فیزیولوژی ورزشی شماره ۳۷، بهار ۱۳۹۷. صص ۱۶۶-۱۵۳

کاهش بیان ژن عامل نکروز تومور آلفا و عامل هسته‌ای کاپای بی در بافت ریۀ موش‌های صحرایی پس از یک دوره تمرین شنا

مریم خالصی[1]، شادمهر میردار[2]، علی صمدی[3]

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه مازندران*
۲. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه مازندران
۳. استادیار تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شاهد، تهران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۷/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۱۵

چکیده

با توجه به نقش مهم التهاب در بروز بسیاری از اختلالات ریوی، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین شنا بر بیان ژن عامل نکروز تومور آلفا و عامل هسته‌ای کاپای بی در بافت ریۀ موش‌های صحرایی بود. برای بررسی این هدف، ۲۰ سر موش صحرایی ویستار پنج هفته‌ای با محدودۀ وزنی ۲۳ ± ۱۰۲ گرم به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل (تعداد = ۱۰) و تمرین شنا (تعداد = ۱۰) تقسیم شدند. پروتکل تمرین شامل سه ماه تمرین شنا (پنج روز در هفته) بود که از ۲۵ دقیقه در هفتۀ اول (با اضافه بار تمرینی چهار لیتر در دقیقه) به ۶۰ دقیقه (با اضافه بار تمرینی۱۰ لیتر در دقیقه) در هفتۀ انتهایی رسید. با استفاده از تکنیک Real-Time PCR، بیان ژن‌های عامل نکروز تومور آلفا و عامل هسته‌ای کاپای بی در بافت ریۀ موش‌های صحرایی سنجیده شد. از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف برای بررسی طبیعی‌بودن توزیع داده‌ها و آزمون تی مستقل برای مقایسۀ بین‌گروهی استفاده گردید ($\alpha<0.05$). نتایج نشان داد که ۱۲ هفته تمرین شنا سبب کاهش معنادار بیان ژن‌های عامل نکروز تومور آلفا و عامل هسته‌ای کاپای بی در بافت ریه شد (به‌ترتیب$P=0.0001$ و $P=0.001$). عامل نکروز تومور آلفا و عامل هسته‌ای کاپای بی مسئول اصلی رونویسی آبشاری از سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش‌التهابی و درنتیجه، شروع پاسخ‌های التهابی هستند؛ بنابراین، به‌نظر می‌رسد که کاهش این عوامل می‌تواند التهاب و خطر ابتلا به اختلالات ریوی را کاهش دهد.

واژگان کلیدی: تمرین شنا، عامل نکروز تومور آلفا، عامل هسته‌ای کاپای بی، بافت ریه

* نویسندۀ مسئول Email: mk.khalesi@gmail.com

مقدمه

پاسخ التهابی واکنش عمومی بدن دربرابر محرک‌های آسیب‌رسان است که درنتیجهٔ فعالیت هماهنگ مسیرهای پیام‌رسانی مختلف، موجب تنظیم بیان میانجی‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی در سلول‌های بافتی و لکوسیت‌های خون می‌شود (۱). تداوم پاسخ‌های التهابی غیرطبیعی در بافت‌های مختلف بدن، عامل مهمی در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها ازجمله بیماری‌های قلبی- عروقی و تنفسی است (۲،۳). امروزه، ابتلا به بیماری‌های ریوی و تنفسی درسراسر جهان روبه‌افزایش است و براساس پیش‌بینی‌ها، بیماری انسداد مزمن ریوی[1] تا سال ۲۰۲۰ سومین عامل مرگ‌ومیر درسراسر جهان خواهد بود (۴). ریه‌ها یکی از مهم‌ترین اندام‌های بدن و اصلی‌ترین بخش دستگاه تنفسی به‌شمار می‌روند که همواره درمعرض آسیب‌های ناشی از عوامل محیطی (ازجمله عوامل آلرژی‌زا وآلودگی‌های ناشی از وسایل نقلیه و دود سیگار) قرار دارند (۵)؛ بنابراین، ازیک‌سو، با توجه به رشد آمار ابتلا به بیماری‌های ریوی و ازسوی‌دیگر، افزایش روزافزون آلاینده‌های ناشی از وسایل نقلیه و کارخانجات صنعتی و عوامل آسیب‌رسان ناشی از گسترش زندگی شهری به بافت ریه، پیش‌آماده‌سازی این بافت می‌تواند موجب سازگاری و محافظت آن دربرابر عوامل آسیب‌رسان بعدی یا کاهش میزان آسیب به‌هنگام قرارگیری درمعرض محرک‌های شدیدتری شود که این عوامل می‌توانند برای بافت بسیار مخرب باشند (۶). بسیاری از عوامل آسیب‌رسان با تأثیر بر سیستم دفاعی ریه‌ها منجر به پاسخ‌های شدید و کنترل‌نشدهٔ التهابی (درنتیجهٔ تولید زیاد عوامل رونویسی و سایتوکاین‌های التهابی) می‌شوند که پیامد آن کاهش قدرت سازوکار دفاعی ریه‌ها و اختلال در عملکرد ریه‌ها و درنهایت، بروز بیماری‌های ریوی مانند آلرژی، آسم، بیماری انسداد مزمن ریوی و سرطان ریه است (۵،۷،۸).

عامل نکروز تومور آلفا[2] (TNF-α) و عامل هسته‌ای کاپای بی[3] (NF-κB) از مهم‌ترین عوامل دخیل در شروع فرایندهای التهابی به‌شمار می‌روند (۹). NF-κB یک عامل رونویسی است که با اتصال مستقیم به دزوکسی ریبونوکلئیک اسید، بیان ژن و سنتز پروتئین‌های مختلفی را تنظیم می‌کند (۱۲-۱۰). این عامل رونویسی یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های بیان ژن‌های پیش‌التهابی است (۱۳-۱۱) که رونویسی و سنتز آبشاری از سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۱ بتا[4] (IL-1β)، اینترلوکین-۶ (IL-6) و اینترلوکین-۸ (IL-8) و درنتیجه، پاسخ‌های التهابی را به‌همراه دارد (۱۴،۱۵). TNF-α یک سایتوکاین التهابی (۱۶) و یکی از مهم‌ترین عوامل فعال‌کنندهٔ NF-κB است که عامل مهارکنندهٔ NF-κB؛

1. Chronic Obstructive Pulmonary Disease
2. Tumor Necrosis Factor Alpha
3. Nuclear Factor-KappaB
4. Interleukin-1 Beta

یعنی مهارکنندهٔ کاپای بی[1] را فسفریله و غیرفعال می‌کند و از این راه باعث انتقال NF-κB از سیتوپلاسم به هسته و فعال‌شدن آن می‌شود که پیامد نهایی آن، افزایش بیان ژن‌های وابسته به NF-κB است (۱۷،۱۸). علاوه‌براین، شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند مهار NF-κB در بافت ریه منجر به کاهش TNF-α می‌شود که تأثیر متقابل TNF-α و NF-κB را بر یکدیگر نشان می‌دهد؛ بنابراین، گفته می‌شود که این دو در یک چرخهٔ بازخوردی مثبت باعث تقویت یکدیگر می‌شوند (۱۹). همچنین، مشخص شده است که TNF-α و NF-κB نقش مؤثری در بروز و روند اختلالات التهابی در ریه ازجمله آسم، برونشیت مزمن، انسداد مزمن ریوی و آسیب حاد ریوی دارند (۲۲-۲۰)؛ به‌طوری‌که مهار NF-κB به‌عنوان یک هدف درمانی برای درمان بیماری التهاب ریوی مزمن مطرح است (۸).

در دهه‌های اخیر، توسعهٔ زندگی شهرنشینی و افزایش منابع آلاینده و درنتیجه، افزایش آلودگی هوا، تقویت سیستم ایمنی و حفظ سلامت بافت ریه را (به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین اندام‌های بدن و بافتی که درمعرض تماس مستقیم با آلاینده‌ها است) به امری ضروری تبدیل کرده است. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که فعالیت بدنی و ورزش منظم با شدت متوسط، راهکار مؤثری برای تقویت سیستم ایمنی و بهبود فرایندهای ایمنی هستند (۲۳)؛ براین‌اساس، انتظار می‌رود که فعالیت ورزشی با افزایش فعالیت و عملکرد بافت ریه بتواند تأثیر مناسبی در تقویت سیستم ایمنی و عملکرد فیزیولوژیک این بافت ایجاد کند. بااین‌وجود، درمورد تأثیر فعالیت‌های بدنی و ورزشی بر سیستم ایمنی ریوی اطلاعات اندک و متناقضی وجود دارد؛ برای مثال، ویرا[2] و همکاران (۲۴) با بررسی تأثیر پنج هفته فعالیت ورزشی هوازی در محیط‌های آلوده بر پاسخ‌های التهابی ریهٔ مایس‌ها گزارش کردند که بیان TNF-α در بافت ریه (در گروه فعالیت و گروه فعالیت + آلودگی) کاهش داشته است. یو[3] و همکاران (۲۵) نیز با بررسی تأثیر هشت هفته فعالیت ورزشی بر التهاب ریوی ناشی از قرارگرفتن درمعرض دود سیگار گزارش کردند که قرارگرفتن درمعرض دود سیگار می‌تواند منجر به التهاب ریوی ناشی از فعال‌شدن NF-κB و تولید میانجی‌های التهابی شود؛ اما تمرین‌های ورزشی می‌توانند با کاهش پاسخ‌های التهابی به دود سیگار تاحدزیادی نقش محافظتی و پیشگیرانه دربرابر التهاب ریوی داشته باشند. درمقابل، نتایج پژوهش فشی و همکاران (۲۶) نشان داد که چهار هفته فعالیت هوازی تأثیری در پاسخ‌های التهابی و بیان ژن TNF-α و NF-κB ریه موش‌های صحرایی نداشت.

1. Inhibitor-Kappa B
2. Vieira
3. Yu

درواقع، عمده مطالعات موجود درزمینهٔ تأثیر فعالیت‌های بدنی و ورزشی بر ریه، به بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر ویژگی‌های عملکردی ریه‌ها (برای مثال، حجم‌ها و ظرفیت‌های ریوی و عملکردهای ایستا و پویای ریه‌ها) پرداخته‌اند (۱۷،۲۸) و مطالعات کمی درزمینهٔ تأثیر فعالیت‌های بدنی و ورزشی بر فیزیولوژی بافت ریه و سازگاری‌های آن با فعالیت‌های ورزشی انجام شده‌اند (۲۶-۲۴)؛ بنابراین، با توجه به نقش NF-κB و TNF-α به‌عنوان عوامل محوری کنترل‌کنندهٔ فرایندهای التهابی و نیز نقش آن‌ها به‌عنوان عاملی اصلی در شروع برخی بیماری‌های ریوی (۷،۸)، فرض پژوهشگر مطالعهٔ حاضر این است که ممکن است فعالیت‌های بدنی و ورزشی بتوانند از طریق تعدیل بیان این عوامل، نقش محافظتی دربرابر بیماری‌های التهابی و مزمن ریوی و افزایش سلامت ریه‌ها داشته باشند؛ ازاین‌رو، هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین شنا بر بیان ژن NF-κB و TNF-α در بافت ریهٔ موش‌های صحرایی بود.

روش پژوهش

روش پژوهش حاضر ازنوع تجربی بود که برای انجام این مطالعه، ۲۰ سر موش صحرایی پنج‌هفته‌ای با محدودهٔ وزنی ۲۳ ± ۱۰۲ گرم استفاده شدند. حیوانات در قفس‌های مخصوص در گروه‌های چهارتایی و در محیط با میانگین دمای ۲ ± ۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد و چرخهٔ روشنایی/ تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. پس از یک هفته آشنایی و سازگاری حیوانات با محیط آزمایشگاه، نمونه‌ها به دو گروه ۱۰ تایی کنترل و تمرین تقسیم شدند. در هفتهٔ دوم، آشناسازی موش‌های صحرایی با پروتکل تمرینی در پنج جلسهٔ تمرینی انجام شد؛ به‌این‌صورت‌که موش‌های صحرایی در هر جلسه به‌مدت ۲۰-۱۰ دقیقه داخل استخر قرار می‌گرفتند. شدت تمرین در این هفته چهار لیتر در دقیقه بود. از هفتهٔ سوم، پروتکل اصلی تمرین شروع شد که شکل تعدیل‌شدهٔ پروتکل میردار و همکاران بود (۲۹) و به‌مدت سه ماه ادامه داشت. همهٔ جلسات تمرین ساعت ۸/۳۰ تا یک ظهر انجام شدند. در این مدت گروه کنترل هیچ‌گونه تمرینی انجام نمی‌دادند. زمان‌بندی، مدت و شدت برنامهٔ تمرینی در جدول شمارهٔ یک ارائه شده است.

جدول ۱- پروتکل تمرین شنا

زمان‌بندی		مدت زمان به دقیقه	میانگین قدرت آب به لیتر
ماه اول	هفتهٔ اول	۲۵	۴
	هفتهٔ دوم	۳۰	۴
	هفتهٔ سوم	۳۵	۵
	هفتهٔ چهارم	۴۰	۵
ماه دوم	هفتهٔ پنجم	۴۵	۶
	هفتهٔ ششم	۵۰	۶
	هفتهٔ هفتم	۵۵	۷
	هفتهٔ هشتم	۶۰	۷
ماه سوم	هفتهٔ نهم	۶۰	۸
	هفتهٔ دهم	۶۰	۹
	هفتهٔ یازدهم	۶۰	۱۰
	هفتهٔ دوازدهم	۶۰	۱۰

پس از پایان سه ماه و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، نمونه‌برداری از بافت ریه انجام شد. زمان ۴۸ ساعت برای ازبین‌رفتن پاسخ آخرین جلسهٔ تمرین و سنجش سطوح استراحتی عوامل وابستهٔ موردسنجش درنظر گرفته شد. در این زمان، ابتدا حیوانات در فضای ویژهٔ نمونه‌برداری (محیط استریل) با ترکیبی از داروی زایلازین (سه تا پنج میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. پس از تأیید بیهوشی ازطریق عقب‌نکشیدن پا با لمس، برشی به‌طول پنج تا شش سانتی‌متر در ناحیهٔ قفسهٔ سینهٔ موش صحرایی ایجاد شد و بافت ریه‌های راست و چپ به‌سرعت جدا شدند و پس از وزن‌کردن، جرم حجمی ریه اندازه‌گیری گردید. به‌این‌منظور، بافت ریه داخل استوانهٔ مدرجی قرار گرفت که تا نیمه با آب مقطر پر شده بود. میزان تغییرات حجم مایع پس از قرارگرفتن بافت ریه به‌عنوان جرم حجمی آن بافت ثبت شد. سپس، برای افزایش دقت (کوچک‌بودن فضای بافت‌برداری به‌سبب اختلاف خون‌رسانی به بخش‌های مختلف بافت ریه) و همچنین، یکسان‌بودن محل بافت‌برداری در تمام نمونه‌ها، بلافاصله لوب پایین ریهٔ راست جدا شده و به داخل میکروتیوپ منتقل شد. نمونه‌ها پس از جداسازی بلافاصله به فریزر ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد و نیز تمام میکروتیوپ‌ها درانتهای کار به فریزر ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد منتقل شدند و در مرحلهٔ بعدی به آزمایشگاه انتقال داده شدند.

استخراج RNA و سنتز cDNA: برای استخراج RNA، ۵۰ میلی‌گرم بافت ریه در محلول کیازول[1] (با نسبت یک به ۱۰) هموژن شد. مخلوط هموژن به‌مدت حداقل ۲۴ ساعت به فریزر ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد منتقل شد. محصول حاصل پس از حداقل ۲۴ ساعت باقی‌ماندن در فریزر، در ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد به‌مدت ۱۰ دقیقه با ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ (در دمای چهار درجهٔ سانتی‌گراد) شد و بخش مایع و جامد از هم جدا شدند. بخش محتوی RNA برداشته شد و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط گردید و به‌مدت ۲۴ ساعت به فریزر ۲۰- انتقال داده شد. بعد از آن، ۱۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ شد. پِلت[2] حاوی RNA در اتانول شست‌وشو و در چهار درجهٔ سانتی‌گراد، ۱۰ دقیقه با دور ۷۵۰۰ سانتریفیوژ شد و سپس، در ۲۰ لاندا آب مقطر با دمای ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد حل گردید. سپس، غلظت RNA سنجیده شد و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به‌عنوان تخلیص مطلوب تعریف شد. برای سنتز cDNA[3] از کیت سنتز cDNA ساخت شرکت ترمو ساینتیفیک استفاده شد.

Real-Time PCR[4]: برای سنجش مقادیر بیان ژن عوامل موردنظر، از روش کمی Real time-PCR استفاده شد. توالی پرایمرهای مورداستفاده برای ژن‌های TNF-α و NF-κB و همچنین، گلیسرآلدهید ۳- فسفات دهیدروژناز[5] (GAPDH) به‌عنوان ژن مرجع، توسط شرکت ماکروژن[6] انجام شد (جدول شمارهٔ دو). پس از پایان واکنش و تعیین خط آستانه[7]، سیکل آستانه[8] (CT) هر نمونه به دست آمد. از نسبت سیکل آستانهٔ ژن موردنظر با ژن مرجع GAPDH، میزان بیان نسبی ژن موردنظر با استفاده از فرمول $۲^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد؛ به‌این‌صورت‌که ابتدا سیکل آستانهٔ ژن موردنظر هر نمونه را از سیکل آستانهٔ ژن مرجع همان نمونه کم می‌کنیم (ΔCT). در مرحله بعد، ΔCT هر نمونه را از ΔCT نمونه‌ای که نسبت به آن می‌خواهیم مقایسه کنیم، کم می‌کنیم (در این پژوهش نسبت به ΔCT گروه کنترل مقایسه شد) و منفی عدد به‌دست‌آمده را به توان دو می‌رسانیم و بیان نسبی آن ژن را به‌دست می‌آوریم (۳۰).

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

1. QIAzol
2. Pellet
3. Complementary DNA
4. Real-time Polymerase Chain Reaction
5. Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase
6. MacrogenInc, Tehran, Iran
7. Threshold
8. Cycle Threshold

جدول ۲- توالی پرایمرهای مورداستفاده در پژوهش

ژن	توالی پرایمر	دمای ذوب (درجهٔ سانتی‌گراد)	جفت باز
NF-κB	FOR:5´-CATACGCTGACCCTAGCCTG-3´ REV:5´-TTTCTTCAATCCGGTGGCGA -3´	۷۶/۴۹°C	۴۴
TNF-α	FOR:5´-ATCCGAGATGTGGAACTGGC-3´ REV:5´-TTTGCTACGTGGGCTAC -3´	۷۷/۹۸°C	۴۱
GAPDH	FOR:5´-AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG-3´ REV:5´-CATACTCAGCACCAGCATCACC -3´	۸۲/۱۶°C	۴۸

از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌های خام و توصیف داده‌ها استفاده شد. از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای بررسی طبیعی‌بودن توزیع داده‌ها و از آزمون آماری تی مستقل برای مقایسهٔ بین‌گروهی استفاده شد. سطح معناداری برای آزمون‌های آماری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. تجزیه‌وتحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار اس‌پی‌اس‌اس[1] نسخهٔ ۱۶ انجام شد.

نتایج

در جدول شمارهٔ سه، داده‌های مربوط به وزن اولیه و نهایی رت‌ها و همچنین، وزن و جرم حجمی ریه ارائه شده است.

جدول ۳- مشخصات توصیفی آزمودنی‌ها

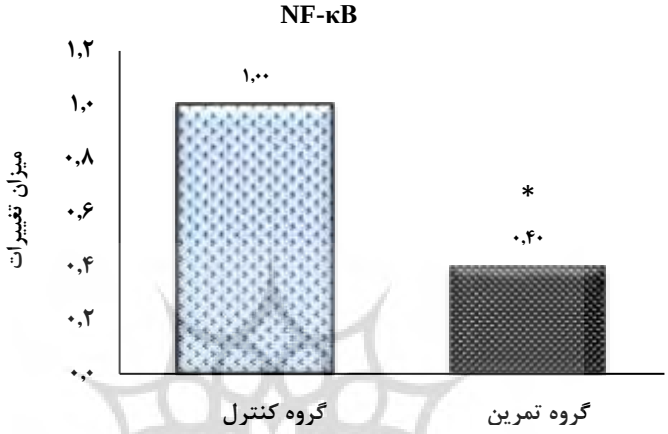
متغیر	کنترل	تمرین	ارزش P
وزن اولیه (گرم)	۱۰ ± ۱۰۳	۳۲ ± ۱۰۱	۰/۸
وزن نهایی (گرم)	۲۴ ± ۲۰۸	۶۷ ± ۲۷۲	۰/۰۳
وزن ریه (گرم)	۰/۱۹ ± ۱/۳	۰/۳۵ ± ۱/۸۲	۰/۰۰۴
جرم حجمی ریه	۰/۱۵ ± ۰/۷۲	۰/۲۱ ± ۰/۹۵	۰/۰۲

داده‌ها به میانگین ± انحراف استاندارد بیان شده است.

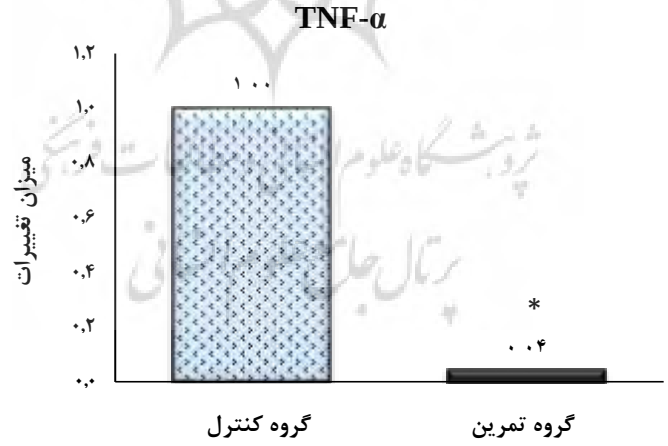
مقایسهٔ وزن اولیهٔ موش‌های صحرایی گروه کنترل و تمرین نشان داد که وزن اولیهٔ دو گروه تفاوت معناداری با یکدیگر نداشت (P=0.8). همچنین، نتایج آزمون کولموگروف- اسمیرنوف نشان داد که توزیع داده‌های TNF-α و NF-κB طبیعی بود. مقایسهٔ بین‌گروهی (کنترل و تمرین شنا) با استفاده از آزمون تی مستقل نشان داد که بیان ژن TNF-α و NF-κB در بافت ریهٔ رت‌ها به‌طور معناداری در گروه تمرین ورزشی نسبت

1. SPSS

به گروه کنترل کاهش یافته بود که این میـــزان به‌ترتـــیب P=0.0001 و P=0.001 بود (شکل‌های شمارهٔ یک و شمارهٔ دو).



شکل ۱- میزان تغییرات بیان نسبی ژن NF-κB در دو گروه تمرین شنا (تعداد = ۱۰) و کنترل (تعداد = ۱۰)
* کاهش معنادار بیان نسبت به گروه کنترل P=0.001



شکل ۲- میزان تغییرات بیان نسبی ژن TNF-α در دو گروه تمرین شنا (تعداد = ۱۰) و کنترل (تعداد = ۱۰)
* کاهش معنادار بیان نسبت به گروه کنترل P=0.0001

بحث و نتیجه‌گیری

هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین شنا بر بیان ژن TNF-α و NF-κB ریهٔ موش‌های صحرایی بود. یافته‌ها نشان داد که ۱۲ هفته تمرین شنا موجب کاهش معنادار بیان ژن TNF-α و NF-κB در بافت ریهٔ موش‌های صحرایی می‌شود. با توجه به نقش التهاب در پاتوژنز بیماری‌های ریوی (۷،۸،۲۰،۲۱) و همچنین، نقش محوری TNF-α و NF-κB در کنترل فرایندهای التهاب (۱۳-۹،۱۱)، این یافته‌ها نشان می‌دهد که یک دوره تمرین شنا احتمالاً می‌تواند در کاهش التهاب و پاسخ‌های التهابی و پیامدهای وابسته به آن مفید باشد.

با درنظرگرفتن تأثیر بسیاری از عوامل محیطی بر افزایش عوامل التهابی و پاتوژنز بیماری‌ها در بافت ریه، برخی پژوهش‌ها همسو با پژوهش حاضر درزمینهٔ بررسی تأثیر فعالیت ورزشی در پیشگیری از پاسخ‌های التهابی ناشی از این عوامل بوده‌اند. یو و همکاران (۲۵) تأثیر هشت هفته فعالیت ورزشی هوازی را در کنترل پاسخ‌های التهابی بافت ریه، به‌دلیل تنفس هوای آلوده به ذرات ریز موجود در دود سیگار بررسی کردند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که سابقهٔ انجام فعالیت ورزشی با کاهش سطح NF-κB و IL-1β موجب کنترل پاسخ‌های التهابی در این گروه می‌شود و تاحدزیادی نقش محافظتی و پیشگیرانه دربرابر التهاب ریوی دارد. نورمندو[1] و همکاران (۳۱) نیز در پژوهشی مشابه، سابقهٔ چهار هفته فعالیت ورزشی شنا را بر پاسخ‌های التهابی ناشی از قرارگرفتن درمعرض آلودگی آلومینیوم بررسی کردند. آن‌ها نشان دادند که ۱۵ دقیقه شنا در روز با شدت متوسط می‌تواند بیان عوامل التهابی IL-1β و TGF-β را در بافت ریهٔ موش‌ها کاهش دهد. نتیجهٔ پژوهش ویرا و همکاران (۲۴) نیز نشان داد که پنج هفته فعالیت ورزشی حتی در محیط آلوده می‌تواند با افزایش ترشح عوامل ضدالتهابی مانند IL-10 و IL-1ra و کاهش بیان عوامل التهابی مانند IL-1β و TNF-α در بافت ریه نقش مثبتی ایفا کند. یکی از نتایج مشترک این پژوهش‌ها، تأثیر فعالیت ورزشی در کاهش سطوح پایهٔ برخی عوامل التهابی در بافت ریه است که احتمالاً در کنترل پاسخ‌های التهابی بافت ریه پس از قرارگرفتن درمعرض آلودگی نقش دارد. همچنین، با درنظرگرفتن افزایش بیان و فعالیت عامل رونویسی NF-κB در بافت ریهٔ بیماران مبتلا به آسم، ماتوسو[2] و همکاران (۳۲) نشان دادند که تمرین ورزشی هوازی با شدت متوسط با کاهش NF-κB در بافت ریهٔ مایس‌های مبتلا به این بیماری می‌تواند موجب کاهش پاسخ‌های التهابی شود و نتیجه گرفتند که فعالیت می‌تواند درمان ارزشمندی برای این بیماری محسوب شود.

---

۱. Normando

2. Matsui

بااین‌وجود، فشی و همکاران (۲۶) در مطالعه‌ای غیرهمسو با یافته‌های پژوهش حاضر، در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که یک دورهٔ چهارهفته‌ای تمرین دویدن روی نواگردان تأثیر معناداری بر بیان ژن TNF-α و NF-κB ریهٔ موش‌های صحرایی نداشت. با توجه به اینکه شدت و مدت تمرین ورزشی ازجمله عوامل مؤثر بر عملکرد سیستم ایمنی و درنتیجه، پاسخ عوامل التهابی است (۳۳)، یکی از دلایل مهم تفاوت در یافته‌ها را می‌توان به کوتاه‌تربودن طول دورهٔ تمرین در پژوهش فشی و همکاران نسبت به پژوهش حاضر دانست. در پژوهش حاضر، استفاده از پروتکل تمرینی شنا به‌مدت ۱۲ هفته کاهش مقادیر عوامل التهابی را به‌همراه داشت؛ درحالی‌که پروتکل تمرینی مورداستفاده در پژوهش فشی و همکاران (۲۶)، موجب تغییر معنادار مقادیر عوامل التهابی نشد؛ ازاین‌رو، هرچند دوره‌های کوتاه تمرین ورزشی در آزمودنی‌های بیمار می‌تواند منجر به کاهش عوامل التهابی و بهبود عملکرد ریوی شود (۳۲)، به‌نظر می‌رسد در آزمودنی‌های سالم برای کاهش عوامل التهابی و کاهش احتمال اختلالات و بیماری‌های التهابی ریوی، نیاز به دورهٔ طولانی‌تری از تمرین ورزشی است. یکی از دلایل احتمالی تأثیرگذاری سریع‌تر تمرین ورزشی بر عوامل التهابی در آزمودنی‌های بیمار را می‌توان به بالاتربودن سطح التهاب و عوامل پیش‌التهابی در افراد بیمار نسبت داد. علاوه‌بر کنترل فرایندهای التهابی، NF-κB نقش مهمی در تنظیم رونویسی ژن‌های درگیر در فرایندهای پاسخ‌های سیستم ایمنی (مانند استرس اکسایشی و نجات سلولی) دارد. در یک سلول سالم، افزایش فعالیت NF-κB با افزایش بیان و فعالیت سایتوکاین‌ها و عوامل التهابی و نیز استرس اکسایشی همراه است که در تسریع فرایند پیری سلول نقش دارند. آهسته‌شدن یا توقف چرخهٔ سلولی درنتیجهٔ افزایش فعالیت NF-κB در سلول سالم، آپوپتوز سلولی را به‌همراه دارد (۳۴). در پژوهش حاضر، میزان پروتئین و فعالیت TNF-α و NF-κB بررسی نشد؛ اما می‌توان پیش‌بینی کرد که با کاهش بیان ژن‌های TNF-α و NF-κB، میزان پروتئین نیز کاهش یابد که می‌تواند بر میزان فعالیت این عوامل مؤثر باشد. کاهش بیان این عوامل التهابی ازطریق تمرین شنا احتمالاً می‌تواند به‌عنوان یک عامل بالقوه در محافظت از بافت ریه به هنگام قرارگرفتن درمعرض عوامل آسیب‌رسان التهاب‌زا مانند دود سیگار یا آلاینده‌های محیطی (که میزان آن در محیط زندگی شهری بسیار زیاد است) عمل کند و خطر آسیب یا ابتلا به بیماری‌های التهابی را در این بافت کاهش دهد.

با توجه به نقش محوری عامل رونویسی NF-κB در فعال‌کردن سازوکارهای التهابی و پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های ریوی (مانند آسم، بیماری انسداد مزمن ریوی و سرطان ریه) و نقش TNF-α در فعال‌کردن این عامل رونویسی، نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که یک دورهٔ ۱۲ هفته‌ای تمرین ورزشی شنا می‌تواند باعث کاهش بیان TNF-α و NF-κB در بافت ریه شود. پیشنهاد می‌شود که فعالیت ورزشی می‌تواند در پیشگیری از التهاب و ابتلا به اختلالات ریوی با منشأ التهابی مفید باشد. بااین‌وجود، اطلاعات

بسیار اندکی درمورد تأثیر انواع تمرین‌های ورزشی بر این عوامل و سایر عوامل التهابی در بافت ریه وجود دارد؛ ازاین‌رو، انجام پژوهش‌های بیشتری با هدف بررسی تأثیر انواع تمرین ورزشی بر سلامتی بافت ریه ضرورت دارد.

پیام مقاله: با توجه به نقش التهاب در ایجاد آسیب بافت ریه و ابتلا به بیماری‌های ریوی و نیز افزایش آمار افراد مبتلا به این نوع بیماری‌ها درکنار هزینه‌های درمانی زیاد آن، انجام فعالیت‌های ورزشی با کنترل عوامل التهابی می‌تواند در پیشگیری از آسیب و بیماری‌های بافت ریه نقش مؤثری داشته باشد.

منابع

1. Lawrence T. The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009;1(6): a001651.
2. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). Vascul Pharmacol. 2015;71:40-56.
3. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. J Cyst Fibros. 2015;14(4):419-30.
4. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. Clin Transl Med. 2015; 4(1):1.
5. Olivieri D, Scoditti E. Impact of environmental factors on lung defences. Eur Respir Rev. 2005;14(95):51-6.
6. Samadi A. Exercise preconditioning and neuroprotection: A review of mechanisms. Shefaye Khatam. 2015;3(1):115-30. (In Persian).
7. Alcorn JF, Ckless K, Brown AL, Guala AS, Kolls JK, Poynter ME, et al. Strain-dependent activation of NF-κB in the airway epithelium and its role in allergic airway inflammation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2010;298(1): 57-66.
8. Poynter ME, Cloots R, van Woerkom T, Butnor KJ, Vacek P, Taatjes DJ, et al. NF-κB activation in airways modulates allergic inflammation but not hyperresponsiveness. J Immunol. 2004;173(11):7003-9.
9. Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor and cancer. J Pathol. 2013;230(3):241-8.
10. Durham WJ, Li YP, Gerken E, Farid M, Arbogast S, Wolfe RR, et al. Fatiguing exercise reduces DNA binding activity of NF-κB in skeletal muscle nuclei. J Appl Physiol. 2004;97(5):1740-5.
11. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. Cell Res. 2011;21(1):103-15.
12. Kratsovnik E, Bromberg Y, Sperling O, Zoref-Shani E. Oxidative stress activates transcription factor NF-κB-mediated protective signaling in primary rat neuronal cultures. J Mol Neurosci. 2005;26(1):27-32.

13. Rahman I, Gilmour PS, Jimenez LA, MacNee W. Oxidative stress and TNF-a induce histone acetylation and NF-κB/AP-1 activation in alveolar epithelial cells: Potential mechanism in gene transcription in lung inflammation. Mol Cell Biochem. 2002;234-235(1-2):239-48.
14. Wang W, Ge N, Ma A, Liu M, Liang H. Protective effect of Aplysin on IKK/NF-kB signaling pathway and related cytokines in rats exposed to ethanol. FASEB J. 2015;29(1 Supplement):755-18.
15. Pak-Rad B, Agha Alinejad H, Zamani A, Fashi M, Rezaei Seraji B, Rajabi Z. Study of effect of aerobic exercise in particulate air pollution TLR4 and IL-1β genes expression in male wistar rats' heart tissue. Exercise Physiology. 2016; 8(31):77-92. (In Persian).
16. Azimian E, Ranjbar R, Shakerian S, Habibi A, Ghafourian M. Comparison of an acute bout of combined exercise training in different intensities on tumor necrosis factor- α (TNFα) and interlokin-6 (IL-6) in active men. Exercise Physiology. 2015;7(28):87-102. (In Persian).
17. Sanchavanakit N, Saengtong W, Manokawinchoke J, Pavasant P. TNF-α stimulates MMP-3 production via PGE 2 signalling through the NF-kB and p38 MAPK pathway in a murine cementoblast cell line. Arch Oral Biol. 2015;60(7):1066-74.
18. Jeong HJ, Koo HN, Na HJ, Kim MS, Hong SH, Eom JW, et al. Inhibition of TNF-α and IL-6 production by aucubin through blockade of NF-κB activation in RBL-2H3 mast cells. Cytokine. 2002;18(5):252-9.
19. Cai Z, Tchou-Wong KM, Rom WN. NF-kappaB in lung tumorigenesis. Cancers (Basel). 2011;3(4):4258-68.
20. Ricciardolo FL, Petecchia L, Sorbello V, Di Stefano A, Usai C, Massaglia GM, et al. Bradykinin B2 receptor expression in the bronchial mucosa of allergic asthmatics: The role of NF-kB. ClinExp Allergy. 2016;46(3):428-38.
21. Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. TNF-α inhibitors in asthma and COPD: We must not throw the baby out with the bath water. Pulm Pharmacol Ther. 2010;23(2):121-28.
22. Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNFα in pulmonary pathophysiology. Respir Res. 2006;11(7):125.
23. Kalesi M, Gaeini A, Shabkhiz F, Samadi A, Tork F. The effect of a period of discontinuous endurance exercise on ICAM-1 and lipid profile of non-athletic male students. Jsums Med sab.2011;18(3):198-205. (In Persian).
24. Vieira RD, Toledo AC, Silva LB, Almeida FM, Damaceno-Rodrigues NR, Caldini EG, et al. Anti-inflammatory effects of aerobic exercise in mice exposed to air pollution. Med Sci Sports Exerc. 2012;44(7):1227-34.
25. Yu YB, Liao YW, Su KH, Chang TM, Shyue SK, Kou YR, et al. Prior exercise training alleviates the lung inflammation induced by subsequent exposure to environmental cigarette smoke. ActaPhysiol (Oxf). 2012;205(4):532-40.
26. Fashi M, Agha-Alinejad H, Mahabadi HA, Rezaei B, Pakrad BB, Rezaei S. The effect of aerobic exercise in ambient particulate matter on lung tissue inflammation and lung cancer. Iran J Cancer Prev. 2015;8(3): 2333.

27. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. Respir Physiol Neurobiol. 2006. 28;151(2-3): 242-50.
28. Enright SJ, Unnithan VB, Heward C, Withnall L, Davies DH. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy. Phys Ther. 2006;86(3):345-54.
29. Mirdar Sh , Arab A, Hedayati M, Hajizade A. The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1α levels of neonatal lung. TUMS. 2012.1;69(12): 754-60. (In Persian).
30. Abbass GN, NavabehZare K, Saleh Rahmati A, Rozita F. Visfatin gene responses to 8 weeks of treadmill running with or without pistachio atlantica liquid extraction in female rat tissues.FNS. 2012;28: 1144 –9.
31. Normando VM, Mazzoli-Rocha F, Moreira DK, Barcellos BC, Picanço-Diniz DW, Zin WA. Regular exercise training attenuates pulmonary inflammatory responses to inhaled alumina refinery dust in mice. Respir Physiol Neurobiol. 2013.1;186(1): 53-60.
32. Matsui E. Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma. J Immunol. 2004.1;172(7):4520-6.
33. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbó N, Troosters T, Filella X, et al. Increased tumour necrosis factor-α plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. EurRespir J. 2003;21(5):789-94.
34. Jing H, Lee S. NF-{kappa} B in cellular senescence and cancer treatment. Mol Cells. 2014;37(3):189-95.

ارجاع‌دهی

خالصی مریم، میردار شادمهر، صمدی علی. کاهش بیان ژن عامل نکروز تومور آلفا و عامل هسته‌ای کاپای بی در بافت ریهٔ موش‌های صحرایی پس از یک دوره تمرین شنا. فیزیولوژی ورزشی. بهار ۱۳۹۷؛ ۱۰(۳۷): ۶۶ـ۱۵۳.
شناسهٔ دیجیتال: 10.22089/SPJ.2018.1153

Khalesi M, Mirdar Sh, Samadi A. Reduction of Tumor Necrosis Factor Alpha and Nuclear Factor- Kappa B Gene Expression in Lung Tissue of Rats After a Period of Swimming Training. Sport Physiology. Spring 2018; 10(37): 153-66. (In Persian). DOI: 10.22089/SPJ.2018.1153