المپیک
سال پانزدهم – شماره ۴ (پیاپی ۴۰) زمستان ۱۳۸۶

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۲/۶
تاریخ تصویب: ۸۶/۴/۱۰

تأثیر فعالیت هوازی درمانده‌ساز بر ماتریکس متالوپروتئینازها در ورزشکاران و غیرورزشکاران

❖ **رامین امیرساسان؛** دانشگاه تبریز *
❖❖ **دکتر عباس میرشفیعی؛** دانشیار ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
❖❖❖ **دکتر عباسعلی گائینی؛** دانشیار فیزیولوژی ورزش دانشگاه تهران
❖❖❖❖ **دکتر علی‌اصغر رواسی؛** دانشیار فیزیولوژی ورزش دانشگاه تهران
❖❖❖❖❖ **دکتر فرشید سعادت؛** استادیار ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی گیلان
❖❖❖❖❖❖ **دکتر حسین بیورانی؛** استادیار آمار دانشگاه تبریز

چکیده: **ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP_S) گروه بزرگی از پروتئازهایند که مسئول تجزیهٔ ماتریکس خارج سلولی‌اند و فعالیت آنها تحت شرایط فیزیولوژیکی مثل ترمیم زخم و رگ‌زایی و... مهم و ضروری اما موقت و زودگذر است و با مهارکننده‌های درون‌زا کنترل می‌شود. اما، در فرایندهای پاتولوژیکی مثل انواع بیماریها، همین‌طور پس از فشارآفرینهای فیزیکی و مکانیکی، بیان و فعالیت این نوع آنزیمهای پروتئولیز به‌واسطهٔ ترشح سیتوکینهای پیش‌التهابی افزایش می‌یابد و باعث تجزیهٔ انواع کلاژنها و ژلاتینها و به‌هم‌خوردن ساختار میکروآناتومی و بافتی بدن می‌شود که نتیجهٔ آن تشدید التهاب و بروز بیمارهای مختلفی مثل ضایعات قلبی، تخریب دیوارهٔ عروقی، تسریع گسترش سلولهای سرطانی، استئوآرتریت و... در طول زمان است.**

با این وجود، به دلیل تازگی بحث MMP_S و پاسخ آنها به فعالیتهای ورزشی، نظریهٔ واحدی در این رابطه وجود ندارد. لذا هدف مطالعهٔ حاضر، چگونگی فعالیت پیچیده‌ترین و بیشترین نوع MMP_S یعنی $MMP_۲$ و $MMP_۹$ در پاسخ به یک جلسه فعالیت هوازی درمانده‌ساز (پروتکل بروس) در افراد تمرین کرده و بدون تحرک است. از این رو ۱۱ مرد دوندهٔ استقامتی برتر که ۵ سال سابقهٔ شرکت در تمرینات منظم باشگاهی و اردوهای تیم ملی را داشتند (سن: ۳٫۸۷ ± ۲۲٫۲۷ و $VO_۲max$ = ۶۰٫۶۸ ± ۶٫۱۹ ml/kg/min) و ۱۰ مرد تمرین‌نکرده (سن: ۴٫۰۴ ± ۲۳٫۰۰ و $VO_۲max$ = ۳۷٫۹ ± ۵٫۹ ml/kg/min) داوطلبانه در این تحقیق شرکت کردند. از هر دو گروه آزمودنیها در سه مرحله شامل شرایط پایه یا ۳۰ دقیقه قبل از فعالیت، ۲۰ دقیقه و ۲۴ ساعت بعد نمونه‌های خونی اخذ و از تکنیک آزمایشگاهی ژلاتین زایموگرافی جهت اندازه‌گیری متغیرهای تحقیق استفاده شد. برای آزمون فرضیه‌های مورد نظر از تحلیل واریانس و آزمون مقایسه‌های دو به دو (آزمون تعقیبی شفه) و آزمون t مستقل استفاده شد.

نتایج نشان داد میزان $MMP_۲$ و $MMP_۹$ ورزشکاران متعاقب یک جلسه فعالیت هوازی درمانده‌ساز

افزایش معنادار ($p<۰/۰۰۱$) و پس از ۲۴ ساعت کاهش معنادار ($p<۰/۰۰۱$) نشان داد که البته نسبت به مقدار پایه (۳۰ دقیقه قبل از آزمون) هنوز به طور معناداری بالاتر بود ($p<۰/۰۰۱$). در غیرورزشکاران نیز تغییرات میزان فعالیت $MMP_۲$ و $MMP_۹$ در تمام مراحل اندازه‌گیری مشابه ورزشکاران بود، اما هیچ‌کدام ارزش معناداری نشان ندادند. علاوه بر آن مشخص شد میزان فعالیت $MMP_۲$ و $MMP_۹$ ورزشکاران در حالت پایه، ۲۰ دقیقه و ۲۴ ساعت بعد از فعالیت، به طور معناداری بالاتر از غیرورزشکاران بود ($p<۰/۰۰۱$).

بنابراین می‌توان گفت پاسخ التهابی به محرک فیزیکی و مکانیکی (یک جلسه فعالیت ورزشی درمانده‌ساز) در هر دو گروه افراد تمرین‌کرده (با سازگاری بلندمدت به ورزش) و تمرین‌نکرده (بدون کسب سازگاری به ورزش)، با افزایش فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازها آغاز شد که تا ۲۴ ساعت بعد نیز ادامه داشت. اما با مقایسهٔ نتایج در ورزشکاران و غیرورزشکاران مشاهده شد میزان پاسخ شاخصهای التهابی مذکور به مدت و شدت اجرای فعالیت بستگی دارد.

واژگان کلیدی: $MMP_۲$، $MMP_۹$، فعالیت هوازی درمانده‌ساز

* E.mail: amirsasan_ramin@yahoo.com

مقدمه

ماتریکس متالوپروتئینازها[1] (MMP_S) گروه بزرگی از پروتئازهایند که مسئول تجزیهٔ ماتریکس بین سلولی‌اند. خانوادهٔ MMP_S در انسان حداقل ۱۸ عضو دارد که بر اساس تشابه ساختاری و ویژگی سوبستراها به پنج زیرگروه کلاژنازها، ژلاتینازها، استرومیلیزینها، متالوپروتئینازهای غشایی و جز آن (شامل ماتریالیزین و متالو الاستاز و انالیزین) تقسیم می‌شوند. در میان پنج زیرگروه مربوط به MMP_S، بیشترین انتشار و فعالیت مربوط به کلاژنهای نوع IV (کلاژنهای **۷۲** و **۹۲** کیلودالتونی) است که به ترتیب $MMP_۲$[2] و $MMP_۹$[3] نامیده می‌شوند (۶، ۱۲، ۳۲).

$MMP_۲$ در فیبروبلاستهای پوست، کراتینوسیتها، کندروسیتها، سلولهای اندوتلیال، مونوسیتها و در بسیاری از سلولهای نرمال و تغییرشکل‌یافته و $MMP_۹$ توسط کراتینوسیتها، لوکوسیتهای چندهسته‌ای، لنفوسیتهای T، ماکروفاژها و برخی سلولهای بدخیم تولید می‌شود که روی کلاژنهای غشای پایهٔ سلولی و کلاژنهای دناتوره‌شده و ژلاتینها، فیبرونکتین، الاستین، پروتئوگلیکان، لامینین و... اثر می‌کنند (۶، ۱۲، ۱۸، ۲۶، ۳۲).

نتایج بررسیها نشان می‌دهد تجزیهٔ اجزای ماتریکس خارج سلولی در فرایندهای بیولوژیکی مهم‌اند. به عبارت دیگر، تحت شرایط فیزیولوژیکی مثل تکامل جنین، رگ‌زایی، ترمیم زخم و... فعالیت MMP_S جهت تجزیهٔ پروتئینهای ماتریکس خارج سلولی مهم و ضروری‌اند، اما موقت و زودگذر است و به طور موضعی با مهارکننده‌های درون‌زا کنترل می‌شود. اما در فرایندهای پاتولوژیکی مثل انواع بیماریها و محرکهای میکروبی و شیمیایی، پاسخ التهابی با فعال شدن هیستامینها شروع و در نهایت به فعال شدن MMP_S منتهی می‌شود. غالب تحقیقات انجام شده در این رابطه مربوط به تأثیر انواع MMP_S

1. Matrix metallo-proteinases
2. Matrix metallo-proteinases-2 (MMP2)
3. Matrix metallo-proteinases-9 (MMP9)

در بروز بیماریهای مختلف (گسترش سلولهای سرطانی و تکثیر سلولهای بدخیم در نواحی پروستات، تیروئید، غدد بزاقی، ریه و... ناراحتیهای پوستی، استئوآرتریت، ضایعات قلبی، آترواسکلروز، آلزایمر و بیماری ام. اس و...) و تأثیر داروهای استروئیدی و غیراستروئیدی و نقش ضدالتهابی این ترکیبات در مهار MMP_S است (۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۲۲، ۲۳، ۳۳).

اما در نوع دیگری از فرایندهای پاتولوژیکی مثل انواع فشارآفرینهای فیزیکی و مکانیکی واکنش التهابی با سیتوکینهای پیش‌التهابی و MMP_S شروع می‌شود. به عبارت دیگر، متعاقب فعالیتهای ورزشی شدید، پاسخ التهابی سلولهای دستگاه دفاعی بدن برای مقابله با فشارهای طاقت‌فرسا و پیشگیری از ایجاد آسیب سلولی به واسطهٔ نوتروفیلها، مونوسیت- ماکروفاژها، و لنفوسیتها آغاز می‌شود که به نوبهٔ خود برای عملکرد بهتر طیف گسترده‌ای از واسطه‌ها و عوامل محلول و محرک دستگاه ایمنی در خون و سایر مایعات بدن ترشح می‌کنند که از جملهٔ آنها می‌توان سیتوکینها، کمپلمان، پروتئینهای مرحلهٔ حاد، آنتی‌بادیها و رادیکالهای آزاد را نام برد (۹، ۱۵، ۲۵).

از بین این عوامل محلول و محرک دستگاه ایمنی، انواع سیتوکینهای پیش‌التهابی شامل اینترلوکینها، اینترفرونها و عامل نکروزی تومور آلفا، باعث تحریک بیشتر فرایند التهابی و تحریک تولید انواع پروتئینازها بویژه MMP_S، پراکسید هیدروژن، نیتریک اکساید و فسفولیپازها و... با هدف بیگانه‌خواری و شکستن بافتهای عضلانی آسیب‌دیده و ناشی از ورزشهای شدید می‌شوند (۲، ۴، ۸، ۱۰، ۱۴، ۱۵).

تحقیقاتی که ماتریکس متالوپروتئینازها را متعاقب فعالیتهای بدنی در انسان بررسی کرده‌اند بسیار محدودند. میزان ظهور MMP_9 در عضلهٔ پهن جانبی متعاقب یک ساعت دوچرخه‌سواری در ۱۰ مرد در بررسی **اریک رومن** و همکارانش (۲۰۰۷)، میزان فعالیت MMP_9 بعد از مسابقهٔ ماراتن در ۳۰ دونـدهٔ غیـرحـرفه‌ای در مطالعهٔ **سانز** و همکارانش (۲۰۰۶) و بعد از یک جلسه دویدن در سراشیبی در هوای سرد در جریان خون ۱۱ مرد در تحقیق **اس. او. آ کاسکینن** و **ام هیتا** و همکارانش (۲۰۰۴) و نیز متعاقب یک ساعت دویدن در شیب بالا در بافت پیش‌تاندونی ۶ مرد در کار **هینمر. کِی. ام** (۲۰۰۳) و **اس. او. آ کاسکینن** (۲۰۰۴) افزایش معنادار نشان داد و با توجه به مراحل متعدد نمونه‌گیری در کار **کاسکینن** (۲۰۰۴) و **هینمر** (۲۰۰۳)، میزان MMP_9 در بررسی آنها تا ۳ روز در حد بالا (۴۰۰٪ افزایش) باقی ماند (۳، ۱۰، ۲۶، ۲۷). اما میزان فعالیت MMP_2 در مطالعهٔ **کاسکینن** و **هینمر** بعد از فعالیت ۵۰٪ کاهش نشان داد که تا یک روز ادامه داشت اما در روزهای دوم تا چهارم به تدریج بالا رفت (۱۰).

همچنین میزان فعالیت MMP_2 در بررسی **اس. او. آ کاسکینن** و **ام هیتا** بعد از فعالیت بدون تغییر باقی ماند (۲۶)، در حالی که فعالیت MMP_2 در تحقیق **تایبجی** و همکارانـش (۲۰۰۵)، متعـاقـب پـروتکل پرفشار **بروس**، افزایش نشان داد (۲۹).

در رابطه با واکنش سلولهای دفاعی بدن از قبیل گرانولوسیتها، مونوسیت- ماکروفاژها، لنفوسیتها و سایر واسطه‌های التهابی مثل پروتئینهای مرحلهٔ حاد و انواع سیتوکینها به فعالیتهای ورزشی مختلف، تحقیقات زیادی صورت گرفته و اطلاعات فراوانی در دست است (۱۵).

اما بحث انواع پروتئازها بویژه ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP_S)، به عنوان خط مقدم و

حلقهٔ نهایی زنجیرهٔ طویل واکنش سلولهای دستگاه ایمنی و واسطه‌های التهابی و پاسخ آنها به فعالیتهای ورزشی گوناگون، کاملاً جدید است و مطالعات بسیار معدودی در این زمینه صورت گرفته و نظریهٔ واحدی در مورد آنها وجود ندارد. در تداوم همین تلاشها، محقق بر آن است تا چگونگی فعالیت آنزیمهای پروتئازی از نوع MMP_2 و MMP_9، و بیشترین و پیچیده‌ترین متالوپروتئینازها از خانوادهٔ پروتئازها در پاسخ به نوعی فرایند پاتولوژیکی یا آسیب‌رسان سلولی از نوع فعالیت ورزشی درمانده‌ساز در افراد تمرین‌کرده (با سازگاری طولانی مدت به ورزش) و افراد بی‌تحرک یا غیرورزشکار (بدون کسب سازگاری به ورزش) را بررسی و مقایسه کند.

روش‌شناسی

هدف از این تحقیق عبارت است از بررسی واکنش برخی ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP_2 و MMP_9) به یک جلسه فعالیت وامانده‌ساز (پروتکل بروس) در ورزشکاران و غیرورزشکاران. روش تحقیق از نوع نیمه‌تجربی و طرح تحقیق، اندازه‌گیری مکرر (پیش‌آزمون و دو مرحله پس‌آزمون) است.

الف) آزمودنیها

آزمودنیهای این تحقیق ۱۱ مرد تمرین کرده بودند، با شرط داشتن ۴ سال سابقهٔ شرکت در تمرینات تیم منتخب استان و اردوهای تیم ملی و مسابقات قهرمانی کشوری و آسیایی و $VO_2max \geq 55$ ml/kg/min که از میان دوندگان منتخب استقامت آذربایجان شرقی انتخاب شدند. همین طور ۱۰ مرد تمرین‌نکرده (غیرورزشکار) با $VO_2max \leq 40$ ml/kg/min که هیچ گونه سابقهٔ شرکت در تمرینات تیمهای ورزشی و ورزش تفریحی منظم و با برنامه، مشاغل بدنی، مصرف دارو، و اعتیاد به مواد مخدر، الکل و سیگار و... نداشتند و از میان دانشجویان پسر دانشگاه تبریز انتخاب شدند.

پس از انتخاب آزمودنیها، موضوع تحقیق، هدف و روش اجرای آن به آگاهی آنها رسید. پس از دریافت رضایت‌نامه، وضعیت سلامتی، سابقهٔ ورزشی و پزشکی (بیماریها، آسیبها و مصرف دارو در زمان گذشته و حال)، مصرف مکملهای تغذیه‌ای، همین‌طور وضعیت رژیم غذایی آزمودنیها از طریق پرسشنامه و فرم یادآمد خوراکی (بسامد خوراکی) بررسی شد.

ب) روش جمع‌آوری داده‌ها

پس از توجیه آزمودنیها و دادن اطلاعات کافی در مورد تحقیق، داده‌های مربوط به سن، وزن، قد و شاخص تودهٔ بدنی و درصد چربی و VO_2max آنها جمع‌آوری شد (جدول ۱). از طریق برگزاری جلسه با آزمودنیها، با روش اطلاع‌رسانی به شیوهٔ سخنرانی و دادن برگه‌های راهنمای تغذیه که بر اساس فرم یادآمد خوراکی آنها تنظیم شده بود، توصیه‌های لازم به منظور مشابه‌سازی رژیم غذایی آنها با توجه به اصول هرم غذایی و رعایت الگوهای غذایی رایج، همین‌طور حذف مصرف احتمالی مکملهای تغذیه‌ای حداقل یک هفته قبل از اجرای پروتکل تمرین اعمال شد. در ضمن از همهٔ آزمودنیها خواسته شد حداقل دو روز کامل قبل از اجرای آزمون همین‌طور ۲۴ ساعت بعد از آن، هیچ‌گونه فعالیت ورزشی نداشته باشند و الگوی غذایی پیشنهادی را در همهٔ این روزها رعایت کنند.

برای به‌دست آوردن درصد چربی از کالیپر استفاده شد. با استفاده از روش پیشنهادی YMCA ضخامت لایهٔ پوستی در سه ناحیهٔ پشت بازو، شکم و فوق خاصره اندازه‌گیری شد. سپس با استفاده از

معادلهٔ **جکسون پولاک**، درصد چربی و با تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر شاخص تودهٔ بدنی (**BMI**)[1] محاسبه شد (۷، ۳۱).

برای ارزیابی و محاسبهٔ VO_2max آزمودنیها، از آزمون **بروس** و برای ثبت دقیق ضربان قلب، از دستگاه ثبت ضربان قلب مربوط به دستگاه نوارگردان تکنوجیم استفاده شد. یک هفته بعد با قرار قبلی، آزمودنیها در گروههای پنج نفره در هر روز (جمعاً در ۴ روز) ساعت ۹:۳۰ صبح در محل آزمایشگاه حاضر شدند (از آنها خواسته شد صبحانه را در ساعت ۷:۳۰ صبح بخورند). نمونهٔ خونی به میزان ۱۰ سی‌سی در حالت نشسته و از ورید دست چپ آنها اخذ شد. نیم ساعت بعد از آنها خواسته شد ابتدا در مدت ۵ دقیقه گرم کردن عمومی (شامل دویدن آرام و حرکات کششی نوع ایستا) را در سالن انجام دهند. سپس همهٔ آزمودنیها به مدت ۳ دقیقه راه رفتن روی دستگاه نوارگردان با سرعت ۳۰ تا ۴۰ متر در دقیقه جهت تطابق و گرم کردن اختصاصی را اجرا کردند. پس از این مدت و قبل از شروع آزمون در مدت یک دقیقه برای آزمودنیها، کمربند ضربان‌سنج ویژهٔ دستگاه بسته شد و اطلاعات لازم در مورد سن، جنس و وزن وارد دستگاه شد و با اعلام نهایی، دکمهٔ شروع برای اجرای پروتکل بروس زده شد (سرعت و شیب دستگاه در مراحل مختلف به طور خودکار تنظیم می‌شد).

در مدت اجرای آزمون محقق و دستیاران به طور منظم ضربان قلب آزمودنیها و سرعت و شیب دستگاه را از روی صفحهٔ کنترل دستگاه زیرنظر داشتند و در هر ۳ دقیقه که سرعت و شیب دستگاه زیاد می‌شد، آنها را ثبت می‌کردند. با توجه به جلسات قبلی و تأکید بر هدف تحقیق، آزمودنیها متعهد شده بودند تا درجهٔ واقعی واماندگی به کار ادامه دهند و برای کمک به این امر از تشویق کلامی نیز در اجرای آزمون استفاده شد.

در لحظه‌ای که فرد قادر به ادامهٔ کار نبود (به‌هم‌خوردن تعادل و اشارهٔ خود آزمودنی)، محقق با زدن دکمهٔ توقف، آزمون را قطع و در همین لحظه دستیاران وارد عمل شدند و از دو طرف آزمودنی را حمایت کردند و او را روی صندلی قرار دادند. دقیقاً پس از ۲۰ دقیقه استراحت غیرفعال، نمونهٔ خونی مرحلهٔ دوم به همان میزان از ورید قدامی دست راست و نهایتاً خون‌گیری مرحلهٔ سوم ۲۴ ساعت بعد اخذ شد. همان‌طور که در جلسات قبلی به آزمودنیها تأکید شده بود، طی ۲۴ ساعت بعد از آزمون نیز از اجرای هرگونه فعالیت ورزشی پرهیز کردند و رژیم غذایی متداول هفتهٔ قبل را رعایت می‌کردند. لازم به یادآوری است در لحظهٔ اتمام آزمون، بلافاصله زمان کل و VO_2max و ضربان قلب حداکثر آزمودنیها ثبت شد. در جدول ۱ علاوه بر مشخصات آزمودنیها، ضربان قلب حداکثر در لحظهٔ اتمام آزمون، میانگین زمان اجرای پروتکل بروس و حداکثر اکسیژن مصرفی آزمودنیها (به عنوان شاخصهای حجم و شدت فعالیت) ارائه شده است.

نمونه‌های خونی برچسب‌گذاری شد و پس از جمع‌آوری بلافاصله برای جداسازی سرم به آزمایشگاه انتقال یافت. سرمهای تفکیک‌شدهٔ ورزشکاران و غیرورزشکاران در سه مرحله در میکروتیوبهای برچسب‌دار در دمای ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد فریز و بعد از جمع‌آوری همهٔ نمونه‌های آزمودنیها در داخل محفظه‌های مخصوص محتوی یخ حمل نمونه با هواپیما به آزمایشگاه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران منتقل و تا شروع

1. Body Mass Index

آزمایش در دمای ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد. برای اندازه‌گیری میزان فعالیت MMP_2 و MMP_9 از تکنیک آزمایشگاهی ژلاتین زایموگرافی و دانسیتومتری استفاده شد.

ج) روشهای آماری

اطلاعات به‌دست آمده ابتدا به کمک نرم‌افزار اکسل وارد رایانه شد و محاسبات توصیفی شاخصهای گرایش مرکزی و پراکندگی به کمک این نرم‌افزار انجام شد. سپس داده‌ها به نرم‌افزار SPSS انتقال یافت و تحلیل آماری استنباطی شد. با توجه به اندازه‌گیری مکرر، تحلیل واریانس یکطرفه به کار رفت و برای مقایسهٔ دو به دو از آزمون تعقیبی شفه و برای مقایسهٔ بین گروهی از آزمون T مستقل در سطح معناداری $p<۰/۰۰۱$ استفاده شد. در ضمن برای دانسیتومتری نیز از برنامهٔ نرم‌افزاری labworks محصول شرکت UVP استفاده شد.

یافته‌ها

مشخصات آزمودنیهای تحقیق در جدول ۱ نشان داده شده است.

اطلاعات به‌دست آمده از نمونه‌های سرم آزمودنیها شامل میانگین و انحراف استاندارد میزان فعالیت MMP_2 و MMP_9 در جدول ۲ و عیناً در نمودار ۱ و ۲ نشان داده شده است.

جدول ۱. اطلاعات آنتروپومتریکی و فیزیولوژیکی آزمودنیها

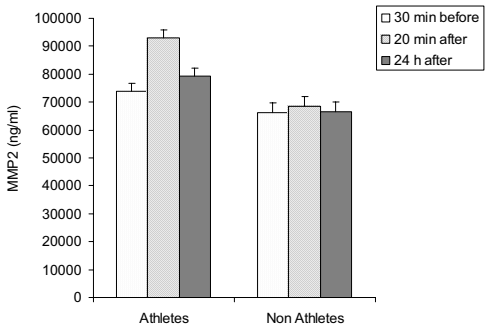
متغیرها / گروهها	ورزشکاران	غیرورزشکاران
سن (سال)	۲۲٫۲۷ ± ۳٫۸۷ *	۲۳٫۰۰ ± ۴٫۰۳
وزن (کیلوگرم)	۶۲٫۰۲ ± ۳٫۰۴	۷۴٫۱۴ ± ۱۲٫۵۶
قد (سانتی‌متر)	۱۷۱٫۶۳ ± ۴٫۶۸	۱۷۵٫۳۰ ± ۵٫۰۵
شاخص تودهٔ بدنی (کیلوگرم بر مجذور متر)	۲۱٫۱۲ ± ۱٫۸۱	۲۴٫۱۰ ± ۳٫۷۷
چربی بدن (درصد)	۹٫۷۲ ± ۱٫۴۱	۱۹٫۱۲ ± ۵٫۶۱
حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی‌لیتر بر کیلوگرم در دقیقه)	۶۰٫۶۸ ± ۶٫۱۹	۳۷٫۹ ± ۵٫۹۰
ضربان قلب ماکزیمم در لحظهٔ واماندگی (ضربه در دقیقه)	۲۰۳٫۱۸ ± ۱۲٫۶۶	۲۱۳ ± ۷٫۴۵
زمان رسیدن به واماندگی (دقیقه و ثانیه)	۱۶٫۶۴ ± ۱٫۸۷	۱۰٫۶۴ ± ۱٫۴۹

* داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیارند.

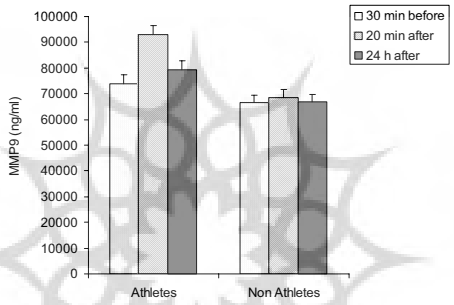
جدول ۲. تغییرات میانگین میزان فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازهای آزمودنیها در مراحل مختلف اندازه‌گیری

مراحل	متغیرها / آزمودنیها	MMP_2 (Ng/ml) ورزشکاران	MMP_2 (Ng/ml) غیر ورزشکاران	MMP_9 (Ng/ml) ورزشکاران	MMP_9 (Ng/ml) غیر ورزشکاران
مرحلهٔ ۱	میانگین	۷۳۹۷۷٫۲۷	۶۶۳۴۳٫۸	۷۴۰۳۸٫۴۵	۶۶۴۱۱٫۱۰
(۳۰ دقیقه قبل از فعالیت شدید)	انحراف استاندارد	۳۲۶۷٫۴۹۲	۲۸۵۸٫۷۳۰	۳۲۵۹٫۱۹۰	۲۸۶۲٫۲۷۸
مرحلهٔ ۲	میانگین	۹۲۹۰۰٫۵۵ *	۶۸۴۰۰٫۱۰	۹۲۹۷۱٫۴۵ *	۶۸۴۷۴٫۶۰
(۲۰ دقیقه بعد از فعالیت شدید)	انحراف استاندارد	۳۵۰۷٫۳۱۴	۳۰۷۴٫۵۰۳	۳۵۰۹٫۰۷۰	۳۰۸۰٫۰۳۱
مرحلهٔ ۳	میانگین	۷۹۱۷۲٫۵۵ *	۶۶۷۱۲٫۲۰	۷۹۲۹۶٫۱۸ *	۶۶۷۷۶٫۰۰
(۲۴ ساعت بعد از فعالیت شدید)	انحراف استاندارد	۳۳۸۲٫۵۸۶	۲۹۹۵٫۰۵۲	۳۵۳۲٫۷۱۳	۲۹۷۸٫۹۵۰

* نشانهٔ معناداری است ($p<۰/۰۰۱$).



شکل ۱. میانگین فعالیت MMP_2 در ورزشکاران و غیرورزشکاران در سه مرحلهٔ اندازه‌گیری



شکل ۲. میانگین فعالیت MMP_9 در ورزشکاران و غیرورزشکاران در سه مرحله اندازه‌گیری

بحث و نتیجه‌گیری

طی سالهای اخیر به آنزیمهای تجزیه‌کنندهٔ بستر خارج سلولی (MMP_S) یا همان ماتریکس متالوپروتیئنازها (MMP_S) توجه زیادی شده است. در بافتهای طبیعی بدن تجزیه و سنتز اجزای ماتریکس خارج سلولی در تعادل است و برای حفظ این تعادل، در اغلب سلولها مقدار کمی از بیان MMP_S وجود دارد، اما فعالیت آنها به شدت تحت کنترل است.

در صورت بیان و فعال‌شدن این نوع آنزیمهای تجزیه‌کنندهٔ کلاژنها و ژلاتینها، ساختار میکروواناتومی و بافتی بدن به‌هم می‌ریزد. نتایج بررسیها نشان می‌دهد تجزیهٔ اجزای ماتریکس خارج سلولی تحت شرایط فیزیولوژیکی مثل تکامل جنین، پدیدهٔ رگ‌زایی و ترمیم زخم و... مهم و ضروری اما موقت و گذراست و به طور موضعی کنترل می‌شود. اما در فرایندهای پاتولوژیکی مثل انواع بیماریها و محرکهای میکروبی و شیمیایی، همین‌طور متعاقب فشارآفرینهای فیزیکی و مکانیکی مثل انواع فعالیتهای ورزشی سنگین، پاسخ التهابی به واسطهٔ

فعال‌شدن هیستامینها یا سیتوکینهای پیش‌التهابی مثل انواع **اینترلوکینها**[1] (IL-۱۲، IL-۸، IL-۶، IL-۲ و IL-۱)، عامل **نکروزی تومور**[2] آلفا و بتا (TNF-β و TNF-α)، **اینترفرونهای**[3] آلفا و بتا و گاما (IFNγ، IFNβ و IFNα) و رادیکالهای آزاد مثل نیتریک اکساید، آغاز و با تحریک تولید انواع پروتئینازها، پراکسید هیدروژن، فسفولیپازها و... با هدف بیگانه‌خواری و شکستن بافتهای آسیب‌دیده بخصوص آسیبهای عضلانی و غضروفی ناشی از فعالیتهای ورزشی شدید، باعث تحریک بیشتر فرایندهای التهابی می‌شوند (۲، ۴، ۸، ۹، ۱۰، ۱۴، ۱۵، ۲۵).

از بین شاخصهای التهابی مذکور بحث انواع پروتیئنازها بویژه ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP_S)، به عنوان خط مقدم و حلقهٔ نهایی زنجیرهٔ طویل واکنش سلولهای دستگاه ایمنی و واسطه‌های التهابی و پاسخ آنها به فعالیتهای ورزشی گوناگون، کاملاً جدید است و مطالعات بسیار معدودی در این زمینه صورت گرفته و نظریهٔ واحدی در مورد آنها وجود ندارد.

در تداوم همین تلاشها، تحقیق حاضر نیز واکنش پیچیده‌ترین و بیشترین نوع متالوپروتئینازها یعنی $MMP_۲$ و $MMP_۹$ ورزشکاران و غیرورزشکاران را در پاسخ به یک جلسه فعالیت درمانده‌ساز (پروتکل بروس) بررسی و مقایسه کرده است.

در پژوهش حاضر، میزان فعالیت $MMP_۲$ و $MMP_۹$ در ورزشکاران بلافاصله بعد از فعالیت درمانده‌ساز افزایش معنادار و یک روز بعد کاهش معنادار نشان داد که البته هنوز نسبت به شرایط پایه (۳۰ دقیقه قبل از فعالیت) افزایش معناداری دارد. در حالی که در غیرورزشکاران نیز تغییرات میزان فعالیت $MMP_۲$ و $MMP_۹$ مشابه ورزشکاران بود، هیچ کدام ارزش معناداری نشان ندادند.

همین‌طور، مقایسهٔ میزان فعالیت $MMP_۲$ و $MMP_۹$ دو گروه آزمودنیها نشان داد در هر سه مرحله (حالت پایه یا ۳۰ دقیقه قبل از فعالیت، ۲۰ دقیقه و یک روز بعد) میزان فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازهای مذکور در ورزشکاران به طور معناداری بیشتر از غیرورزشکاران است.

در بررسی **کارملی** و **هیموویچ تی جی** (۲۰۰۶)، میزان ظهور $MMP_۲$ (سطوح پروتئینی و mRNA $MMP_۲$) در عضلات کف پایی موشهای مادهٔ ۶ ماهه و تمرین کرده متعاقب دو هفته تمرین با شدت بالا افزایش نشان داد. در عین حال در گروه بی‌تحرک که پاهای آنها به مدت دو هفته بسته شده و در حالت بی‌حرکتی نگه داشته شدند، نتیجه مشابه با گروه تمرینی مشاهده شد. همین‌طور سطح مقطع تارهای کندانقباض و تندانقباض (IIb) عضلات کف پایی گروه بی‌تحرک به ترتیب افزایش و کاهش نشان داد (۱).

نتایج مطالعهٔ گروه تحقیقاتی **کاسکینن** و **ونگ** و همکارانش (۲۰۰۱) نشان داد میزان فعالیت $MMP_۲$ در موشهای آزمایشگاهی از نوع ویستار متعاقب یک جلسه دویدن در سراشیبی تا سر حد خستگی در قسمتی از عضلات چهار سر ران و نعلی که شدت آسیب میوفیبریل بالا بود، افزایش معنادار نشان داد و در بخشی از عضلات مذکور که شدت آسیب کمتر بود، تغییر $MMP_۲$ و $MMP_۹$ خفیف و اندک بود. در بررسی فوق بتاگلوکورونیداز شاخص مهم آسیب عضلانی بود. در این مقاله، میزان تغییرات MMP_S به شدت آسیب و صدمهٔ میوفیبریلها نسبت داده شده

1. Interlukines (IL)
2. Tumor Necrosis Factor
3. Interferons (IFN)

است (۱۴).

تحقیقات **الی کارملی** و **میرماس** و همکارانش (۲۰۰۵) بر روی دو گروه از موشهای مادهٔ ۴ ماهه متعاقب دو هفته دویدن بر روی تردمیل با دو شدت پایین (۵۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی) و بالا (۷۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی)، همین‌طور مطالعهٔ **فون دن بوم** و همکارانش (۲۰۰۴) بر روی ۸ رأس اسب متعاقب یک جلسه فعالیت با شدت متوسط بر روی تردمیل نشان داد میزان ظهور MMP_2 و MMP_9 در تارهای تندانقباض عضلات چهار سر، دوقلو و نعلی موشها و میزان فعالیت شاخصهای مذکور در مایع سینوویالی مفاصل مچ دست و پا در اسبها به‌دنبال فشارهای تمرینی کم و متوسط بدون تغییر ماند، در حالی که فعالیت با شدت بالا، میزان ظهور (mRNA و سطوح پروتئینی) MMP_2 را در موشها افزایش داد، ولی روی MMP_9 تأثیری نداشت. همین‌طور میزان TNF-α از سیتوکینهای پیش‌التهابی و محرک ظهور $MMPs$ دو ساعت بعد از تمرین در مایع سینوویالی مفاصل مچ دست و پا در اسبها افزایش معناداری نشان داد. در دو گزارش فوق عنوان شده است میزان فعالیت و ظهور $MMPs$ با شدت فعالیت استقامتی و نوع تارهای عضلانی ارتباط مستقیم دارد و فعالیت بدنی با شدت متوسط نمی‌تواند فعالیت $MMPs$ را افزایش دهد و فعالیت ورزشی منجر به صدمه در عضلهٔ اسکلتی باعث افزایش تحریک ظهور $MMPs$ می‌شود (۲، ۳۰).

تحقیقاتی که ماتریکس متالوپروتئینازها را متعاقب فعالیتهای بدنی بر روی آزمودنیهای انسان بررسی کرده باشند نیز بسیار محدودند. میزان ظهور MMP_9 در عضلهٔ پهن جانبی متعاقب یک ساعت دوچرخه‌سواری در ۱۰ مرد در بررسی **اریک دومن** و همکارانش (۲۰۰۷)، میزان فعالیت MMP_9 بعد از مسابقهٔ ماراتن در ۳۰ دوندهٔ غیرحرفه‌ای در مطالعهٔ **سانز** و همکارانش (۲۰۰۶)، بعد از یک جلسه دویدن در سراشیبی در هوای سرد در جریان خون ۱۱ مرد در تحقیق **او.اس. کاسکینن** و **ام هیتا** و همکارانش (۲۰۰۱)، همین‌طور متعاقب یک ساعت دویدن در شیب بالا در بافت پیش تاندونی ۶ آزمودنی مرد در کار **هینمر کی.ام** (۲۰۰۳) و **او.اس. کاسکینن** (۲۰۰۴) افزایش معنادار نشان داد و با توجه به تعداد زیاد مراحل نمونه‌گیری کار **کاسکینن** (۲۰۰۴) و **هینمر** (۲۰۰۳)، میزان MMP_9 در بررسی آنها تا سه روز در حد بالا (۴۰۰٪ افزایش) باقی ماند (۳، ۱۰، ۲۶، ۲۷). اما میزان فعالیت MMP_2 در مطالعهٔ **کاسکینن** و **هینمر** بعد از فعالیت ۵۰٪ کاهش نشان داد که تا یک روز ادامه داشت، اما طی روزهای دوم تا چهارم به تدریج بالا رفت، در حالی که میزان فعالیت مهارکنندهٔ بافت اختصاصی MMP_2 یعنی $TIMP_2$ فقط تا یک روز بعد از فعالیت افزایش نشان داد (۱۰).

همین‌طور میزان فعالیت MMP_2 در بررسی **کاسکینن** و **ام هیتا** بعد از فعالیت بدون تغییر ماند و کمپلکس $MMP_2/TIMP_2$- (مجموعهٔ MMP_2 و مهارکنندهٔ بافت اختصاصی آن) و شاخص آسیب عضله یعنی CK افزایش نشان داد (۷۶). اما میزان فعالیت MMP_2 در تحقیق **تایبجی** و همکارانش (۲۰۰۵) متعاقب پروتکل پرفشار **بروس** افزایش نشان داد (۲۹).

ای. ال. مکی، **ای. ای. دانلی** و همکارانش (۲۰۰۴) میزان فعالیت MMP_9 و شاخص CK را متعاقب یک جلسه فعالیت انقباضی اکسنتریک شامل ۱۰۰ تکرار در عضلات بازکنندهٔ زانو بررسی کردند (برخلاف سایر تحقیقات انجام شده که فعالیتهای از نوع دویدن را در شدتهای مختلف استفاده کردند). در این بررسی، فقط در روز هشتم

بعد از فعالیت افزایشی در میزان فعالیت MMP_9 مشاهده شد. همین‌طور CK در روز چهارم بعد از فعالیت به اوج خود رسید (۲۰).

در مطالعهٔ دیگری **مکی** و همکارانش (۲۰۰۶)، میزان فعالیت MMP_9 و شاخص CK و تجزیه یا سنتز کلاژن نوع IV را (به‌عنوان سوبسترای MMP_9) متعاقب دو نوع فعالیت تماسی (۱۰ کیلومتر دویدن در جاده) و غیرتماسی (یک جلسه دویدن در داخل آب) در ۸ مرد بزرگسال را بررسی کردند. علی‌رغم افزایش CK بعد از فعالیت ضربه‌ای، میزان MMP_9 تغییری نیافت اما سنتز کلاژن نوع IV به‌طور موقت بعد از هر دو نوع فعالیت تماسی و غیرتماسی متوقف شد (۱۹).

تنها گزارشی که کاهش میزان فعالیت MMP_9 را متعاقب ۱۲ هفته تمرین استقامتی (هر هفته ۳،۵ ساعت) ارائه نمود، مربوط به تحقیق **نیسر** و همکارانش (۲۰۰۶) بود که روی ۳۲ آزمودنی مبتلا به بیماری کرونر قلبی انجام شد. در این بررسی میزان IL-8 کاهش و میزان IL-6 و CRP بدون تغییر ماند (IL-8، IL-6 و CRP از سیتوکینهای پیش‌التهابی و محرک افزایش فعالیت MMP_Sاند). اما طی اجرای این تحقیق آزمودنیها به‌طور همزمان از داروی ضد التهاب استاتین استفاده می‌کردند (۶۳).

بنابراین، مشاهده می‌شود نتایج تحقیق حاضر نیز در راستای تحقیقات محدودی است که طی سالهای ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۷ در رابطه با واکنش شاخصهای التهابی بویژه پروتئازها به فعالیتهای ورزشی صورت گرفته است (۱، ۲، ۳، ۱۰، ۱۴، ۲۰، ۲۶، ۲۷، ۲۹).

نتایج بررسی حاضر نشان داد حتی ۲۴ ساعت بعد از اتمام فعالیت درمانده‌ساز بروس نیز التهاب حاصل و واکنش شاخصهای التهابی یعنی MMP_2 و MMP_9 هنوز به حالت عادی برنگشته بود و پاسخ التهابی مشابه اما ضعیف‌تر غیرورزشکاران در مقایسه با ورزشکاران را در دو مرحله بعد از فعالیت نیز بر مبنای یافته‌های قبلی می‌توان به زمان و شدت کمتر اجرای فعالیت درمانده‌ساز نسبت داد. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، میانگین زمان رسیدن به واماندگی در ورزشکاران ۱،۸۷ ± ۱۶،۶۴ دقیقه و در غیرورزشکاران ۱،۴۹ ± ۱۰،۶۴ دقیقه است.

در مطالعات قبلی تأکید شده است میزان فعالیت و ظهور MMP_S با شدت فعالیت استقامتی، شدت آسیب و صدمات میوفیبریلها و نوع تار عضلانی ارتباط مستقیم دارد و فعالیت ورزشی متوسط نمی‌تواند باعث تغییر قابل‌ملاحظه در MMP_S شود (۲، ۱۴، ۳۰). اما نکتهٔ قابل توجه این است که در همهٔ انواع فعالیت ورزشی از لحاظ شدت و مدت و نوع، پاسخ التهابی بر مبنای سیتوکینهای پیش‌التهابی از قبیل IL-1، IL-6، IL-8، TNF-α و... آغاز می‌شود و سلولهای بدن در جهت مقابله با فشارهای آورده در جهت رسیدن به سازگاری تلاش خود را شروع می‌کنند (۱، ۲۱، ۳۰، ۲۴). میزان بالای فعالیت MMP_2 و MMP_9 در حالت پایه در ورزشکاران را می‌توان چنین استدلال کرد که بر مبنای پرسشنامهٔ تکمیل‌شدهٔ همهٔ آزمودنیها و سابقهٔ زیاد شرکت ورزشکاران در تمرینها و مسابقه‌های استانی، کشوری و قاره‌ای، از یک طرف احتمال سازگاری حاصل از تمرین استقامتی چند ساله و بروز پدیدهٔ آنژیوژنز (رگ‌سازی) و **چرخش‌پذیری**[1] بافتها و از طرف دیگر تحمل انواع آسیبهای عضلانی و صدمات مفصلی در نواحی مختلف بدن و التهاب حاصل از این امر در جهت ترمیم و بازسازی آنها باعث چنین تفاوتی شده است. چنانچه مطالعات قبلی

1. Turn Over

نیز میزان بالای فعالیت MMP_S را در ورزشکاران رشته‌های مختلف ورزشی از قبیل تنیس، بیسبال، اسکواش، سافتبال، دو و میدانی، و وزنه برداری (۱۳) همین‌طور نقش آنها را در آنژیوژنز (۵، ۱۱، ۲۸) و چرخش‌پذیری و ترمیم بافتها و مفاصل (۱۳، ۳۲) عنوان کرده‌اند.

در نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت یک جلسه فعالیت درمانده‌ساز (پروتکل بروس) باعث ایجاد پاسخ التهابی و تغییر قابل‌ملاحظه‌ای در فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP_2 و MMP_9) می‌شود که تا یک روز بعد هم این التهاب ادامه دارد.

بنابراین، بر اساس نتایج تحقیق حاضر، نباید از عوارض این‌گونه فعالیتهای سنگین و تأثیر زیانبار فعال‌شدن ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP_2 و MMP_9) به عنوان اصلی‌ترین شاخصهای التهابی و مخرب ماتریکس خارج سلولی در بروز انواع صدمات بافتی، مفصلی و بیماریهای مختلف در طولانی‌مدت چشم‌پوشی کرد.

از طرفی مشاهده شد واکنش افراد تمرین کرده (با سازگاری طولانی‌مدت) و بی‌تحرک به فعالیت درمانده‌ساز در ایجاد این‌گونه پاسخ التهابی و تغییرات ایجاد شده تا یک روز بعد مشابه هم است و احتمالاً شدت و مدت اجرای فعالیت و میزان صدمات میوفیبریلی عامل اصلی تفاوت در میزان واکنش التهابی می‌گردد اما در جهت تفاوت واکنش افراد تمرین کرده و بی‌تحرک در برگشت به حالت پایه (کم شدن یا خاموش شدن واکنش التهابی) در طی چند روز بعد از تمرین نیاز به تحقیقات بیشتری است.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

منابع

1. Carmeli, E.; T.G. Haimovitch (5May 2006). "The expression of MMP_2 following immobilization and high intensity running in plantaris muscle fiber rats". Scientific World Journal. 6: 542-50.
2. Eli, Carmeli; Miri Moas, Shannon Lennon and Scott K Powers (2005). "High intensity exercise increases expression of matrix metallo proteinasses in fast skeletal muscle fibers". Exp Physiol. 90.4: 613-619.
3. Eric, Rullman; Helene Rundqvist, H. Dick Wagsater and et al (2007). "A single bout of exercise activates matrix metallo proteinases in human skeletal muscle". J Appl Physiol. Doi: 10, 1152.
4. Ferlito, S. (2000). "Physiological, Metabolic, Neuroendocrine and pharmacological regulation of Nitric Oxide in humans". Minerva-Cardioangiol. 48(6): 169-76.
5. Foda Hussein, D.; Zucker Stanley (May 2001). "Matrix metallo Proteinases in cancer invasion, metastasis and angiogenesis". DDT; Vol 6. No9. 10.
6. G. Murphy, T. Carbbe (1995). Methods Enzymol. 248: 470-485.
7. Golding Lawrence, A. (2000). YMCA fitness testing and assessment manual. USA: 107-137.
8. Graham, D. A.; E. J.W. Rush (2004). "Exercise Training tmprores dortic endo thelum dependent vasorelaxa and derminants of nitric oxide: bioavailability in spontaneously hypertensive rate". J Appl physiol. 96. 2088-2096.
9. Harrison (1998). Disorders of lmmune system connective tissue and Joints.
10. Heinemier, K.M.; S.O.A. Koskinen, J.L. Olesen, H. Langberg & Kjaerm (2003). "Changes in levels of matrix metallo proteinases and their inhibitors in human tendinous tissue after exercise". Scandinavian congress of physiology and pharmacology. October 11-4.
11. I. Rivilis, M. Milkiewicz, P. Boyd et al, (2002). "Differential involvement of MMP-2 and VEGF during muscle stretch-versus shear stress-induced angiogenesis". Am J Physiol Heart Circ Physiol. 283(4), 1430-1438.
12. J. F. Woessner and H. Nagase (2000). Text book of matrix metalloproteinases and TIMP. Oxford University Press. 50-67.
13. Justin A. Jacobson (2003). "Resistance training induced osteoarthritis the knee. Alteration of Gene Expression in Articular Cartilage". Medical Student Research (MSR) program.
14. Koskinen, S.O.;W. Wang, A.M. Ahtikoski et al (2001). "Acute exercise induced changes in rat skeletal muscle mRNAs and proteins regulating type IV collagen content". Am J physiol Regul integr comp Physiol. 280(5): R1292-300.
15. Laurel T. Mackinon (1999). Advances in Exercise immunology. ISBN: 964-452-162-5.
16. M. J. Duffy, K. Mccarthy (1998). "Matrix metalloproteinases in cancer-prognostic Markers and Targets for Therapy". Int J oncol, 12: 1343-1348.
17. M.A. Moses, D. Wiederschain, KR. Loughlin, D.Z. Urakwski, C.C. Lamb (1998). "Increased incidence of matrix metallo proteinases in urine of cancer patients". Cancer Res. 58: 1395-1399.
18. Maarit. Valamo (2000). Matrix metalloproteinases and their inhibitor in normal and Aberrant wound Repair.
19. Mackey, A.L.; A.E. Donnelly, A. Swanton and et al (Aug. 2006). "The effects of impact and non-impact exercise on circulating markers of collagen remodeling in humans". J Sports Sci. 24(8): 843-8.
20. Mackey, A.L.; A.E. Donnelly, T. Turpeeniemi-Hujanen, Proper, (2004). "Skeletal Muscle collagen content in humans after high-orce eccentric contractions". J Appl Physiol. 97(1): 197-203.
21. Niessener, A.; B. Richter, M. Penka and et al (May 2006). "Endurance training reduces circulating inflammatory markers in persons at risk of coronary events: impact plaque stabilization?" Atheroscleorosis. 186(1): 160-5.
22. P. D. Brown (1998). Matrix metalloproinase inhibitions, Breast cancer Research and Treatment. 52:113-124.

23. **Papadopoulou, S.; A. Scorilas, N. Arnogianaki (2001). "Expression of Glatinase A (MMP_2) in Human colon cancer and Normal colon Mucosa". Tumor Biol. 22: 383-9.**
24. **R.A. Holding Do (2005). "Cytokine; Hormone interrelationship", Ark international Training Seminar.**
25. **Robbins (2003), Pathologic Basis of Disease, Vol. 1, sixth Edition, TchehR co.**
26. **S.O.A Koskinen, M. Hoyhtya, T. Turpeenniemi-Hujanen, and et al (2004). "Serum concentrations of collagen degrading enzymes and their inhibitors after downhill running". Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. Volume 11, Issue 1, page 9.**
27. **Saenz, A.J.; E. Lee-Lewandrowski, M.J. Wood and et al (2006). "Measurement of a plasma stroke biomarker and cardiac troponin T in marathon runners before and after the 2005 Boston marathon". Am J Clin Pathol. 126(2): 185-9.**
28. **T.L. Haas, M. Milkiewiez, S.J. Davis et al, (2000). "Matrix metalloporoteinase activity is required for activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle". Am J Physiol Heart Circ Physiol. Vol 279 (4), 1540-1547.**
29. **Tayebjee, M.H.; G.Y. Lip, A.D. Blann, R.J. Macfadyen (2005). "Effects of age, gender, ethnicity, diurnal variation and exercise on circulating levels of matrix metallo proteinases (MMP)-2 and -9 and their inhibitors, tissue inhibitors of matrix metallo proteinases (TIMP)-1 and -2". Thromb Res. 115(3): 205-10.**
30. **VanDen Boom, R.; P.A.J. Brama and et al (2004). "The influence of repeated arthrocentesis and exercise on matrix metallo proteinases and tumour necrosis factor α (TNFα) activates in normal equine joints". Equine Veterinary Journal. Vol 36. No2, 155-159.**
31. **Vivian, H.; Hey Ward (2004). Advanced Fitness Assessment Exercise precription.**
32. **Y. Okada (2001). Kelly text book of Rheumatology, vol: 1, 55-73.**
33. **Yasunori, Okada (2000), Biology of Normal Joint.**

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

سفید

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی