

The Effects of One Period of Swimming Training on IL-6 Concentration in Lung Tissues of Wistar Rats Following the Injection of Carcinogen NNK

Mohammadbagher Nikzad¹, Shadmehr Mirdar^{2*}

1. Ph.D. Student, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

2. Professor, Department of Physical Education & Sport Sciences, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

Received: 23 Aug 2017, Accepted: 10 Jan 2018

Abstract

Background: It is believed that sports exercises have minimal impacts on the pathological changes in the lung tissue exposed to chemical carcinogens in cigarette smoke. The aim of this study was to determine the effects of 12 weeks of swimming exercises on IL-6 concentration in the lung tissue of rats following the injection of carcinogen NNK.

Materials and Methods: This study is experimental in terms of the design. Forty-six Wistar rats were divided into five groups: A) Exercise (E), B) Exercise-NNK (EN), C) NNK (N), D) Control (C) and E) Vehicle (V). Exercise groups completed the swimming exercises for twelve weeks, five days per week (25-60min). Rats of vehicle and NNK treatment groups were respectively administered subcutaneous injections of distilled water and NNK (12.5mg/kg, once a week, 12weeks). Then, samples of the lung tissue were collected and IL-6 concentration was measured by ELISA technique. One-way analysis of variance and Tukey post hoc test were used for data analysis at the level of $p \leq 0.05$.

Results: The results indicated a significant decrease of IL-6 concentration in exercise ($p=0.009$), exercise-NKK ($p=0.006$) groups and vehicle ($p=0.006$) with NKK groups; while there was no significant difference between exercise groups and the control groups. The swimming exercises can reduce IL-6 concentration significantly in lung tissue of rats following the injection of carcinogen NNK.

Conclusion: It seems that endurance exercises, along with other therapeutic methods, can play a role in reducing the effects of carcinogen NNK and negative effects of smoking by decreasing the inflammatory factor of IL-6.

Keywords: IL-6, Lung cancer, NNK, Swimming exercises.

*Corresponding Author:

Address: Department of Physical Education & Sport Sciences, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

Email: sh.mirdar@umz.ac.ir

تأثیر یک دوره تمرینات شنا بر سطح اینترلوکین ۶ بافت ریه رت‌های ویستار متعاقب مواجهه با کارسینوژن نیتروزامین کتون مشتق از تنباکو (NNK)

محمد باقر نیکزاد^۱، شادمهر میردار^{۲*}

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
 ۲. استاد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۶/۱، تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: تصور بر این است که تمرینات ورزشی می‌تواند تا حدودی بافت ریه را در معرض مواد سرطان‌زای شیمیایی ناشی از دود سیگار تحت تأثیر قرار دهد. هدف از پژوهش حاضر، تأثیر دوازده هفته تمرین شنا بر سطح اینترلوکین ۶ ریه رت‌ها متعاقب کارسینوژن NNK بود.

مواد و روش‌ها: نوع پژوهش تجربی است. بدین منظور ۴۶ سر رت ویستار به پنج گروه الف) تمرینی (E)، ب) تمرین - NNK (E.N)، ج) NNK (N)، د) کنترل (C) و ه) گروه حلال (V) تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی، تمرینات شنا را به مدت دوازده هفته و پنج روز در هفته به مدت ۲۵ تا ۶۰ دقیقه اجرا کردند. تزریق NNK و آب مقطر در گروه‌های NNK و حلال نیز به صورت زیر جلدی یک بار در هفته به میزان ۱۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای ۱۲ هفته انجام شد. سپس نمونه‌های بافتی ریه برداشته و سطح اینترلوکین ۶ به روش الایزا اندازه‌گیری شد. جهت مقایسه داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و توکی در سطح $p \leq 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج بیانگر کاهش معنی‌دار اینترلوکین ۶ در گروه‌های تمرینی ($p=0.009$)، تمرین - NNK ($p=0.006$) و حلال ($p=0.006$) با گروه NNK بود. در حالی که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی و کنترل دیده نشد. تمرینات شنا موجب کاهش معنی‌دار سطح اینترلوکین ۶ در بافت ریه در معرض کارسینوژن NNK شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات استقامتی می‌تواند به عنوان مکمل تمرینی، با کاهش عملی التهابی اینترلوکین ۶، در کنار سایر روش‌های درمانی، در کاهش نقش کارسینوژنی NNK و کاهش تأثیرات منفی ناشی از سیگار ایفای نقش نماید.
واژگان کلیدی: تمرین شنا، اینترلوکین ۶، سرطان ریه، نیتروزامین کتون مشتق از تنباکو

*نویسنده مسئول: ایران، بابلسر، دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی

Email: sh.mirdar@umz.ac.ir

مقدمه

سرطان از مهم‌ترین علل مرگ و میر رو به افزایش در جهان است. آنچه امروزه سرطان را به عنوان یک معضل بهداشتی جهانی مطرح می‌کند، رشد صعودی تعداد مبتلایان به این بیماری است. در میان انواع مختلف سرطان‌ها، سرطان ریه یکی از عمده‌ترین موارد سرطان‌ها در مردان به شمار می‌رود که حدود ۱۸ درصد کل مرگ و میرهای مرتبط با سرطان را به خود اختصاص داده است (۱). علی‌رغم پیشرفت‌های تاثیرگذار در شناخت سازوکارهای بیماری‌زایی سرطان‌های وراثتی، می‌توان گفت که کارسینوژن‌های محیطی علت غالب شایع‌ترین سرطان‌ها هستند. از بین تاثیرات محیطی ممکن سرطان ریه، نگران‌کننده‌ترین آن‌ها بعضی عادات شخصی مانند استعمال دخانیات است که از جمله دلایل اصلی این بیماری به شمار می‌رود (۲،۳). دود سیگار حاوی بیش از ۶۰ کارسینوژن است که NNK از قوی‌ترین کارسینوژن‌ها به شمار رفته و ارتباط معنی‌داری با سرطان ریه دارد (۴). روش شناسی‌های مختلف و دوزهای متفاوت NNK می‌تواند منجر به پاسخ‌های التهابی مزمن و تولید سرطان‌های ریه بدخیم در میان انواع گونه‌ها شود (۴). سائتوکین‌ها به خصوص اینترلوکین ۶ به عنوان میانجی‌گرهای مهم بین التهاب و سرطان شناخته شده‌اند و در شرایط التهابی به‌عنوان نشانه‌های پیشگیری و درمان تلقی می‌شوند (۵). عفونت‌های مداوم و التهاب مزمن نظیر قرارگیری در معرض کارسینوژن‌ها می‌تواند موجب تومورزایی شود که در چنین شرایطی در ریز محیط تومور با بیان بالای سائتوکین IL-6 همراه است (۶، ۷). این فاکتور پیش‌التهابی محرک رشدی مستقیم در بسیاری از سلول‌های سرطانی از طریق مسیرهای متفاوت سیگنالینگ است. به عنوان مثال، فعال شدن «مبدل سیگنالینگ و فاکتور رونویسی ۳» از طریق اینترلوکین ۶ سبب تنظیم افزایشی سائیکلین D1، D2، B1 و تنظیم کینازهای وابسته به سائیکلین شده و در نتیجه فرآیند چرخه سلولی افزایش می‌یابد (۸). از طرفی، عوامل متعددی در کاهش عوارض ناشی

از تاثیر کارسینوژن‌ها سهمیم هستند که از جمله این عوامل می‌توان به افزایش فعالیت بدنی اشاره نمود. همان‌طور که مطالعات انجام شده در حوزه مطالعاتی «ورزش - سرطان» نشان می‌دهد که تمرینات منظم ورزشی سبب تاثیر بر نشانگرهای زیستی، کاهش خطرات سرطان، بهبود کیفیت زندگی و تعادل انرژی و همچنین افزایش بقای بیماران سرطانی می‌شود (۹، ۱۰)، حسونند (۲۰۱۷) نیز در پژوهش خود بیان نمود که در پاسخ به فعالیت ورزشی، تغییرات سائتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی متفاوتی در درون فضای بافتی و همچنین گردش خون عمومی ایجاد می‌شود (۱۱). هم‌چنین پژوهشگرانی نیز به کاهش فشارهای اکسیداتیو ناشی از تمرین ورزشی از طریق افزایش آنتی‌اکسیدانت‌ها، بهبود واکنش‌های سیستم ایمنی داخلی، کاهش گلوکز و نسبت تری‌گلیسرید به لیپوپروتئین پرچگال و افزایش حساسیت گیرنده‌های انسولینی اشاره نمودند (۱۲، ۱۳) که هر یک از این عوامل می‌تواند سبب کاهش تاثیر کارسینوژن‌ها شود. هیگینز و همکاران (۲۰۱۴) نیز گزارش نمودند که تمرینات ورزشی می‌توانند از طریق افزایش ژن‌های سرکوبگر تومور در کاهش میزان ضایعات ریوی متعاقب کارسینوژن نقش داشته باشد (۱۴). بر اساس «فرضیه J وارونه» افزایش عملکرد سیستم ایمنی و حساسیت کمتر به سرطان‌ها زمانی است که تمرینات ورزشی با شدت متوسط و منظم انجام شود، در حالی که بی‌حرکی و فعالیت‌های درمانده‌ساز ممکن است سبب سرکوب و اختلال سیستم ایمنی بدن شده و حساسیت به عفونت‌ها و در نتیجه سرطان افزایش یابد (۱۵). بنابراین ممکن است تمرین ورزشی با شدت زیاد موجب افزایش فاکتورهای پیش‌التهابی و آسیب DNA شده که هر دوی این عوامل به عنوان نشانه‌های عفونت و عود سرطان تلقی می‌شوند (۱۶).

اگر چه ممکن است تمرینات ورزشی استقامتی دارای ویژگی ضدالتهابی باشد و سبب کاهش التهاب شود، اما این ویژگی تمرین بر مسیرهای منتهی به تومور از طریق کارسینوژن‌های محیطی به خصوص NNK روشن و واضح

هفته، به میزان ۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در ۱۲ هفته انجام شد و به گروه حلال نیز آب مقطر تزریق شد (۱۸). تمرین شنا نیز در گروه‌های E و E.N به صورت یک بار در روز (۵ روز در هفته)، در یک مخزن آب به ابعاد ۵۰×۵۰×۱۰۰ سانتی متری با درجه حرارت ۳۰ تا ۳۲ درجه سانتی‌گراد طی ۳ ماه انجام شد. اضافه بار تمرینی از طریق تنظیم سرعت و قدرت آب (با استفاده از دستگاه سرعت سنج آب و اهرم تنظیمی) هنگام شنا انجام می‌شد. مدت زمان تمرین در آب پس از سازگاری با آب در روز اول تمرین، ۲۵ دقیقه بود که با افزایش هفتگی ۵ دقیقه، این مدت در هفته هشتم به ۶۰ دقیقه رسید و سپس این زمان تا پایان هفته ۱۲ تثبیت و ادامه یافت. سرعت آب نیز از ۴ لیتر در دقیقه شروع شد و تا ۱۰ لیتر بر دقیقه تا پایان پروتکل تمرینی ادامه یافت (۱۷). چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و تزریق NNK، موش‌ها پس از بی‌هوش شدن با محلول زایلازین و کتامین قربانی شدند و بافت ریه آن‌ها بلافاصله در ازت مایع فریز و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای هموژن کردن، بافت‌های موردنظر از فریزر خارج و پس از وزن‌کشی داخل لوله آزمایش ۱۵ قرار داده شدند و به نسبت هر ۰/۵ گرم بافت مقدار ۲۰۰ لاندا از محلول لیزکننده تک‌تازی و برای حفظ پروتئین‌های بافت، آپروتینین به آن اضافه شد. پس از هموژن بافت با استفاده از هموژنایزر، محلول به دست آمده به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردید و سپس سوپرناتانت با دقت توسط سمپلر جمع‌آوری و به داخل میکروتیوب منتقل شد. نمونه‌های بافت ریه توسط روش الیزا و کیت IL-6 مدل E0135Ra (شانگهای کریستال دی) با حساسیت ۰/۰۵۲ نانوگرم بر لیتر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در کل فرآیند پژوهش، اصول اخلاق پژوهشی منطبق با آیین نامه کمیته اخلاقی پژوهش دانشگاه مازندران رعایت شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ و برای طبیعی بودن توزیع متغیرها در مراحل مختلف پژوهش از آزمون

نیست. از سوی دیگر، با توجه به یافته‌های یادشده مبنی بر افزایش فعالیت مسیرهای التهابی در اثر مواد کارسینوژنیک مانند NNK (۴) این پرسش مطرح است که آیا انجام تمرینات ورزشی شنا همزمان با تزریق کارسینوژن NNK بر مهار مسیرهای منتهی به تومور به خصوص از طریق مهار عامل التهابی IL-6 موثر است؟ از این رو، در پژوهش حاضر محقق کوشیده است تا اثر یک دوره شنا زیر بیشینه را بر سطح IL-6 بافت ریه در نژاد ویستار در پی القای کارسینوژن NNK مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود. تعداد ۴۶ سررت نژاد ویستار بالغ با میانگین وزنی $105/84 \pm 27/93$ گرم از موسسه تحقیقاتی پاستور خریداری و به آزمایشگاه جانوری منتقل شد. رت‌ها به صورت جداگانه در پلی‌کربنات شفاف (هر ۴ رت در یک قفس) تحت شرایط آزمایشگاهی (جهت تطابق فیزیولوژیک) $22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی 55 ± 5 درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته (روشنایی ۶ صبح و خاموشی ۶ عصر) قرار گرفتند. غذای استاندارد پلت و آب نیز در بطری‌های شیشه‌ای ریخته شد تا رت‌ها به صورت آزادانه به آن‌ها دسترسی داشته باشند. هفته اول، جهت سازگاری با محیط آزمایشگاه و هفته دوم جهت آشنایی با شنا در نظر گرفته شد. سپس رت‌ها به صورت تصادفی به ۴ گروه ۱۰ تایی شامل گروه تمرینی (E)، گروه NNK (N)، گروه تمرین - NNK (E.N)، گروه حلال با تزریق آب مقطر (V) و یک گروه ۶ تایی به عنوان گروه کنترل (C) تقسیم شدند. پروتکل تمرینی بر اساس پروتکل میردار و همکاران (۲۰۱۲) طراحی گردید (۱۷). بر اساس این پروتکل به منظور آشنایی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی، رت‌ها طی یک هفته به مدت ۱۰ الی ۳۰ دقیقه داخل استخر آب قرار گرفتند. تزریق NNK در گروه E.N و گروه N، به صورت زیر جلدی یک بار در

گروه تمرین - NNK با گروه NNK نشان داد که تفاوت معنی داری بین این دو گروه ($p=0/006$) وجود دارد، اگر چه تفاوت معنی داری بین گروه تمرین - NNK و گروه های تمرین ($p=1/000$) و حلال ($p=0/995$) مشاهده نشد. نتایج این آزمون در دو گروه تمرین و کنترل نیز بیانگر عدم تفاوت معنی دار بین این دو گروه ($p=0/995$) بود (جدول ۲، نمودار ۱). میانگین سطح IL-6 بافت ریه های ویستار در گروه های گروه تمرینی، NNK، تمرین NNK، حلال و گروه کنترل در نمودار ۱ نشان داده شده است. هم چنین نمونه هایی از بافت ریه رت های گروه های مختلف به شکل ماکروسکوپی و میکروسکوپی در شکل های ۱ و ۲ دیده می شود. نتایج به دست آمده با استفاده از تکنیک الیزا و نرم افزار SPSS مورد ارزیابی قرار گرفت.

کلموگروف-اسمیرنوف استفاده گردید. با توجه به طبیعی بودن داده ها در این پژوهش، از آزمون پارامتریک آنوای یک طرفه (در سطح معنی داری ($p \leq 0/05$)) و برای مقایسه دو به دو داده ها نیز از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. از آمار توصیفی جهت توصیف داده ها و برای ترسیم نمودارها از نرم افزار اکسل استفاده شد.

یافته ها

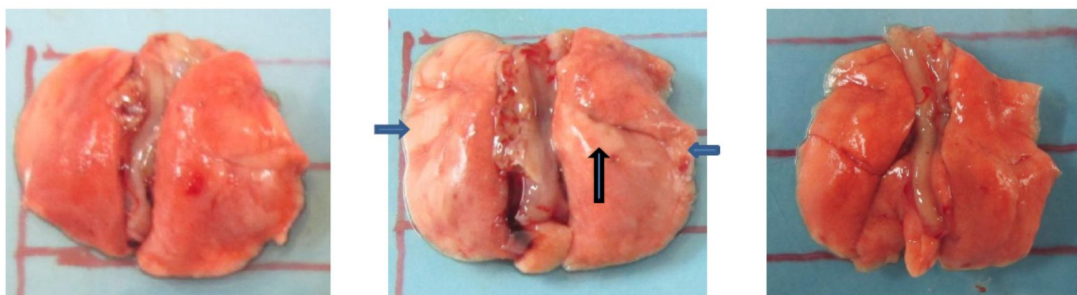
یافته های پژوهش حاضر در تحلیل واریانس یک طرفه حاکی از آن بود که بین میانگین سطح IL-6 بافت ریه رت ها در پنج گروه تفاوت معنی داری ($p=0/000$) وجود داشت (جدول ۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی (جدول ۲) نیز نشان داد که تفاوت معنی داری در سطح IL-6 بافت ریه بین گروه تزریق NNK و تزریق حلال ($p=0/006$) وجود داشت. هم چنین مقایسه بین

جدول ۱. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه IL-6 بافت ریه ($\alpha \leq 0/05$)

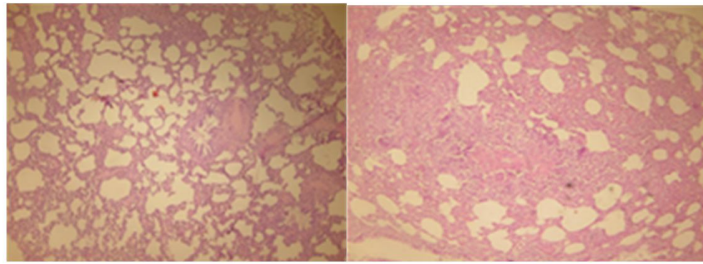
منابع تغییر	مجموع مجذورات	درجات آزادی	میانگین مجذورات (واریانس)	نسبت F	p
بین گروه ها	۷/۴۵۰	۸	۰/۹۳۱	۴/۲۶۲	۰/۰۰۰
درون گروه ها (خطا)	۱۶/۶۰۴	۷۶	۰/۲۱۸		
مجموع	۲۴/۰۵۳	۸۴			

جدول ۲. مقایسه گروه های NNK، کنترل، حلال، تمرین و تمرین - NNK در متغیر IL-6 بافت ریه به روش توکی ($\alpha \leq 0/05$)

گروه	گروه ها	خطای معیار	p
NNK	حلال	۰/۲۰۹	۰/۰۰۶
NNK	NNK	۰/۱۹۸	۰/۰۰۶
تمرین - NNK	حلال	۰/۲۰۹	۰/۹۹۵
تمرین	تمرین	۰/۲۰۹	۱/۰۰۰
تمرین	کنترل	۰/۲۴۱	۰/۹۹۵

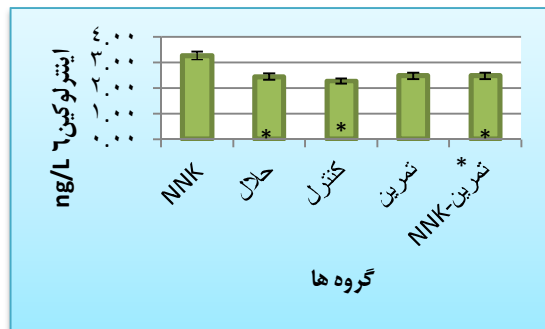


شکل ۱. سه نمونه از بافت ریه رت های گروه کنترل (راست) و گروه NNK (وسط) و گروه تمرین - NNK (چپ). ضایعات ایجاد شده بر روی ریه رت های گروه NNK بر اساس نظر پاتولوژیست که با علامت فلش نشان داده شده است.



شکل ۲. دو نمونه از بافت میکروسکوپی ریه رت های گروه NNK (راست) و گروه تمرین-NNK (چپ).

نشان می دهد که از این طریق تکثیر و بقای سلولی گسترش یافته و سلول های سرطانی و بدخیمی سلول های اپیتلیال شکل می گیرد (۱۹). از جمله سازوکارهایی که سبب تحریک سایتوکین های پیش التهابی می شود می توان به ماکروفاژها و نوتروفیل های درون توموری و دیگر کموکاین ها اشاره کرد که از طریق NNK در مدل های موشی سبب افزایش التهاب شده و از این طریق سایتوکین هایی همانند IL-6 و TNF α افزایش یافته و تحریک سلول های اپیتلیال ریه را سبب می شود. افزایش این سایتوکین ها سبب عمل آنژیوژنز و تکثیر سلولی در محیط بافت ریه می شود (۱۹). بنابراین التهاب مزمن می تواند به عنوان نیروی محرکه ای جهت تاثیر کارسینوژن ها و بروز سرطان ها باشد. سازوکارهای احتمالی که التهاب مزمن می تواند سبب بروز سرطان شود عبارت اند از: القاء ناپایداری ژنومی، تغییرات اپی ژنتیکی و بیان نامناسب توالی ژن، افزایش تکثیر سلول، مقاومت در برابر آپوپتوز، افزایش رگ های جدید در محیط تومور، تهاجم از طریق غشای پایه مرتبط با تومور و متاستاز (۲۰). وضعیت التهابی می تواند با افزایش در گردش مارکرهای التهابی نظیر IL-6، TNF و CRP همراه باشد. از طرفی بی تحرکی و عدم انجام فعالیت های بدنی سبب افزایش این فاکتورهای التهابی می شود و افزایش التهاب سیستمیک با افزایش مقاومت انسولین، رشد تومور و انواع سرطان ها مرتبط است (۲۱). همسو با یافته های این پژوهش، مورفی و همکاران نشان دادند که IL-6 با وضعیت ضعیف بیماران سرطانی مرتبط است و تمرینات ورزشی می تواند سبب جلوگیری از افزایش مارکرهای التهابی پلازما و غلظت



نمودار ۱. نمودار ستونی مقایسه میانگین IL-6 بافت ریه در پنج گروه NNK، حلال، کنترل، تمرین و تمرین-NNK. * نشانه تفاوت معنی دار با گروه NNK ($\alpha \leq 0.05$)

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که دوازده هفته تمرین شنا سبب کاهش سطح IL-6 در گروه تمرین-NNK نسبت به گروه NNK شد. در حالی که کارسینوژن NNK موجب افزایش سطح IL-6 در گروه NNK شد. هم چنین در گروه های حلال، کنترل و تمرین نیز افزایشی در سطح IL-6 دیده نشد. (جدول ۲). این امر حاکی از اثرات مثبت تمرینات ورزشی شنا در سطح بافت ریه قرار گرفته در معرض کارسینوژن NNK می باشد. با توجه به وجود تفاوت معنی دار بین گروه تمرین-NNK و گروه NNK و عدم تفاوت معنی دار بین گروه تمرین-NNK و گروه های تمرین، کنترل و حلال می توان انتظار داشت که تمرینات شنا سبب کاهش میزان سایتوکاین پیش التهابی IL-6 شده است. کارسینوژن NNK اثرات کارسینوژنی خود را به صورت افزایش التهاب و تولید سایتوکین های پیش التهابی

IL-6 در مدل‌های موشی شود (۲۲). آلمدیا اولیورا و همکاران (۲۰۱۶) نیز نشان دادند که تمرینات هوازی با شدت کم سبب کاهش بیان پروتئین IL-6 و مسیر سیگنالینگ مرتبط با آن و کاهش فنوتیپ آسم در موش‌های تمرینی می‌شود (۲۳). اگرچه در این پژوهش‌ها به نقش حفاظتی تمرین در مقابل سرطان‌ها اشاره شده است، ولی اثر تمرینات ورزشی بر کارسینوزن NNK و سازوکارهای مولکولی درگیر در اثر این تمرینات به خوبی روشن نشده است. سازوکارهای تأثیر حفاظتی تمرین در مقابل کارسینوزن‌های محیطی غالباً چند عاملی است. در خصوص سازوکارهای اثرات مثبت فعالیت‌های بدنی بر کارسینوزن‌های محیطی نظیر NNK که به طور اختصاصی در مدل‌های حیوانی سبب سرطان ریه می‌شود می‌توان به دو عامل اصلی تأثیر فعالیت‌های بدنی اشاره کرد که سبب کاهش التهاب مزمن و بهبود سیستم ایمنی می‌شود که هر دو عامل سبب کاهش تأثیر کارسینوزن‌ها می‌گردد (۲۴). IL-6 به عنوان سایتوکاینی پیش‌التهابی از طریق مسیرهای سیگنالینگ NF-KB، P13/ACT و STAT3 با انواع سرطان‌ها مرتبط است و انواع سلول‌های مزنشیما، ماکروفاژها و سلول‌های ایمنی در ریز محیط تومور سبب ترشح این سایتوکین می‌شوند. بنابراین سطح سرمی و بافتی این سایتوکین‌ها با بروز و رشد تومور مرتبط بوده و در مدل‌های مختلف سبب تحریک تومورزایی، آنژیوژنز و متاستاز در محیط تومور می‌شوند (۲۵). اثر حفاظتی تمرینات ورزشی در التهاب مزمن بیشتر به خصلت ضدالتهابی تمرینات ورزشی معطوف می‌شود که کاهش فاکتورهای پیش‌التهابی و افزایش فاکتورهای ضدالتهابی می‌تواند این اثر محافظتی تمرین را تشدید نماید (۲۶). IL-6 در مسیرهای سیگنالینگ دارای نقش دوگانه‌ای است. به عبارتی نقش دوگانه IL-6 بین میوکین‌ها و ماکروفاژها متفاوت است. برخلاف مسیر سیگنالینگ IL-6 در ماکروفاژها که بستگی به فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای کاپا و فعال‌کننده پیام رونویسی دارد، بیان IL-6 درون عضلانی توسط شبکه‌ای از مسیرهای آبخاری شامل Ca^{2+} و مسیر

گلیکوژن P38 و MAPK تنظیم می‌شود؛ بنابراین وقتی که IL-6 در مونوسیت‌ها یا ماکروفاژها سیگنالینگ می‌شود، سبب ایجاد پاسخی پیش‌التهابی می‌شود؛ درحالی‌که فعالیت IL-6 و سیگنالینگ آن در عضله اسکلتی به‌طور کلی مستقل از پاسخ TNF یا فاکتور هسته‌ای کاپا و مبدل پیام رونویسی است (۲۷). به‌طور خلاصه می‌توان گفت این احتمال وجود دارد که با تمرینات منظم ورزشی التهاب مزمن سیستمیک درجه پایین کاهش یابد. در مطالعه حاضر با توجه به تزریق NNK و ایجاد یک شرایط پاتولوژیک از یک سو و انجام تمرینات منظم و نمونه‌گیری بافتی پس از ۴۸ ساعت (خستگی نمودن تأثیر تمرینات حاد) از سوی دیگر، به نظر می‌رسد که پاسخ ایجاد شده از طریق تمرینات ورزشی و تغییرات IL-6 مستقل از بیان IL-6 درون عضلانی است. اما ارتباط بین سازگاری طولانی‌مدت از طریق فعالیت ورزشی و انجام فعالیت حاد ورزشی نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

از جمله سازوکارهای احتمالی دیگری که خصلت ضدالتهابی تمرین را نشان می‌دهد می‌توان به کاهش چربی احشایی، افزایش تولید و رهایی سایتوکاین‌های ضدالتهابی و تنظیم کاهشی TLRها اشاره نمود (۱۶). TLRها به عنوان گیرنده‌هایی هستند که بر روی ماکروفاژها و مونوسیت‌ها قرار گرفته‌اند و منجر به افزایش بیان و ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شوند. بنابر این نقش مهمی در تعدیل التهاب سیستمیک ایفا می‌کنند. بیان این گیرنده‌ها در کم‌تحریکی، التهاب و بیماری بیشتر است. همسو با مطالعه انجام شده در خصوص کاهش سایتوکاین IL-6، مطالعات انجام شده در حوزه تمرینات ورزشی و مقایسه افراد فعال و غیرفعال ورزشی نشان داد که مونوسیت‌های خون که حاوی TLR هستند در گروه‌های فعال دارای TLRهای کمتری در سطح پروتئین و mRNA هستند که این امر با کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی نظیر IL-6 مرتبط است (۲۸). هم‌چنین دخالت ماکروفاژها در محیط سلولی، از دیگر سازوکارهای احتمالی درگیر اثر تمرینات ورزشی بر کاهش IL-6 و التهاب در بافت

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکتری تخصصی گروه فیزیولوژی ورزشی گرایش قلب، عروق و تنفس از دانشگاه مازندران می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از استاد راهنما، جناب آقای دکتر میردار و دانشجویانی که در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی همکاری لازم را نموده اند، اعلام می‌نمایند.

منابع

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011;61(2):69-90.
2. Vargas AJ, Harris CC. Biomarker development in the precision medicine era: lung cancer as a case study. Nature Reviews Cancer. 2016; 16(8):525-37.
3. Miller A, Brooks GD, Mcleod L, Ruwanpura S, Jenkins BJ. Differential involvement of gp130 signalling pathways in modulating tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis. Oncogene. 2015; 34(12):1510.
4. Ge GZ, Xu TR, Chen C. Tobacco carcinogen NNK-induced lung cancer animal models and associated carcinogenic mechanisms. Acta Biochim Biophys Sin. 2015; 47(7):477-87.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. cell. 2011; 144(5):646-74.
6. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. Nature reviews. Cancer. 2013; 13(11):759.
7. Grivennikov SI. IL-11: a prominent pro-tumorigenic member of the IL-6 family. Cancer cell. 2013; 24(2):145-7.
8. Ara T, DeClerck YA. Interleukin-6 in bone metastasis and cancer progression. European journal of cancer. 2010; 46(7):1223-31.
9. Kruijsen-Jaarsma M, Révész D, Bierings MB, Buffart LM, Takken T. Effects of exercise on immune function in patients with cancer: a

می‌باشد. به عبارتی، ماکروفاژها و نوتوفیل‌ها در محیط تومور می‌توانند با تولید فاکتورهای رشدی و آنژیوژنز سبب تسریع رشد تومور شوند. در این رابطه گزارش شده است که اجرای فعالیت ورزشی منظم، چگالی ماکروفاژها و نوتوفیل‌ها و کاهش چگالی عروق درون تومور را در مرحله اولیه تومور کاهش می‌دهد (۲۹). بنابراین انجام تمرینات زیر بیشینه منظم می‌تواند به عنوان راه کاری مناسب جهت مقابله با کارسینوژن-های محیطی نظیر NNK باشد که از طریق تنباکو، سیگار و مشتقات آن حاصل می‌شود.

از جمله محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به تزریق NNK در مدت دوازده هفته و عدم بررسی بیان ژن اینترلوکین ۶ اشاره نمود. از این رو پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌ها تزریق NNK در مدتی طولانی‌تر و بررسی بیان ژن سایتوکاینی با روش Real-Time PCR مدنظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

به طور کلی، نتایج پژوهش حاضر تأثیر فعالیت‌های استقامتی زیر بیشینه در برابر فاکتور التهابی IL-6 است که در اثر کارسینوژن‌های محیطی در محیط بافت افزایش می‌یابد و تمرین می‌تواند تا حدودی سبب مهار این سایتوکاین شود. بر این اساس، تمرینات ورزشی منظم را می‌توان به عنوان فاکتوری ضدالتهابی در برابر انواع کارسینوژن‌ها یاد کرد. تمریناتی دارای چنین خصلت ضدالتهابی می‌باشند که دارای شدت متوسط، منظم و ادامه‌دار باشند (۹).

درکل، یافته‌های این پژوهش بیان می‌کند تمرین منظم هوازی می‌تواند به عنوان یک روش درمانی مکمل در کنار سایر روش‌های درمانی سرطان ریه به کار گرفته شود؛ اما برای درک بهتر سازوکارهای مولکولی و سلولی درگیر در ارتباط با اثرات مفید انواع تمرینات ورزشی بر بافت ریه در سرطان ریه، نیاز به مطالعات بیشتری است.

- systematic review. Exercise immunology review. 2013;19: 120-143.
10. Paceli RB, Cal RN, dos Santos CH, Cordeiro JA, Neiva CM, Nagamine KK, et al. The influence of physical activity in the progression of experimental lung cancer in mice. Pathology-Research and Practice. 2012;208(7):377-81.
11. Hasanvand B, Soori R, Abbasian S, Rastegar M. The effect of three-week intensive interval training on lipocalin-2 and interleukin1- β in healthy and adult Rat hippocampus. Arak Medical University Journal (AMUJ) . 2017; 20(118): 24-34.
12. Rogers CJ, Colbert LH, Greiner JW, Perkins SN, Hursting SD. Physical activity and cancer prevention. Sports Medicine. 2008; 38(4):271-96.
13. Khajehlandi A, Abed Natanzi H, Nikbakht H. The effect of swimming and Aloe Vera extract on serum of visfatin levels, and the ratio of triglycerides to high-density lipoproteins and glucose in streptozotocin-induced diabetic male rats. Arak Medical University Journal (AMUJ). 2017; 20(120): 39-47.
14. Higgins KA, Park D, Lee GY, Curran WJ, Deng X. Exercise-induced lung cancer regression: Mechanistic findings from a mouse model. Cancer. 2014; 120(21):3302-10.
15. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. Nature reviews. Cancer. 2008; 8(3):205.
16. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nature reviews. Immunology. 2011; 11(9):607.
17. Mirdar SH, Arab A, Hedayati M, Hajizade A. The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1 α levels of neonatal lung. Tehran University of Medical Sciences. 2012; 69(12).
18. Lao Y, Yu N, Kassie F, Villalta PW, Hecht SS. Formation and accumulation of pyridyloxobutyl DNA adducts in F344 rats chronically treated with 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and enantiomers of its metabolite, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol. Chemical research in toxicology. 2007; 20(2):235-45.
19. Takahashi H, Ogata H, Nishigaki R, Broide DH, Karin M. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKK β -and JNK1-dependent inflammation. Cancer cell. 2010; 17(1):89-97.
20. Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: gearing the journey to cancer. Mutation Research/Reviews in Mutation Research. 2008; 659(1):15-30.
21. Rook GA, Dalgleish A. Infection, immunoregulation, and cancer. Immunological reviews. 2011; 240(1):141-59.
22. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, McClellan JL, Steiner JL, Carmichael MD, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. Cytokine. 2011; 55(2):274-9.
23. Vieira RP, Almeida-Oliveira AR, Aquino-Junior JC, Oliveira-Junior MC, Andrade-Sousa AS, Assumpcao-Neto E, et al. Aerobic Exercise Reduces Asthma Phenotype Through Modulation Of Socs-Jak-Stat Signaling. In: D21. ASTHMA TREATMENT: GLUCOCORTICOIDS, BIOLOGICALS AND BEYOND 2016 (A6480-A6480). American Thoracic Society.
24. Jensen W, Oechsle K, Baumann HJ, Mehnert A, Klose H, Bloch W, et al. Effects of exercise training programs on physical performance and quality of life in patients with metastatic lung cancer undergoing palliative chemotherapy—A study protocol. Contemporary clinical trials. 2014; 37(1):120-8.
25. Korkaya H, Liu S, Wicha MS. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment. The Journal of clinical investigation. 2011; 121(10):3804.
26. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. Mediators of inflammation. 2009 Jan 11;2008.
27. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. BioMed Research International. 2010 Mar 9; 2010.

28. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, et al. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *The Journal of physiology*. 2005; 563(3):945-55.

29. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *Journal of applied physiology*. 2004; 96(6):2249-56.