۰ درصد و چرخه روشنایی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. همه حیوانات، آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

پس از یک هفته سازگاری حیوانات با محیط حیوان‌خانه دانشگاه تربیت مدرس، آشناسازی موش‌های صحرایی با فعالیت روی دستگاه نوار گردان مخصوص جوندگان شروع شد. برنامه آشناسازی بهصورت ۵ روز در هفته (۲ هفته) و با سرعت ۱۰ تا ۱۵ متر بر دقیقه و زمان ۱۰ تا ۳۰ دقیقه بود. پس از آشناسازی، موش‌های صحرایی بهصورت تصادفی در دو گروه تمرین ($n = 5$) و کنترل ($n = 5$) قرار گرفتند (۲۰). گروه تمرین به مدت ۸ هفته تمرینات هوایی (۷۵ - ۵۵ درصد $VO_{2\max}$) روی نوار گردان انجام دادند (جدول ۱) (۲۰، ۵). گروه کنترل برای قرار گرفتن در شرایط یکسان با گروه تجربی پس از اتمام جلسه تمرین گروه تمرین به اندازه زمان تمرین گروه تمرین روی نوار گردان بدون حرکت قرار گرفتند. برای تحریک حیوانات به دیوden روی نوار گردان از هیچ‌گونه شوک یا عامل استرس‌زاوی استفاده نشد و با یک پارچه نرم و تماس پشت موش‌های صحرایی، حیوانات به دویden تحریک شدند.

فرایند گردآوری و تحلیل داده‌ها

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، همه حیوانات با تزریق داخل صفاقی ۲۰۰ میکرو لیتر / ۱۰۰ گرم وزن بدن، محلول ۴۰ میلی‌گرم / میلی‌لیتر کتامین و ۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر زایلوزین بیهوش شدند و با استفاده از سرنگ آغشته به هپارین از قلب آنها ۵ سی‌سی خون گرفته شد. نمونه‌های خونی بلافاشه سانتریفیوژ (دور ۵۰۰۰ و مدت زمان ۱۰ دقیقه) شده و سرم جدا شد و در دمای ۸۰-درجه سانتی‌گراد برای اندازه‌گیری‌های

بعدی نگهداری شد. برای اندازه‌گیری سطوح TNF- α , IL-6, IL-1 β و Hsp70 از روش الایزا (Elisa) و کیت‌های با حساسیت زیاد ساخت شرکت R&D آمریکا استفاده شد.

در کل فرایند پژوهش، اصول اخلاق پژوهشی، منطبق با آیین‌نامه کمیته اخلاقی پژوهش دانشگاه تربیت مدرس رعایت شد.

برای تحلیل داده‌ها از روش توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) و برای آزمون معناداری فرضیه‌های پژوهش از آزمون تی مستقل در سطح معناداری $P < 0.05$ استفاده شد.

جدول ۱ - جزییات برنامه هشت هفته تمرین/استقامتی

هرفت	زمان (دقیقه)	سرعت (متر/دقیقه)
اول	روز اول	۳۰
	روز دوم	۳۰
	روز سوم	۳۵
	روز چهارم	۳۵
	روز پنجم	۴۰
دوم		۴۰
	سوم	۴۵
	چهارم	۵۵
	پنجم	۵۵
	ششم	۶۰
هفتم		۶۰
هشتم		۶۰

نتایج و یافته‌های تحقیق

تمام موش‌های صحرایی در گروه تمرینی توانستند هشت هفتۀ تمرین هوای روی نوار گردان را انجام دهند. تغییرات وزن بدنی حیوانات در جدول ۲ ارایه شده است. در شروع پژوهش تفاوت معناداری بین وزن حیوانات در

گروههای تجربی و کنترل وجود نداشت. در پایان برنامه تمرینات بین میانگین وزن گروههای تجربی و کنترل اختلاف معناداری مشاهده شد ($P < 0.05$). غلظت‌های سرمی سایتوکین‌های IL-6 و TNF- α در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کمتر بود، اما تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد. در گروه کنترل نسبت به گروه تمرین غلظت سرمی IL-1 β بیشتر بود، اما تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد (جدول ۳). مقدار Hsp70 گروه تمرین بیشتر از گروه کنترل بود و این تغییرات از نظر آماری معنادار بود ($P < 0.05$) (نمودار ۱).

جدول ۲ - وزن بدنی موش‌های صحرابی

P	تجربی	کنترل	گروه ها متغیر
۰/۳۲	۲۹۰/۸±۲۰/۴	۲۹۹/۶±۳۰/۷	وزن اولیه (گرم)
۰/۰۵*	۲۹۷/۳±۲۵/۸	۳۱۶/۴±۳۰	وزن پایانی

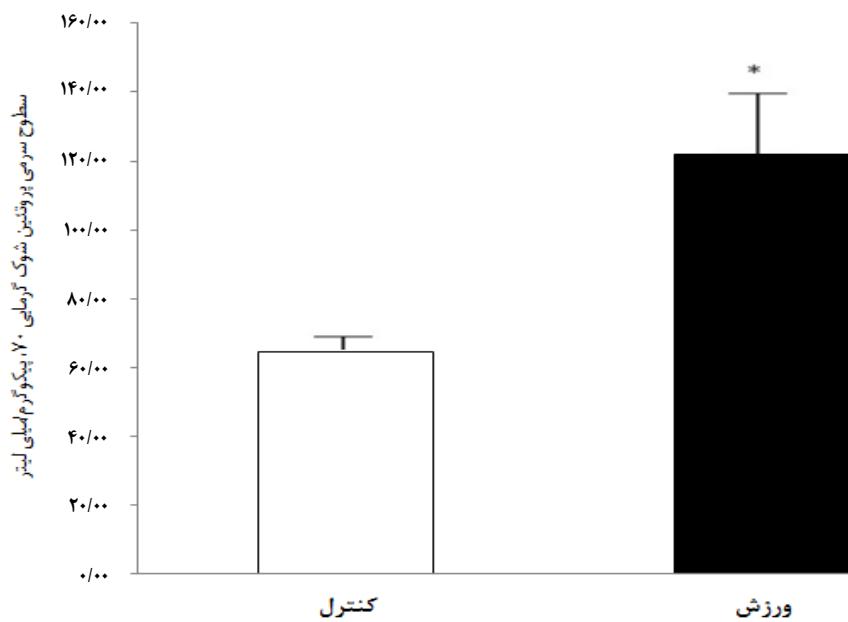
اعداد به صورت میانگین و انحراف استاندارد بیان شده‌اند.

* تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل ($P < 0.05$).

جدول ۳ - غلظت‌های سرمی IL-6 IL-1 β TNF- α و Hsp70

تجربی	کنترل	گروه ها متغیر
۲۲۳/۳۱±۱۲/۵۹	۲۳۱/۸۱±۲۷/۴۶	IL-6 (پیکوگرم بر میلی لیتر)
۱۲/۳۸±۲/۲	۱۲/۸۷±۳/۱۲	TNF- α (پیکوگرم بر میلی لیتر)
۳۴۰/۲۲±۱۲۶/۱۸	۳۲۷/۲۳±۶۸/۷۸	IL-1 β (پیکوگرم بر میلی لیتر)
†۱۲۱/۸۸±۴۵/۵	۶۴/۴۶±۰/۸۳	Hsp70 (پیکوگرم بر میلی لیتر)

* اعداد به صورت میانگین انحراف استاندارد بیان شده‌اند، † تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل ($P < 0.05$).



نمودار ۱ - سطوح پلاسمایی Hsp ۷۰ در گروه‌های ورزش و کنترل

* تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل ($P \leq 0.05$)

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرینات هوایی موجب افزایش معنادار سطح سرمی Hsp70 در موش‌های صحرایی شد ($P < 0.05$) (نمودار ۱). همچنین در سطوح سرمی IL-6، IL-1 β و TNF- α موش‌های صحرایی تمرین کرده نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد. والش و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که تمرینات استقامتی (ورزشکاران نخبه) موجب افزایش سطوح برون‌سلولی Hsp70 می‌شود (۴) که با نتایج پژوهش حاضر همخوانی دارد. از سوی دیگر، در شرایط *in vitro* نشان داده شده است که Hsp70 می‌تواند مقدار سایتوکین‌های پیش‌التهابی را افزایش دهد (۱۵، ۱۶). البته در این مطالعات آثار Hsp70 بر سطوح

سایتوکین های IL-6، TNF- α ، IL-1 β در نتیجه عوامل استرس زایی غیر از ورزش بوده است. از سویی پژوهش حاضر نشان داد که سطوح سرمی IL-6، TNF- α ، IL-1 β در مosh های صحرایی پس از ۸ هفته تمرينات استقامتی دویدن روی نوار گردان تغییر معناداری نمی کند. بنابراین بهنظر می رسد که تأثیر افزایش سطح برون-سلولی Hsp70 تحت تأثیر دیگر آثار تمرينات ورزشی قرار می گیرد و تغییر معناداری در سطح سایتوکین های پیش التهابی ایجاد نمی کند. باتوجه به اینکه یکی از مهم ترین اعمال Hsp70 در محیط برون سلولی تحریک سلول های ایمنی (مونوسیت ها) و افزایش تولید سایتوکین های پیش التهابی است (۲۵، ۸، ۶). در پژوهش حاضر افزایش سطح برون سلولی Hsp70 به تغییرات معناداری در سایتوکین های پیش التهابی منجر نشد. در مونوسیت ها Hsp70 برون سلولی از طریق گیرنده های TLR-2 و TLR-4 برای انتقال پیام و به دنبال آن تولید سایتوکین های پیش التهابی از طریق مسیر سیگنالینگ NFkB استفاده می کند (۵). استوارت و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند تمرينات ورزشی منظم موجب کاهش بیان گیرنده های TLR-2 و TLR-4 روی مونوسیت ها می شود و باتوجه به اینکه که این گیرنده ها بیان سایتوکین های پیش التهابی منجر می شود. آنها نتیجه گرفتند که این عمل ممکن است نتیجه مثبت ورزش طولانی مدت باشد (۳۷). از سوی دیگر، نشان داده شده است که تمرينات ورزشی موجب کاهش مونوسیت های در گردش می شود و در نتیجه از افزایش عوامل التهابی جلوگیری می کند (۳۹). باتوجه به اینکه Hsp70 از طریق مونوسیت های در گردش موجب TNF- α ، IL-6، IL-1 β در این سلول های ایمنی می شود، بهنظر می رسد که افزایش معنادار Hsp70 در مosh های صحرایی تمرين کرده روی تولید سایتوکین های پیش التهابی تأثیر معناداری نداشته است، هرچند در پژوهش حاضر مونوسیت ها و گیرنده های سطحی آن اندازه گیری نشده بود. پروتئین های شوک گرمایی علاوه بر توانایی مهار تولید سایتوکین ها به وسیله سلول های ایمنی، همچنین می تواند تحمل سلول ها نسبت به قرار گرفتن در معرض سایتوکین های التهابی را تحت تأثیر قرار دهد. برای مثال، قرار گرفتن در معرض گرما و سازگاری با آن موجب افزایش مقاومت سلول های توموری نسبت سینوکسیتی به واسطه TNF- α می شود (۲۴) و افزایش Hsp70 برون سلولی (سطوح سرمی) از این طریق نقش مثبتی در کنترل و پیشگیری بیماری های متابولیک و التهابی ایفا می کند. افراد مبتلا به التهاب سیستمیک افزایش سطوح سایتوکین های پیش التهابی مشاهده می شود، از این رو باتوجه به نقش پروتئین شوک گرمایی ۷۰ در محافظت سلولی از آسیب (۲۶) و تحریک کنندگی سیستم ایمنی ذاتی (۴) و کاهش مقاومت انسولینی (۲۱) و جلوگیری از التهاب، می توان نتیجه گرفت که افزایش برون-ایمنی ذاتی (۴)

سلولی Hsp70 می‌تواند نقش مثبتی در بهبود التهاب سیستمیک داشته باشد. با توجه به اینکه آثار ضدالتهابی Hsp70 ورزش از طریق مهار مسیر NF-kB و جلوگیری از سنتز و بیان α TNF-6 IL است (۳)، برون‌سلولی موجب فعال‌سازی مسیرهای پیش‌التهابی می‌شود که ممکن است افزایش غیرمعنادار مشاهده شده در سطح IL-1 β ناشی از فعالیت پیش‌التهابی این پروتئین شوک گرمایی باشد. رویه‌مرفتنه نتایج پژوهش حاضر نقش ضدالتهابی Hsp70 را به خوبی نشان می‌دهد. بنابراین ورزش می‌تواند از طریق افزایش Hsp70 سبب کاهش یا جلوگیری از افزایش سایتوکین‌های پیش‌التهابی در بیماران مبتلا به التهاب سیستمیک و بیماران دیابتی و قلبی-عروقی شود (۲۲، ۶، ۱).

در مورد سطح نشان داده شده است که بیماران قلبی که به تمرينات هوایی پرداخته بودند، از سطح پایه IL-6 پایین‌تری نسبت به گروه کنترل برخوردار بودند (۳۰). همچنین در افراد چاقی که به مدت ۱۲ هفته به فعالیت هوایی پرداخته بودند، سطح پایه 6-IL نسبت به گروه کنترل پایین‌تر گزارش شده است (۱۰). نتایج پژوهش حاضر نیز نشان می‌دهد که سطح 6-IL در گروه تمرين‌کرده کمتر از گروه کنترل بود، اما معنادار نبود. ممکن است ورزش با جلوگیری از افزایش 6-IL و سطح این سایتوکین یا جلوگیری از افزایش آن نقش مثبتی در پیشگیری از بیماری‌های التهابی مانند چاقی، دیابت و قلبی-عروقی داشته باشد (۳۳).

از دیگر سایتوکین‌های پیش‌التهابی می‌توان به TNF- α اشاره کرد. در بیماران دیابتی نشان داده شده است که بیان ژن TNF- α و مقدار پروتئین آن در عضله اسکلتی و نیز غلظت سرمی آن افزایش پیدا می‌کند که به نظر می‌رسد منشأ اصلی افزایش سطح سرمی این سایتوکین بافت چربی باشد. همچنین بین سطح و مقاومت انسولینی ارتباط وجود دارد (۳۵). در مورد تأثیر ورزش بر سطح سرمی TNF- α نشان داده شده است که تمرينات ورزشی موجب کاهش سطوح در گردش این سایتوکین در بیماران دیابتی، افراد سالم و بیماران قلبی-عروقی می‌شود (۲۹). نتایج حاضر نیز کاهش معنادار TNF- α را نشان نمی‌دهد که به نظر می‌رسد با جلوگیری از افزایش سطح این سایتوکین نقش مثبتی در جلوگیری از التهاب سیستمیک دارد.

با توجه به نتایج پژوهش حاضر می‌توان نتیجه گرفت که تمرينات هوایی با افزایش سطح Hsp70 نقش مؤثری در دفاع سلولی در برابر عوامل استرس‌زا بدون افزایش یا کاهش معنادار در مقدار سایتوکین‌های پیش-التهابی دارد. برای بررسی بیشتر تأثیر تمرينات ورزشی بر سطوح Hsp70 و سایتوکین‌های α TNF-6 IL-1 β

IL-6 به نظر می‌رسد که بررسی تأثیر تمرين بر سطوح سلول‌های ایمنی در گردش و همچنین اندازه‌گیری بیان طریق گیرنده‌های TLR-2 و TLR-4 اطلاعات دقیق‌تری را در اختیار ما قرار خواهد داد.

منابع و مأخذ

1. Abramson, J.L., and Vaccarino, V. (2002). "Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle – aged and older US adults". *Archives of internal medicine*, Vol.162, No. 11, PP:1286-1293.
2. Asea, A. (2007). "Hsp72 release; mechanisms and methodologies". *Journal of Methods*, 43(3), 194-198. Vol.43, No.3, PP:191-200.
3. Asea, A. (2007). "Mechanisms of HSP72 release. (research support, N. I. H., extramural research support, Non – U.S. Gov't review)". *Journal of biosciences*, Vol. 32, No.3, PP: 579-584.
4. Asea, A., Kabingu, E., Stevenson, M. A., and Calderwood, S. K. (2000). "HSP70 peptidembearing and peptide- negative preparations act as chaperokines". *Cell stress and chaperones*, Vol. 5, No. 5, PP: 425-431.
5. Asea, A., Rehli, M. Kabingu, E., Boch, J. A., Bare, O., Auron, P. E., ... Calderwood, S.K. (2002). "Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll – like receptor (TLR) 2 and TLR4". *The journal of biological chemistry*, Vol. 277, No. 17, PP: 15028-15034.
6. Asea, A. A. A., and Pedersen, B. K. (2010). "Heat shock proteins and whole body physiology (Vol. 5). Springer verlag. PP: 156-185.
7. Baum, M., Kloppen – Menke, K., Muller – Steinhardt, M., Liesen, H., and Kirchner, H. (1999). "Increased concentrations of interleukin 1- β in whole blood cultures supernatants after 12 weeks of moderate endurance exercise". *European journal of applied physiology and occupational physiology*, Vol. 79, No. 6, PP: 500-503.

8. Bruce, C. R. Carey, A. L., Hawley, J. A., and Febbraio, M. A. (2003). "Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase – 1 mRNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defense mechanism". *Journal of diabetes*, Vol. 52, No. 9, PP:2338-2345.
9. Campisi, J., and Fleshner, M. (2003). "Role of extracellular HSP72 in acute stress – induced potentiation of innate immunity in active rats". *Journal of applied physiology*. Vol. 94, No.1, PP:43-52.
10. Carey, A. L. Steinberg, G. R., Macaulay, S.L., Thomas, W.G., Holmes, A.G., Ramm, G. James, D. E. (2006). "Interleukin – 6 increases insulin – stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP – activated protein kinase". *Journal of diabetes*, Vol. 55, No. 10, PP: 2688-2697.
11. Fallon, K., Fallon, S., and Boston, T. (2001). "The acute phase response and exercise: court and field sports". *British journal of sports medicine*. Vol. 35. No 3, PP:170-173.
- 12 Febbraio, M., and Koukoulas, I. (2000). "HSP72 gene expression progressively increases in human skeletal muscle during prolonged, exhaustive exercise". *Journal of applied physiology*. Vol. 89, No. 3. PP: 1055-1060.
13. Febbraio, M. A. and Pedersen, B. K. (2002). "Muscle – derived interleukin – 6: mechanisms for activation and possible biological roles". *The journal of federation of American societies for experimental biology*, Vol. 16, No. 11, PP:1335-1347.
14. Febbraio, M. A. Steensberg, A. Fishcer, C. P., Keller, C., Giscock, N. and Karlund Pedersen, B. (2002). "IL-6 activates HSP72 gene expression in human skeletal muscle". *Biochemical and biophysical research communications*, Vol. 296, No. 5, PP:1264-1266.

-
15. Fehrenbach, E., Niess, A., Dickhuth, H., and Northoff, H. (2002). "Influence of exercise, heat and hypoxia on plasma – HSP72". *Eur J physiol Vol. 50, No. 2, PP:362-443.*
16. Fehrenbach, E., Niess, A., Voelker, K., Northoff, H., and Mooren, F. (2005). "Exercise intensity and duration affect blood soluble HSP72". *International journal of sports medicine, Vol. 26, No.7, PP: 552-557.*
17. Fischer, C. P., Hiscock, N. J., Penkowa, M., Basu, S., Vessby, B., Kallner, A., Pedersen, B. K. (2004). "Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin – 6 from contracting human skeletal muscle". *The journal of physiology, Vol. 558, No. 2, PP:633-645.*
18. Frankenberger, M. Sternsdorf, T., Pechumer, H., Pforte A., and Ziegler – Heitbrock, H. W. (1996). "Differential cytokine expression in human blood monocyte subpopulations: a polymerase chain reaction analysis". *Blood, Vol. 87, No. 1, PP:373-377.*
19. Gielen, S. Adams, V. Mobius – Winkler, S., Linke, A. Erbs, S., Yu, J., Hambrecht, R. (2003). "Anti – inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure". *Journal of the American college of cardiology. Vol. 42, No.5, PP:861-868.*
20. Gonzalez, B., Hernando, R., and Manso, R. (2000). "Stress proteins of 70 KDa in chronically exercised skeletal muscle". *Pflugers archive European journal of physiology, Vol. 440, No. 1, PP:42-49.*
21. Hiscock, N. Chan, M.H.S., Bisucci, T., Darby, I.A., and Febbraio, M. A. (2004). "Skeletal myocytes are a source of interleukin – 6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity". *He journal of federation of American societies for experimental biology, Vol. 18, No.9, PP: 992-994.*

22. King, D. E., Carek, P., Mainous. A.G., and Pearson, W.S. (2003). "Inflammatory markers and exercise: differences related to exercise type". *Medicine and science in sports and exercise*, Vol. 35, No. 4, PP: 575-582
23. Kurucz, I., Morva, A., Vaag, A., Eriksson, K. F., Huang, X. Groop, L., and Koranyi, L.(2002). "Decreased expression of heat shock protein 72 in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes correlates with insulin resistance". *Journal of diabetes*, Vol. 51, No.4, PP:1102-1109.
24. Kushner, D. I., Ware, C. F., and Gooding, L.R. (1990). "Induction of the heat shock response protects cells from lysis by tumor necrosis factor". *The journal of immunology*, Vol. 145, No.9, PP:2925-2931.
25. Matzinger, P. (2002). "The danger model: a renewed sense of self". *Science's STKE*, Vol. 296, No.5566, PP:301-305.
26. Morimoto, R. I. Tissieres, A., and Georgopoulos, C. (1994). "1 progress and perspectives on the biology of heat shock proteins and molecular chaperones". *Cold spring harbor monograph archive*, Vol. 26, No.1, PP: 1-30.
27. Myers, J., Kaykha, A., George, S., Abella, J., Zaheer, N., Lear, S., Froelicher, V. (2004). "Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men". *The American journal of medicine*, Vol. 117, No. 12, PP: 912-918.
28. Peake, J. M., Suzuki, K., Hordern, M., Wilson, G. Nosaka, K., and Coombes, J. S. (2005). "Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage". *European journal of applied physiology*, Vol. 95, No.5, PP:514-521.
29. Pedersen, B. K. (2000). "Exercise and cytokines". *Immunology and cell biology*, Vol. 78, No.5, PP: 532-535.
30. Pedersen, B. K., and Hoffman – Goetz, L. (2000). "Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation". *Physiological reviews*, Vol.80, No.3, PP:1055-1081.

31. Penkowa, M. Keller, C., Keller, P., Jauffred, S., and Pedersen, B. K. (2003). "Immunohistochemical detection of interleukin – 6 in human skeletal muscle fibers following exercise". *The Journal of federation of American societies for experimental biology*, Vol. 17, No.14, PP:2166-2168.
32. Petersen, A., and Pedersen, B. (2006). "The role of IL-6 in mediating the anti inflammatory". *Journal of physiology and pharmacology*, Vol. 57, No. 10, PP:43-51.
33. Petersen, A. M. W., and Pedersen, B. K. (2005). "The anti – inflammatory effect of exercise ". *Journal of applied physiology*, Vol. 98, No.4, PP:1154-1162.
34. Petersen, E., Carey, A., Sacchetti, M., Steinberg, G. Macalay, S., Febbraio, M. and Pedersen, B. (2005). "Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover n elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro". *American journal of physiology – endocrinology and metabolism*, Vol. 288, No. 1, PP:155-162.
35. Plomgaard, P., Bouzakri, K., Krogh – Madsen, R., Mittendorfer, B., Zierath, J. R. and Pedersen, B. K. (2005). "Tumor necrosis factor – α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of akt substrate 160 phosphorylation". *Diabetes*, Vol. 54, No.10,PP: 2939-2945.
36. Steensberg, A., Keller, C., Starkie, R. L., Osada, T., Febbraio, M. A., and Pedersen, B. K. (2002). "IL-6 and TNF – α expression in and release from contracting human skeletal muscle". *American journal of physiology – endocrinology and metabolism*, Vol. 283, No.6, PP: 1272-1278.
37. Stewart, L.K. Flynn, M. G., Campbell, W. W., Craig, B. A. Robinson, J. P. McFarlin, B. K. ... talbert, E. (2005). *Influence of exercise training and age on CD14 + cell – surface expression of toll – like receptor 2 and 4, Brain, Behavior, and Immunity*, Vol. 19, No.5, PP:389-397.
38. Suzuki, K., Nakaji, S., Yamada, M., Totsuka, M., Sato, K., and Sugawara, K. (2002). "Systemic inflammatory response to exhaustive exercise ". *Cytokine kinetics. Exercise immunology review*.Vol. 8, No. 1, PP:6-48.

-
39. Timmerman, K. L., Flynn, M. G., Goen, P. M., Markofski, M. M. and Pence, B. D. (2008). "Exercise training – induced lowering of inflammatory (CD14+ CD16+) monocytes: a role in the anti inflammatory influence of exercise?" *Journal of leukocyte biology*, Vol. 84, No.5, PP: 1271-1278.
40. Walsh, R., Koukoulas, I., Garnham, A., Moseley, P., Hargreaves, M., and Febbraio, M. (2001). "Exercise increases serum HSP72 in humans". *Cell stress and chaperones*, Vol. 6, No. 4, PP: 386-393.