المپیك
فصلنامه
سال هفدهم – شماره ۴ (پیاپی ۴۸) زمستان ۱۳۸۸

تاریخ دریافت: ۸۷/٤/۱۸
تاریخ تصویب: ۸۷/۱۱/۶

اثر تمرین استقامتی پیوسته بر میزان IL-۴، IFN-γ و نسبت CD_4^+/CD_8^+ در موش‌های مبتلا به تومور سرطان سینه

❖ **دکتر اصغر توفیقی؛** استادیار فیزیولوژی گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه ارومیه*
❖❖ **دکتر حمید آقاعلی‌نژاد؛** استادیار فیزیولوژی گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تربیت مدرس
❖❖❖ **دکتر زهیر محمدحسن؛** استاد گروه ایمونولوژی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
❖❖❖❖ **فاطمه کیوانی؛** کارشناس ارشد تربیت بدنی
❖❖❖❖❖ **علی قاسمی؛** کارشناس تربیت بدنی دانشگاه ارومیه

چکیده: **هدف از این پژوهش عبارت است از بررسی اثر تمرین استقامتی پیوسته بر میزان IL-۴، IFN-γ، و نسبت CD_4^+/CD_8^+ در موش‌های مبتلا به تومور سرطان سینه. بدین منظور ۸۰ سر موش بالب‌سی ماده (۴ تا ۵ هفته با میانگین وزنی۱٫۵۴±۱۷٫۶۷ گرم) خریداری و به شکل تصادفی در چهار گروه ۲۰تایی ورزش- تومور- ورزش، ورزش- تومور- استراحت، استراحت- تومور- ورزش، استراحت- تومور- استراحت تقسیم شدند. تمرین استقامتی قبل از ایجاد تومور به شکل پیوسته و با شدت سبک تا متوسط به مدت هشت هفته روی دستگاه نوارگردان موش اجرا شد. این تمرینات در دو هفتهٔ اول با شدت ۵۰ درصد VO_2max و به مدت ۲۰ دقیقه شروع شد و در نهایت در هفتهٔ هشتم به ۷۵ درصد VO_2max و مدت زمان ۶۰ دقیقه در هر جلسهٔ تمرینی رسید. تمرین استقامتی بعد از ایجاد تومور نیز به شکل پیوسته و با شدت سبک (۵۰ درصد VO_2max) به مدت۲۰ دقیقه تا چهار هفته روی دستگاه نوارگردان موش اجرا شد. بعد از اتمام تمرینات و جداسازی طحال موش، تست الایزا برای سنجش میزان IL-۴ و IFN-γ سرم و تست فلوسایتومتری برای سنجش نسبت CD_4^+/CD_8^+ انجام شد. نتایج آماری نشان داد میزان تولید IL-۴ به شکل معناداری در گونه‌های توموری به دنبال انجام ورزش استقامتی پیوسته کاهش یافت ($P<0/05$). با این حال میزان تغییرات IFN-γ و نسبت CD_4^+/CD_8^+ به دنبال انجام ورزش استقامتی به لحاظ آماری معنادار نبود ($P>0/05$). طبق یافته‌های پژوهش حاضر در گونه‌های توموری، اجرای ورزش استقامتی پیوسته در کاهش عوامل التهابی تودهٔ سرطانی مؤثر است ولی به تنهایی قادر نیست اعمال افکتوری لنفوسیت‌های T را بهبود بخشد.**

واژگان کلیدی: تمرین استقامتی پیوسته، تومور سرطان سینه، موش بالب‌سی ماده، CD_4^+/CD_8^+، IFN-γ، IL-٤.

* E.mail: a.tofighi@mail.urmia.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

سیستم ایمنی بدن در فعالیت‌های زیادی از جمله فعالیت‌های التهابی، ازدیاد حساسیت، و از بین بردن عوامل بیماری‌زا (باکتریایی و ویروسی) شرکت دارد که فعالیت التهابی آن در بیماری‌هایی نظیر ایدز و گونه‌های توموری نقش پررنگ‌تری می یابد (۳،۴). اساس این فعالیت التهابی با تولید سایتوکین‌هایی نظیر **اینترلوکین چهار**[1]، **اینترفرون گاما**[2] و تغییر در نسبت سلول‌های لنفوسیتی CD_4^+[3] و CD_8^+[4] همراه است. مقدار طبیعی نسبت CD_4^+/CD_8^+ با سن ارتباط دارد و از ۱٫۵ تا ۲٫۵ متغیر است (۱۹). سلول‌های مبتلا به عفونت‌های توموری بیشتر از هر نوع سلول دیگری CD_4^+ را هدف قرار می دهند و از مقدار این لنفوسیت در گونه‌های توموری می کاهند (۵). بیان CD_8^+ نیز در افراد مبتلا به تومورهای سرطانی بیشتر است و همین مسئله موجب پایین آمدن نسبت CD_4^+/CD_8^+ می‌شود (۱۵). پایین آمدن این نسبت به کمتر از ۱، در افراد سرطانی موجب مرگ سلولی می‌شود. بنابراین، کاهش نسبت CD_4^+/CD_8^+ در پیش‌بینی سرطان‌ها نباید کم‌اهمیت تلقی شود (۱۴،۱۹).

سایتوکین‌های تولیدشده از لنفوسیت‌های T، در توسعه و افزایش عملکرد سیستم ایمنی بر علیه پاتوژن نقش مهمی دارند. تمایزپذیری لنفوسیت‌های T به شاخص نوع I (Th۱/TC۱) با تولید اینترفرون گاما مشخص می‌شود (۱۴). پاتوژن‌های خارج سلولی که پاسخ سیستم ایمنی هومرال را به وجود می آورند نیز به تمایزپذیری این سلول‌ها به شاخص نوع II (Th۲/TC۲) و تولید اینترلوکین چهار می انجامد (۶،۲۱). پژوهشگران بر این باورند که میزان تولید سلول‌های لنفوسیتی و تنظیم نسبت CD_4^+/CD_8^+ به‌وجود سیگنال‌های مناسبی نظیر اینترفرون گاما وابسته است. افزایش نسبی تولید اینترفرون گاما که فعال کنندهٔ ایمنی سلولی است (افزایش تولیدات TC۱، Th۱) و کاهش تولید اینترلوکین چهار که فعال کنندهٔ ایمنی هومرال و التهابی است (کاهش تولیدات TC۲، Th۲)، موجب افزایش فعالیت ایمنی سلول می‌شود و بر این نسبت تأثیر دارد (۲۱).

بر پایهٔ نظر پژوهشگران، برنامهٔ منظم ورزشی در بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته سطوح فعالیت افراد را بدون افزایش سطح خستگی بالا می‌برد. کاهش اضطراب، افزایش کیفیت زندگی، و حس رضایت بیمار به دلیل افزایش سطح فعالیت از جمله نتایج دیگر این برنامه است. پژوهشگران بر این باورند که ورزش نه تنها ممکن است در بیماران سرطانی تحت درمان مؤثر باشد، بلکه در مبتلایان به سرطان پیشرفته که تحت مراقبت تسکینی‌اند نیز ممکن است مؤثر واقع شود (۱۶). پژوهشگران با بررسی تأثیر ورزش استقامتی منظم بر عملکرد زنان مبتلا به سرطان سینه به این نتیجه رسیدند که برنامهٔ طراحی شدهٔ ایمن، کارا، و قابل تحمل رژیم درمانی مکمل و جامع در درمان سرطان سینه است (۹).

نتایج پژوهشی اخیر نیز نشان داد ورزش منظم استقامتی که با شدت سبک در موش‌ها اجرا شد تا حدودی در به تأخیر انداختن متاستاز و مرگ ناشی از تکثیر سلول‌های توموری مؤثر است (۱). در کل نتایج پژوهشی نشان می‌دهد ورزش و فعالیت بدنی و به ویژه ورزش استقامتی منظم عوامل متعدد دستگاه ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این تأثیر هم در بهبود کارکرد و هم در تعداد اجزای سیستم ایمنی

1. Interleukin- 4 (IL-4)
2. Interféron- gamma (IFN-γ)
3. T-helper (CD4+)
4. T-cytotoxic (CD8+)

Archive of SID

www.SID.ir

مشهود است (۱،۲،۴،۱۰). با این حال اثر دقیق نوع ورزش بر نیمرخ سایتوکین‌های التهابی و افکتوری و ارتباط آن با نسبت CD_4^+/CD_8^+ در گونه‌های سرطانی همچنان ناشناخته است. با توجه به اهمیت حفظ تعادل بین سایتوکین‌های التهابی و افکتوری در کوشش‌های بالینی و تلاش در جهت افزایش نسبت CD_4^+/CD_8^+ در گونه‌های توموری (۸)، همچنین آشکار نبودن نقش فعالیت بدنی در این رویکرد، پژوهشگر بر آن شد تا در گونه‌های توموری موش، اثر تمرین استقامتی پیوسته و با شدت سبک تا متوسط را در الگوی توزیع سایتوکین‌ها و سلول‌های لنفوسیتی بررسی کند. اکنون سؤال این است که:

۱. آیا در گونه‌های توموری موش، ورزش استقامتی پیوسته موجب تغییر الگوی توزیع IL-۴ و IFN-γ می‌شود؟

۲. آیا ورزش استقامتی پیوسته بر نسبت CD_4^+/CD_8^+ در گونه‌های توموری تأثیر دارد؟

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود که به شیوهٔ میدانی و آزمایشگاهی انجام شد. تمامی آزمایش‌ها مطابق دستورالعمل مربوط به آیین‌نامهٔ حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. پروتکل اجرایی را نیز کمیتهٔ اخلاقی مرکز بالینی دانشگاه تربیت مدرس تهران تأیید کرد. بدین منظور ۸۰ سرموش بالب‌سی ماده (۴ تا ۵ هفته‌ای، با میانگین وزنی ۱/۵۴±۱۷/۶۷ گرم) تهیه و به حیوان‌خانه منتقل شد. حیوانات به تعداد محدود و در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند (۱۰ سرموش در هر قفس بزرگ). اتاق نگهداری در دمای ۲۳ درجهٔ سانتی‌گراد و میزان رطوبت ۴۵ درصد تنظیم شد و دورهٔ ۱۲ ساعتهٔ روشنایی- تاریکی رعایت می‌شد. غذای حیوانات شامل آب و غذای معمول موش بود که به صورت آزاد و در اختیار تا پایان پروتکل در دسترس بود. تمامی موش‌ها به مدت دو هفته با شرایط زندگی در حیوان‌خانه سازگار شدند. سپس، پروتکل اجرایی آغاز شد. بدین منظور موش‌ها به شکل تصادفی در چهار گروه بیست‌تایی تقسیم شدند. در پایان پروتکل اجرایی، موش‌های هر گروه برای سنجش متغیرهای پژوهشی کشته شدند. ساعت اجرای تمرین برای تمامی گروه‌ها ثابت بود و روزهای شنبه، یکشنبه، سه‌شنبه، چهارشنبه، و پنج‌شنبه از ساعت ۹ صبح تا ۱ بعدازظهر انجام می‌شد.

گروه ورزش- تومور- ورزش (ETE)[1] پس از آشنایی مقدماتی با دستگاه نوارگردان موش که یک هفته به طول انجامید و شامل ۱۰دقیقه پیاده‌روی آرام در هر جلسهٔ تمرینی بود، بر اساس پروتکل تمرینی لو و همکاران (۱۹۹۹) به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته تمرین استقامتی پیوسته انجام داد (۱۱). طبق این پروتکل، تمرینات در ۲ هفتهٔ اول با شدت ۵۰ درصد VO_2max (با سرعت ۱۵ متر در دقیقه) و به مدت ۲۰ دقیقه شروع شد. در نهایت، در هفتهٔ هشتم به ۷۵ درصد VO_2max (با سرعت ۲۲ متر در دقیقه) و مدت زمان ۶۰ دقیقه در هر جلسهٔ تمرینی رسید. پس از ۸ هفته تمرین استقامتی پیوسته، حیوانات سرطانی شدند و به دنبال یک هفته ریکاوری، تمرین استقامتی بعد از ایجاد تومور به شکل پیوسته و با شدت سبک (۵۰ درصد VO_2max) به مدت ۲۰ دقیقه تا چهار هفته اجرا شد (۱۱). در پایان هفتهٔ چهارم موش‌ها کشته شدند.

در گروه ورزش- تومور- استراحت (ETR)[2]

1. Exercise- Tumor- Exercise
2. Exercise- Tumor- Rest

Archive of SID
www.SID.ir

برنامهٔ تمرین ۸ هفته‌ای مشابه گروه ETE بود. پس از ۸ هفته تمرین استقامتی پیوسته، موش‌ها سرطانی شدند و به دنبال یک هفته ریکاوری، بدون انجام هیچ گونه تمرینی به زندگی طبیعی خود ادامه دادند. در پایان هفتهٔ چهارم موش‌ها کشته شدند.

گروه استراحت- تومور- ورزش **(RTE)**[1] به مدت ۶ هفته زندگی طبیعی داشت ولی به دلیل اینکه پس از ابتلا به تومور باید در برنامهٔ ورزشی شرکت می‌کرد، در دو هفتهٔ چهارم و به منظور آشنایی با دستگاه نوارگردان ۱۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته و به مدت ۲ هفته روی نوارگردان با سرعت پایین پیاده‌روی کرد (۱). در پایان هفتهٔ هشتم موش‌ها سرطانی شدند و پس از یک هفته ریکاوری، تمرین استقامتی با شدت سبک گروه ETE را به مدت چهار هفته انجام دادند. در پایان هفتهٔ چهارم موش‌ها کشته شدند.

گروه استراحت- تومور- استراحت **(RTR)**[2] به مدت ۸ هفته زندگی طبیعی داشت. در پایان هفتهٔ هشتم موش‌ها سرطانی شدند و به دنبال یک هفته ریکاوری بدون انجام هیچ گونه تمرینی به زندگی طبیعی خود ادامه دادند. در پایان هفتهٔ چهارم موش‌ها کشته شدند (۱۱).

روش و ابزار گردآوری اطلاعات

نحوهٔ ایجاد تومور: تومور مورد مطالعه از نوع **آدنوکارسینومای**[3] موشی بود که از بدن موش حامل هم‌نژاد جدا شد و پس از بیهوش کردن حیوانات مورد مطالعه از طریق جراحی زیر جلدی به بدن آن‌ها پیوند زده شد (۱).

اندازه‌گیری CD_4^+/CD_8^+: پس از پایان پروتکل تمرینی و به منظور از بین بردن تأثیر کوتاه‌مدت فعالیت ورزشی، ۲۴ ساعت پس از آخرین تمرین، موش‌ها کشته شدند. طحال حیوانات جدا شد و از سلول‌های طحال لایزیت به‌دست آمد. به سلول‌ها آنتی‌بادی ضد **CD_4^+ و CD_8^+**[4] که کانژوگه به رنگ FITC بود اضافه شد و با **دستگاه فلوسایتومتری**[5] شدت رنگ حاصل قرائت گردید. سپس، نسبت CD_4^+/CD_8^+ به صورت تقسیم عددی درصد آن دو صورت گرفت (۱۹).

اندازه‌گیری IL-۴ و IFN-γ: با استفاده از هاون شیشه‌ای بافت طحال له و در محیط کشت RPMI واجد آنتی پروتئاز سانتریفوژ شد. سپس، با استفاده از بافر لیزکننده چندین بار سلول‌ها شستشو داده شد. در نهایت، مایع رویی در حجم‌های کوچک ۲۰۰ میکرولیتر فریز شد. بعد از جمع‌آوری همهٔ نمونه‌ها، با **کیت‌های اینترلوکین‌چهار**[6] و **اینترفرون‌گاما**[7] و **دستگاه الایزا ریدر**[8] سایتوکین‌های مذکور اندازه‌گیری شد (۱۷).

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات: برای توصیف داده‌ها و رسم نمودارها از روش‌های آمار توصیفی و به منظور بررسی تأثیر برنامهٔ ورزشی بر میزان IL-۴ و IFN-γ و نسبت CD_4^+/CD_8^+ در گروه‌های مختلف پژوهشی، از روش آماری آنالیز واریانس یک‌راهه[9] و آزمون تعقیبی LSD در سطح خطای آلفای ۵ درصد استفاده شد.

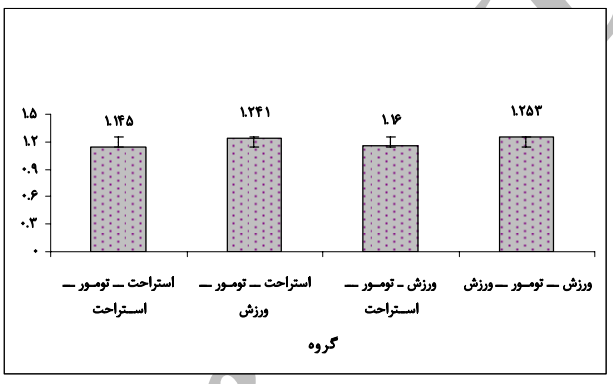
1. Rest-Tumor - Exercise
2. Rest- Tumor- Rest
3. Adenocarcinoma
4. Monoclonal Anti-mouse CD8-Fluorescein; Cat Num: FAB116F; Conc: 50 µg/ml; R&D,Inc, USA
5. Flow Cytometric analysis using 488 nm wavelength laser excitation.
6. Mouse IL-4 Quantikine ELISA Kit; Cat Num:M4000B; Sensitivity: pg/ml; R&D,Inc, USA
7. Mouse IFN-γ Quantikine ELISA Kit; Cat Num:MIF00; Sensitivity: pg/ml; R&D,Inc, USA
8. Enzymelinked immunosorbent assay (ELISA) Reader
9. One-Way ANOVA

Archive of SID

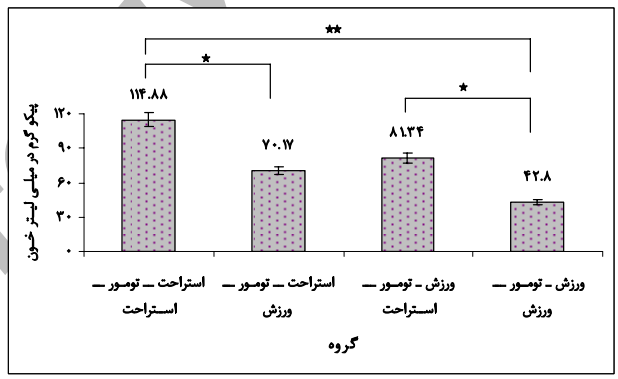
www.SID.ir

یافته‌ها

بر پایهٔ یافته‌های پژوهش حاضر، به دنبال اجرای ورزش استقامتی پیوسته در گونه‌های توموری موش در میانگین نسبت CD_4^+/CD_8^+ بین گروه‌های مختلف پژوهشی اختلاف معناداری دیده نشد ($P>0/05$) (شکل ۱). نتایج آزمون آنالیز واریانس نشان داد که میزان تولید IL-۴ در گروه ETE به شکل معناداری کمتر از گروه‌های RTR ($P<0/001$) و ETR ($P<0/05$) است. همچنین، میانگین این توزیع در گروه RTE نیز به شکل معناداری کمتر از گروه RTR بود ($P<0/05$) (شکل ۲). بر پایهٔ نتایج آماری، اجرای ورزش استقامتی پیوسته که قبل و به دنبال ایجاد تومور در گونه‌های توموری موش دنبال می‌شد نتوانست تغییرات معناداری را در میانگین توزیع IFN-γ در گروه‌های مختلف پژوهشی ایجاد کند (شکل ۳).

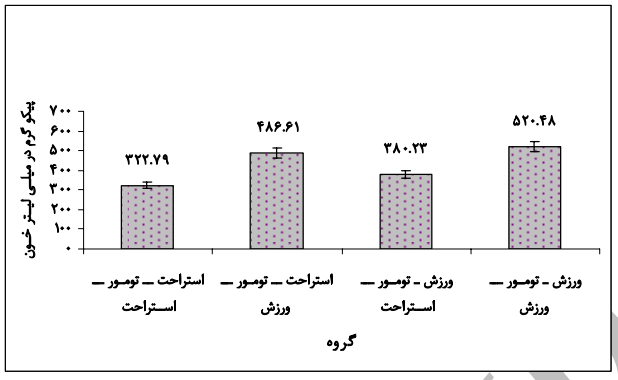


شکل ۱. نمودار مربوط به نسبت CD_4^+/CD_8^+ در گروه‌های مختلف پژوهشی



شکل ۲. نمودار مربوط به توزیع IL-۴ در گروه‌های مختلف پژوهشی ($^*P<0/05$، $^{**}P<0/001$)

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۳. نمودار مربوط به توزیع IFN-γ در گروه‌های مختلف پژوهشی

بحث

لنفوسیت‌های با شاخص CD_8^+ در نقش ایمنولوژیکی نابودکنندهٔ تومور وارد عمل می‌شود و لنفوسیت‌های با شاخص CD_4 در خدمت عملکرد CD_8^+ است. پژوهش‌های سرطانی با تمرکز بر پاسخ‌های CD_8^+ سلول‌های لنفوسیتی انجام می‌شود. همچنین، با توجه به نقش CD_4^+ در پاسخ‌های ضد توموری، از CD_4^+ هم در این پژوهش‌ها استفاده می‌شود. پاسخ‌های اختصاصی تومورها با عملکرد سلول‌های CD_4^+ فعال‌شده ارتباط دارد. سلول‌های CD_4^+ لنفوکین‌ها را تولید می‌کنند. بنابراین، فعالیت کشندگی CD_8^+ سلول‌های T هم پیشرفت می‌کند. از این رو، فعالیت هر دوی CD_8^+ و CD_4^+ می‌تواند پاسخ‌های ایمنی را برای نابود کردن سلول‌های توموری ایجاد کند (۱۵). بر پایهٔ نتایج پژوهشی حاضر، ورزش منظم استقامتی که با شدت سبک تا متوسط قبل از ایجاد تومور و با شدت سبک بعد از ایجاد تومور در موش‌ها اجرا می‌شد نتوانست الگوی توزیع لنفوسیت‌های T را تغییر دهد. میانگین نسبت CD_4^+/CD_8^+ بین گروه‌های مختلف پژوهشی تفاوت معناداری را نشان نداد و فاصلهٔ زیادی با مقادیر استراحتی خود داشت.

پژوهشگران بر این باورند که الگوی توزیع سایتوکین‌هایی نظیر IFN-γ و IL-۴ بر نسبت CD_4^+/CD_8^+ تأثیر دارند (۸). در پژوهش حاضر تغییر در الگوی تظاهر این سایتوکین‌ها تا حدودی مشاهده شد. این تغییرات در تولید اینترفرون گاما معنادار نبود و اثر ورزش استقامتی سبک را تنها در الگوی توزیع سایتوکین‌های التهابی، یعنی اینترلوکین چهار، نشان داد. در این میان به نظر می‌رسد اهمیت اجرای ورزش منظم استقامتی و با شدت سبک پس از ایجاد تومور رویکرد مهمی است. نتایج پژوهشی نشان داد به دنبال پیوند تومور در گروه‌های ETE و ETR اجرای مجدد فعالیت ورزشی موجب کاهش معنادار سایتوکین التهابی IL-۴ در گروه ETE شد، ولی در گروه ETR به دلیل توقف برنامهٔ ورزشی تغییر معناداری در این فاکتور ایجاد نشد. میزان سایتوکین افکتوری، یعنی IFN-γ، در گروه ETE بیشتر از گروه ETR بود. با وجود این، ورزش استقامتی نتوانست تغییر معناداری در این فاکتور مهم ایجاد کند.

در نتایج پژوهشی دیده شد، در موش‌های گروه

Archive of SID

www.SID.ir

RTE علی‌رغم نداشتن سابقهٔ قبلی فعالیت ورزشی (قبل از ایجاد تومور) با وارد کردن ورزش متغیر مستقل میزان IL-۴ کاهش یافت، در حالی که در گروه ETR عکس این مطلب اتفاق افتاد و دورهٔ استراحتی بعد از ایجاد تومور به ماندگاری این عامل کمک کرد. لذا به نظر می‌رسد بعد از ایجاد تومور فعالیت ورزشی با شدت سبک چه در گروه ورزشی و چه در گروه غیرورزشی اهمیت بیشتری در کاهش عوامل التهابی تومور پیدا می‌کند. با وجود این، این فعالیت قادر نیست میزان IFN-γ را تغییر دهد. سابقهٔ ورزشی نیز در این رویکرد اهمیت دارد، چرا که در پایان مطالعه در گروه ETR در مقایسه با گروه RTR میزان IL-۴ پایین‌تر و میزان IFN-γ بیشتر بود. هر چند این اختلافات از نظر آماری معنادار نبود، ولی آمادگی عناصر سیستم ایمنی و مقاومت بدن در برابر نفوذ عامل بیگانه را نشان داد. طبق نتایج پژوهش حاضر و با مقایسهٔ گروه‌های مختلف پژوهشی، برنامهٔ ورزشی اعمال شده اثربخشی خود را تنها در کاهش میزان IL-۴ نشان داد ولی در افزایش میزان IFN-γ بی‌تأثیر بود.

افزایش میزان IFN-γ و کاهش میزان IL-۴ رویکردی است که امروزه متخصصان بالینی سعی دارند تا در درمان سرطان‌های مختلف به آن دست یابند. پژوهشگران به کمک روش‌های مختلف درمانی در تلاش‌اند تا تعادل بین سایتوکین‌های التهابی و افکتوری را حفظ کنند و نسبت CD_4^+/CD_8^+ را در گونه‌های توموری افزایش دهند (۸). اگرچه فاکتورهای ژنتیکی و ایمنولوژیکی مختلفی در تنظیم تولیدات سایتوکینی لنفوسیت‌های Th۱/Tc۱ و Th۲/Tc۲ مهم‌اند، با این حال به نظر می‌رسد محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال (HPA) و سیستم عصبی سمپاتیک، نقش مهمی در این رویکرد بازی می‌کنند (۱۰، ۲۰).

نتایج پژوهشی نشان می‌دهد استرس فیزیکی یا روانی پاسخ‌های هورمون آدرنال را ایجاد می‌کند و به دنبال آن باعث تغییر در الگوی تولید IL-۴، IFN-γ در طحال و گره‌های لنفاوی می‌شود (۱۳). تولید IFN-γ برای دفاع ضد ویروسی حیاتی است و چندین مطالعه کاهش در غلظت IFN-γ را در گونه‌های توموری گزارش کرده‌اند (۱۲،۷). پژوهشگران بر این باورند که سرکوب تولید IFN-γ، سازوکار مهمی برای افزایش خطر عفونت در گونه‌های توموری است (۷). بر اساس نتایج پژوهشی، تومورهای سرطانی تولید IFN-γ از سلول‌های CD_8^+ و CD_4^+ را مهار می‌کنند (۱۲). به نظر می‌رسد بهترین شاخص برای پاسخ تومور به IFN-γ و IL-۴ نقش گلوکورتیکوئیدها بر تنظیم عملکرد سلول‌های لنفوسیتی است (۳).

پژوهشگران بیان می‌کنند سنتز گلوکوکورتیکوئیدها، به ویژه کورتیزول، که در استرس‌هایی نظیر تومورهای سرطانی افزایش می‌یابد از تولید IFN-γ جلوگیری می‌کند و تولید عوامل التهابی نظیر IL-۴ را تحریک می‌کند. بنابراین، شاید بتوان از غلظت در گردش خون کورتیزول برای تأثیرات سرکوبی تولید IFN-γ و افزایش IL-۴ از سلول‌های T استفاده کرد (۳).

با توجه به آثار مثبت شرکت در برنامه‌های تمرین استقامتی که در مطالعات قبلی گزارش شده است، تغییراتی که در الگوی تولید سایتوکین التهابی در پژوهش حاضر مشاهده شد شاید با کاهش میزان گلوکوکورتیکوئیدها ارتباط داشته باشد. نتایج پژوهشی نشان می‌دهد فعالیت استقامتی با شدت سبک مانع ترشح بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها و کورتیزول می‌شود و با

Archive of SID
www.SID.ir

کاهش حجم تومور، میانگین زمان بقا را در گونه‌های توموری موش افزایش می‌دهد (۱۲،۱). پژوهشگران بر این باورند که با اجرای ورزش منظم استقامتی میزان کورتیزول، IL-۴ سرم و چگالی ماکروفاژها و نوتروفیل‌های داخل توموری، به ویژه در مرحلهٔ اول رشد تومور کاهش می‌یابد. وجود عوامل التهابی نظیر ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها در داخل تومور دو نقش متفاوت را بازی می‌کنند. از یک سو، این عناصر توانایی انهدام سلول‌های توموری را دارند و از سوی دیگر با تولید فاکتورهای رشد و مویرگ‌زا موجب تسریع رشد و تکثیر تومور می‌شوند. بر این اساس اگرچه کاهش این عوامل التهابی اندازهٔ نهایی تومور را تغییر نمی‌دهد، رشد و از همه مهم‌تر رگرسیون رشد تومور را به تأخیر می‌اندازد (۱۲). در پژوهش حاضر، ورزش استقامتی سبک که بعد از ایجاد تومور در موش‌ها دنبال شد با مهار ترشح گلوکوکورتیکوئیدها (۱) موجب تغییر الگوی تولید IL-۴ در گونه‌های توموری شد، ولی چون اثربخشی آن در مقابله با تومور سرطانی کافی نیست و در این رویکرد به رژیم‌های دارویی نیاز دارد (۱۰،۸) قادر به ایجاد تغییرات معنادار در افزایش IFN-γ و نسبت CD_4^+/CD_8^+ نبود.

بر پایهٔ نظر پژوهشگران ترکیبی از مصرف داروهای ضد تومور و اجرای ورزش استقامتی منظم قادر به ایجاد تغییرات معنادار در IFN-γ و افزایش نسبت CD_4^+/CD_8^+ است. پژوهشگران در بررسی این فرضیه، تأثیر **داروی ضد توموری**[۱] به تنهایی، تأثیر ورزش استقامتی به تنهایی، و تأثیر ترکیبی از برنامهٔ ورزش استقامتی با داروی ضد توموری را بر میزان رشد تومور، منحنی بقا، و فعالیت سایتوکین افکتوری IFN-γ در موش‌های بالب‌سی بررسی کردند. نتایج پژوهش نشان داد که تأخیر در رشد تومور تا رسیدن به حد تعیین شده در گروهی که دارو مصرف می‌کرد و نیز در در گروه ترکیبی ورزش با دارو بیشتر از گروهی بود که تنها ورزش استقامتی انجام می‌داد. منحنی بقا، افزایش IFN-γ و نسبت CD_4^+/CD_8^+ نیز فقط در گروهی معنادار بود که ترکیب ورزش با دارو را در برنامهٔ خود داشت (۸). با وجود این، به منظور آشکار شدن سازوکار دقیق تغییر الگوی سایتوکین‌های لنفوسیتی که به دنبال ورزش استقامتی با شدت سبک در گونه‌های توموری مشاهده شد، ضرورت انجام پژوهش‌های آتی بدیهی به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

طبق یافته‌های پژوهش حاضر، در گونه‌های توموری موش اجرای ورزش استقامتی پیوسته و با شدت سبک موجب کاهش معنادار تولید عوامل التهابی نظیر IL-۴ شد. با وجود این، تغییری در الگوی توزیع سایتوکین افکتوری IFN-γ و نسبت CD_4^+/CD_8^+ به دنبال اجرای ورزش استقامتی مشاهده نشد. به نظر می‌رسد که در رویکردهای درمانی، ورزش استقامتی به تنهایی نمی‌تواند تغییرات معناداری در این فاکتورها ایجاد کند و در صورت تجویز تنها مکمل درمانی در درمان تومورهای هم‌نظیر خواهد بود.

۱. Doxorubicin: آنتی‌بیوتیکی با آثار ضد بدخیمی که به DNA متصل می‌شود و ساخت اسید نوکلئیک را مهار می‌کند.

Archive of SID

www.SID.ir

منابع

۱. آقاعلی‌نژاد، حمید؛ اصغر توفیقی، زهیر محمدحسن، مهدی مهدوی، سمیه شاهرخی، ۱۳۸۷، "اثر تمرین استقامتی پیوسته بر میزان HSP۷۰ و طول عمر موش‌های مبتلا به تومور سرطان سینه"، المپیک (۴۲):۷۵ـ ۸۶

2. Adam,.S.; D. Anders; and et al. (2001). “Strenuous exercise decreases the percentage of type 1 T cells in the circulation”. J Appl Physiol; 91: 1708–1712.
3. Blotta and et al (2007). “Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes”. The Journal of Immunology; 158: (12) 5589.
4. Bruunsgaard, Helle (2005). “Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation”. Journal of Leukocyte Biology; 78:819-835.
5. Dhabhar, F.S.; A.H. Miller; B.S. McEwen; and R.L. Spencer (2005). “Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms”. The Journal of Immunology, Vol 154, Issue 10 5511-5527.
6. Hernberg, M.; T. Muhonen; S. Pyrhonen (1997). "Can the CD_4^+/CD_8^+ ratio predict the outcome of interferon-alpha therapy for renal cell carcinoma"? Ann Oncol; 8(1):71-7.
7. Hoffman-Goetz, L.; May, K.M.; Arumugam, Y. (1994). “Exercise training and mouse mammary tumor metastasis”. Anticancer Res.14:2627–32.
8. Jones, Lee W.; Neil D. Eves; and John R.Mackey (2005). “Effects of Exercise Training on Antitumor Effacacy of Doxorubicin in MDA-MB-231 Breast cancer Xenografts”.American Association for Cancer Research. Clin cancer Res. 11(18):221-30
9. Kolden, G. et al. (2002). “A Pilot Study of Group Exercise Training (GET) for Women with Ptimary Breast Cancer”. Feasibility and Health Benefits , Psycho – Oncology.11: 447 - 456
10. Lancaster, G.I.; Q. Khan; P.T. Drysdale; F. Wallace; A.E. Jeukendrup; M.T. Drayson; and M. Gleeson (2005). “Effect of prolonged exercise and carbohydrate ingestion on type 1 and type 2 T lymphocyte distribution and intracellular cytokine production in humans”. J Appl Physiol 98: 565-571.
11. LU, Q.; M.A. CEDDIA; E.A. PRICE; S.M. YE; And J.A. Woods (1999). “Chronic exercise increases macrophage-mediated tumor cytolysis in young and old mice”. Am. J. Physiol. 276 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 45): R482–R489.
12. Mark, R. Zielinski; Melissa Muenchow; Matthew A. Wallig; Peggy L. Horn; and Jeffrey A. Woods (2004). “Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization”. J Appl Physiol. 96:2249-2256.
13. Moynihan, J.A.; T.A. Callahan; S.P. Kelley; L.M. Campbell (1998). “Adrenal hormone modulation of type 1 and type 2 cytokine production by spleen cells: dexamethasone and dehydroepiandrosterone suppress interleukin-2, interleukin-4, and interferon-gamma production in vitro”. Cell Immunol. Feb 25; 184(1):58-64.
14. Natale, Valéria Maria; Ingrid Karen Brenner; Andrei Ion Moldoveanu; Paris Vasiliou; Pang Shek; Roy Jesse Shephard (2003). “Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise”. Sao Paulo Med. J. vol.121 No.1.
15. Nozoe, Tadahiro; Yoshihiko Maehara; Keizo Sugimachi (2005). “Preoperative sorting of circulating T lymphocytes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: Its prognostic significance”. World J Gastroenterol. November 14; 11(42): 6689-6693.
16. Porock, D. et al. (2000). "An Exercise Intervention for Advanced Cancer Patients Experiencing Fatigue: a Pilot Study". Journal of Paliative Care, autumn; 16(3): 30 – 36.
17. Schuerwegh, A.J.; L.S. De Clerck; L. De Schutter; CH. L. Bridts; A. Verbruggen; W.J. Stevens (1999). “Flow cytometric detection of type 1 (IL-2, IFN-gamma) and type 2 (IL-4, IL-5) cytokines in T-helper and T-suppressor/cytotoxic cells in rheumatoid arthritis, allergic asthma and atopic dermatitis”. Cytokine. 1999 Oct; 11(10):783-8.

Archive of SID
www.SID.ir

18. **Shawn, G. Rhind; John W. Castellani; Ingrid K.M. Brenner; Roy J. Shephard; Jiri Zamecnik; Scott J. Montain; Andrew J. Young; and Pang N. Shek (2001). "Intracellular monocyte and serum cytokine expression is modulated by exhausting exercise and cold exposure". Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 281: R66-R75**
19. **Shek, P.N.; B.H. Sabiston; A. Buguet; M.W. Radomski (1995). "Strenuous exercise and immunological changes: a multiple-time-point analysis of leukocyte subsets, CD4/CD8 ratio, immunoglobulin production and NK cell response". Int J Sports Med. Oct; 16(7):466-74.**
20. **Smits, H.; K Grünberg, R.H. Derijk; P.J. Sterk; and P.S. Hiemstra (1998). "Cytokine release and its modulation by dexamethasone in whole blood following exercise". Clin Exp Immunol. February; 111(2): 463–468.**
21. **Tobias, I. et al (2002). "Exercise-induced change in type 1 cytokine-producing CD8-T cells is related to a decrease in memory T cells". J Appl Physiol; 93: 645–648.**

Archive of SID

www.SID.ir