

علوم زیستی ورزشی \_ پاییز ۱۳۹۰  
شماره ۱۰- ص ص: ۲۳- ۵  
تاریخ دریافت: ۲۱ / ۰۷ / ۸۹  
تاریخ تصویب: ۲۷ / ۰۴ / ۹۰

## اثر یک دوره تمرین منتخب (هوازی و قدرتی) بر برخی سایتوکاین‌ها در بیماران مرد و زن مبتلا به MS

۱. نسرین مقصودی \_ ۲. نیکو خسروی \_ ۳. علی اصغر رواسی  
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه الزهرا (س)، ۲. استادیار دانشگاه الزهرا (س)، ۳. استاد دانشگاه تهران

### چکیده

با توجه به تأثیرات مثبت فعالیت بدنی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) و تفاوت جنسی در میزان ابتلا و الگوی پیدایش بیماری، هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی اثر ۸ هفته تمرین منتخب بر برخی سایتوکاین‌ها ( $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IL-10$ , hs-CRP) در بیماران مرد و زن مبتلا به MS بود. به این منظور ۳۵ بیمار زن و مرد مبتلا به MS با  $EDSS < 4$  به صورت داوطلبانه در این پژوهش شرکت کردند که از این تعداد ۲۹ نفر شامل ۹ زن با میانگین و انحراف معیار سنی  $34/3 \pm 5/9$  سال، قد  $160/4 \pm 5/8$  سانتی‌متر، وزن  $65/2 \pm 8/8$  کیلوگرم و ۸ مرد با میانگین سنی  $32/7 \pm 6/1$  سال، قد  $176/3 \pm 9$  سانتی‌متر، وزن  $70/8 \pm 7/6$  کیلوگرم در گروه تجربی و ۷ زن با میانگین و انحراف معیار سنی  $34 \pm 4/6$  سال، قد  $166/4 \pm 13$  سانتی‌متر، وزن  $68/4 \pm 2/6$  کیلوگرم و ۵ مرد با میانگین سنی  $26/2 \pm 3/1$  سال، قد  $169/4 \pm 9/7$  سانتی‌متر و وزن  $65/2 \pm 13$  کیلوگرم در گروه کنترل پژوهش را کامل کردند. برنامه ۸ هفته تمرینات منتخب شامل تمرین هوازی، قدرتی و کششی بود که ۳ روز غیرمتوالی در هفته انجام گرفت. متغیرهای مورد اندازه‌گیری شامل سایتوکاین‌های  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IL-10$ , hs-CRP، آزمون ۶ دقیقه پیاده روی و آزمون IRM بود. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS (ویرایش ۱۶) و آمار توصیفی، تحلیل واریانس سه طرفه، تحلیل کوواریانس و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری  $P \leq 0/05$  تجزیه و تحلیل شد. یافته‌های پژوهش نشان داد  $IL-10$  در زنان مردان گروه تجربی کاهش معنادار داشت ( $P=0/02$ )، متغیر  $IFN\gamma$  در هر دو گروه کنترل و تجربی در زنان و مردان کاهش یافت، اما بین گروه‌ها تفاوت معناداری مشاهده نشد ( $P=0/1$ )،  $TNF\alpha$  در زنان بعد از تمرینات به صورت معناداری کاهش یافت ( $P=0/04$ )، ولی در مردان تغییرات معنادار نبود. تغییرات متغیر hs-CRP در دو گروه تجربی و کنترل، هم برای زنان و هم مردان، معنی دار نبود ( $P=0/09$ )، نتایج نشان داد این تمرینات ناتوانی‌های بیماران MS را بهبود می‌بخشد و در بیماران زن نسبت به مردان مبتلا تغییرات آشکارتری را در سایتوکاین‌ها ایجاد می‌کند.

### واژه‌های کلیدی

تمرین منتخب، جنسیت،  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IL-10$ , hs-CRP، بیماری MS

[www.SID.ir](http://www.SID.ir)

## مقدمه

به طور کلی بیماری هایی که به تخریب میلین منجر می شوند، جایگاه ویژه ای در نورولوژی<sup>۱</sup> دارند و در این بین بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS)<sup>۲</sup> با توجه به اینکه شایع ترین بیماری تخریب کننده میلین است، اهمیت خاصی دارد. MS از نظر آسیب شناسی با چندین نقطه تخریب میلین و التهاب مزمن در مغز مشخص می شود. سیر بیماری مزمن است و اغلب سال ها طول می کشد (۲۵). زنان بیشتر از مردان در خطر ابتلا قرار دارند، به طوری که در برخی کشورها زنان چهار برابر مردان به این بیماری مبتلا می شوند (۱۰). البته ویژگی معمول بیماری های خودایمنی همین تفاوت جنسی است. به سبب عدم تجانس ضایعات دمیلینه در میان افراد، علائم خیلی گسترده است و شامل کاهش حس، التهاب عصب بینایی، اختلال شناختی، درد، اختلال عملکرد مثانه، ضعف عضله و ازدیاد خستگی و غیره می شود (۲۵) و در ۸۰ درصد افراد دچار MS خستگی و ضعف عضله وجود دارد (۱۴). علت MS تا کنون شناخته نشده است، اما حملات خودایمنی تکرار شونده به سیستم اعصاب مرکزی (CNS)<sup>۳</sup> مسئول آسیب التهابی اکسونی و در پی آن ناتوانی در افراد مبتلا به این بیماری است (۲۲). سایتوکاین ها<sup>۴</sup> که از عناصر تنظیمی مهم ایمنی به شمار می روند، به طور گسترده ای در آسیب شناسی MS درگیرند، اما نقش دقیق آنها و اینکه چگونه در این بیماری تنظیم می شوند، به طور بحث انگیز باقی مانده است (۱۳). نواحی موضعی تخریب میلین که در MS مشاهده می شود، در زمینه فرایند التهابی به واسطه نفوذ لنفوسیت های T، ماکروفاژهای همتوزن، فعالیت موضعی میکروگلیا و حضور نسبتاً کمتر لنفوسیت های B یا پلاسماسل رخ می دهد. این واکنش التهابی با تنظیم افزایشی انواعی از سایتوکاین ها در ضایعات MS همبستگی دارد که شامل اینترلوکین<sup>۵</sup> ۱-۲-۴-۶-۱۰-۱۲،  $IFN\gamma$ <sup>۶</sup> و  $TNF-\alpha$ <sup>۷</sup> می شود (۲۵). شواهد چندی دلالت بر آن دارد که جنسیت بر جریان بیماری MS اثر می گذارد و موجب شیوع بیشتر بیماری و پیش آگهی بهتر در زنان نسبت به مردان می شود. این دگانه گی جنسی احتمالاً به تأثیرات کروموزم های جنسی و هورمون

1 - Neurology

2 - Multiple Sclerosis

3 - Central Nerve System

4 - Cytokine

5 - Interleukin 1-2-4-6-10-12

6 - Interferon  $\gamma$ 7 - Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

های استروئیدی جنسی روی سیستم ایمنی و سد خونی - مغزی مربوط می شود. در بررسی های بالینی و آزمایشگاهی، عنوان شده که مکمل های استروئید جنسی به احتمال زیاد برای MS مفیدند. موضوع ممکن است به تأثیرات ضدالتهابی روی سیستم ایمنی یا CNS و ویژگی های مستقیم حمایت کننده نوروئی مربوط باشد. از طرفی در بیماران MS ترشح سایتوکاین های پیش التهابی اصلی،  $TNF\alpha$ ،  $IFN\gamma$ ، تحت تأثیر جنسیت قرار می گیرد (۱۹، ۲۱).

ارتباط بین سطوح هورمون های جنسی و فعالیت سلول های ایمنی ترشح کننده سایتوکاین ها در جوانان و انسان به این عقیده منجر شده که هورمون های جنسی به طور مستقیم روی سایتوکاین ها در سیستم ایمنی اثر می گذارند (۹، ۲۶). استروژن ها در سطوح زیر حاملگی و پروژسترون آثار محرکی روی سیستم ایمنی به ویژه سلول B دارند. سطوح کمتر استروژن، پاسخ های پیش التهابی  $Th1$  را همراهی می کند، درحالی که پروژسترون و مقدار زیاد استروژن پاسخ های  $Th2$  را از طریق تنظیم مثبت تولید  $IL-10$  یا  $IL-4$  و تنظیم منفی ترشح  $TNF\alpha$  از سلول های ایمنی موجب می شود (۴).

دریافت تزریقی تستوسترون در موش نر با ماده شدت EAE را از طریق تولید مستقیم  $IL-10$ ، در مقابل  $IFN\gamma$  لنفوسیت های  $CD4+$  واکنشی به میلین، کاهش داد. تفاوت های جنسی و تأثیر هورمون های استروئیدی روی پاسخ های ایمنی، احتمالاً واکنش های پیچیده بین سلول های تنظیم کننده ایمنی است (۱۷).

تا سال ها توصیه ای مبنی بر شرکت این بیماران در فعالیت های ورزشی انجام نمی گرفت، این موضوع به سبب آن بود که برخی بیماران در هنگام فعالیت علائم ناپایداری متعاقب افزایش حرارت بدن را گزارش کرده بودند (۲۷). اما در حال حاضر تجویز ورزش به عنوان راهکار درمانی مفید برای به حداقل رساندن کمبود توانایی عملکردی در بیماری های مزمن مطرح است. در پژوهش های بسیاری عنوان شده که ورزش در بیماران با شدت خفیف تا متوسط MS، مزایای جسمانی و روانی مشابه با گروه کنترل سالم دارد. در تحقیقات اخیر عنوان شده که ورزش می تواند نتایج درمانی متعددی مانند بهبود عملکرد قلبی - تنفسی (۱۸)، عملکرد عضله (۹، ۲۸) و کاهش افسردگی (۲، ۱۵) و خستگی (۱۸، ۲۸) را در پی داشته باشد و بیماران را به سوی ارتقای سلامتی و کیفیت زندگی سوق دهد. از طرفی، پژوهش های مختلفی اثبات کردند که فعالیت بدنی تغییرات فیزیولوژیکی زیادی را در سیستم ایمنی ایجاد می کند. ورزش پاسخ های ایمنی را از طریق تولید سایتوکاین، که در تنظیم

شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی و التهابی نقش دارند، تنظیم می‌کند. در پژوهش‌های زیادی اثر ورزش کوتاه مدت روی تولید سایتوکاین در جمعیت سالم بررسی شده است (۲۸). در عین حال اثر ورزش روی سیستم ایمنی بیماران MS همچنان ناشناخته است و پژوهش‌های کمی در این زمینه انجام گرفته است. کاستلانو و همکاران<sup>۱</sup> (۲۰۰۴) اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی فزاینده را روی ۶ بیمار MS (سن  $46 \pm 11$ ) بررسی کردند. تمرین قدرتی آنها شامل خم و باز کردن زانو و خم کردن مچ پا، ۲ جلسه در هفته بود. نتایج نشان غلظت استراحتی پلاسما IL-4، IL-10، CRP، IFN $\gamma$  و TNF $\alpha$  گرایش به کاهش داشت، درحالی که IL-2 و IL-6 بدون تغییر باقی ماند. می‌توان نتیجه گرفت که تمرین مقاومتی احتمالاً اثر تنظیم‌کننده ایمنی دارد (۷). لسلوی و همکاران<sup>۲</sup> (۲۰۰۶)، ۱۰ زن مبتلا به بیماری MS (EDSS:2/5-5/5) را در یک برنامه تمرینی فزاینده قدرتی ۸ هفته‌ای، دو بار در هفته شرکت دادند. از طریق نمونه خون که ۳ روز قبل از آغاز تمرینات و ۲ روز پس از پایان جلسات تمرینی گرفته شد، مقادیر استراحتی سایتوکاین‌های سرمی IL-10، IL-4 و IL-2 و IFN $\gamma$  و TNF $\alpha$  و CRP قبل و بعد از جلسات تمرینی اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد به دنبال ۸ هفته برنامه تمرین مقاومتی مقادیر استراحتی سایتوکاین‌های IL-4 و IL-10 و TFNY و CRP<sup>۳</sup> به طور عمده در خون استراحتی کاهش یافت، در حالی که TNF $\alpha$  کاهش عمده‌ای نشان نداد و IL-2 و IL-6 بدون تغییر باقی ماند (۱۶). در پژوهش دیگری (۲۰۰۸) کاستلانو و همکاران اثر یک دوره تمرین هوازی ۸ هفته‌ای با دوچرخه کارسنج را روی دو گروه (۸ زن و ۳ مرد در هر گروه) بیماران MS و گروه کنترل سالم بررسی کردند. تمرین شامل ۳۰ دقیقه کار با دوچرخه کارسنج با ۶۰ درصد  $VO_2$  peak و ۳ بار در هفته بود. هدف آنها مقایسه تأثیر تمرین در بیماران MS با آزمودنی‌های سالم بر مقدار سایتوکاین‌های آنها بود، از طرفی پاسخ حاد سایتوکاینی به یک جلسه تمرین را نیز در دو گروه بررسی کردند. نمونه پلاسما در حالت استراحت، بلافاصله بعد از یک جلسه تمرین، در هفته چهارم و در پایان ۸ هفته از آزمودنی‌ها گرفته شد و برای تجزیه و تحلیل غلظت IFN $\gamma$ ، TNF $\alpha$  و IL-6 بررسی شد. آنها نتیجه گرفتند غلظت استراحتی IL-6 در هر دو گروه کاهش یافت. غلظت IFN $\gamma$  و TNF $\alpha$  پلاسما در آزمودنی‌های MS در مقایسه با گروه کنترل در پایان ۸ هفته افزایش یافت، در

1 - Castellano &amp; et al

2 - Lesley &amp; et al

3 - C-reactive Protein

حالی که در گروه کنترل بدون تغییر باقی ماند. از طرفی، در اثر یک جلسه تمرین شدید، پاسخ سایتوکایینی در دو گروه مشابه بود و تغییر معنی داری را نشان نداد (۶).

بررسی پژوهش های قبلی نشان داد که اثر ترکیبی از تمرینات هوای و قدرتی بر سیستم ایمنی در زنان و مردان مبتلا به MS بررسی نشده است. بنابراین با توجه به تفاوت های جنسی، پژوهش حاضر در نظر دارد تأثیر ۸ هفته تمرینات هوای و قدرتی منتخب را بر مقادیر استراتژی سایتوکاین ها در بیماران مبتلا به MS بررسی کند.

### روش تحقیق

روش انجام این پژوهش به صورت نیمه تجربی و گزینش آزمودنی ها به صورت داوطلبانه و در دسترس بوده است. بعد از تکمیل پرسشنامه توسط ۵۰ نفر از بیماران، ۳۵ نفر آنها که واجد شرایط شرکت در برنامه تمرینی بودند، انتخاب شدند. سپس به تفکیک زن و مرد به صورت تصادفی در دو گروه تجربی و کنترل قرار گرفتند. از این تعداد ۲۹ نفر (۹ زن و ۸ مرد) در گروه تجربی و (۷ زن و ۵ مرد) در گروه کنترل پژوهش را کامل کردند. با تأیید پزشک متخصص هیچ یک از آزمودنی ها، دچار بیماری های مزمن قلبی و تنفسی، آرتروز و مشکلات شناختی نبودند. آزمودنی ها پیش از شروع برنامه تمرینی (مداخله) موافقت کتبی خود را اعلام و داوطلبانه در پژوهش شرکت کردند و در طول پژوهش، همه آنها اعم از گروه تجربی و کنترل درمان دارویی خود را زیر نظر پزشک انجام می دادند.

### روش اجرا

ابتدا شاخص های آنتروپومتریکی، قد، وزن، شاخص توده بدنی و درصد چربی اندازه گیری شد. سپس آزمون 1RM برای برآورد قدرت عضلات اندام تحتانی (چهار سر رانی - همسترینگ) انجام گرفت. برای این آزمون ابتدا ۵ دقیقه گرم کردن با دوچرخه به منظور جلوگیری از آسیب احتمالی در نظر گرفته شد. برای محاسبه حداکثر قدرت بیشینه از فرمول زیر استفاده شد (۷):

$$1RM = \text{مقدار وزنه} \times [0.278 / \text{تعداد تکرارها}]$$

معادله برزیکی (۱۹۹۳)

www.SID.ir

پروتکل تمرین قدرتی براساس درصدی از IRM طراحی شد. این آزمون قبل و بعد از ۸ هفته تمرین منتخب اجرا گردید. برای تخمین آمادگی هوازی آزمودنی‌ها از آزمون ۶ دقیقه پیاده‌روی استفاده شد. در این آزمون، آزمودنی‌ها با حداکثر توان خود مسافت دور زمین بسکتبال را طی کردند و سپس مسافت طی شده توسط آزمودنی‌ها محاسبه شد. این آزمون نیز قبل و بعد از برنامه تمرینی ۸ هفته‌ای منتخب انجام گرفت و با مقایسه به عمل آمده میزان پیشرفت آنها نیز محاسبه شد.

### برنامه تمرینی

بعد از مشاوره با فیزیوتراپ و پزشک متخصص به منظور تنظیم برنامه ورزشی ۸ هفته‌ای و همچنین مطالعات کتابخانه‌ای و استفاده از منابع، اطلاعات در زمینه نحوه تمرین این بیماران گردآوری و براساس IRM و MHR به دست آمده از پیش آزمون، برنامه تمرینی برای افراد گروه تجربی تهیه شد. برنامه تمرینی فزاینده منتخب ۸ هفته‌ای شامل تمرینات هوازی، قدرتی و کششی بود. تمرینات هوازی به شکل پیاده روی روی تردمیل و رکاب زدن روی دوچرخه به شکل فزاینده (۴۰ تا ۷۰ درصد MHR) انجام گرفت. تمرین از طریق مقیاس بورگ و ضربان قلب کنترل شد. تمرین قدرتی عضله چهارسر رانی و عضله همسترینگ نیز به شکل فزاینده (۵۰ تا ۷۰ درصد IRM) با استفاده دستگاه تمرین قدرتی مخصوص بیماران انجام گرفت. تمرینات کششی برای گرم و سرد کردن به مدت ۵ تا ۸ دقیقه در ابتدا و انتهای جلسات تمرینی به صورت چهره به چهره ارائه شد. آزمودنی‌ها ۳ روز در هفته به شکل یک روز در میان تمرینات را در حضور پژوهشگر انجام می دادند و در صورت انجام کامل ورزش‌ها در فهرست تهیه شده علامت زده می شد.

### ارزایی‌های بیوشیمیایی

همه آزمودنی‌ها ساعت ۸ صبح در محل انجمن بیماران MS به منظور اخذ خون حاضر شدند. نمونه خون (5CC) وریدی قبل و بعد از ۸ هفته تمرین منتخب گرفته شد (۲ روز قبل از شروع تمرینات و ۲ روز بعد از پایان تمرینات). همه نمونه‌ها از ورید در ناحیه قدامی آرنج بعد از ۵ دقیقه استراحت در حالت نشسته گرفته شد. آزمودنی‌ها از فعالیت جسمانی و مصرف الکل و کافئین و غذا در ۱۲ ساعت قبل از خونگیری منع شدند. برای کنترل اثر داروهای تزریقی بیماران روی عوامل ایمنولوژیک مورد بررسی، بین زمان دریافت خون (در پیش

آزمون و پس آزمون) و تزریق داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی، ۴۸ ساعت فاصله در نظر گرفته شد (۲۹). برای اندازه گیری سایتوکاین ها در نمونه سرمی از کیت های مخصوص براساس دستورات تولید کننده آن (شرکت Diaclone فرانسه) استفاده شد. ضریب سنجش درونی تغییرات (CV) برای  $IL-10$ ،  $IFN-\gamma$ ،  $TNF-\alpha$  و  $hs-CRP$  به ترتیب  $۶/۲$ ،  $۵/۷$ ،  $۷/۷$  و  $۵/۲$  درصد است.

### روش های آماری

برای بررسی تأثیر تغییرات زمانی (ناشی از مداخله)، جنسیت و گروه (آزمایشی و کنترل)، از تحلیل واریانس سه طرفه استفاده شد که در یک طرف آن اثر زمان به صورت اندازه گیری های مکرر وارد شد. در این تحلیل اثر متقابل سه طرفه زمان - جنس - گروه، اثر متقابل دو طرفه زمان - جنس و زمان - گروه و همچنین اثر اصلی زمان بررسی شد. در ادامه برای بررسی اثر متقابل جنس - گروه و تأثیر اصلی جنس و گروه برای بعد از مداخله، با تعدیل روی اندازه گیری پایه (قبل از مداخله)، تحلیل کوواریانس به کار رفت و در مورد متغیر  $TNF\alpha$  به دلیل معنی دار شدن اثر متقابل جنس - گروه مقایسه دو به دو میانگین ها در ۴ ترکیب این دو متغیر به وسیله آزمون تعقیبی توکی صورت گرفت و سطح معنی داری کمتر از  $۰/۰۵$  در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و رسم نمودارها با نرم افزار Excel نسخه ۲۰۰۷ انجام گرفت.

### نتایج و یافته های تحقیق

ویژگی های توصیفی آزمودنی ها در جدول ۱ آمده است. با استفاده از تحلیل آماری مشخص شد که تفاوت بین زنان و مردان در دو گروه کنترل و تجربی (به استثنای متغیر سن به طوری که میانگین سنی زنان در هر دو گروه آزمایشی و کنترل نسبت به مردان بیشتر بود) در همه متغیرهای فیزیولوژیکی مورد بررسی معنادار نبود ( $P>۰/۰۵$ ).

جدول ۱- خصوصیات توصیفی آزمودنی ها

مردان		زنان		گروه ها	متغیرها
کنترل	تجربی	کنترل	تجربی	سن (سال)	
۲۶/۲±۳/۱	۳۲/۷±۶/۰۱	۳۴±۴/۶	۳۴/۳±۵/۹	قد (سانتی متر)	
۱۶۹/۴±۹/۷	۱۷۶/۳±۹	۱۶۶/۴±۶/۹	۱۶۰/۴±۵/۸	وزن (کیلوگرم)	
۶۵/۲±۱۳	۷۰/۸±۷/۶	۶۸/۴±۲/۶	۶۵/۲±۸/۸	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	
۲۲/۱±۴/۰۹	۲۳/۲±۳/۳	۲۴/۲±۲/۲	۲۵/۴±۳/۹	درصد چربی بدن	
۲۸/۴±۳/۰۶	۲۹/۱±۱/۸	۳۱/۳±۴/۷	۳۲/۴±۷/۳		

مقادیر به شکل میانگین±انحراف استاندارد بیان شده است.

با استفاده از تحلیل داده‌ها مشخص شد که در زنان و مردان (گروه تجربی) میانگین‌های IRM و مسافت پیاده‌روی بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون اختلاف معناداری داشت ( $P = 0$  و  $P = 0/01$ ) و میانگین در پس‌آزمون به طور چشمگیری افزایش داشته است و برای این دو متغیر در دو زمان قبل و بعد از انجام تمرینات، بین زنان و مردان اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0/05$ ).

نتایج این پژوهش در مورد IL-10 نشان داد که اثر متقابل زمان - جنس - گروه ( $P = 0/943$ ) و اثر متقابل زمان - جنس معنی‌دار نبود ( $P = 0/56$ )، ولی اثر متقابل زمان - گروه ( $P = 0/029$ ) و تغییرات زمانی معنی‌دار بود ( $P = 0/049$ ). به عبارت دیگر، تغییرات زمانی میانگین این متغیر در دو گروه تجربی و کنترل به شکل متفاوتی صورت گرفت (هم برای زنان و هم برای مردان)، به طوری که در گروه تجربی میانگین این متغیر (به صورت مشابه برای مردان و زنان) پس از مداخله به صورت معنی‌داری کاهش یافت، ولی در گروه کنترل این کاهش (به صورت مشابه برای مردان و زنان) معنی‌دار نبود.

اثر متقابل زمان - جنس - گروه ( $P = 0/662$ )، اثر متقابل زمان - جنس ( $P = 0/333$ ) و همچنین اثر متقابل زمان - گروه ( $P = 0/119$ )، در متغیر IFN $\gamma$  معنی‌دار نبود، ولی تغییرات زمانی معنی‌دار بودند ( $P = 0/003$ ). به



عبارت دیگر، تغییرات زمانی میانگین این متغیر در دو گروه تجربی و کنترل (برای زنان و مردان) به شکل یکسانی کاهش یافت.

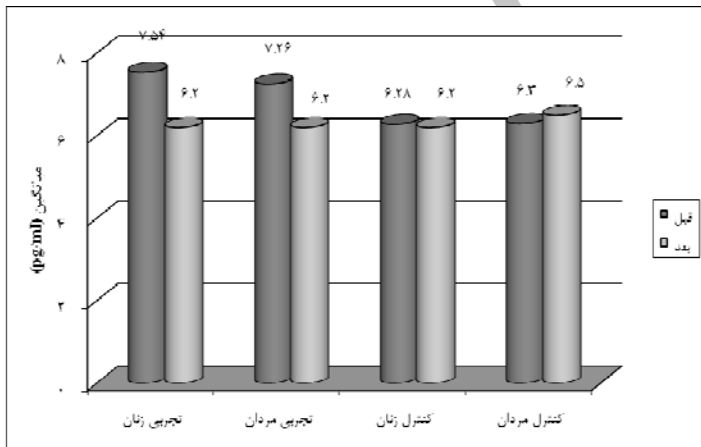
جدول ۲ - مقایسه مقادیر سایتوکاین ها در زنان و مردان قبل و بعد از تمرینات در دو گروه کنترل و تجربی

متغیرها	میانگین	گروه ها	
		زنان	مردان
		تجربی	کنترل
IL-10 (pg/ml)	قبل از ورزش	۷/۵۴ ± ۱/۴۱	۶/۲۸ ± ۰/۷۴
	بعد از ورزش	۶/۲ ± ۱/۲	۶/۲ ± ۰/۳۹
IFN $\gamma$ (pg/ml)	قبل از ورزش	۸/۸ ± ۲/۵	۷/۰۷ ± ۱/۸
	بعد از ورزش	۷/۵۴ ± ۲/۲	۶/۶ ± ۱/۸
TNF $\alpha$ (pg/ml)	قبل از ورزش	۷/۳ ± ۰/۵۹	۷/۳ ± ۲/۲
	بعد از ورزش	۶/۴ ± ۰/۳۵	۷/۸ ± ۰/۹۲
Hs-CRP (pg/ml)	قبل از ورزش	۱۱۶۱ ± ۱۰۳۰/۴	۱۷۶۲ ± ۹۳۷/۵
	بعد از ورزش	۷۹۸/۶ ± ۷۲۶	۱۰۴۱ ± ۶۴۸

در مورد متغیر TNF $\alpha$  اثر متقابل زمان - جنس - گروه معنی دار بود ( $P=۰/۰۲۱$ )، ولی اثر متقابل زمان - جنس ( $P=۰/۸۹۹$ )، زمان - گروه ( $P=۰/۸۸۲$ ) و تغییرات زمانی معنی دار نبود ( $P=۰/۴۸۲$ ). به عبارت دیگر، تغییرات زمانی میانگین این متغیر در گروه تجربی و کنترل و برای زنان و مردان به شکل متفاوتی صورت گرفت، به طوری که الف) در گروه تجربی میانگین این متغیر برای زنان پس از مداخله به صورت معنی داری کاهش یافت، ولی برای مردان افزایش پیدا کرد؛ ب) در گروه کنترل میانگین این متغیر برای زنان در پس آزمون افزایش، ولی برای مردان به صورت معنی دار کاهش یافت. ارزیابی تعقیبی اثر جنس و گروه (با استفاده از ANCOVA) نشان داد که با تعدیل اندازه گیری قبل از مداخله ( $P=۰/۰۰۵$ )، اثر متقابل جنس و گروه معنی دار بود ( $P=۰/۰۱۸$ )، ولی اثر متغیر جنس ( $P=۰/۹۷۹$ ) و گروه معنی دار نبود ( $P=۰/۷۴۰$ ). به طوری که با تعدیل

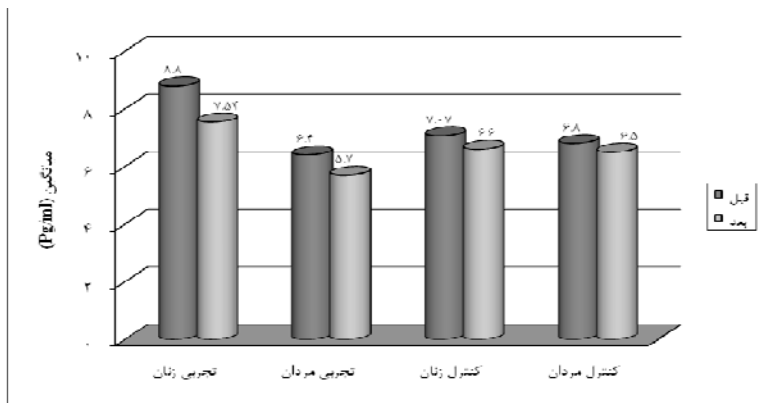
اندازه گیری قبل از انجام مداخله، میانگین زنان و مردان در گروه‌های تجربی و کنترل به شکل متفاوتی با هم اختلاف داشت. به عبارت دیگر، نتایج آزمون تعقیبی توکی در این مورد نشان داد که الف) برای زنان بین دو گروه تجربی و کنترل اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P=0/04$ ) و میانگین گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل کوچک‌تر بود؛ ب) برای مردان بین دو گروه تجربی و کنترل اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $P=0/156$ ).

ارزیابی متغیر hs-CRP نشان داد، اثر متقابل زمان - جنس - گروه ( $P=0/099$ )، زمان - جنس ( $P=0/123$ )، زمان - گروه ( $P=0/148$ ) و همچنین تغییرات زمانی معنی‌دار نبودند ( $P=0/055$ ). به عبارت دیگر، تغییرات زمانی میانگین این متغیر در دو گروه تجربی و کنترل، هم برای زنان و هم برای مردان، معنی‌دار نبود.

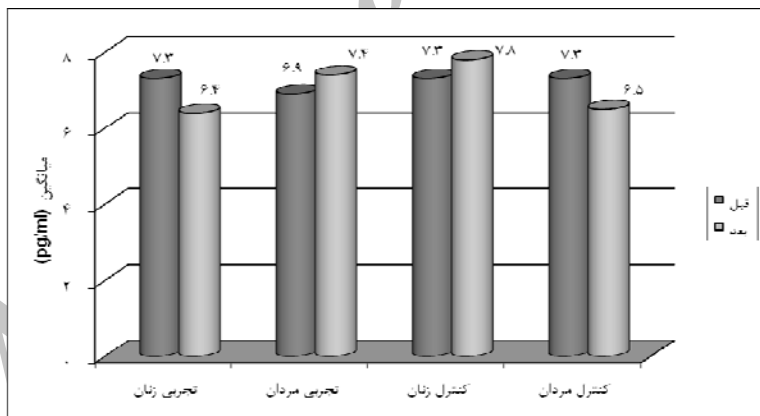


شکل ۱\_ میانگین مقدار IL-10 سرم (پیکوگرم در میلی لیتر) در زنان و مردان در دو نوبت پیش آزمون و

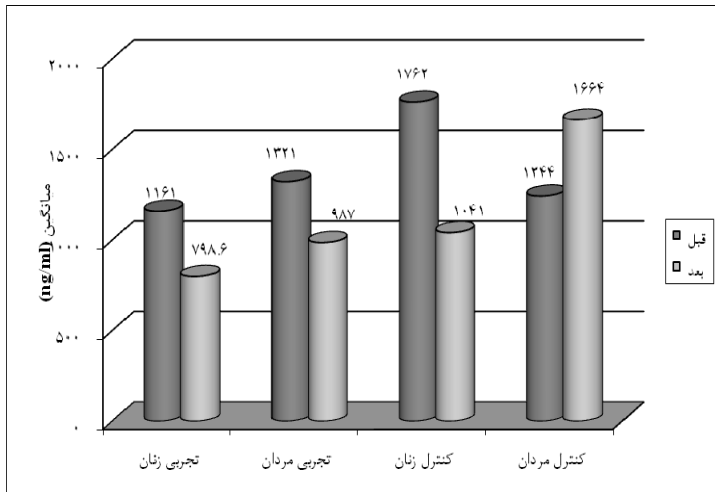
پس آزمون



شکل ۲\_ میانگین مقدار  $IFN\gamma$  سرم (پیکوگرم در میلی لیتر) در زنان و مردان در دو نوبت پیش آزمون و پس آزمون



شکل ۳\_ میانگین مقدار  $TNF\alpha$  سرم (پیکوگرم در میلی لیتر) در زنان و مردان در دو نوبت پیش آزمون و پس آزمون



شکل ۴\_ میانگین مقدار CRP سرم (نانوگرم در میلی لیتر) در زنان و مردان در دو نوبت پیش آزمون و پس آزمون

## بحث و نتیجه گیری

پژوهش های بالینی در زمینه اثر ورزش مزمن روی تنظیم سایتوکاینی در افراد مبتلا به MS محدود است و به دلیل اعمال متنوع و متعدد سایتوکاین ها، اغلب به سختی می توان اهمیت بیولوژیکی تغییرات مربوط به پاسخ به ورزش را تفسیر و توجیه کرد. از طرفی در محدود پژوهش های انجام گرفته، تأثیر تمرینات هوازی و قدرتی به تنهایی بررسی شده است، درحالی که می دانیم هر دو دسته این تمرینات برای بیماران مبتلا به MS لازم است و آثار مفیدی در بهبود ناتوانی های آنها دارد. تأثیر ترکیبی از این تمرینات بر سیستم ایمنی این بیماران شناخته نشده است، در عین حال با توجه به تفاوت های جنسی در الگوی سایتوکاینی این بیماران در هیچ یک از پژوهش های پیشین مقایسه ای در زمینه تفاوت تأثیر ورزش در زنان و مردان مبتلا به MS به عمل نیامده است. با توجه به خلاء موجود در این زمینه، هدف پژوهش حاضر، بررسی تعامل اثر ۸ هفته تمرین منتخب هوازی - قدرتی و جنسیت بر برخی سایتوکاین ها در بیماران مبتلا به MS بود.

نتیجه پژوهش حاضر، نشان داد سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 هم در زنان و هم در مردان مبتلا به MS به دنبال تمرینات کاهش یافت و این دو گروه تفاوتی با هم نداشتند. نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش لسلو و همکاران (۲۰۰۶) و کاستلانو و همکاران (۲۰۰۴) همسوست که با وجود تفاوت در نوع برنامه تمرینی این دو پژوهش (که از تمرین قدرتی پیشرونده استفاده شده بود) با پژوهش حاضر، می توان گفت احتمالاً نوع تمرینات قدرتی یا ترکیب تمرین هوایی و قدرتی می تواند موجب کاهش IL-10 در بیماران MS شود. اینترلوکین-۱۰ که در ابتدا عامل ممانعت کننده تولید سایتوکاین ها (CSIF)<sup>۱</sup> خوانده می شد، به وسیله سلول های Th2 و ماکروفاژهای فعال ترشح و از تولید اغلب یا همه سایتوکاین هایی که توسط سلول های Th1 ساخته می شود، جلوگیری می کند. برای مثال توانایی این اینترلوکین در ممانعت از ساخته شدن IFN- $\gamma$  ۹۰ درصد است (۱). IL-10 در درمان بیماری MS عامل مهمی محسوب می شود، زیرا این بیماران با کمبود این سایتوکاین مواجهند و یکی از عملکردهای داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی مثل بتافرون افزایش این عامل است تا بتواند با ازدیاد عوامل التهابی مثل IFN $\gamma$  مقابله کند (۲۰). LI-10 سایتوکاینی تنظیمی محسوب می شود که با دوره فروکش بیماری در MS و EAE همراه است، اما در این پژوهش و بررسی های پیشین مشاهده شد که کاهش در غلظت IL-10 با تشدید علائم بیماری همراه نیست. در واقع همراه با کاهش این عامل ناتوانی های بیماران بهبود می یابد. می توان نتیجه گرفت کاهش در IL-10 که همراه با کاهش در سایتوکاین های پیش التهابی مثل TNF $\alpha$  و IFN $\gamma$  به دنبال دوره ای از تمرینات ورزشی در بیماران MS رخ می دهد، با کاهش که در اثر روند عود بیماری اتفاق می افتد، می تواند تأثیرات متفاوتی را در پی داشته باشد. این موضوع احتمالاً به اثر ورزش روی تنظیم و تعادل سایتوکاین ها در بیماران MS برمی گردد.

در این پژوهش متغیر IFN $\gamma$  هم در گروه کنترل و هم در گروه تجربی (زنان و مردان)، تغییرات معناداری را به صورت کاهش نشان داد. از طرفی تفاوت معناداری میان زنان و مردان مشاهده نشد. تغییرات در گروه کنترل ممکن است ناشی از روند متغیر بیماری یا تأثیر داروها و ... باشد. نتایج این پژوهش با نتایج کاستلانو و همکاران (۲۰۰۴) همسوست که البته در آن پژوهش گروه کنترل وجود نداشت. از طرفی با نتایج کاستلانو و همکاران (۲۰۰۸) مغایر است. دلیل مغایرت نتایج را می توان متفاوت بودن نوع برنامه تمرینی دانست، آنها افزایش در

غلظت  $IFN\gamma$  را به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی مشاهده کردند که البته این افزایش با تشدید ناتوانی ها همراه نبود.  $IFN\gamma$  طی پاسخ های ایمنولوژیک توسط سلول های T فعال شده یا سلول های NK تولید می شود. به این نوع اینترفرون، ایمن نیز می گویند. اینترفرون ها پس از تأثیر بر سلول های هدف، موجب القای مقاومت در برابر ویروس ها می شوند (۱).

به طور کلی، غلظت زیاد سایتوکاین پیش التهابی  $IFN\gamma$  در بیماران MS با تشدید علائم بالینی و فاز عود بیماری همراه است، از طرفی نبود این عامل که در مدل حیوانی MS (EAE) بررسی شده است، به تشدید بیماری منجر می شود (۴۲). به طور کلی، کاهش در سایتوکاین پیش التهابی  $IFN\gamma$  در گروه ورزشی (زنان و مردان) با بهبود عملکرد همراه بود و تغییرات  $IFN\gamma$  در گروه کنترل می تواند نشان دهنده عوامل مداخله گری مثل مصرف داروهای ضد التهابی از سوی بیماران و تغییرات ناشی از روند متغیر بیماری MS باشد.

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، غلظت سایتوکاین پیش التهابی  $TNF\alpha$  در زنان و مردان به دنبال ۸ هفته تمرینات منتخب به شکل متفاوتی تغییر کرد. در زنان گروه تجربی،  $TNF\alpha$  کاهش معناداری را نسبت به پیش آزمون نشان داد، ولی در مردان گروه تجربی تغییرات به صورت افزایشی رخ داد. در بررسی بین گروه های کنترل و تجربی مشخص شد تغییرات در زنان معنادار (کاهش) بوده و در گروه مردان معنادار نبوده است. در پژوهش کاستلانو و همکاران (۲۰۰۴) بر روی زنان مبتلا به MS، تمرین قدرتی موجب کاهش  $TNF\alpha$  شد که با نتایج این پژوهش همسوست.

کاستلانو و همکاران (۲۰۰۸) مشاهده کردند که یک دوره تمرین هوازی در زنان و مردان مبتلا به MS به افزایش  $TNF\alpha$  منجر شد. اگر چه پیامد این افزایش ناشناخته است، آنها مشاهده کردند که ناتوانایی های آزمودنی ها به دنبال تمرین هوازی کاهش یافت، بنابراین در اثر ورزش افزایش سایتوکاین های پیش التهابی مثل  $TNF\alpha$ ، با تشدید علائم بیماری همراه نبود. البته در آن پژوهش بین زنان و مردان مقایسه ای به عمل نیامد.

$TNF\alpha$  در اصل توسط سلول های فاگوسیته کننده تک هسته ای فعال و نیز سلول های NK، لنفوسیت های B، لنفوسیت های T فعال و همچنین آستروسیت ها و میکروگلیا در CNS تولید می شود (۱).

TNF $\alpha$  در بیماران MS نقش دوگانه ای دارد، زیرا از یک طرف افزایش آن با تخریب میلین همراه است و از طرف دیگر، این عامل نقش حفاظتی روی اعصاب از طریق افزایش تکثیر الیگودندروسیت ها و تحریک بازسازی میلین دارد (۳). یک توضیح احتمالی می تواند وجود دو راه سیگنالینگ متفاوت توسط دو گیرنده مختلف TNF $\alpha$  باشد (P55, P75). احتمال دارد ورزش موجب القای فعالیت خوب التهابی گیرنده TNF $\alpha$  P75 شود که از این طریق رشد و تکثیر سلول القا می شود (۳). سازوکارهای احتمالی عمل حمایت کننده نورونی TNF $\alpha$  از طریق القای سوپراکسیداز (5,29)، محافظت نورون ها از گونه های اکسیژن واکنشی و پایداری کالیندین است (۸).

همان طور که پیش تر گفته شد، ترشح سایتوکاین های پیش التهابی اصلی مثل TNF $\alpha$ ، تحت تأثیر جنسیت بیماران MS قرار می گیرد (۲۱). از طرفی انحراف پاسخ های ایمنی به سمت Th1 در زنان (نه در مردان) با پیشرفت ناتوانی ها همراه است. در این پژوهش مشاهده شد که ورزش نقش دوگانه ای روی TNF $\alpha$  زنان و مردان مبتلا به MS دارد که با وجود اثر کاهشی در زنان و اثر افزایشی در مردان با بهبود معنادار توانایی های آنان همراه است.

در این پژوهش مقدار hs-CRP در هیچیک از گروه های ورزشی و کنترل در زنان و مردان قبل و بعد از مداخله ورزشی اختلاف معنی داری را نشان نداد، اما در پژوهش لسلو و همکاران (۲۰۰۶) بر روی بیماران زن مبتلا به MS، بر اثر تمرین قدرتی CRP کاهش معناداری را نشان داد. سطوح سرمی CRP منعکس کننده فعالیت عمومی التهابی با درجه خفیف است (۱۱). CRP پروتئین فاز حادی است که در کبد سنتز و از طریق سایتوکاین هایی مثل IL-6، IL-1 و TNF $\alpha$  هم تولید می شود. سطوح سرمی hs-CRP در بیماران RRMS و گروه کنترل سالم مشابه است، اما در طول فاز تشدید بالینی MS افزایش می یابد (۱۹). افزایش سطوح سرمی hs-CRP با افزایش خطر ناتوانایی و پیشرفت در RRMS همراه است. CRP به عنوان شاخص بالقوه فعالیت التهابی غیرقابل تشخیص و پیش آگهی در MS تعبیر می شود (۲۳).

به طور کلی، یافته های حاصل از این پژوهش حاکی از آن است که ۸ هفته تمرین منتخب هوای و قدرتی در آزمودنی های مبتلا به MS نوع عودکننده - فروکش کننده با کاهش معنادار سایتوکاین های TNF $\alpha$  و IL-10 در زنان مبتلا همراه است و این کاهش نیز با بهبود معناداری در ناتوانی ها و پیشرفت در قدرت و

استقامت آنان همراه بود. در مورد متغیر  $IFN\gamma$  و hs-CRP در زنان و مردان مبتلا تغییرات معنادار نبود. تفاوت بارز بین زنان و مردان مبتلا به MS در تغییرات سایتوکاین ها (در اثر ورزش)، فقط در متغیر  $TNF\alpha$  بود که در گروه ورزشی به دنبال تمرینات در زنان کاهش معنادار و در مردان افزایش یافت. در نهایت می توان نتیجه گرفت همان طور که در زنان مبتلا به MS تغییرات در الگوی سایتوکاینی به شکل آشکارتری رخ می دهد، اثر ورزش روی سایتوکاین های این افراد موجب تغییرات معنادارتری نسبت به مردان می شود، ولی فعالیت بدنی برای هر دو گروه مفید است و در زنان و مردان به صورت مشابه به بهبود ناتوانایی ها و پیشرفت در قدرت و استقامت می انجامد.

## منابع و مآخذ

۱. وزگانی، محمد. (۱۳۸۵). "ایمونولوژی". تهران، انتشارات جهاد دانشگاهی.
2. Anais Rampello et al. (2007). "Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis : A randomized crossover controlled study *PHYS THER* Vol. 87, No. 5; PP:545-555.
3. Arnett HA et al. (2001). "TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination". *Nat Neurosci* 4; PP:1116-22.
4. Bouman A, Heineman MJ, Fass MM. (2005). "Sex hormones and the immune response in humans". *Hum Reprod Update*; 11; 411- 23. [PubMed; 15817524].
5. Bruce AJ, Boling W, Kindy MS, Peschon J, Kraemer PJ, Carpenter MK, Holtsberg FW, Mattson MP. (1996). "Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors". *Nat Med* 2 ; PP:788-94.
6. Castellano V, et al. (2008). "Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 104; PP:1697-1702.



7. Castellano, V. (2004). "Cytokine levels after eight weeks of progressive resistance training in multiple sclerosis patients". *Medicine & Science in Sports : Vol. 36(5)*.
8. Cheng B, Christakos S, Mattson MP. (1994). "Tumor necrosis factors protect neurons against metabolic-excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis". *Neuron 12: PP:139-53*.
9. Dalgas U. et al. (2009). "Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis". *Neurology, 73; PP:1478-1484*.
10. Debouverie M, et al. (2007). "Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine". *Eastern France. Mult Scler; 13; PP:962-7*.
11. Gaby, C, Kushner, I. (1999). "Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation". *N Engl J Med; 340; PP:448-454*.
12. Imitola. J et al. (2005). "Cytokines in multiple sclerosis; from bench to bedside". *Pharmacology & therapeutics, 106; PP:163-177*.
13. Joseph R. et al. (2006). "Immunopathological mechanisms in multiple sclerosis". *Drug Discovery Today; Disease Mechanisms; Vol. 3, PP:177-184*.
14. Kesselring. J. (2001). "Multiple sclerosis". 2 ed , London; Cambridge University Press 5; P:54.
15. Killeff, J. & Ashburn, A. (2005). "A pilot study of the effect of aerobic exercise on people with moderate disability multiple sclerosis". *Clinical Rehabilitation, 19; PP:165-169*.
16. Lesley J et al. (2006). "Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis". *Journal of Sports Sciences , Vol. 24, Issu 8; PP:911-914*.
17. Liva SM, Voskuhl RR. (2001). "Testosterone acts directly on CD4+ T lymphocytes to increase IL-10 production" *J Immunol; 167; PP:2060-7. [PubMed; 11489988]*.

18. Mostert S, Kesselring J. (2002). "Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis". *Multiple sclerosis*; 8(2); PP:161-8.
19. Nguyen LT, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Baier M, Brownscheidle C, Jacobs LD (2003). "Sex differences in vitro pro-inflammatory cytokine production from peripheral blood of multiple sclerosis patients". *J Neurol Sci*; 209; PP:93-9. [PubMed; 12686409].
20. OE Zenci V. (2000). "Multiple sclerosis is associated with an imbalance between tumour necrosisfactor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and IL-10 secreting blood cells that is corrected by interferon-beta (IFN-b) treatment". *Clin Exp Immunol*; 120; PP:147-153.
21. Pelfrey CM, Cotleur AC, Lee JC, Rudick RA. (2002). "Sex differences in cytokine responses to myelin peptides in multiple sclerosis". *J Neuroimmunol*; 130; PP:211-23. [PubMed; 12225904].
22. Ransohoff R, Kivisakk P, Kidd G. (2003). "Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system". *Nature Reviews* 3; PP:569-581.
23. Soilu-Hanninen, et al. (2005). "High sensitivity measurement of CRP and disease progression in multiple sclerosis". *Neurology*; 65; PP:153-155.
24. Straub RH. (2007). "The complex role of estrogens in inflammation". *Endocr Rev*; 28; PP:521-74. [PubMed: 17640948].
25. Stuart D. Cook. (2006). "Hand book of multiple sclerosis". 4 edition Taylor & Francis Group.
26. Verthelyi D. (2001). " Sex hormones as immunomodulators in health and disease". *Int Immunopharmacol*; 1; PP:983-93. [PubMed; 11407317]
27. White AT, et al. (2000). "Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis". *Mult Scler*; 6; PP:176-80

28. White, L.J., et al. (2004). "Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis". *Multiple Sclerosis*, 10; PP:668-674.

29. Wong GH. (1995). "Protective roles of cytokines against radiation: induction of mitochondrial Mn SOD". *Biochim Biophys Acta* 1271; PP:205-9.

Archive of SID