Original article

Effect of 8 Weeks of Strenuous Endurance Training on Heme oxygenase-1 and Tumor Necrosis Factor Alpha in Gastrocnemius and Soleus Muscle Tissues of Male Wistar Rats

Aghaali Ghasemnian[1*]
Zahra Ghorbanlou[2]
Akram Karimiasl[3]
Jabar Seifpanahi Shabani[3]

1- Associate Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Zanjan, Zanjan, Iran.
2- Master student in sport physiology, Zanjan University, Zanjan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Zanjan, Zanjan, Iran

***Corresponding author:** Aghaali Ghasemnian, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Zanjan, Zanjan, Iran

Email: ghasemnian@znu.ac.ir

Received: 06 April 2020
Accepted: 23 June 2020

ABSTRACT

Introduction and purpose: Oxidative stress during sports activities, apart from muscle injuries and reduced performance in athletes, stimulates the production of cytokines from numerous cells. To counteract this stress, the body activates antioxidant defense and other protective factors in response to oxidative stress. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of 8 weeks of strenuous endurance training on Heme oxygenase-1 (HO-1)and Tumor necrosis factor-alpha (TNFα) in gastrocnemius and soleus muscle tissue of male Wistar rats.

Methods: A number of 16 adult male Wistar rats were randomly assigned to two groups (control and endurance training). The strenuous endurance training protocol included running on the treadmill for 8 weeks (5 sessions per week). The subjects were provided with the standard meal and water. 24 h after the last session of training and 4 h of overnight fasting, tissue samples were collected and HO-1 and TNF-α levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The independent t-test was used for data analysis.

Results: As evidenced by the obtained results, 8 weeks of strenuous endurance training did not have a significant effect on the amount of HO-1 enzyme in gastrocnemius and soleus muscles (P>0/05). Furthermore, it had no significant effect on TNF-α in the soleus and gastrocnemius muscle (P>0/05).

Conclusion: Since exercise exerted no effect on the levels of HO-1 and TNF-α, it can be claimed that regular exercise has resulted in a useful adaptation.

Keywords: Antioxidant, Oxidative stress, Endurance training, Heme oxygenase, TNF-α

▶ **Citation:** Ghasemnian A, Ghorbanlou Z, Karimiasl A, Seifpanahi Shabani J. Effect of 8 Weeks of Strenuous Endurance Training on Heme oxygenase-1 and Tumor Necrosis Factor Alpha in Gastrocnemius and Soleus Muscle Tissues of Male Wistar Rats. Journal of Health Research in Community. Spring 2020;6(1): 36-47.

مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی شدید بر میزان هم‌اکسیژناز و TNF-α در بافت عضله نعلی و دوقلو در موش‌های صحرایی نر ویستار

آقاعلی قاسم‌نیان[1*]
زهرا قربانلو[2]
اکرم کریمی اصل[3]
جبار سیف‌پناهی شعبانی[3]

۱. دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران
۲. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی کاربردی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران
۳. استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران

* نویسنده مسئول: آقاعلی قاسم‌نیان، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران

Email: ghasemnian@znu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۱۸
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۰۳

چکیده

مقدمه و هدف: فشار اکسایشی ناشی از فعالیت‌های ورزشی ضمن ایجاد آسیب عضلانی و کاهش عملکرد در ورزشکاران، موجب تحریک تولید سایتوکین‌ها از سلول‌های متعددی می‌شود. برای مقابله با این استرس‌ها، بدن با فعال‌کردن دفاع آنتی‌اکسیدانی و دیگر دستگاه‌های محافظت‌کننده به فشار اکسایشی پاسخ می‌دهد؛ بنابراین، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین استقامتی شدید بر میزان هم‌اکسیژناز-۱ و TNF-α در بافت عضله دوقلو و نعلی موش‌های صحرایی بالغ نر ویستار است.

روش کار: در این پژوهش ۱۶ سر موش صحرایی بالغ نر ویستار به‌صورت تصادفی به دو گروه (کنترل و تمرین استقامتی شدید) تقسیم شدند. برنامه تمرین استقامتی شدید شامل دویدن روی نوار گردان به مدت هشت هفته (۵ جلسه در هفته) بود. آب و غذای استاندارد به‌صورت آزاد در اختیار آزمودنی‌ها قرار گرفت. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۴ ساعت ناشتایی شبانه، آزمودنی‌ها تشریح شدند و نمونه‌های بافتی جمع‌آوری و میزان آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ وفاکتور نکروز توموری آلفا (TNFα: Tumor necrosis factor alpha) به روش الایزا اندازه‌گیری شد. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی شدید تأثیر معنی‌داری بر میزان آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ عضله دوقلو و نعلی نداشت (P>۰/۰۵). همچنین هشت هفته تمرین استقامتی شدید تأثیر معنی‌داری بر TNF-α عضله دوقلو و نعلی نداشت (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: با توجه به تأثیرنداشتن تمرین بر مقادیر آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ و TNF-α، شاید بتوان بااحتیاط گفت که تمرینات ورزشی منظم، موجب ایجاد سازگاری مفید شده است.

کلمات کلیدی: آنتی‌اکسیدان، استرس اکسایشی، تمرین استقامتی، هم‌اکسیژناز، TNF-α

◀ **استناد:** قاسم‌نیان، آقاعلی؛ قربانلو، زهرا؛ کریمی اصل، اکرم؛ سیف‌پناهی شعبانی، جبار. تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی شدید بر میزان هم‌اکسیژناز و TNF-α در بافت عضله نعلی و دوقلو در موش‌های صحرایی نر ویستار. مجله تحقیقات سلامت در جامعه، بهار ۱۳۹۹؛۶(۱): ۴۷-۳۶.

مقدمه

اگرچه انجام فعالیت‌های هوازی نسبتاً شدید در افزایش توان هوازی ورزشکاران اثر مثبت دارد، می‌تواند به بروز استرس‌های

فیزیولوژیک منجر شود [۱،۲]. درواقع، اجرای این نوع فعالیت‌ها ممکن است با رهایش بیش‌ازحد رادیکال‌های آزاد و تخلیه منابع آنتی‌اکسیدانی باعث تضعیف ظرفیت آنتی‌اکسیدان درون‌زا و افزایش فشار اکسایشی شود [۳]. همچنین با برهم‌خوردن تعادل اسیدی-بازی، ظرفیت‌های عملکردی کاهش می‌یابد و خستگی بروز می‌کند؛ بنابراین، اجرای فعالیت‌های ورزشی با شدت زیاد می‌تواند زیان‌بار باشد [۳].

عضله اسکلتی هم به‌عنوان بافت بسیار تخصصی، در پاسخ به محرک‌های خارجی نظیر تمرین و ورزش به‌شدت منعطف است و انقباضات عضلانی تکراری در طول تمرینات استقامتی به پاسخ‌دهی مختلف فنوتیپی و فیزیولوژیک در آن منجر می‌شود [۴]. با القای خستگی ناشی از تمرین در عضلات اسکلتی، تغییرات گونه‌های فعال اکسیژن (ROS: Reactive Oxygen Species) به وجود خواهد آمد و باعث آسیب عضلانی خواهد شد [۵،۶]. در بدن سیستم‌های ویژه‌ای برای دفاع در برابر آسیب‌های حاصل از رادیکال‌های آزاد وجود دارد که به نام سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی معروف است [۷]. دراین‌بین علاوه بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اولیه مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون‌پراکسیداز در سلول‌های پستانداران، آنزیم‌هایی هستند که مرحله دوم دفاع آنتی‌اکسیدانی را در سلول‌های عضلانی اسکلتی پوشش می‌دهند که ازجمله آن‌ها می‌توان به هم‌اکسیژناز-۱ (HO-1) و گاماگلوتامیل سیستئین سنتتاز (GCS: Gamma-glutamyl Cysteine Synthetase) اشاره کرد. این آنزیم‌ها اگرچه در کاهش مستقیم ROS دخیل نیستند، مسئول سنتز آنتی‌اکسیدان‌های غیرآنزیمی موجود در عضلات اسکلتی به‌وسیله بیلی‌وردین و بیلی‌روبین هستند [۶].

در ورزش‌های طولانی‌مدت، سایتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۸ و TNF-α افزایش می‌یابند و بالاترین سطح این سایتوکین‌ها بیشترین آسیب عضلانی را در ورزشکاران به دنبال داشته است [۸،۹]. کنترل تولید سایتوکین‌ها می‌تواند سازوکار مهمی برای هم‌اکسیژناز-۱ باشد [۱۰]. گزارش شده است که مونوکسید کربن (CO) به‌عنوان یک واسطه احتمالی ناشی از هم‌اکسیژناز-۱، اثر حفاظتی در برابر آپوپتوز ناشی از TNF-α دارد؛ بنابراین، ممکن است هم‌اکسیژناز-۱ در واکنش به ورزش برای کمک به کاهش آسیب درون‌سلولی عضلات توسط رادیکال‌های آزاد شبیه به نقش حفاظتی هم‌اکسیژناز-۱ در دیگر بافت‌ها عمل کند [۱۱،۱۲].

در این رابطه پژوهش‌هایی که رابطه بین ورزش و هم‌اکسیژناز-۱ را نشان بدهد، بسیار اندک است. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند بیان هم‌اکسیژناز-۱ در لکوسیت انسانی بعد از تمرین استقامتی شدید (نیمه‌ماراتن) افزایش یافته است؛ بنابراین، این احتمال وجود دارد که در فعالیتهای طولانی‌مدت و شدید علاوه بر افزایش فشار اکسایشی و ایجاد اختلال در عملکرد طبیعی سلول‌های ایمنی، افزایش ROS قادر به تحریک تولید سایتوکین‌ها از سلول‌های متعددی شود [۱۶-۱۳]. به عبارتی دیگر، ROS ضمن اختلال در عملکرد انقباضی و افزایش تحلیل پروتئینی و آتروفی عضلانی، موجب ترشح آبشاری سایتوکین‌هایی نظیر TNF-α، IL-β، IL-6 و آنتاگونیست گیرنده IL-1، گیرنده‌های TNF و IL-10 می‌شود [۴،۵،۱۷،۱۸]. حال سؤال این است که آیا تمرین استقامتی شدید قادر به تغییر مقادیر هم‌اکسیژناز-۱ و TNF-α در سطح عضله اسکلتی دوقلو و نعلی است. هدف این پژوهش بررسی پاسخ مقادیر هم‌اکسیژناز-۱ و TNF-α در سطح عضله اسکلتی دوقلو و نعلی به یک دوره تمرین استقامتی در رت‌های نر است.

روش کار

آزمودنی‌ها

این پژوهش به روش تجربی در سال ۱۳۹۷ در آزمایشگاه حیوانات گروه فیزیولوژی دانشگاه زنجان انجام گرفت. در این پژوهش ۱۶ سر رت صحرایی نر ویستار با سن ۸ هفته (بالغ) از

جدول ۱: برنامه تمرین استقامتی شدید

هفته	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
زمان (دقیقه)	۳۰	۴۰	۴۵	۵۰	۴۰	۶۰	۷۰	۷۰
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۰	۲۰	۲۰	۲۵	۱۵	۳۰	۳۰	۳۵

انستیتو پاستور ایران خریداری و به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی کاربردی دانشگاه زنجان منتقل شد. پس از یک هفته آشناسازی با برنامه تمرینی، رت‌ها بر اساس وزن به‌صورت تصادفی در دو گروه کنترل (۸ سر) و تمرین استقامتی شدید (۸ سر) قرار گرفتند. موش‌ها در قفس‌های پلی‌کربنات به‌صورت مجزا (هر قفس ۴ سر) در دمای ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد نگهداری شدند و به‌صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. برنامه تمرینی شامل هشت هفته و هر هفته پنج جلسه دویدن روی نوار گردان بود. برنامه تمرینی در ساعات مشابهی از عصر (۱۵ تا ۱۸) در روزهای شنبه، یکشنبه، دوشنبه، چهارشنبه و پنج‌شنبه روی نوار گردان جوندگان انجام شد (جدول ۱). شیب تردمیل در تمام مراحل صفر درجه بود و طی این مدت گروه کنترل بدون فعالیت بود. به‌منظور بررسی تغییرات وزنی رت‌ها، در ابتدا و پایان هفته هشتم وزن رت‌ها اندازه‌گیری شد [۱۹]. در این پژوهش زمانی که آزمودنی‌ها به سطح واماندگی می‌رسیدند، به‌منظور جلوگیری از آثار احتمالی استفاده از شوک در نتایج پژوهش، پژوهشگر سعی کرد از شرطی‌سازی‌هایی نظیر استفاده از صدا هنگام نشستن و استراحت آزمودنی استفاده کند.

تعیین میزان غلظت هم‌اکسیژناز-۱ و TNF-α

پس از تشریح و نمونه‌برداری، نمونه‌های بافت عضله اسکلتی پس از شست‌وشو با آب‌مقطر و خشک‌کردن با استفاده از گاز استریل در میکروتیوب قرار گرفتند و در ازت مایع فریز و برای کارهای آزمایشگاهی در یخچال با دمای ۸۰- درجه نگهداری شدند. سپس بافت‌ها هموژن شدند. در زمان هموژن‌کردن از بافر PBS (۰/۱ میلی‌مول حاوی ۵ نانومول EDTA با pH برابر با ۷/۴) استفاده شد. بافت‌های عضله دوقلو و نعلی پس از سانتریفیوژ (۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه) تجزیه‌وتحلیل شدند و دو بخش محلول فوقانی (سوپرناتانت) و رسوب پلیت آن‌ها از هم جدا شدند. میزان TNF-α در بافتهای عضله دوقلو و نعلی با استفاده از کیت Bioassay Technology Laboratory ساخت کشور چین و با میزان حساسیت ۲/۵۱ نانوگرم بر لیتر، با استفاده از روش الایزای ساندویچی اندازه‌گیری شد [۲۰]. غلظت هم‌اکسیژناز-۱ بافت‌های عضله دوقلو و نعلی نیز با استفاده از کیت Bioassay Technology Laboratory ساخت کشور چین با میزان حساسیت ۰/۰۲۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر و بر اساس دستور شرکت سازنده صورت پذیرفت.

تجزیه‌وتحلیل

پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ تجزیه‌وتحلیل و از آزمون آماری شاپیروویلک برای اطمینان از طبیعی‌بودن داده‌ها استفاده شد. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد. همچنین هنگام اجرای آزمون تی، برای سنجش برابری واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. با توجه به برابری واریانس دو گروه، در جدول Independent sample test خروجی SPSS از سطر اول نتایج برای گزارش نتایج آزمون تی استفاده شد.

یافته‌ها

میزان آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ عضله دوقلو و نعلی

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل نشان

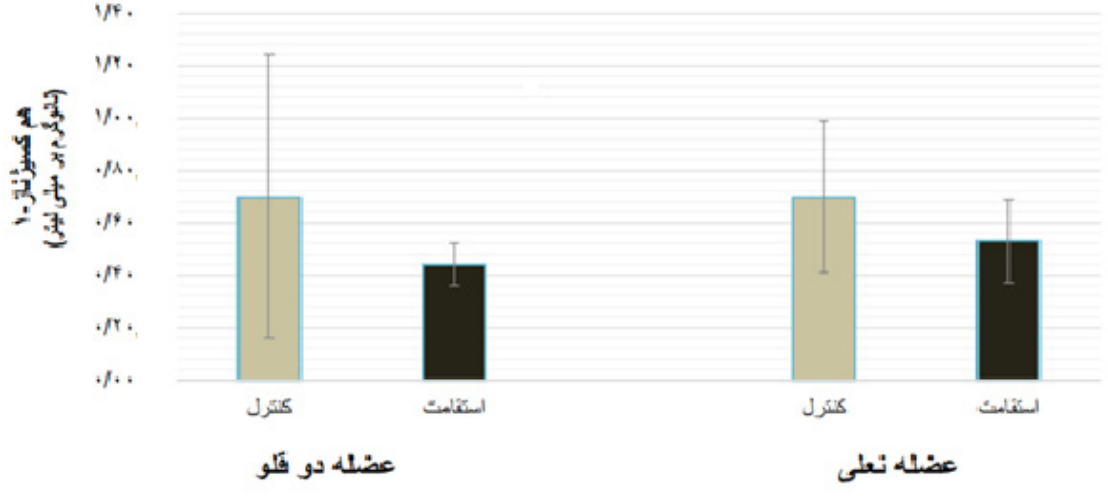
داد میزان آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ در عضله دوقلو موش‌های صحرایی نر در گروه تمرین (۰/۰۸±۰/۴۴) نسبت به گروه کنترل (۰/۷±۰/۵۴) تفاوت معنی‌داری نداشت (r=۰/۳۶، P=۰/۲۷، t=۴/۹۴). همبستگی پیرسون نیز نشان‌دهنده اندازه اثر متوسط نوع گروه‌ها بود (جدول ۲). همچنین میزان آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ در عضله نعلی موش‌های صحرایی نر در گروه تمرین (۰/۱۶±۰/۵۳) نسبت به گروه کنترل (۰/۷±۰/۲۹) تفاوت معنی‌داری نداشت (r=۰/۳۷، P=۰/۲۴، t=۲/۳۷). همبستگی پیرسون نیز نشان‌دهنده اندازه اثر متوسط نوع گروه‌ها بود (جدول ۲ و نمودار ۱).

میزان TNF-α عضله دوقلو و نعلی

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل (جدول ۴-۱) نشان داد در میزان TNF-α عضله دوقلو موش‌های صحرایی نر در گروه تمرین (۵۵±۸۵/۱۹) نسبت به گروه کنترل (۳۴/۵۲±۸۸/۲۱) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (r=۰/۰۷، P=۰/۸۳، t=۰/۲۰۳). همبستگی پیرسون نیز نشان‌دهنده اندازه اثر ضعیف نوع گروه‌ها بود (جدول ۲). همچنین در میزان TNF-α عضله نعلی موش‌های صحرایی نر در گروه تمرین (۲۳/۵±۶۶/۴۵) نسبت به گروه کنترل (۱۱/۹±۵۸/۵۲) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (r=۰/۲۲،

جدول ۲: نتایج آزمون تی مستقل برای میزان آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ عضله دوقلو و نعلی

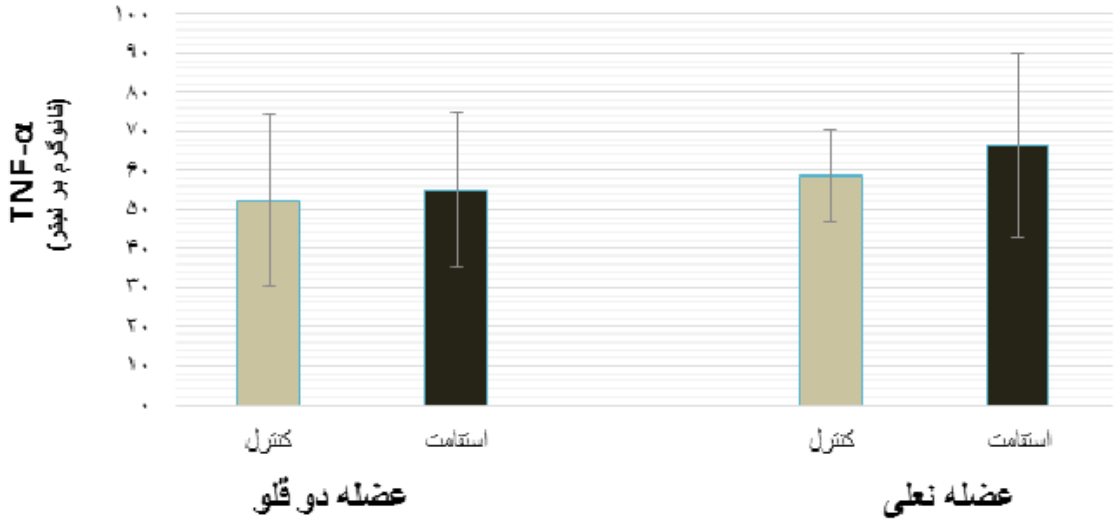
متغیر	گروه	شاپیروویلیک	همگنی واریانس		درجه آزادی	آماره	اندازه اثر	سطح معناداری
			آماره آزمون لون	P آزمون لون				
میزان هم‌اکسیژناز-۱ عضله دوقلو (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	کنترل	۰/۰۹۲	۴/۹۴	۰/۰۵۳	۹	۱/۱۷	۰/۳۶	۰/۲۷
	تمرین استقامتی شدید	۰/۵۳						
میزان هم‌اکسیژناز-۱ عضله نعلی (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	کنترل	۰/۱۹	۲/۳۷	۰/۱۵	۹	۱/۲۳	۰/۳۷	۰/۲۴
	تمرین استقامتی شدید	۰/۵۴						



نمودار ۱: سطوح آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ در عضله دوقلو و نعلی موش‌های صحرایی نر ویستار در گروه‌های پژوهش

جدول ۳: نتایج آزمون تی مستقل برای میزان TNF-α عضله دوقلو و نعلی

متغیر	گروه	شاپیروویلیک	همگنی واریانس		درجه آزادی	آماره	اندازه اثر	سطح معناداری
			آماره آزمون لون	P آزمون لون				
میزان TNF-α عضله دوقلو (نانوگرم بر لیتر)	کنترل	۰/۲	۰/۲۰۳	۰/۶۶	۹	-۰/۲۱۱	۰/۰۷	۰/۸۳
	تمرین استقامتی شدید	۰/۶۷						
میزان TNF-α عضله نعلی (نانوگرم بر لیتر)	کنترل	۰/۱۹	۱/۰۰۴	۰/۳۴	۹	-۰/۶۸۱	۰/۲۲	۰/۵۱
	تمرین استقامتی شدید	۰/۸۴						



نمودار ۲: سطوح TNF-α در عضله دوقلو و نعلی موش‌های صحرایی نر ویستار در گروه‌های پژوهش

P=۰/۵۱، t=۱/۰۰۴). همبستگی پیرسون نیز نشان‌دهنده اندازه اثر ضعیف نوع گروه‌ها بود (جدول ۳ و نمودار ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

درمجموع نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی شدید بر میزان آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ و TNF-α در عضله دوقلو و نعلی موش‌های صحرایی نر ویستار تأثیر معنی‌داری نداشته است.

تمرین استقامتی شدید و میزان TNF-α در عضله دوقلو و نعلی

به‌طورکلی نتایج این پژوهش نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی شدید بر میزان TNF-α عضله اسکلتی دوقلو و نعلی در موش‌های صحرایی نر ویستار تأثیر نداشته است. همسو با نتایج پژوهش حاضر، Conraad و همکاران نشان دادند چهار ماه تمرین ترکیبی استقامتی و مقاومتی سطح TNF-α و IL-6 را تغییر نمی‌دهد [۲۱]. Rall و همکاران (۱۹۹۶) نیز نشان دادند ۱۲ هفته تمرین قدرتی کاهشی در TNF-α و IL-6 آزمودنی‌های سالمند ایجاد نکرد [۲۲]. نتایج پژوهش Rall و همکاران با نتایج پژوهش

حاضر همسو است.

در پژوهشی ناهمسو با نتایج پژوهش حاضر، Zanchi و همکاران (۲۰۱۰) در رابطه با تمرین مقاومتی ۱۲ هفته‌ای و میزان سایتوکین‌های التهابی عضله اسکلتی در موش‌های ماده، کاهش ۴۰ درصدی TNF-α را در عضله در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. از طرفی میزان IL-6 و IL-10 در عضله پلانتاریس تغییر غیرمعنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد [۲۳]. این پژوهشگران عنوان کردند که فعالیت بدنی منظم به‌ویژه ورزش هوازی، باعث کاهش سایتوکین‌های ضدالتهابی در پلاسما و بافت‌ها می‌شود و چنین اثراتی به فعالیت انقباضی از طریق تولید اینترلوکین-۶ وابسته است. همچنین عنوان شد که اینترلوکین-۶ سایتوکینی است که اثرات مهاری روی چندین سایتوکین التهابی ازجمله TNF-α دارد [۲۳]. Jorge و همکاران (۲۰۱۱) هم در یک مطالعه تجربی اثرات سه روش مختلف تمرین موازی را بر شاخص‌های التهابی مقایسه کردند. آن‌ها نشان دادند به‌دنبال مداخلات تمرینی قدرتی، استقامتی و موازی، تفاوتی در سطوح IL-6 و TNF-α وجود ندارد [۲۴]. نتایج Jorge و همکاران با نتایج پژوهش حاضر همسو است.

همچنین مطالعات دیگر نشان داده‌اند ورزش مزمن با اثرات ضدالتهابی سیستمیک نظیر نشانگرهای التهابی مانند TNF-α و IL-1ß همراه است [۲۵]. این نوع یافته‌هابا پژوهش حاضر ناهمسو است. Fábio و همکاران (۲۰۰۹) نیز ناهمسو با پژوهش حاضر، کاهش غلظت ۴۱ درصدی TNF-α را در عضله نعلی در موش‌های تمرین‌کرده گزارش دادند. در پژوهش Fábio به‌دنبال هشت هفته تمرین استقامتی و با ارزیابی سایتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی نتایج پژوهش نشان داد غلظت‌های TNF-α در عضله نعلی ۴۱ درصد و در عضله بازکننده درازانگشتان ۳۲ درصد در موش‌های تمرین‌کرده نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است [۲۵].

Timmerman و همکاران (۲۰۰۴) در زمینه تأثیر تمرینات ورزشی بر سیستم ایمنی نشان دادند تمرینات ورزشی منظم به مدت ۱۲ هفته موجب کاهش تولید سایتوکین‌های TNF-α و IL-6 می‌شود که با نتیجه این پژوهش ناهمسو است. البته ذکر این نکته مهم خواهد بود که افراد فعال به دلیل اینکه در مقایسه با افراد کم‌تحرک، با شدت و مدت بیشتری جلسه آزمون تمرینی را ادامه می‌دهند، افزایش شاخص‌های التهابی در اثر یک جلسه فعالیت ورزشی شدید در آن‌ها در مقایسه با گروه کم‌تحرک بیشتر خواهد بود. ازاین‌رو اشخاص کم‌تحرک به دلیل آمادگی جسمانی کم، قادر به ادامه فعالیت در شدت و مدت‌زمان بیشتری نیستند؛ بنابراین، حجم تولید رادیکال‌های آزاد و شاخص‌های التهابی در آن‌ها در مقایسه با افراد فعال کمتر است [۲۶].

ناهمسو با نتایج پژوهش حاضر، جهرمی و همکاران (۲۰۱۴) در پی بررسی تأثیر ورزش کم‌شدت با مدت اندک بر سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی ازجمله TNF-α و اینترفرون گاما (IFN-ý) مشاهده کردند که برنامه تمرینی استقامتی هشت هفته‌ای می‌تواند به کاهش معنی‌دار TNF-α منجر شود [۲۷].

همچنین فعالیت ورزشی از طریق رهایش بیشتر اپی‌نفرین از غدد فوق‌کلیوی و نوراپی‌نفرین از انتهای اعصاب سمپاتیک، سرعت لیپولیز بافت چربی را افزایش می‌دهد. به عبارتی دیگر، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین به گیرنده‌های بتا آدرژنیک واقع در غشای پلاسمایی آدیپوسیت متصل و باعث آبشار cAMP و درنتیجه فعال‌سازی پروتئین کیناز (PKA) و درنتیجه لیپولیز می‌شود [۲۸]. مهارکننده‌های مسیر بیوسنتز TNF-α برخی از مولکول‌هایی هستند که در مسیر بیوسنتز آن درگیر هستند. با مهار آنزیم فسفودی استراز (PDE4) به‌طور غیرمستقیم تولید TNF-α کاهش می‌یابد؛ چراکه افزایش در سطح cAMP باعث بلوکه‌شدن سنتز آن می‌شود. به‌طور طبیعی آنزیم فسفودی استراز-۴ باعث تبدیل cAMP به AMP میشود. سپس در حضور مهارکننده‌های PDE4، سطح cAMP در سلول افزایش می‌یابد که آن هم باعث فعال‌شدن پروتئین کیناز A (PKA) می‌شود. PAK فعال مانع از رونویسی فاکتورهایی مثل NF-rB می‌شود. سپس با مهار این فاکتور، سنتز TNF-α کاهش

می‌یابد [۲۹]. جالب اینکه عدم افزایش بیان ژن NF-rB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) در پژوهش McKenzie و همکاران (۲۰۱۱) در عضلات دوقلو و نعلی گزارش شد [۳۰]. به نظر می‌رسد یکی از سازوکارهای درگیر در کاهش TNF-α تأثیر فعالیت بدنی بر رونویسی فاکتورهایی مثل NF-rB است که با مهار این فاکتور، سنتز TNF-α کاهش می‌یابد [۲۹]. همچنین در پژوهشی که Fallon و همکاران انجام دادند مشخص شد که ورزش منظم موجب کاهش التهاب سیستمیک در افراد سالم و ورزشکاران با درجه پایین با بروز بیماری‌های مزمن و همچنین ورزش منظم موجب بالارفتن میزان برخی سایتوکین‌های ضدالتهابی و کاهش سطح سایتوکین‌های پیش‌التهابی همچون TNF-α می‌شود [۳۱]. نتایج این پژوهش با یافته‌های پژوهش حاضر ناهمسو است. برخی از محققان معتقدند که فعالیت ورزشی به‌خصوص فعالیت ورزشی شدید باعث آسیب عضله می‌شود و در آزادکردن مواد گوناگون همانند پروتئین‌های درون‌سلولی و سایتوکین‌ها نقش مؤثری دارد [۳۲].

در رابطه با پژوهش‌های حاد نیز نتایج متفاوتی در دسترس است. Moldoveanu و همکاران در سال ۲۰۰۰ افزایش غلظت پلاسمایی IL-6، IL-1b و TNF-αرا در یک جلسه ورزش طولانی‌مدت دوچرخه‌سواری و دویدن نشان دادند [۳۳]. فرضیه‌هایی وجود دارد که افزایش ناشی از ورزش در سایتوکین‌ها نتیجه‌ای از پاسخ ایمنی به دلیل آسیب موضعی در عضلات در حال کار است [۳۴]. در این راستا Steensberg و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند منبع افزایش TNF-α پلاسما در طول ورزش، ورزش نیست. در این راستا آن‌ها پژوهش خود را روی آزمودنی‌های مرد سالم آموزش‌دیده انجام دادند و بعد از انجام یک جلسه فعالیت حاد ۱۸۰ دقیقه‌ای اکستنشن زانو روی آزمودنی‌ها، نمونه‌گیری خون و بایوپسی عضله پهن جانبی انجام شد و نتایج نشان داد میزان TNF-α تمایل به افزایش دارد، ولی در مقایسه با میزان TNF-α قبل و بعد از فعالیت تفاوت معنی‌دار نبود [۳۴]. همچنین McKenzie و همکاران (۲۰۱۱) عدم افزایش معنی‌دار TNF-α را در عضلات نعلی و دوقلو درنتیجه فعالیت دویدن حاد گزارش کرده بودند [۳۰]. هرچند در پژوهش حاضر میزان TNF-α تغییر معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نداشته است، افزایش غیرمعنی‌داری TNF-α در عضله نعلی (۱۳/۵ درصد) و عضله دوقلو (۵/۰۹ درصد) نشان داده است. شاید بتوان افزایش اندک TNF-α را در اثر ایجاد سازگاری طولانی‌مدت فعالیت ورزشی توجیه کرد. Park و همکارانش نشان دادند افزایش ترشح TNF-α منجر به تقویت بیان TNF-α توسط ماکروفاژها از مسیر سیگنالینگ فاکتور انتقال Nf-Kß می‌شود و این افزایش موجب تغییر افزایشی سایتوکین‌های التهابی می‌شود. البته این پاسخ در اثر تحریک طولانی‌مدت با ورزش کاهش می‌یابد [۲۵]. درمجموع به نظر می‌رسد پاسخ سایتوکین‌ها به ورزش پیچیده است و عمدتاً به شدت فعالیت ورزشی، شرایط تمرین، محل اندازه‌گیری سایتوکین‌ها (مانند بافت، پلاسما یا ادرار) و حساسیت روش اندازه‌گیری بستگی دارد [۳۱]. نتایج پژوهش حاضر نیز از این قاعده مستثنا نیست؛ بنابراین، برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر به پژوهش‌های بیشتری نیاز است.

تمرین استقامتی شدید و میزان هم‌اکسیژناز-۱ در عضله دوقلو و نعلی

به‌طورکلی نتایج این پژوهش نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی شدید بر میزان آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ عضله دوقلو و نعلی در موش‌های صحرایی نر ویستار تأثیر نداشت. بر اساس یافته‌های پژوهشگران، ورزش و فعالیت بدنی می‌تواند بیان هم‌اکسیژناز-۱ را در عضلات قلب و عضله اسکلتی و همچنین در نوتروفیل‌ها یا لنفوسیت‌ها ایجاد کند؛ اما پژوهش حاضر نشان داد تمرین استقامتی شدید تأثیر معنی‌داری بر تغییر میزان هم‌اکسیژناز-۱ نداشته است [۳۵،۳۶]. Essig و همکاران ناهمسو با پژوهش حاضر، شاهد افزایش القای آنزیم هم‌اکسیژناز در عضلات اسکلتی

در پی انقباضات تکراری بودند [۳۷]. در پژوهش دیگری به‌دنبال دوی تداومی و با استفاده از تحریک عصبی عصب پرونئال، آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ ارزیابی شد و نتایج نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار القای mRNA هم‌اکسیژناز-۱ بود [۳۷]. Vesely و همکاران نیز تعدادی از موش‌های صحرایی نر را تحت مکمل‌دهی صفاقی هِم (Heme) (۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) قرار دادند. یافته‌های آنان ناهمسو با پژوهش حاضر، نشان‌دهنده افزایش قابل‌توجهی در بیان ایزوفرم القایی هم‌اکسیژناز-۱ در عضله اسکلتی موش‌ها بود که این پاسخ در عضله نعلی نسبت به عضله بازکننده دراز انگشتان پا (EDL: Extensor Digitorum Longus) بیشتر بود [۳۸]. البته نتیجه این پژوهش برای افزایش بیان هم‌اکسیژناز-۱ در موش‌ها تعجب‌آور نیست؛ زیرا Heme یک عامل محرک قوی بیان هم‌اکسیژناز-۱ در تمام بافت‌های بررسی‌شده است [۳۸].

نتایج این پژوهش با یافته‌های پژوهش Niss و همکاران ناهمسو است. آنان پس از اتمام رقابت رسمی نیمه‌ماراتن در ورزشکاران استقامتی و افراد بی‌تحرک، افزایش معنی‌دار و مثبت هم‌اکسیژناز-۱ را در لکوسیت‌های نمونه‌برداری‌شده از خون سیاه‌رگی را مشاهده کردند. ورزشکاران استقامتی در زمان استراحت بیان هم‌اکسیژناز-۱ کمتری نسبت به گروه افراد بی‌تحرک داشتند. البته این کاهش تنظیم بیان هم‌اکسیژناز-۱ در سطح پایه در تمرینات اختصاصی ممکن است بازتابی از مکانیزم سازگاری مناسب در تمرین استقامتی منظم باشد [۱۳].

Pilegaard و همکاران نیز ناهمسو با پژوهش حاضر شاهد افزایش چهار برابری سطوح mRNA ژن هم‌اکسیژناز-۱، دو ساعت بعد از فعالیت ورزشی در گروه انجام‌دهنده تمرین حاد اکستنشن زانو و بلافاصله بعد از تمرین در گروه دوچرخه‌سواری در عضله پهن جانبی بودند [۱۲].

در پژوهش Fehrenbach و همکاران تمرین اکسنتریک و دویدن شدید کوتاه‌مدت منجر به تغییرات در بیان هم‌اکسیژناز در نقاط نمونه‌برداری در لکوسیت انسانی نشد، ولی افزایش بیان هم‌اکسیژناز در لکوسیت سیتوپلاسمی بلافاصله و ۲۴ ساعت بعد از تمرین دوندگان نیمه‌ماراتن معنی‌دار بود [۳۹]. استقرار سایتوکین‌های ال‌تهابی مانند TNF-α و IL-1 باعث فعالیت ایمنی بدن، آسیب بافت، بازسازی، تولید مدولاتورهای ضدالتهابی و سرکوب‌کننده‌های ایمنی می‌شود [۴۰]. نکته جالب‌توجه، تأثیر افزایشی التهاب بر آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ است [۴۰]. القای mRNA هم‌اکسیژناز-۱ به غلظت سایتوکین‌ها وابسته است و القای حداکثر mRNA هم‌اکسیژناز-۱ در غلظت بین ۵۰ تا ۱۰۰ واحد بر میلی‌لیتر برای IL-1α و در غلظت ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد بر میلی‌لیتر برای TNF-α رخ می‌دهد. حتی در پژوهش Christi و همکاران القای TNF-α و IL-1α با مکمل‌دهی کورکومین موجب افزایش بیان ژن هم‌اکسیژناز در سلولهای اندوتلیال بدن انسان شد؛ بنابراین، با توجه به ارتباط آنزیم هم‌اکسیژناز و غلظت TNF-α، به نظر می‌رسد یکی از عوامل عدم تغییر آنزیم هم‌اکسیژناز در پژوهش حاضر ناشی از عدم تغییر سایتوکین TNF-α بوده باشد [۴۱]. نکته مهم دیگر این است که یکی از اثرت ضدالتهابی هم‌اکسیژناز-۱ عمدتاً توسط CO انجام می‌شود و HO-1/CO سرکوب‌کننده تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی نظیر TNF-α و IL-1E و فزاینده پاسخ‌های ضدالتهابی با بیان سایتوکین‌های ضدالتهابی IL-10 است؛ بنابراین، شاید بتوان گفت که یکی از دلایل عدم افزایش TNF-α اثرات CO بر روی سایتوکین‌های پیش‌التهابی بوده باشد [۴۲]. البته این توجیه هم قابل رد خواهد بود؛ چراکه عدم افزایش هم‌اکسیژناز-۱، عدم تولید CO ناشی از کاتابولیسم Heme را نیز توجیه می‌کند. البته افزایش فعالیت چندین سیستم آنتی‌اکسیدانی مانند SOD، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز ناشی از تمرین ورزشی منظم می‌تواند به کاهش مقیاس هم‌اکسیژناز-۱ کمک کند. شواهدی نیز وجود دارد که محتوای گلوتاتیون سلولی در بیان هم‌اکسیژناز-۱ تأثیر دارد. حتی دیده شده است که تغذیه موش‌ها با اسید اسکوربیک قادر به سرکوب سطح mRNA هم‌اکسیژناز-۱ شده است [۱۳].

به‌هرحال بر کسی پوشیده نیست که ورزش موجب افزایش گذرا در رونویسی ژن‌های متابولیک در عضله اسکلتی انسان می‌شود و احتمالاً نتیجه اصلی برای سازگاری سلولی مرتبط با تمرینات ورزشی باشد [۱۲]. بااین‌حال چالش‌های فیزیولوژیکی بر کنترل کلی متابولیک و تشکیل ROS هنوز مشخص نشده است و سازوکار کامل مربوط به اثر حفاظتی هم‌اکسیژناز-۱ در برابر تنش‌های اکسیداتیو نیز هنوز ناشناخته است و ممکن است چندین سازوکار درگیر باشد و در این میان سازوکار اصلی ممکن است حذف هم‌آزاد باشد [۱۲،۴۳].

با وجود عدم تغییر معنی‌دار آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ در پژوهش حاضر، بررسی تغییرات درصدی نشان داد میزان آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ عضله نعلی و دوقلوی در گروه تمرین استقامتی شدید نسبت به گروه کنترل کاهش غیرمعنی‌دار ۲۴/۲۹ و ۳۷/۱۴ درصدی داشته است؛ بنابراین، علت کاهش میزان آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ در گروه تمرین را می‌توان با چند عامل احتمالی توجیه کرد. احتمالاً تمرین انجام‌شده ازنظر شدت و مدت در حدی نبوده است که میزان تولید گونه‌های اکسیژن فعال را در بافت عضله افزایش بدهد. همچنین این احتمال نیز وجود دارد که انجام تمرینات با این شدت، فرصت لازم برای ایجاد سازگاری در سیستم ضداکسایشی بدن را فراهم کرده است؛ چون عنوان شده است که با پیدایش سازگاری به‌دنبال تمرینات منظم و طولانی‌مدت، نیاز بدن به رهاسازی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کمتر خواهد شد و مقادیر کمتر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کفایت لازم برای کاتالیز واکنش‌های مربوطه را پیدا خواهند کرد و به‌نوعی تنظیم مثبت دست خواهند یافت؛ بنابراین، مقادیر طبیعی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی پاسخگوی مقابله با رادیکال‌های تولیدشده به دنبال این نوع تمرین بوده است [۴۴].

مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی روبه‌رو بود؛ نظیر عدم سنجش دیگر آنزیم‌های سیستم آنتی‌اکسیدانی نظیر گلوتاتیون، سوپراسیددیسموتاز و کاتالاز؛ بنابراین، برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر پیشنهاد می‌شود در پژوهشی مشابه دیگر آنزیم‌های سیستم آنتی‌اکسیدانی نظیر گلوتاتیون، سوپراسیددیسموتاز و کاتالاز به همراه سایتوکین های پیش‌التهابی و ضدالتهابی سنجیده شود. به‌طورکلی نتایج این پژوهش نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی شدید بر میزان هم‌اکسیژناز-۱ و TNF-α در عضله اسکلتی دوقلو و نعلی موش‌های صحرایی نر ویستار تأثیر معنی‌داری نداشته است. از طرفی دیگر، با توجه به کاهش غیرمعنی‌دار ۲۴/۲۹ و ۳۷/۱۴ درصدی میزان آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ عضله نعلی و دوقلو شاید بتوان گفت که تمرینات شدید استقامتی در مدت هشت هفته فرصت لازم برای ایجاد سازگاری در سیستم ضداکسایشی بدن را ایجاد کرده است و با پیدایش سازگاری، نیاز بدن به رهاسازی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کمتر شده است و مقادیر کمتر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، کفایت لازم برای کاتالیز واکنش‌های مربوطه را پیدا کرده و به‌نوعی تنظیم مثبت دست یافته است. بااین‌حال، به علت مشاهده‌نکردن تغییرات معنی‌دار، همه این احتمالات در حد حدس و گمان است و به بررسی‌های بیشتری نیاز است تا بتوان با قاطعیت این نتیجه را بیان کرد.

قدردانی

مقاله حاضر تک‌مقاله مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی کاربردی خانم قربانلو در دانشگاه زنجان است. مجریان این پایان‌نامه بر خود وظیفه می‌دانند از همه افرادی که در اجرای این پژوهش همکاری کرده‌اند، تشکر و قدردانی کنند. مقاله حاضر از کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی وزارت علوم تحقیقات و فناوری کد IR.SSRI.1397.21 را گرفته است. نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در این پژوهش وجود ندارد.

References

1. Edge J, Bishop D, Goodman C. The effects of training intensity on muscle buffer capacity in females. Eur J Appl Physiol 2006; 96(1):97-105.
2. Vorberg G, Schneider B. Therapy with garlic: results of a placebo-controlled, double-blind study. Br J Clin Pract Suppl 1990; 69:7-11.
3. Taghiyar M, Ghiasvand R, Askari G, Feizi A, Hariri M, Mashhadi NS, et al. The effect of vitamins C and e supplementation on muscle damage, performance, and body composition in athlete women: a clinical trial. Int J Prev Med 2013; 4(Suppl 1):S24-30.
4. Steinbacher P, Eckl P. Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. Biomoecules 2015; 5(2):356-77.
5. Lamb GD, Westerblad H. Acute effects of reactive oxygen and nitrogen species on the contractile function of skeletal muscle. J Physiol 2011; 589(Pt 9):2119-27.
6. Kozakowska M, Pietraszek-Gremplewicz K, Jozkowicz A, Dulak J. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes. J Muscle Res Cell Motil 2015; 36(6):377-93.
7. Poirier B, Lannaud-Bournoville M, Conti M, Bazin R, Michel O, Bariéty J, et al. Oxidative stress occurs in absence of hyperglycaemia and inflammation in the onset of kidney lesions in normotensive obese rats. Nephrobl Dial Transplantat 2000; 15(4):467-76.
8. Nieman DC, Dumke CL, Henson DA, McAnulty SR, Gross SJ, Lind RH. Muscle damage is linked to cytokine changes following a 160-km race. Brain Behav Immun 2005; 19(5):398-403.
9. Nieman DC, Dumke CI, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty LS, Lind RH, et al. Immune and oxidative changes during and following the Western States Endurance Run. Int J Sports Med 2003; 24(7):541-7.
10. Alcaraz MJ, Fernandez P, Guillen MI. Anti-inflammatory actions of the heme oxygenase-1 pathway. Curr Pharm Des 2003; 9(30):2541-51.
11. Petrache I, Otterbein LE, Alam J, Wiegand GW, Choi AM. Heme oxygenase-1 inhibits TNF-α-induced apoptosis in cultured fibroblasts. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 278(2):L312-9.
12. Pilegaard H, Ordway GA, Saltin B, Neufer PD. Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 279(4):E806-14.
13. Niess AM, Passek F, Lorenz I, Schneider EM, Dickhuth HH, Northoff H, et al. Expression of the antioxidant stress protein heme oxygenase-1 (HO-1) in human leukocytes: acute and adaptational responses to endurance exercise. Free Radic Biol Med 1999; 26(1-2):184-92.
14. Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. J Sports Sci Med 2002; 1(1):1-14.
15. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine. Oxford: Oxford University Press, USA; 2015.
16. Ali MH, Schlidt SA, Chandel NS, Hynes KL, Schumacker PT, Gewertz BL. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. Am J Physiol 1999; 277(5):L1057-65.
17. Haddad JJ, Safieh-Garabedian B, Saadé NE, Land SC. Thiol regulation of pro-inflammatory cytokines reveals a novel immunopharmacological potential of glutathione in the alveolar epithelium. J Pharmacol Exp Ther 2001; 296(3):996-1005.
18. Kosmidou I, Vassilakopoulos T, Xagorari A, Zakynthinos S, Papapetropoulos A, Roussos C. Production of interleukin-6 by skeletal myotubes: role of reactive oxygen species. Am J Respir Cell Mol Biol 2002; 26(5):587-93.
19. Shariatzadeh M, Gaeini AA, Kordi MA, Suri R, Hedayati M, Haghshenas RA. The effect of 12 weeks of endurance training on plasma levels of acylated ghrelin. Life Sci Sports 2012; 14:55-69.
20. Molanouri-Shamsi M, Fallah M, Mahdavi M. The effect of resistance training on skeletal muscle inflammatory factors in diabetic rats. J Feyz 2014; 18(5):477-83 (Persian).
21. Conraads V, Beckers P, Bosmans J, De Clerck L, Stevens W, Vrints C, et al. Combined endurance/ resistance training reduces plasma TNF-α receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. Eur Heart J 2002; 23(23):1854-60.
22. Rall LC, Roubenoff R, Cannon JG, Abad LW, Dinarello CA, Meydani SN. Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation. Med Sci Sports Exerc 1996; 28(11):1356-65.

23. Zanchi NE, Lira FS, de Siqueira Filho MA, Rosa JC, de Oliveira Carvalho CR, Seelaender M, et al. Chronic low frequency/low volume resistance training reduces pro-inflammatory cytokine protein levels and TLR4 mRNA in rat skeletal muscle. Eur J Appl Physiol 2010; 109(6):1095-102.
24. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2011; 60(9):1244-52.
25. Lira Fábio S, Koyama CH, Yamashita AS, Rosa JC, Zanchi NE, Batista ML Jr, et al. Chronic exercise decreases cytokine production in healthy rat skeletal muscle. Cell Biochem Funct 2009; 27(7):458-61.
26. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti–interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2004; 50(6):1761-9.
27. Jahromi AS, Zar A, Ahmadi F, Krustrup P, Ebrahim K, Hovanloo F, et al. Effects of endurance training on the serum levels of tumour necrosis factor-α and interferon-γ in sedentary men. Immune Netw 2014; 14(5):255-9.
28. Mougios V. Exercise biochemistry. London: Human Kinetics Publishers; 2019.
29. Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, Moldawer LL. Anti-TNF-α therapies: the next generation. Nat Rev Drug Discov 2003; 2(9):736-46.
30. McKenzie MJ, Goldfarb AH, Kump DS. Gene response of the gastrocnemius and soleus muscles to an acute aerobic run in rats. J Sports Sci Med 2011; 10(2):385-92.
31. Malinowski K, Shock E, Rochelle P, Kearns C, Guirnalda P, McKeever KH. Plasma β-endorphin, cortisol and immune responses to acute exercise are altered by age and exercise training in horses. Equine Vet J Suppl 2006; 38:267-73.
32. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. Physiol Rev J 2000; 80(3):1055-81.
33. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. Exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1β, IL-6, and TNF-α in blood mononuclear cells. J Appl Physiol 2000; 89(4):1499-504.
34. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF-α expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 283(6):E1272-8.
35. Thompson D, Basu-Modak S, Gordon M, Poore S, Markovitch D, Tyrrell R. Exercise-induced expression of heme oxygenase-1 in human lymphocytes. Free Radic Res 2005; 39(1):63-9.
36. Marini M, Lapalombella R, Margonato V, Ronchi R, Samaja M, Scapin C, et al. Mild exercise training, cardioprotection and stress genes profile. Eur J Appl Physiol 2007; 99(5):503-10.
37. Essig DA, Borger DR, Jackson DA. Induction of heme oxygenase-1 (HSP32) mRNA in skeletal muscle following contractions. Am J Physiol 1997; 272(1):C59-67.
38. Vesely MJ, Sanders R, Green CJ, Motterlini R. Fibre type specificity of haem oxygenase-1 induction in rat skeletal muscle. FEBS Lett 1999; 458(2):257-60.
39. Fehrenbach E, Niess A, Passek F, Sorichter S, Schwirtz A, Berg A, et al. Influence of different types of exercise on the expression of haem oxygenase-1 in leukocytes. J Sports Sci 2003; 21(5):383-9.
40. Piantadosi CA, Withers CM, Bartz RR, MacGarvey NC, Fu P, Sweeney TE, et al. Heme oxygenase-1 couples activation of mitochondrial biogenesis to anti-inflammatory cytokine expression. J Biol Chem 2011; 286(18):16374-85.
41. Terry CM, Clikeman JA, Hoidal JR, Callahan KS. Effect of tumor necrosis factor-α and interleukin-1α on heme oxygenase-1 expression in human endothelial cells. Am J Physiol Heart Circulat Physiol 1998; 274(3):H883-91.
42. Lakkisto P. Heme oxygenase-1 in cardiovascular diseases. Helsinki, Finland: University of Helsinki; 2010.
43. Morimatsu H, Takahashi T, Shimizu H, Matsumi J, Kosaka J, Morita K. Heme proteins, heme oxygenase-1 and oxidative stress. Oxidative Stress-Molecular Mechanisms and Biological Effects. New York: IntechOpen; 2012. P. 109-24.
44. Hovanloo F, Hedayati M, Ebrahimi M, Abednazari H. Effect of various time courses of endurance training on alterations of antioxidant enzymes activity in rat liver tissue. Res Med J 2011; 35(1):14-9.