

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

تأثیر تمرینات هوازی بر سطوح سرمی سایتوکین های $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ ، $Hsp70$ در موش های صحرائی

۱. امین عیسی نژاد^۱ - ۲. زهیر حسن صراف - ۳. مهدی مهدوی - ۴. رضا قراخانلو
۱. استادیار دانشگاه شاهد، ۲. استاد دانشگاه تربیت مدرس، ۳. استادیار انستیتو پاستور ایران، ۴. دانشیار دانشگاه
تربیت مدرس

چکیده

سطوح برون سلولی (سرمی) پروتئین شوک گرمایی ۷۰ تحت تأثیر عوامل استرس زای مختلف از جمله ورزش قرار می گیرد و نشان داده شده است که این پروتئین سطوح در گردش سایتوکین های پیش التهابی را در نمونه های انسانی و حیوانی تحت تأثیر قرار می دهد. هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرینات استقامتی بر سطوح سرمی سایتوکین های پیش التهابی $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و $Hsp70$ در رت های تمرین کرده و تمرین نکرده است. ۱۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار (خریداری شده از انستیتو پاستور ایران) به طور مساوی به دو گروه کنترل و تمرین کرده تقسیم شدند. برنامه تمرین ورزشی هوازی در گروه تمرین کرده شامل ۸ هفته تمرینات استقامتی (۵ روز در هفته) دویدن با شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد VO_{2max} روی نوار گردان بود، استفاده شد. نتایج نشان داد که سطوح سرمی $Hsp70$ در گروه تمرین نسبت به گروه تمرین افزایش معناداری داشت ($P < 0.05$). از سوی دیگر، تغییر معناداری در سطوح سایتوکین های پیش التهابی $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ بین گروه تمرین کرده نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. بنابراین تمرین استقامتی ممکن است با افزایش سطوح سرمی $Hsp70$ موجب حفاظت سلولی و تقویت سیستم ایمنی شود.

واژه های کلیدی

تمرین استقامتی، $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و $Hsp70$.

مقدمه

التهاب سیستمیک با درجه پایین به شرایطی گفته می‌شود که افزایش ۲ تا ۳ برابری در غلظت سایتوکین‌های $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ ، $IL-10$ و CRP مشاهده شود (۳۲). از بین این سایتوکین‌ها، $TNF-\alpha$ می‌تواند موجب بروز سندروم متابولیک شود. در این زمینه در بیماران دیابتی نشان داده شده است که بیان ژنی و مقدار پروتئین $TNF-\alpha$ در عضله اسکلتی و سرم افزایش پیدا می‌کند. به نظر می‌رسد منشأ اصلی افزایش سطح سرمی این سایتوکین بافت چربی باشد (۳۵). از سویی 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 درون سلولی و برون سلولی این سایتوکین‌ها، پروتئین‌های شوک گرمایی^۱ و به‌طور خاص گروه $Hsp70$ ($Hsp72$ ، $Hsp73$ ، $GRP78$) است. پاسخ استرس سلولی موجب القای سریع رونویسی پروتئین‌های شوک گرمایی می‌شود که به‌عنوان سازوکار حفاظت از سلول در برابر عوامل آسیب‌زاست (۲۶). به‌عبارتی دیگر، پروتئین‌های گروه $Hsp70$ برای پاسخ‌های استرسی سلول بیان و سنتز 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 ضدالتهابی و پیش‌التهابی) دارد. فعالیت ضدالتهابی $Hsp70$ ناشی از مهار تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی ($TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$) از طریق مهار مسیر $NF-\kappa B$ در سطح درون سلولی است. از سوی دیگر، فعالیت پیش‌التهابی از طریق ره‌ایش در سطح برون سلولی و تحریک سلول‌های ایمنی / التهابی و فعال‌سازی عوامل ایمنی مرتبط با تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی است (۶). براساس تئوری «سیگنال خطر»^۲ (۳۱)، فعالیت پیش‌التهابی $Hsp70$ 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، آبخار سایتوکین این سلول‌ها را فعال می‌سازد. پروتئین شوک گرمایی ۷۰ از طریق گیرنده‌های $TLR-2$ و $TLR-4$ روی مونسیت‌ها موجب فعال‌سازی مسیر $NF-\kappa B$ و ترشح سایتوکین‌های $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ می‌شود. در واقع عملکرد دوگانه $Hsp70$ در سطح درون سلولی و برون سلولی 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، کروچ و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که بیان Hsp70 در نمونه‌های عضلانی بیوپسی‌شده بیماران دیابتی کمتر از افراد سالم است و نتیجه گرفتند که باتوجه به ارتباط بین سطوح پایین Hsp70 و مقاومت انسولینی، این کاهش ممکن است به افزایش مزمن گلوکز پلاسما می‌باشد. بیماران منجر شود (۲۳). بروس و همکاران (۲۰۰۳) در تحقیقی که به مقایسه بیان Hsp70 در افراد مختلف پرداختند، مقدار بیشتری از تری‌گلیسرید درون عضلانی را در افرادی که بیان Hsp70 در آنها کمتر بود، گزارش کردند (۸). باتوجه 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 IL-6 و TNF- α 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 بی‌حرکی می‌تواند نسبت به عوامل خطرزا پیش‌بینی‌کننده قوی‌تری برای ابتلا به بیماری‌های پرفشارخونی، چربی خون بالا، دیابت و چاقی باشد (۳۴). باتوجه به ارتباط التهاب سیستمیک با درجه پایین با بروز این بیماری‌های مزمن، ورزش منظم موجب بالا رفتن سطوح برخی سایتوکین‌های ضدالتهابی و کاهش سطوح سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α می‌شود (۲۷، ۱۰). همچنین نشان داده شده است که ورزش موجب کاهش بیان سایتوکین‌های پیش‌التهابی TNF- α ، IL-1 β ، IL-6 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 پیش‌التهابی TNF- α ، IL-1 β ، IL-6 به‌صورت 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). درحالی‌که سطح در تارهای عضلانی بعد از ورزش افزایش پیدا می‌کند، باتوجه به نقش دوگانه پیش‌التهابی و ضدالتهابی IL-6 همچنان شناخته شدن آن به‌عنوان یک مایوکین، افزایش سطح این سایتوکین بعد از ورزش، می‌تواند ناشی از فعالیت ضدالتهابی باشد (۳۸، ۷). حتی تأثیر ورزش با شدت متوسط در افزایش سطوح 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 تمرینات ورزشی بر سیستم ایمنی، تیمرما و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که تمرینات ورزشی منظم به مدت ۱۲ هفته موجب کاهش سطح موقعیت‌های 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 بیان Hsp72 در عضلات اسکلتی انسان می‌شود (۲۳). در زمینه تأثیر تمرین بر سطوح برون‌سلولی Hsp70، کامپیزی و فلشنر (۲۰۰۲) نشان دادند که تمرینات استقامتی (ورزشکاران استقامتی) موجب افزایش سطح برون‌سلولی Hsp70 می‌شود (۹). بررسی تأثیر شدت و مدت تمرین 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 درون‌سلولی و برون‌سلولی این پروتئین شوک گرمایی در ورزشکاران نخبه استقامتی را بررسی کرده‌اند و تأثیر تمرینات استقامتی منظم و مقایسه آن با نمونه‌های غیرفعال تاکنون بررسی نشده است. از سوی دیگر، باتوجه به نقش این پروتئین شوک گرمایی در تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی (TNF- α , IL-1 β , IL-6) در محیط برون‌سلولی و با مهار تولید آنها در محیط درون‌سلولی به‌نظر می‌رسد که تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح Hsp70 بیشتر آثار محافظتی و تحریک‌کنندگی 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 به صورت همزمان بر سطوح سرمی Hsp70 و سایتوکین‌های پیش‌التهابی $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ تأثیر دارد؟

روش تحقیق

تحقیق حاضر از نوع تجربی با مدل حیوانی است. جامعه مورد بررسی، موش‌های صحرایی نژاد ویستار انستیتو پاستور ایران است (۱۰ سر موش (رت) نر ۸ هفته‌ای نژاد ویستار (وزن 50 ± 200). حیوانات به صورت جفتی در قفسه‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای 22 ± 2 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 به صورت 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 به صورت تصادفی در دو گروه تمرین ($n = 5$) و کنترل ($n = 5$) قرار گرفتند (۲۰). گروه تمرین به مدت ۸ هفته تمرینات هوازی (۷۵ - ۵۵ درصد VO_{2max}) 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 دیودن روی نوار گردان از هیچ‌گونه شوک یا عامل استرس‌زایی استفاده نشد و با یک پارچه نرم و تماس پشت موش‌های صحرایی، حیوانات به دویدن 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 بلافاصله سانتریفیوژ (دور ۵۰۰۰ و مدت زمان ۱۰ دقیقه) شده و سرم جدا شد و در دمای -80 درجه سانتی‌گراد برای اندازه‌گیری‌های

بعدی نگهداری شد. برای اندازه‌گیری سطوح $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و $Hsp70$ از روش الیزا (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

| سرعت (متر/دقیقه) | زمان (دقیقه) | هفته | |
|------------------|--------------|-----------|-------|
| ۲۰ | ۳۰ | روز اول | اول |
| ۲۰ | ۳۰ | روز دوم | |
| ۲۰ | ۳۵ | روز سوم | |
| ۲۰ | ۳۵ | روز چهارم | |
| ۲۰ | ۴۰ | روز پنجم | |
| ۲۲ | ۴۰ | | دوم |
| ۲۳ | ۴۵ | | سوم |
| ۲۳ | ۵۵ | | چهارم |
| ۲۵ | ۵۵ | | پنجم |
| ۲۶ | ۶۰ | | ششم |
| ۲۶ | ۶۰ | | هفتم |
| ۲۶ | ۶۰ | | هشتم |

نتایج و یافته‌های تحقیق

تمام موش‌های صحرایی در گروه تمرینی توانستند هشت هفته تمرین هوای روی نوار گردان را انجام دهند. تغییرات وزن بدنی حیوانات در جدول ۲ ارائه 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 صحرائی

| P | تجربی | کنترل | گروه ها |
|-------|--------------|--------------|-----------------|
| | | | متغیر |
| 0/32 | 290/8 ± 20/4 | 299/6 ± 30/7 | وزن اولیه (گرم) |
| 0/05* | 297/3 ± 25/8 | 316/4 ± 30 | وزن پایانی |

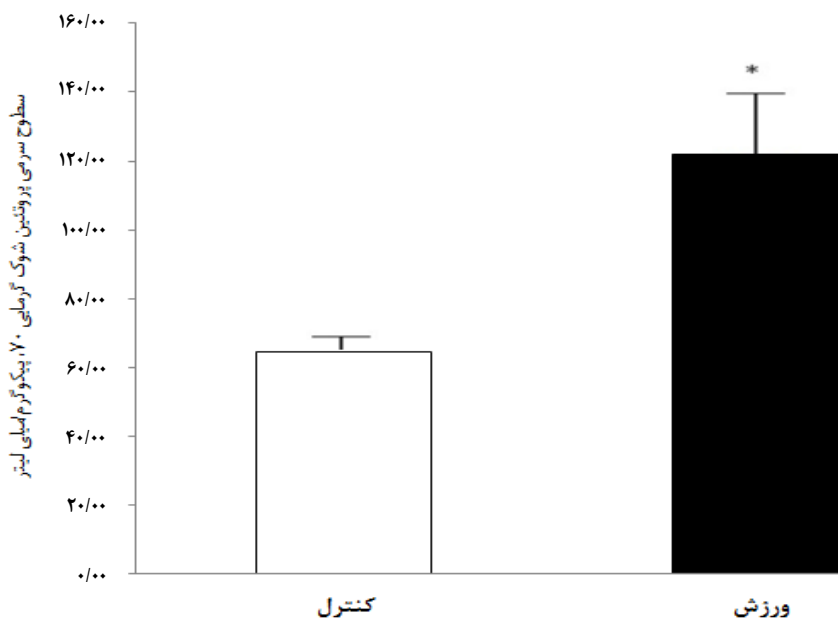
اعداد به صورت میانگین و انحراف استاندارد بیان شده‌اند.

* تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل ($P < 0/05$).

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

| تجربی | کنترل | گروه ها |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|
| | | متغیر |
| 223/31 ± 12/59 | 231/81 ± 27/46 | IL-6 (پیکوگرم بر میلی لیتر) |
| 12/38 ± 2/2 | 12/87 ± 3/12 | TNF- α (پیکوگرم بر میلی لیتر) |
| 340/22 ± 126/18 | 327/23 ± 68/78 | IL-1 β (پیکوگرم بر میلی لیتر) |
| †121/88 ± 45/5 | 64/46 ± 0/83 | 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 هوازی موجب افزایش معنادار سطوح سرمی Hsp70 در موش‌های صحرایی شد ($P < 0/05$) (نمودار ۱). همچنین در سطوح سرمی IL-1 β ، IL-6 و TNF- α موش‌های صحرایی تمرین‌کرده 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 (۱۶، ۱۵). البته در این مطالعات آثار Hsp70 بر سطوح

سایتوکین های $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ در نتیجه عوامل استرس‌زایی غیر از ورزش بوده است. از سویی پژوهش حاضر نشان داد که سطوح سرمی $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ در موش‌های صحرایی پس از ۸ هفته تمرینات استقامتی دویدن روی نوار گردان تغییر معناداری نمی‌کند. بنابراین به نظر می‌رسد که تأثیر افزایش سطح برون-سلولی $Hsp70$ تحت تأثیر دیگر آثار تمرینات ورزشی قرار می‌گیرد و تغییر معناداری در سطح سایتوکین‌های پیش‌التهابی ایجاد نمی‌کند. باتوجه به اینکه یکی از مهم‌ترین اعمال $Hsp70$ در محیط برون‌سلولی تحریک سلول‌های ایمنی (مونوسیت‌ها) و افزایش تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی است (۲۵، ۸، ۶، ۲). در پژوهش حاضر افزایش سطح برون‌سلولی $Hsp70$ به تغییرات معناداری در سایتوکین‌های پیش‌التهابی منجر نشد. در مونوسیت‌ها $Hsp70$ برون‌سلولی از طریق گیرنده‌های $TLR-2$ و $TLR-4$ برای انتقال پیام و به دنبال آن تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی از طریق مسیر سیگنالینگ $NF\kappa B$ استفاده می‌کند (۵). استوارت و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند تمرینات ورزشی منظم موجب کاهش بیان گیرنده‌های $TLR-2$ و $TLR-4$ روی مونوسیت‌ها می‌شود و باتوجه به اینکه که این گیرنده‌ها بیان سایتوکین‌های پیش‌التهابی منجر می‌شود. آنها نتیجه گرفتند که این عمل ممکن است نتیجه مثبت ورزش طولانی‌مدت باشد (۳۷). از سوی دیگر، نشان داده شده است که تمرینات ورزشی موجب کاهش مونوسیت‌های در گردش می‌شود و در نتیجه از افزایش عوامل التهابی جلوگیری می‌کند (۳۹). باتوجه به اینکه $Hsp70$ از طریق مونوسیت‌های در گردش موجب $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ در این سلول‌های ایمنی می‌شود، به نظر می‌رسد که افزایش معنادار $Hsp70$ در موش‌های صحرایی تمرین‌کرده روی تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی تأثیر معناداری نداشته است، هرچند در پژوهش حاضر مونوسیت‌ها و گیرنده‌های سطحی آن اندازه‌گیری نشده بود. پروتئین‌های شوک گرمایی علاوه بر توانایی مهار تولید سایتوکین‌ها به وسیله سلول‌های ایمنی، همچنین می‌تواند تحمل سلول‌ها نسبت به قرار گرفتن در معرض سایتوکین‌های التهابی را تحت تأثیر قرار دهد. برای مثال، قرار گرفتن در معرض گرما و سازگاری با آن موجب افزایش مقاومت سلول‌های توموری نسبت سینوکسیتی به واسطه $TNF-\alpha$ می‌شود (۲۴) و افزایش $Hsp70$ برون‌سلولی (سطوح سرمی) از این طریق نقش مثبتی در کنترل و پیشگیری بیماری‌های متابولیک و التهابی ایفا می‌کند. افراد مبتلا به التهاب سیستمیک افزایش سطوح سایتوکین‌های پیش‌التهابی مشاهده می‌شود، از این رو باتوجه به نقش پروتئین شوک گرمایی ۷۰ در محافظت سلولی از آسیب (۲۶) و تحریک‌کنندگی سیستم ایمنی ذاتی (۴) و کاهش مقاومت انسولینی (۲۱) و جلوگیری از التهاب، می‌توان نتیجه گرفت که افزایش برون-

سلولی Hsp70 می‌تواند نقش مثبتی در بهبود التهاب سیستمیک داشته باشد. باتوجه به اینکه آثار ضدالتهابی Hsp70 ورزش از طریق مهار مسیر NF-kB و جلوگیری از سنتز و بیان TNF- α و IL-6 است (۳)، Hsp70 برون‌سلولی موجب فعال‌سازی مسیرهای پیش‌التهابی می‌شود که ممکن است افزایش غیرمعنادار مشاهده‌شده در سطح IL-1 β ناشی از فعالیت پیش‌التهابی این پروتئین شوک گرمایی باشد. رویهمرفته نتایج پژوهش حاضر نقش ضدالتهابی Hsp70 را به‌خوبی 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 تمرینات هوازی 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 هوازی پرداخته بودند، سطح پایه IL-6 نسبت به گروه کنترل پایین‌تر گزارش شده است (۱۰). نتایج پژوهش حاضر نیز نشان می‌دهد که سطح IL-6 در گروه تمرین‌کرده کمتر از گروه کنترل بود، اما معنادار نبود. ممکن است ورزش با جلوگیری از افزایش IL-6 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 به‌نظر 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 تمرینات 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 به‌نظر می‌رسد با جلوگیری از افزایش سطح این سایتوکین نقش مثبتی در جلوگیری از التهاب سیستمیک دارد.

باتوجه به نتایج پژوهش حاضر می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات هوازی با افزایش سطح Hsp70 نقش مؤثری در دفاع سلولی در برابر عوامل استرس‌زا بدون افزایش یا کاهش معنادار در مقدار سایتوکین‌های پیش‌التهابی دارد. برای بررسی بیشتر تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح Hsp70 و سایتوکین‌های TNF- α ، IL-1 β .

IL-6 به نظر می‌رسد که بررسی تأثیر تمرین 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 peptidbearing 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., Klopping – 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". *He 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 Klarlund 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. Kusher, 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.