

## اثر تمرینات هوازی بر هورمون‌های جنسی و مارکرهای التهابی زنان مبتلا به آسم

\*اعظم زرنشان: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران (\*نویسنده مسئول). zarneshan@azaruniv.ac.ir

محمدرضا ذوالفقاری: استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران. zolfaghari60@gmail.com

مهديا غلام نژاد: استادیار و فوق تخصص ریه، گروه بیماریهای داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران. gholamnejadm@gmail.com

مهدي يوسفی: استادیار ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. mehdi\_yusefi@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۶/۳/۲۷

تاریخ دریافت: ۹۶/۱/۲۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** شیوع و شدت آسم بعد از بلوغ در زنان بیشتر از مردان است. محققان به اثر هورمون‌های جنسی در واسطه‌های التهابی اشاره می‌کنند. فعالیت بدنی در کاهش التهاب و سطوح هورمون‌های جنسی و بهبود عملکرد ریوی بیماران آسمی موثر است. از این رو هدف مطالعه حاضر بررسی اثر ۱۲ هفته تمرینات هوازی بر تغییرات هورمون‌های جنسی و مارکرهای التهابی در اواسط فاز لوتئال زنان مبتلا به آسم بود.

**روش کار:** پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی است که در آن ۲۴ زن مبتلا به آسم خفیف تا متوسط و دوره جنسی منظم انتخاب و به دو گروه تمرین (۱۳ نفر) و کنترل (۱۱ نفر) تقسیم شدند. گروه تمرین در برنامه تمرینی هوازی، سه روز در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه شرکت کردند. قبل و بعد از آخرین جلسه تمرین و در اواسط فاز لوتئال، استروژن، پروژسترون و مارکرهای التهابی خونی اندازه گیری شدند. داده‌های تحقیق با استفاده از آزمون‌های آماری  $t$  وابسته،  $t$  مستقل، ضریب همبستگی پیرسون و رگرسیون خطی تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** ۲۱ نفر (۱۲ نفر تمرین و ۹ نفر کنترل) پروتکل را کامل کردند. بعد از ۱۲ هفته تمرینات هوازی، کاهش معنی‌داری در سطح سرمی اینترلوکین ۵ ( $p=0/001$ ,  $t=-3/87$ )، اینترلوکین ۴ ( $p=0/026$ ,  $t=-2/68$ ) و درصد حجم بازدمی قوی در ثانیه اول ( $p=0/039$ ,  $t=2/22$ ) گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. مدل رگرسیون خطی نشان داد که کاهش غلظت پروژسترون به صورت معنی‌دار در کاهش سطح سرمی اینترلوکین ۵ نقش دارد ( $p=0/01$ ,  $t=3/14$ ,  $R^2=0/497$ ).

**نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که ۱۲ هفته برنامه تمرینی هوازی از طریق تغییرات سطح پروژسترون می‌تواند نقش مفیدی در کاهش برخی از مارکرهای التهابی سرم زنان مبتلا به آسم داشته باشد.

**کلیدواژه‌ها:** تمرینات هوازی، زنان آسمی، استروژن، پروژسترون، مارکرهای التهاب

### مقدمه

این سایتوکاین‌ها نشان داده شده است که اینترلوکین ۱۳ نقش اصلی را در آسم دارد و مهار اینترلوکین ۱۳ ممکن است در بیماران که مقاوم به درمان هستند مفید باشد. مهمترین نقش اینترلوکین ۱۳، افزایش تمایز سلولهای گابتا، فعال شدن فیبروبلاست‌ها، افزایش واکنش برونشه‌ها، و تغییر تولید آنتی بادی توسط سلول‌های B از ایمونوگلوبین M به ایمونوگلوبین E می‌باشد. این اثرات با دقت در هر دو مدل حیوانی و اخیراً مدل انسانی مورد مطالعه قرار گرفته است (۵). همچنین، مشخص شده که اینترلوکین ۴ نقش کلیدی در پاتوژنز آسم دارد و سطح پروتئین اینترلوکین ۴ در

آسم بیماری التهابی رایج مزمن مجاری هوایی است که در حال حاضر حدود ۳۰۰ میلیون نفر به آن مبتلا هستند و پیش بینی شده که تا سال ۲۰۲۵ حدود صد میلیون نفر دیگر نیز مبتلا شوند (۱). پاتوژنز آسم به-درستی شناخته نشده است و انواع سلولهای التهابی نقش مهمی در آسم بازی می‌کنند (۲). برخی از مطالعات ارتباط مثبتی بین سطوح واسطه‌های التهابی، مانند ائوزینوفیل و ایمونوگلوبین E، با شدت آسم نشان داده‌اند (۳، ۴). در طول دو دهه گذشته، تعداد زیادی از سایتوکین های دخیل در پاتوژنز آسم شناسایی شدند. در بین

بیماران آسمی نیز اشاره کرده‌اند (۲۰، ۲۱). از طرفی ورزش جزو عواملی است که می‌تواند سطوح سرمی هورمون‌های جنسی را تحت تاثیر قرار دهد (۲۲). پیشنهاد شده است که ورزش با شدت متوسط ممکن است منجر به سرکوب عملکرد مرحله لوتئال (۲۳) و یا تغییر متابولیتهای استروژن گردد (۲۴). بسیاری از محققان اثر ورزش درمانی در کنار دارو درمانی را در آسم به طور گسترده مورد مطالعه قرار داده اند و برخی از این مطالعات اثرات مثبت تمرینات هوازی را در کاهش مارکرهای التهابی از قبیل نیتریک اکسید بازدمی، ائوزینوفیل خلط، پروتئین واکنشگر C، اینترلوکین ۶ و TNF- نشان داده اند (۲۱، ۲۵). ولی مطالعات محدود و انگشت شماری اثر تمرینات هوازی را در سطح سرمی سایتوکاین‌های التهابی (۲۰) و ائوزینوفیل خون محیطی و سطح سرمی ایمونوگلوبین E تام (۲۵) بیماران آسمی بررسی کرده‌اند و در این مطالعات محدود با وجود نمونه‌های آزمودنی زن، چرخه قاعدگی کنترل نشده و اثر هورمونهای جنسی در مارکرهای التهابی نادیده گرفته شده است. در حقیقت هیچ مطالعه داخلی و خارجی یافت نشد که ارتباط بین سطوح سرمی هورمونهای جنسی را با سطوح سرمی مارکرهای التهابی زنان مبتلا به آسم بررسی نماید. لذا با توجه به ارتباط بین هورمونهای جنسی و واسطه‌های التهابی و اثر تمرینات هوازی بر این دو عامل در بیماران آسمی، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تمرینات هوازی مطابق دستورالعمل طب ورزشی کالج آمریکا (ACSM) (American College of Sports Medicine) به همراه تمرینات تنفسی بر تغییرات هورمونهای جنسی و مارکرهای خونی التهاب مجاری تنفسی و تغییرات حجم بازدمی قوی در ثانیه اول ( $FEV_1$ ٪) در فاز لوتئال زنان مبتلا به آسم انجام شد.

### روش کار

از بین بیماران آسمی مراجعه کننده به دو مرکز درمانی شهرستان ارومیه، ۲۴ زن آسمی غیر یائسه به صورت داوطلبانه انتخاب شدند. زنان انتخاب شده دارای آسم خفیف تا متوسط و دوره جنسی

سرم و مایع لاواژ افراد مبتلا به آسم بالا می‌باشد (۶). سنتز ایمونوگلوبین E به وسیله اینترلوکین ۴ (IL-4) و اینترلوکین ۱۳ (IL-13) تنظیم می‌شود (۵). اینترلوکین ۵ نیز به عنوان خاص‌ترین سایتوکین در افزایش ائوزینوفیل به رسمیت شناخته شده است (۷) و نقش محوری در پاتوژنز آسم دارد. سطح بالای اینترلوکین ۵ در خون افراد مبتلا به آسم حاد، آسم خفیف و متوسط مداوم آتوپیک و غیر آتوپیک گزارش شده است (۸). هورمون‌های جنسی زنانه نقش مهمی در افزایش واسطه‌های التهابی و التهاب مجرای هوایی دارند. شواهد قابل توجهی نشان می‌دهد که آسم در مردان قبل از بلوغ در مقایسه با زنان شایع‌تر است، اما بعد از بلوغ، در زنان شیوع بیشتری دارد (۹) به گونه‌ای که شیوع آسم تقریباً ۵۰٪ در زنان بیشتر از مردان است (۱۰). استروژن نقش مهمی در ایجاد تفاوت در بروز آسم بین زنان و مردان دارد. اما بر اساس نتایج ضد و نقیض نقش آن به طور کامل روشن نشده است (۱۱). بر اساس گزارشات ارائه شده، استروژن و پروژسترون در دو مسیر مجزا یکی به عنوان عامل پیش التهاب و دیگری به عنوان عامل ضد انقباض مجاری تنفسی عمل می‌کنند (۱۱، ۱۲). استروژن می‌تواند در هر مرحله از حساسیت آلرژیک از قبیل ارائه آنتی ژن، قطبش سلول‌های کمکی تی نوع دو ( $Th_2$ )، تغییر ایزوتیپ به ایمونوگلوبین E و دگرانولاسیون ماست سل‌ها، تنظیم مهاجرت، چسبندگی، بقا، و دگرانولاسیون ائوزینوفیل‌ها، از طریق گیرنده‌های استروژنی اثرات بالقوه داشته باشد (۱۱، ۱۳). پروژسترون نیز در افزایش تمایز سلولهای کمکی T به سمت  $Th_2$  و التهاب ائوزینوفیلیک مجرای هوایی از طریق افزایش تولید اینترلوکین ۵ نقش دارد (۱۴، ۱۵). امروزه، یکی از روش‌های شناخته شده برای درمان بیماران آسمی، بازتوانی ورزشی است (۱۶). مطالعات قبلی نشان دادند که افزایش سطح آمادگی جسمانی در بیماران آسمی از اهمیت بالایی برخوردار است به این دلایل که ورزش موجب بهبود عملکرد ریوی (۱۷)، عوامل روانی (۱۸) و کنترل آسم (۱۹) می‌گردد. اخیراً برخی از مطالعات به اثرات ضد التهابی ورزش در

ناشی از ورزش در اثر خشک شدن مجاری تنفسی است عمده ملاحظات بر این اساس بود که هنگام تمرین، تنفس از طریق بینی تا حد امکان به صورت دم از راه بینی و بازدم از راه دهان صورت بگیرد و آزمودنیها از گرم کردن طولانی مدت و نوشیدن مقدار زیادی آب قبل و بعد از تمرین استفاده کنند. در این مطالعه تمرینات تنفسی، به صورت حرکات کششی و ایزوتونیک به همراه کنترل تنفس (دم از بینی و بازدم از دهان) اجرا شد. یک تن از آزمودنیهای گروه تمرین و دو تن از گروه کنترل به دلیل کامل نکردن پروتکل از مطالعه حذف شدند و در پایان مطالعه، ۱۲ تن در گروه تمرین و ۹ تن در گروه کنترل مطالعه را به پایان رساندند. پس از اتمام ۱۲ هفته تمرین خونگیری و اندازه گیریهای ثانویه در اواسط فاز لوتال هر کدام از آزمودنیها با رعایت شرایط اندازه گیری های اولیه تکرار شد. ۱۰ سی سی نمونه خونی ناشتا در هفت الی هشت صبح برای اندازه گیری سطح سرمی ایمونوگلوبین E، اینترلوکین ۵، اینترلوکین ۴، اینترلوکین ۱۳ و درصد ائوزینوفیل خون محیطی به عنوان بیومارکرهای خونی التهاب مجرای تنفسی و هورمونهای جنسی (استروژن و پروژسترون) جمع آوری شد. سطح ایمونوگلوبین E به روش کمی لومینسانس (دستگاه ایمولایت، زیمنس آمریکا (immunoassay system) (Siemens, USA))، درصد ائوزینوفیل با روش CBC-PBS و غلظت سرمی هورمونهای جنسی به وسیله دستگاه کمی لومینسانس لیازون (دیاسورین) آلمان (Inestruent) Chemiluminescence Liaison- (Diasorin) Germany) اندازه گیری شدند. دو سی سی از نمونه سرم برای اندازه گیری اینترلوکین ها در دمای منفی ۲۰ درجه منجمد و نگهداری شد و بعد از اتمام پروتکل به آزمایشگاه منتقل شد و با استفاده از روش ساندویچ الایزا و با استفاده از کیت (Eastbiopharm، ایالات متحده) سنجیده شد. حجم بازدمی قوی در ثانیه اول (FEV<sub>1</sub>%) به وسیله دستگاه اسپرومتری (Model ST-95) Fukuda. Sanjo. Spiroanalyzer, Japan) اندازه گیری شد. به دلیل اثر داروهای آسمی در

منظم بودند که در شش ماه اخیر هیچ گونه فعالیت بدنی منظم، بیماریهای مهم قلبی عروقی، سایر بیماریهای ریوی، بیماریهای عفونی و یا شرایطی که با شرکت در تمرین تداخل داشته باشد، نداشتند. برای تعیین اواسط فاز لوتال، دوره جنسی بیماران به مدت سه ماه تحت کنترل قرار گرفتند. با مشخص شدن دوره جنسی بیماران، زمان تخمگذاری بر اساس دستوالعمل تست تخمگذاری (Max 14) مشخص شد. اواسط فاز لوتال هفت الی هشت روز بعد از تخمگذاری تعیین شد (روز ۲۱ در دوره جنسی ۲۸ روزه). تمامی آزمودنیهای شرکت کننده در مطالعه از لحاظ سلامت عمومی توسط پزشک تأیید شدند و تمام جنبه های استفاده از نمونه های انسانی، توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تصویب شد. از تمامی بیماران، رضایت نامه کتبی آگاهانه، مطابق با اصول اساسی بیانیه هلسینکی (اصول اخلاقی در پژوهشهای پزشکی بر روی انسان) به دست آمد. همچنین بیماران به وسیله بیمه نامه سلامت مدنی تحت بیمه قرار گرفتند. بیماران پس از خونگیری و اندازه گیریهای اولیه در فاز مید لوتال، داوطلبانه در دو گروه تمرین (۱۳ تن) و کنترل (۱۱ تن) قرار گرفتند. برنامه تمرینی شامل ۱۲ هفته تمرینات هوازی شدت متوسط با تردمیل، هفته ای ۳ جلسه و هر جلسه ۶۰ دقیقه تمرین، متشکل از ۱۵ دقیقه گرم کردن، ۳۰ دقیقه راه رفتن روی تردمیل با شدت ۶۰ الی ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب و در پایان ۱۵ دقیقه سرد کردن به همراه تمرینات تنفسی بود. شروع تمرین در دو هفته اول با ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود و افزایش تدریجی شدت تمرین طی جلسات بعدی (افزایش ۵ درصدی فرکانس قلبی تا ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب) به صورت افزایش شیب و سرعت تردمیل بود. شدت تمرین با استفاده از ضربان سنج پولار کنترل میشد. در مطالعه ی حاضر به منظور اجرای برنامه تمرینی استراتژی های لازم برای حفظ سلامتی بیماران آسمی، طبق دستورالعمل های طب ورزشی کالج آمریکا (ACSM) صورت گرفت. از آنجا که مشکل اساسی بیماران آسمی هنگام تمرین بروز آسم

ابتلا به آسم  $9/4 \pm 5$  سال و دوره جنسی  $2/98 \pm$  روز بودند که تغییرات متغیرها در هر دو گروه بعد از ۱۲ هفته تمرینات هوازی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. بر اساس آزمون تی تست وابسته، گروه تمرین کاهش معنی‌داری را در سطح سرمی اینترلوکین ۵ بعد از ۱۲ هفته تمرینات ( $9/12 \pm 2/29$ ) پیکوگرم بر میلی‌لیتر در مقایسه با قبل از تمرینات ( $11/27 \pm 3/24$ ) پیکوگرم بر میلی‌لیتر نشان داد ( $p < 0/05$ ). همچنین در مقایسه تغییرات سطح سرمی اینترلوکین ۵ بین دو گروه تجربی و کنترل تفاوت معنی‌داری بر اساس آزمون تی تست مستقل مشاهده شد ( $t = -3/87$ ،  $p = 0/001$ ) (جدول ۱). در خصوص سطح سرمی اینترلوکین ۴ نیز نتایج مشابه اینترلوکین ۵ بود. در گروه تجربی سطح سرمی اینترلوکین ۴ بعد از ۱۲ هفته تمرین ( $14/09$ ) پیکوگرم بر میلی‌لیتر در مقایسه با قبل از تمرین ( $11/74$ ) پیکوگرم بر میلی‌لیتر کاهش معنی‌داری یافت ( $p = 0/004$ ) و تفاوت معنی‌داری بین تغییرات سطح سرمی اینترلوکین

حجم بازدمی قوی در ثانیه اول ( $FEV_1$ ٪)، زمان و دوز مصرفی دارو برای هر بیمار در اندازه‌گیریهای قبل و بعد پروتکل ثابت بود. در مطالعه حاضر پس از بررسی توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف (K-S)، تغییرات درون گروهی در پیش و پس از آزمون با استفاده از t-test وابسته مقایسه شد. مقایسه تغییرات دو گروه بعد از ۱۲ هفته برنامه تمرینی، با استفاده از t-test مستقل انجام شد. ارتباط بین متغیرها به وسیله ضریب همبستگی پیرسون بررسی شد. از رگرسیون خطی برای تعیین ارتباط بین تغییرات پروژسترون و تغییرات اینترلوکین ۵ در پیش و پس از تمرین استفاده شد. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ و در سطح آلفای پنج درصد تحلیل شدند.

### یافته‌ها

زنان آسمی شرکت کننده در مطالعه حاضر به طور میانگین دارای  $34/7 \pm 6/6$  سال سن، مدت

جدول ۱- تغییرات هورمون‌های جنسی و مارکرهای التهابی قبل و سه ماه بعد از برنامه تمرینی در گروه‌های تمرین و کنترل

p **	گروه کنترل		گروه تمرین		پس از	پیش از	تفاوت
	قبل	بعد	قبل	بعد			
0/449	113 ± 40/7	114 ± 20/7	108 ± 83/9	123 ± 81/9	استروژن (pg/ml)		
0/201	8/2 ± 4/1	8/7 ± 2/4	8/2 ± 2/8	11/2 ± 4/5	پروژسترون (ng/ml)		
0/001	9/25 ± 2/95	9/22 ± 3/15	9/12 ± 2/29	11/27 ± 3/24	اینترلوکین ۵ (pg/ml)		
0/026	13/67 ± 5/3	14/57 ± 4/89	11/74 ± 3/9	14/09 ± 4/2	اینترلوکین ۴ (pg/ml)		
0/366	7/61 ± 5/14	7/44 ± 4/63	8/16 ± 3/96	8/57 ± 4/07	اینترلوکین ۱۳ (pg/ml)		
0/673	100 ± 113/2	139 ± 106/2	151/8 ± 162	139/6 ± 135	سطح ایمنوگلوبین E (IU/ml)		
0/114	2/9 ± 1/4	5/4 ± 3/4	4 ± 2/6	3/6 ± 2/2	اتوزینوفیل خون محیطی (%)		
0/039	72/6 ± 16/7	72 ± 15/3	79/6 ± 11/8	70 ± 18	حجم بازدمی قوی در ثانیه اول (%)		

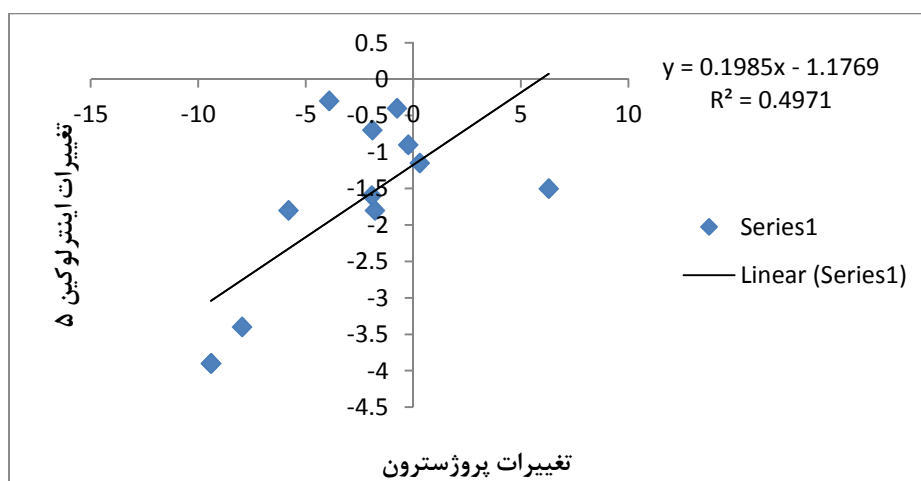
\*p: معنی دار بر اساس تی تست زوجی- مقایسه پیش و پس تمرین در هر گروه

\*\*p: معنی داری بر اساس تی تست مستقل برای مقایسه تغییرات پیش و پس تمرین بین دو گروه

سطح معنی داری:  $p < 0/05$

جدول ۲- ارتباط بین تغییرات هورمون‌های جنسی و مارکرهای التهابی بعد از ۱۲ هفته برنامه تمرینی در گروه تمرین

تغییرات پروژسترون		تغییرات استروژن		تغییرات
p	R	p	R	
*0/01	-0/705	0/257	-0/355	تغییرات اینترلوکین ۵
0/778	-0/091	0/880	-0/049	تغییرات اینترلوکین ۴
0/970	-0/012	0/869	-0/053	تغییرات اینترلوکین ۱۳
0/608	-0/165	0/199	-0/339	تغییرات ایمنوگلوبین E
0/393	-0/372	0/637	-0/152	تغییرات درصد اتوزینوفیل



نمودار ۱- برآورد تغییرات اینترلوکین ۵ بر اساس تغییرات پروژسترون با مدل رگرسیون خطی

۴ بین دو گروه مشاهده شد ( $p=0/026, t=-2/68$ ) (جدول ۱). درصد حجم بازدمی قوی در ثانیه اول ( $FEV1\%$ ) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل بعد از ۱۲ هفته برنامه تمرینی افزایش معنی‌داری نشان داد ( $p=0/039$ ). بعد از برنامه تمرینی، تغییرات معنی‌داری در سطح سرمی اینترلوکین ۱۳، درصد ائوزینوفیل خون محیطی و سطح سرمی ایمونوگلوبولین E تام گروه تمرین مشاهده نشد ( $p>0/05$ )؛ و بر اساس آزمون ضریب همبستگی پیرسون در شرایط پایه، بین هورمون پروژسترون و درصد ائوزینوفیل خون محیطی رابطه مثبت ( $r=0/61$ ) و معنی‌داری ( $p=0/035$ ) مشاهده شد. همچنین رابطه مثبت و معنی‌داری بین هورمون پروژسترون و سطوح اولیه اینترلوکین ۵ ( $r=0/91, p=0/001$ ) دیده شد. بر اساس نتایج حاصله و ارائه شده در جدول شماره ۲، تنها بین تغییرات پروژسترون و تغییرات اینترلوکین ۵ ارتباط معنی‌داری وجود داشت ( $p=0/01$ )،  $r=0/705$ ). با توجه به اینکه جهت رابطه بین تغییرات دو متغیر مثبت می‌باشد بیانگر این است که کاهش هورمون پروژسترون همراه با کاهش اینترلوکین ۵ بوده است (جدول ۲). همچنین بر اساس نتایج حاصله از آزمون رگرسیون خطی، مشخص شد که تغییرات هورمون پروژسترون اثر معنی‌داری در تغییرات سطح سرمی اینترلوکین ۵ داشته است. قوت همبستگی بین تغییرات پروژسترون و اینترلوکین ۵ به کمک مجذور R

( $R^2=0/497$ ) بیان می‌گردد. البته در مطالعه حاضر به دلیل اینکه حجم نمونه کوچک م باشد، مقدار مجذور R تعدیل شده در نمونه ( $AR^2=44/7$ )، برآورد تعدیل‌تر و واقعی‌تری نسبت به مجذور R ارائه می‌دهد؛ بنابراین گفته می‌شود در مطالعه حاضر ۴۴/۷ درصد از تغییرات اینترلوکین ۵ بر اساس تغییرات پروژسترون قابل پیش‌بینی است که در واقع مقدار متوسطی می‌باشد (نمودار ۱). قابل ذکر است که در گروه کنترل هیچ کدام از متغیرها بعد از ۱۲ هفته مطالعه تغییر معنی‌داری نشان نداد (جدول ۱).

### بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر بعد از ۱۲ هفته تمرین هوازی، سطح سرمی اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۵ به طور معنی‌دار کاهش یافت. این نتایج همسو با بسیاری از مطالعات حیوانی (۲۶، ۲۷) و مغایر با مطالعه بوید و همکاران (۲۰) که تغییر معنی‌داری در سطح سرمی اینترلوکین ۴ و ۵ نمونه‌های انسانی مشاهده نکردند، می‌باشد. تفاوت در نتایج مطالعه حاضر با بوید و همکاران ممکن است مربوط به تفاوت در نوع، شدت، حجم تمرینات و زمان انجام تمرینات باشد. مدت و حجم تمرینات مطالعه حاضر بیشتر از تمرینات بوید بود و از تمرینات تنفسی در کنار تمرینات هوازی استفاده شده بود و همچنین زمان انجام تمرینات در عصر بود. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که انجام تمرینات در

اٲوزینوفیل با وضعیت هورمونی زنان تغییر می‌کند و پروژسترون می‌تواند واکنش بالای اٲوزینوفیلی ریه را افزایش دهد و در التهاب اٲوزینوفیلیک مجرای هوایی از طریق افزایش تولید اینترلوکین ۵ نقش داشته باشد (۹، ۱۴). در مطالعه حاضر اثر و نقش هورمون پروژسترون بیشتر از هورمون استروژن نمایان شد. یکی از دلایل این امر ممکن است ناشی از سطوح بالای پروژسترون در فاز لوتئال به ویژه اواسط فاز لوتئال چرخه قاعدگی باشد. همچنین نتایج مطالعات حیوانی نشان داده است که پروژسترون در تشدید بیماری آلرژیک مجرای تنفسی در مقایسه با استروژن نقش موثرتری دارد (۹). تا امروز ما مطالعه‌ای نیافتیم که ارتباط بین هورمون‌های جنسی و مارکرهای التهابی خونی را در زنان آسمی بررسی کند ولی نقش و اهمیت هورمون‌های جنسی زنان در افزایش مارکرهای التهابی مجرای تنفسی اخیرا توسط مطالعات زیادی بررسی شده است (۹، ۱۱). برخی گزارشات حاکی از آنند که علائم آسم در زمان تغییرات هورمونی مانند بلوغ، بارداری، یائسگی و در مرحله پیش از قاعدگی بدتر می‌شود. بر اساس این یافته، منطقی است که هورمون‌های جنسی نقش مهمی در پیشرفت و تشدید آسم دارند. با این حال، مکانیسم‌های زیربنایی بین هورمون‌های جنسی و عملکرد ریه در زنان به وضوح تعریف نشده است (۳۲). بعضی از مطالعات به بهبود عملکرد ریه در فاز لوتئال زنان سالم به دلیل اثر گشادکنندگی عضلات صاف برونشه‌ها توسط هورمون پروژسترون اشاره کرده‌اند (۳۳، ۳۴). گفته شده که یکی از مکانیسم‌های گشادکنندگی پروژسترون تحت تاثیر قرار دادن فعالیت گیرنده‌های بتا آدرنرژیک است ولی در زنان آسمی، علاوه بر افزایش هورمون‌های جنسی در فاز لوتئال، نظم الگوی چرخه طبیعی گیرنده‌های بتا آدرنرژیک به هم می‌خورد (۳۵). اثر پروژسترون در عملکردهای ریوی در زنان سالم و زنان آسمی متفاوت است. ویجینکا و همکاران (۳۲) نشان دادند که ارتباط بین حجم بازدمی قوی در ثانیه اول با هورمون‌های جنسی در زنان آسمی و غیر آسمی متفاوت است. بنابراین با توجه به اثرات متفاوت

عصر اثر بیشتری در کاهش مارکرهای التهابی دارد (۲۸). در حال حاضر مطالعاتی که اثر تمرینات هوازی را در سطح سرمی اینترلوکین ۴ و ۵ بیماران آسمی بررسی نماید، محدود می‌باشد و مطالعه بوید و همکاران در حل حاضر تنها مطالعه یافت شده در این زمینه می‌باشد (۲۰). البته برخی مطالعات دیگر وجود دارند که در آنها تمرینات هوازی، نقش مفیدی در کاهش سطح سرمی IL-۴ بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک (۲۹) و یا کاهش سلول‌های تولیدکننده IL-4 خون ورزشکاران دارای آلرژی تنفسی داشت (۳۰). گذشته از اینکه مطالعات در خصوص اثر تمرینات هوازی در مارکرها و واسطه‌های التهابی بیماران آسمی محدود است، نتایج حاصل از این مطالعات متفاوت و متناقض نیز می‌باشد. چنانچه متعاقب تمرینات هوازی، برخی مطالعات تغییر معنی داری در اٲوزینوفیل خون افراد آسمی مشاهده نکردند (۲۰) ولی برخی دیگر کاهش معنی داری نشان دادند (۲۱). در مورد سطح سرمی ایمونوگلوبین E نیز، موریرا و همکاران (۲۵) کاهش معنی دار و بوید و همکاران (۲۰) تغییر غیر معنی داری مشاهده کردند. در مطالعه حاضر سطح سرمی ایمونوگلوبین E و درصد اٲوزینوفیل خون بعد از ۱۲ هفته برنامه تمرینی هوازی در هر دو گروه تغییر معنی داری نداشت. این نتایج متناقض می‌تواند ناشی از تفاوت در شدت، مدت و نوع تمرینات ورزشی، سطح آمادگی جسمانی آزمودنیها و زمان انجام تمرین در صبح یا عصر (۲۸)، زمان جمع آوری نمونه‌ها، تاثیر فصل و آلرژی‌زاها (۳۱) و سطح هورمون‌های جنسی در دوره‌های مختلف جنسی باشد (۹). اگرچه کنترل آلرژی‌زاها از محدودیت‌های مطالعه حاضر بود، اما مطالعه حاضر اقدام به کنترل چرخه قاعدگی و سطح هورمون‌های جنسی در زنان آسمی نمود و تمام اندازه‌گیریهای مربوط به مارکرهای التهابی را در یک فاز ثابت چرخه قاعدگی اندازه‌گیری کرد. بر این اساس مطالعه حاضر نشان داد که برخی واسطه‌های التهابی از قبیل درصد اٲوزینوفیل خون محیطی و اینترلوکین ۵ با سطح سرمی هورمون جنسی پروژسترون ارتباط مثبت دارد. چنانچه بر اساس گزارشات قبلی، سطح

به مدت شش ماه صادقانه با ما همکاری کردند، جناب آقای مهندس جعفری و سرکار خانم دکتر ربیعی پور، صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایم.

### منابع

1. Freitas PD, Ferreira PG, da Silva A, Trecco S, Stelmach REA. The effects of exercise training in a weight loss lifestyle intervention on asthma control, quality of life and psychosocial symptoms in adult obese asthmatics: protocol of a randomized controlled trial. *BMC pulmonary medicine*. 2015;15(1):124.
2. Saba MA, Akbari H, Banihashemian SM, Jazayeri H, Talaei SA, Banihashemian SSh, et al. [Relationship between serum levels of IL-4 and IgE with disease severity in allergic asthma]. *Feyz Journals of Kashan University of Medical Sciences*. 2013;17(4). (Persian)
3. Afshari JT, Hosseini RF, Farahabadi SH, Heydarian F, Boskabady MH, Khoshnavaz R, et al. Association of the expression of IL-4 and IL-13 genes, IL-4 and IgE serum levels with allergic asthma. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2007;6(2):69-72.
4. Massanari M, Holgate S, Busse W, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respiratory medicine*. 2010;104(2):188-96.
5. Evaristo KB, Saccomani MG, Martins MA, Cukier A, Stelmach R, Rodrigues MR, et al. Comparison between breathing and aerobic exercise on clinical control in patients with moderate-to-severe asthma: protocol of a randomized trial. *BMC pulmonary medicine*. 2014; 14(1):160.
6. Maes T, Joos GF, Brusselle GG. Targeting interleukin-4 in asthma: lost in translation? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47(3):261-70.
7. Garcia G, Taillé C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):251-7.
8. Joseph J, Benedict S, Safa W, Joseph M. Serum interleukin-5 levels are elevated in mild and moderate persistent asthma irrespective of regular inhaled glucocorticoid therapy. *BMC pulmonary medicine*. 2004;4(1):2.
9. Sathish V, Martin YN, Prakash Y. Sex steroid signaling: Implications for lung diseases. *Pharmacology & therapeutics*. 2015;150:94-108.
10. Tam A, Morrish D, Wadsworth S, Dorscheid D, Man SP, Sin DD. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC women's health*. 2011;11(1):24.
11. Bonds RS, Midoro-Horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(1):92.
12. Mannan SR, Begum N. Correlation of Serum

هورمونهای جنسی در عملکردهای ریوی در زنان سالم و آسمی، بررسی ارتباط بین ظرفیت‌های ریه با سطح هورمونهای جنسی در زنان مبتلا به آسم، به مطالعات بیشتر نیاز دارد. در مطالعه حاضر تمرینات هوازی به همراه تمرینات تنفسی همسو با مطالعات قبلی (۱۶، ۱۷)، نقش موثری در افزایش حجم بازدمی قوی در ثانیه اول (FEV<sub>1</sub>٪) داشت و ارتباط منفی و غیر معنی‌داری (p=۰/۲۷۱) بین سطوح پروژسترون و حجم بازدمی قوی در ثانیه اول در هر دو گروه مشاهده شد. نتایج تحقیق حاضر همچنین ارتباط مثبت و معنی‌داری بین تغییرات هورمون پروژسترون و تغییرات سطح سرمی اینترلوکین ۵ نشان داد. کاهش پروژسترون در کاهش سطح سرمی اینترلوکین ۵ نقش داشت. اگر چه این اثر در سطح متوسط (۴۴٪) بود ولی لزوم بررسی هورمون‌های جنسی و کنترل چرخه قاعدگی را در کنار مارکرهای التهابی زنان نمایان می‌سازد. لذا کنترل دوره‌های جنسی و چرخه قاعدگی زنان غیربایئوسه در مطالعاتی که واسطه‌های التهابی و عملکردهای ریوی را در مراحل مختلف برنامه تمرینی ارزیابی می‌کنند ضروری به نظر می‌رسد. البته به دلیل سابقه تحقیقاتی محدود در این زمینه نیاز به مطالعات گسترده آتی می‌باشد. بر اساس نتایج مطالعه حاضر و با توجه به اینکه پروژسترون درافزایش واسطه‌های التهابی زنان آسمی نقش دارد و در اواسط فاز لوتئال دارای بیشترین مقدار نسبت به سایر فازهای چرخه قاعدگی است، به نظر می‌رسد کاهش و شکست نقطه اوج این هورمون در اواسط فاز لوتئال توسط برنامه تمرینات هوازی که هیچ اثرات مضر جانبی ندارد، می‌تواند مفید باشد. در کل بر اساس نتایج حاصل در این مطالعه، ۱۲ هفته برنامه تمرین هوازی، با کاهش پروژسترون در اواسط فاز لوتئال نقش موثری در کاهش اینترلوکین ۵ داشت و حجم بازدمی قوی در ثانیه اول را بدون بدتر شدن وضعیت التهابی در زنان مبتلا به آسم بهبود بخشید.

### تقدیر و تشکر

از تمامی زنان شرکت کننده در مطالعه حاضر که

- estrogen metabolism in healthy premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(5):756-64.
25. Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J.* 2008;32(6):1570-5.
26. Silva RA, Vieira RP, Duarte ACS, Lopes F, Perini A, Mauad T, et al. Aerobic training reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model. *European Respiratory Journal.* 2010;35(5):994-1002.
27. Vieira RP, Claudino RC, Duarte ACS, Santos ÂB, Perini A, Faria Neto HC, et al. Aerobic exercise decreases chronic allergic lung inflammation and airway remodeling in mice. *AJRCCM.* 2007;176(9):871-7.
28. Lian XQ, Zhao D, Zhu M, Wang ZM, Gao W, Zhao H, et al. The influence of regular walking at different times of day on blood lipids and inflammatory markers in sedentary patients with coronary artery disease. *Preventive medicine.* 2014;58:64-9.
29. Fu H, Yu P. The effect of aerobic exercise on serum IL-4 and TNF-alpha of patients with allergic rhinitis. *Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery.* 2013;27(23):1321-3.
30. Del Giacco SR, Scorcu M, Argiolas F, Firinu D, Del Giacco GS. Exercise training, lymphocyte subsets and their cytokines production: experience of an Italian professional football team and their impact on allergy. *BioMed research international.* 2014;2014.
31. Panzner P, Malkusova I, Vachova M, Liška M, Brodská P, Ržíková O, et al. Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergens. *Allergologia et immunopathologia.* 2015;43(1):3-9.
32. Wegienka G, Hasiec E, Boushey H, Johnson CC, Strickler R, Zoratti E, et al. Studying forced expiratory volume at 1 second over menstrual segments in asthmatic and non-asthmatic women: assessing protocol feasibility. *BMC research notes.* 2012;5(1):261.
33. Gavali M, Gavali Y, Gadkari J, Patil K. Influence of menstrual cycle on lung functions in young healthy medical students. *Int J Health Biomed Res.* 2013;2:30-4.
34. Nandhini R, Subhashini A. Variation in the pulmonary functions with the phases of the menstrual cycle in adolescent females. *J Clin Diagn Res.* 2012;6(2):173-5.
35. Stanford KI, Mickleborough TD, Ray S, Lindley MR, Kocejka DM, Stager JM. Influence of menstrual cycle phase on pulmonary function in asthmatic athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2006;96(6):703-10.
- Level of Progesterone with Peak Expiratory Flow Rate (PEFR) in Different Phases of Menstrual Cycle. *AKMMC J.* 2012;3(1):6-9.
13. Keselman A, Heller N. Estrogen signaling modulates allergic inflammation and contributes to sex differences in asthma. *Frontiers in immunology.* 2015;6:568.
14. Hellings P, Vandekerckhove P, Claeys R, Billen J, Kasran A, Ceuppens J. Progesterone increases airway eosinophilia and hyper-responsiveness in a murine model of allergic asthma. *ClinExpAllergy.* 2003;33(10):1457-63.
15. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol.* 1995;155(1):128-33.
16. Zolaktaf V, Ghasemi GA, Sadeghi M. Effects of exercise rehab on male asthmatic patients: aerobic versus rebound training. *Int J Prev Med.* 2013;4(Suppl 1):S126.
17. Farid R, Azad FJ, Atri AE, Rahimi MB, Khaledan A, Talaei-Khoei M, et al. Effect of aerobic exercise training on pulmonary function and tolerance of activity in asthmatic patients. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology.* 2005;4(3):133-8.
18. Mendes FA, Gonçalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *CHEST Journal.* 2010;138(2):331-7.
19. Dogra S, Kuk J, Baker J, Jamnik V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *Eur Respir J.* 2011;37(2):318-23.
20. Boyd A, Yang CT, Estell K, Tuggle C, Gerald LB, Dransfield M, et al. Feasibility of exercising adults with asthma: a randomized pilot study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2012;8(1):13.
21. Mendes F, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(2):197-203.
22. Sabbour A, ElDeeb A, Elithy A. Effect of Treadmill Training on Premenstrual Symptoms, Hormonal and Haematological Parameters in Young Females. *Bull. Fac. Ph. Th. Cairo Univ.* 2012;17(1).
23. Bernstein L, Ross R, Lobo R, Hanisch R, Krailo M, Henderson B. The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: implications for breast cancer prevention. *Br. J. Cancer.* 1987;55(6):681.
24. Smith AJ, Phipps WR, Thomas W, Schmitz KH, Kurzer MS. The effects of aerobic exercise on



## Effect of aerobic exercise training on sex hormones and markers of inflammation in asthmatic women

\***Azam Zarneshan**, PhD student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Science, Urmia University, Urmia, Iran (\*Corresponding author). zarneshan@azaruniv.ac.ir

**Mohammadreza Zolfaghari**, Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Science, Urmia University, Urmia, Iran. zolfaghari60@gmail.com

**Mahdia Gholamnejad**, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. gholamnejadm@gmail.com

**Mehdi Yousefi**, Assistant Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. mehdi\_yusefi@yahoo.com

### Abstract

**Background:** After puberty, asthma becomes more prevalent and severe in women as compared to men. Researchers are suggesting a role for sex hormones impact on inflammatory mediators. Physical activity decreases inflammation and sex hormone levels and improves pulmonary functions in asthmatic patients. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of 12 weeks of aerobic exercise training on sex hormones and blood markers of airway inflammation in mid-luteal phase of asthmatic women.

**Methods:** The present study is of semi-experimental type wherein 24 women with mild to moderate asthma and regular menstrual cycles were selected and divided into two groups including exercise (n=13) and control (n=11) groups. The exercise group performed aerobic exercise training, three times a week, 60 minutes each session. Before and after the last training session and in mid luteal phase, estrogen, progesterone and blood inflammatory markers were measured. The research data analyzed using the dependent and independent t test, Pearson's correlation coefficient and linear regression.

**Results:** Twenty-one subjects (12 in exercise and 9 in control) completed the protocol. A significant decrease in serum IL-5 ( $p=0.001$ ,  $t=-3.87$ ), IL-4 ( $p=0.026$ ,  $t=-2.68$ ), and FEV1 ( $p=0.039$ ,  $t=2.22$ ) was observed following the 12 weeks of training in the exercise group compared to the control group. Linear regression model revealed that changes in progesterone concentration significantly contributed to the change in serum IL-5 levels ( $p=0.01$ ,  $t=3.14$ ,  $R^2=0.497$ ).

**Conclusion:** The present study indicates that 12 weeks of aerobic exercise training could play a useful role in the decreases of some inflammatory markers by changing levels of progesterone.

**Keywords:** Aerobic exercise, Asthmatic women, Estrogen, Progesterone, Inflammatory markers