

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

mrwa

واحدی خود را با عنوان: تأثیر کمترین سازه های پستان
در بیان پوشش های مختلف در سازه های پستان

رساله
ارائه کردند.

خانم آقچه مهدی ملانوری سوسی

در تاریخ ۹۰/۱۱/۱۳

اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده است و پذیرش آنرا برای

تکمیل درجه دکتری

بیشتهاد می کنند.

| امضاء | رتبه علمی | نام و نام خانوادگی | اعضای هیات داوران |
|-------|-----------|--------------------|---------------------------------|
| | استاد | اصغر مرآت | ۱- استاد راهنمای اصلی |
| | استاد | مهدی مهدوی | ۲- استاد راهنمای دوم |
| | دانشیار | رضا رشاد | ۳- استاد مشاور اول |
| | | | ۴- استاد مشاور دوم |
| | دانشیار | محمود مومنی | ۵- استاد ناظر |
| | استاد | محمد کاریمزاده | ۶- استاد ناظر |
| | دانشیار | حمید حاجی | ۷- استاد ناظر |
| | استاد | حمید غاسمی | ۸- استاد ناظر |
| | استاد | حمید غاسمی | ۹- نماینده شورای تحصیلات تکمیلی |

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:

«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد/ رساله دکتری نگارنده در رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی

است که در سال ۱۳۹۰ در دانشکده علوم انسانی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی جناب آقای

دکتر زهیر محمد حسن و مهدی مهدوی، مشاوره جناب آقای دکتر رضا قراخانیلو و کیهان آزادمنش از آن دفاع شده است.»

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.


ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

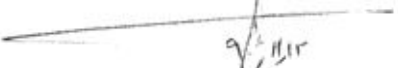
ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب مهدیه ملانوری شمسی دانشجوی رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی

مقطع دکتری

تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: 

تاریخ و امضا: 

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجو مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب، نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین نامه های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب، مهدیه ملانوری شمسی... دانشجوی رشته... تربیت بدنی و علوم ورزشی... ورودی سال تحصیلی... ۱۳۸۷... مقطع... دکتری... دانشکده... علوم انسانی... متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آئین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آئین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هر گونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله بر اساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هر گونه اعتراض را از خود سلب نمودم»

امضا:
تاریخ: ۱۳/۴/۸۷



دانشکده علوم انسانی
رساله دکتری تربیت بدنی و علوم ورزشی
گرایش فیزیولوژی ورزش

تأثیر تمرین مقاومتی بر بیان mRNA و میزان پروتئین IL-15 عضله تند تنش موش
های صحرایی دیابتی

مهدیه ملانوری شمسی

اساتید راهنما
دکتر زهیر محمد حسن
دکتر مهدی مهدوی

اساتید مشاور
دکتر رضا قراخانو
دکتر کیهان آزاد منش

زمستان ۱۳۹۰

تقدیم به:

پدر و مادرم

که کلمات قادر به وصفشان نیستند

همسر عزیز و مهربانم

و

به همه آنان که به من آموختند.

مشکر و قدردانی

من لم یسکر المخلوق لم یسکر الخالق

و "در آغاز هیچ نبود، کلمه بود، و آن کلمه، خدا بود". با حمد و سپاس بیکران خالق متعال را که توفیق آموختن را به ما عطا فرمود.

حال که به یاری این دیکتاتور توفیقی هر چند ناچیز در کسب و ارتقا علم و دانش نصیبم شد، بر خود لازم می دانم مراتب سپاس و شکر خود را تقدیم تمامی اساتید دوران تحصیل نمایم. از اساتید بزرگوار جناب آقای دکتر حسن و قراخانلو کمال شکر را دارم. صبر و درایت علمی این بزرگواران، همواره مراد تحصیل یاری نمود. از استاد گرامی جناب آقای دکتر مهدوی به دلیل بهکاری صمیمانه با اینجانب شکر می کنم.

از کلیه بهکاران و دوستان بخش و روس شناسی انستیتو پاستور و کلیه دوستانم در دانشگاه تربیت مدرس بسیار سپاسگزارم.

از همسر عزیز و مهربانم، پدر، مادر و خانواده عزیزم ممنونم.

چکیده:

مقدمه: تمرینات ورزشی مقاومتی باعث افزایش توده عضلانی، قدرت و عملکرد عضلات در دیابتی‌ها می‌شوند. سایتوکاین IL-15 (اینترلوکین-15) به عنوان یک فاکتور آنابولیک برای عضله اسکلتی عمل می‌کند. همچنین IL-15 می‌تواند متابولیسم محیطی گلوکز را تنظیم کند. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات تمرین مقاومتی مزمن بر بیان و پروتئین IL-15 عضلات اسکلتی و همچنین عوامل التهابی در عضله اسکلتی در موش‌های صحرایی دیابتی بود. **مواد و روش‌ها:** موش‌های صحرایی به گروه‌های کنترل، تمرین، دیابتی ایجاد شده با استرپتوزوتوسین و دیابتی تمرین تقسیم شدند. گروه‌های تمرین برای تمرین مقاومتی بالا رفتن از یک نردبان ۱ متری با وزنه‌ای که به دم آن‌ها آویزان بود را اجرا کردند. بیان ژن IL-15 و IL-6 عضلات نعلی و خم کننده بزرگ انگشتان پا به وسیله روش Real Time بررسی شد. همچنین مقدار پروتئین IL-15، IL-6، TNF- α و IL-1 β عضلانی و سرمی با روش الیزا اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها و نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داده که تمرین مقاومتی تحریک آنابولیکی لازم را برای حفظ توده عضلانی در گروه دیابتی تمرین در عضله خم کننده بزرگ انگشتان پا را ایجاد کرده است. میزان بیان IL-15 mRNA عضله نعلی در گروه دیابتی تمرین افزایش یافته است. افزایش سطوح پروتئین IL-15 در گروه‌های تمرین سالم و دیابتی در هر دو نوع عضله مشاهده می‌شود. همچنین نتایج نشان دهنده آن است که تمرین مقاومتی نتوانسته است عوامل التهابی را در عضلات اسکلتی گروه‌های تمرین کرده کاهش دهد. به دلیل داشتن محتوای میتوکندریایی بالاتر و قرار گرفتن در مسیر اکسیداتیو عضله نعلی بیشتر تحت تاثیر دیابت قرار می‌گیرد. عدم ارتباط بین بیان و پروتئین IL-15 احتمالاً به دلیل مهارکننده‌های نسخه‌برداری و ترجمه‌ای است که در سکانس ژن IL-15 وجود دارد.

کلید واژه‌ها: آتروفی، عوامل التهابی، تمرین مقاومتی، IL-15، عضله اسکلتی

فهرست مطالب

| | |
|---|----|
| فهرست اشکال | ۵ |
| فهرست جداول | ۱۰ |
| فصل اول | |
| ۱-۱) مقدمه | ۲ |
| ۲-۱) بیان مسئله | ۳ |
| ۳-۱) ضرورت انجام پژوهش | ۸ |
| ۴-۱) اهداف پژوهش | ۱۲ |
| ۱-۴-۱) هدف اصلی پژوهش | ۱۲ |
| ۲-۴-۱) اهداف جزئی | ۱۳ |
| ۵-۱) فرضیه های پژوهش | ۱۳ |
| ۶-۱) متغیرهای پژوهش | ۱۴ |
| ۱-۶-۱) متغیر مستقل | ۱۴ |
| ۲-۶-۱) متغیرهای وابسته | ۱۴ |
| ۷-۱) تعریف واژه ها و اصطلاحات | ۱۵ |
| منابع: | ۱۸ |
| فصل دوم | |
| ۱-۲) مبانی نظری پژوهش | ۲۳ |
| شکل ۱-۲) مایوکاین های آزاد شده از عضله | ۲۴ |
| ۱-۱-۲) سایتوکاین ها | ۲۵ |
| ۱-۱-۱-۲) التهاب سطح پایین مزمن | ۲۵ |
| ۲-۱-۱-۲) سطوح جریان خونی سایتوکاین ها | ۲۶ |
| ۳-۱-۱-۲) ورزش و سطوح جریان خونی سایتوکاین ها | ۲۷ |
| شکل ۲-۲) مقایسه پاسخ سایتوکاین ها به ورزش و عفونت | ۲۸ |
| ۲-۱-۲) مفهوم مایوکاین | ۲۹ |
| IL-6 (۱-۲-۱-۲) | ۳۰ |
| ۱-۱-۲-۱-۲) پاسخ IL-6 به انقباض عضلانی | ۳۱ |
| IL-6 (۲-۱-۲-۱-۲): نقش سازگاری تمرینی | ۳۲ |

| | |
|----------|--|
| ۳۳..... | IL-15 (۲-۲-۱-۲) |
| ۳۵..... | IL-15 ساختار و ژنتیک و ساختار (۱-۲-۲-۱-۲) |
| ۳۶..... | IL-15 بیان (۲-۲-۲-۱-۲) |
| ۳۸..... | IL-15 تنظیم نسخه برداری و ترجمه (۳-۲-۲-۱-۲) |
| ۴۰..... | IL-15 ساختار پروتئین بالغ (۴-۲-۲-۱-۲) |
| ۴۰..... | IL-15 انتقال سیگنال با واسطه (۵-۲-۲-۱-۲) |
| ۴۲..... | IL-15 اثرات بر سیستم ایمنی و غیرایمنی (۶-۲-۲-۱-۲) |
| ۶۰..... | IL-15 : تغییرات پلاسمایی (۷-۲-۲-۱-۲) |
| ۶۰..... | دیابت (۳-۱-۲) |
| ۶۰..... | دیابت، انواع و عوامل ایجاد کننده (۱-۳-۱-۲) |
| ۶۲..... | دیابت ایجاد شده با STZ (۲-۳-۱-۲) |
| ۶۴..... | دیابت ایجاد شده با STZ و مقاومت انسولین (۱-۲-۳-۱-۲) |
| ۶۶..... | دیابت و آتروفی در عضله اسکلتی (۳-۳-۱-۲) |
| ۶۶..... | آتروفی عضلانی (۱-۳-۳-۱-۲) |
| ۶۸..... | عملکرد انسولین در عضله اسکلتی (۲-۳-۳-۱-۲) |
| ۶۹..... | ترکیب عضله، آتروفی عضلانی و دیابت (۳-۳-۳-۱-۲) |
| ۷۱..... | دیابت نوع ۱ و آتروفی عضلانی (۴-۳-۳-۱-۲) |
| ۷۲..... | دیابت ایجاد شده با STZ و آتروفی عضلانی (۵-۳-۳-۱-۲) |
| ۷۴..... | سایتوکاین ها، عضله اسکلتی و مقاومت انسولین (۴-۳-۱-۲) |
| ۷۹..... | دیابت و IL-15 (۵-۳-۱-۲) |
| ۸۳..... | تمرین مقاومتی (۴-۱-۲) |
| ۸۴..... | تمرینات مقاومتی و آتروفی عضلانی (۱-۴-۱-۲) |
| ۸۵..... | تمرینات مقاومتی و دیابت (۲-۴-۱-۲) |
| ۸۷..... | پیشینه پژوهش (۲-۲) |
| ۸۷..... | دیابت ایجاد شده با STZ در موش های صحرایی و آتروفی عضلانی (۱-۲-۲) |
| ۹۰..... | اثرات تمرین مقاومتی بر پاسخ التهابی (۲-۲-۲) |
| ۹۱..... | سایتوکاین های التهابی و ورزش مقاومتی (۱-۲-۲-۲) |
| ۹۲..... | اثرات حاد تمرینات مقاومتی (۲-۲-۲-۲) |
| ۹۵..... | اثرات طولانی مدت تمرینات مقاومتی (۳-۲-۲-۲) |
| ۹۸..... | اثرات تمرینات ورزشی بر سطوح عضلانی و جریان خونی IL-15 (۳-۲-۲) |
| ۹۸..... | اثرات یک وهله ورزش بر سطوح عضلانی و جریان خونی IL-15 (۱-۳-۲-۲) |
| ۱۰۱..... | اثرات تمرینات ورزشی بر سطوح عضلانی و جریان خونی IL-15 (۲-۳-۲-۲) |

جمع بندی ۱۰۲

منابع: ۱۰۳

فصل سوم

۱-۳ مقدمه ۱۱۸

۲-۳ روش تحقیق ۱۱۸

۳-۳ حیوانات مورد آزمایش ۱۱۸

۴-۳ پروتکل تمرین مقاومتی ۱۱۹

۵-۳ تهیه نمونه های خون و بافت عضلانی ۱۲۱

۶-۳ سنجش بیان mRNA ژن های IL-15 و IL-6 ۱۲۲

۱-۶-۳ استخراج RNA کل (Total RNA) از بافت عضلات و ساخت cDNA ۱۲۲

Real Time PCR(3-6-2) ۱۲۳

۷-۳ اندازه گیری پروتئین IL-15 عضله اسکلتی ۱۲۶

۸-۳ اندازه گیری پروتئین های IL-6, IL-1 β , TNF- α در عضله اسکلتی ۱۲۷

۹-۳ اندازه گیری غلظت های سرمی پروتئین های IL-15, IL-6, TNF- α و IL-1 β ۱۲۷

۱۰-۳ روش های آماری ۱۲۸

منابع: ۱۲۹

فصل چهارم

۱-۴ مقدمه ۱۳۱

۲-۴ توصیف داده ها و آزمون فرضیه های پژوهش ۱۳۱

فصل پنجم

۱-۵ مقدمه ۱۵۲

۲-۵ خلاصه ۱۵۲

۳-۵ بحث ۱۵۶

۴-۵ نتیجه گیری ۱۷۴

۵-۵ پیشنهادات برخواسته از پژوهش ۱۷۵

۶-۵ پیشنهادات پژوهشی: ۱۷۵

منابع: ۱۷۶

پیوست ها

پیوست (۱) ۱۸۳

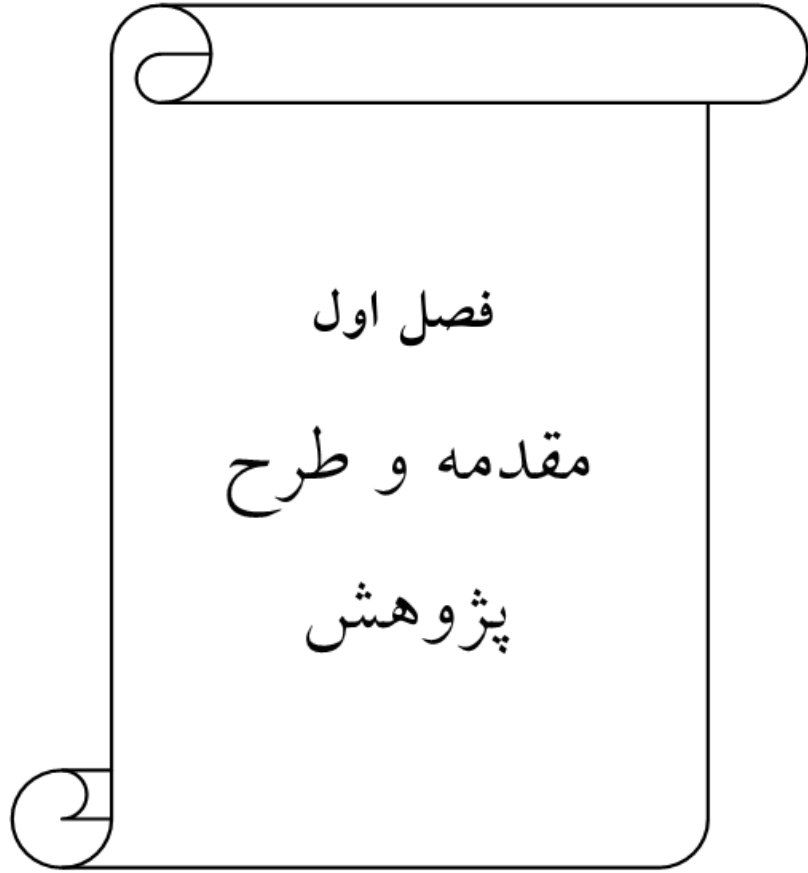
| | | |
|-----|-------|-----------------------------------|
| ۱۸۳ | | استخراج RNA کل (Total RNA) |
| ۱۸۷ | | پیوست (۲) |
| ۱۸۷ | | پروتکل سنتز cDNA (cDNA Synthesis) |
| ۱۸۹ | | پیوست (۳) |
| ۱۸۹ | | روش برادفورد (Bradford) |
| ۱۹۱ | | پیوست (۴) |
| ۱۹۱ | | تهیه بافر شستشوی PBS-T برای الیزا |

فهرست اشکال

| صفحه | عنوان شکل |
|------|--|
| ۲۴ | شکل ۱-۲) مایوکاین های آزاد شده از عضله |
| ۲۸ | شکل ۲-۲) مقایسه پاسخ سایتوکاین ها به ورزش و عفونت |
| ۳۸ | شکل ۳-۲) شکل شماتیک از ژن IL-15 انسانی، mRNA و ساختار پروتئین |
| ۴۹ | شکل ۴-۲) شکل شماتیک از اثرات IL-15 در انواع مختلف سلول های غیرایمنی |
| ۵۸ | شکل ۵-۲) اثرات IL-15 بر عضله اسکلتی |
| ۶۴ | شکل ۶-۲) ساختار شیمیایی STZ |
| ۱۲۰ | شکل ۱-۳) تمرین مقاومتی در گروه های تمرین |
| ۱۲۲ | شکل ۲-۳) نمونه برداری بافت های مربوطه ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی |
| ۱۲۴ | شکل ۳-۳) مشخصات پرایمر RPL-26 |
| ۱۲۴ | شکل ۴-۳) مشخصات پرایمر GAPDH |
| ۱۲۴ | شکل ۵-۳) مشخصات پرایمر IL-15 |
| ۱۲۵ | شکل ۶-۳) مشخصات پرایمر IL-6 |
| ۱۲۵ | شکل ۷-۳) کنترل طول محصول و اختصاصیت PCR با استفاده از الکتروفورز ژل آگارز |
| ۱۲۶ | شکل ۸-۳) یک نمونه نمودار Amplification Plot مربوط به Real time Pcr |
| ۱۲۷ | شکل ۹-۳) باندهای گرفته شده با روش وسترن بلات برای IL-15 و B-actin |
| ۱۳۲ | شکل ۱-۴) تغییرات وزن بدن در گروه های مختلف تحقیق طی دوره ۶ هفته |
| ۱۳۳ | شکل ۲-۴) نمودار تغییرات گلوکز قبل و بعد از پروتکل تمرینی |
| ۱۳۴ | شکل ۳-۴) نمودار تغییرات انسولین در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۳۵ | شکل ۴-۴) نمودار تغییرات گلوکز در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۳۷ | شکل ۵-۴) نمودار بیان ژن IL-15 در عضلات نعلی و FHL در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۳۹ | شکل ۶-۴) میزان پروتئین IL-15 در عضلات نعلی و FHL در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۴۰ | شکل ۷-۴) غلظت های سرمی IL-15 در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۴۱ | شکل ۸-۴) نمودار بیان ژن IL-6 در عضلات نعلی و FHL در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۴۳ | شکل ۹-۴) میزان پروتئین IL-6 در عضلات نعلی و FHL در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۴۴ | شکل ۱۰-۴) غلظت های سرمی IL-6 در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۴۵ | شکل ۱۱-۴) میزان پروتئین TNF- α در عضلات نعلی و FHL در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۴۶ | شکل ۱۲-۴) غلظت های سرمی TNF- α در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۴۸ | شکل ۱۳-۴) میزان پروتئین IL-1 β در عضلات نعلی و FHL در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۴۹ | شکل ۱۴-۴) غلظت های سرمی IL-1 β در گروه های پژوهش بعد از دوره تمرینی |
| ۱۶۹ | شکل ۱-۵) پانکراس به عنوان یک مسیر ممکن برای تاثیر مایوکاین ها در تمرینات ورزشی |
| ۱۷۲ | شکل ۲-۵) مکانیسم سیگنالینگ سنتز پروتئین در عضله اسکلتی با تحریک IGF-1 |

فهرست جداول

| صفحه | عنوان |
|------|--|
| ۴۸ | جدول (۲-۱) اثرات عمده IL-15 در سلول‌های ایمنی |
| ۱۲۱ | جدول (۳-۱) پروتکل تمرین مقاومتی |
| ۱۲۳ | جدول (۳-۱) مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش |
| ۱۳۲ | جدول (۴-۱) وزن عضلات نعلی و FHL در گروه‌های پژوهش |
| ۱۳۴ | جدول (۴-۲) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای سطوح انسولین استراحتی سرم |
| ۱۳۵ | جدول (۴-۳) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای سطوح گلوکز استراحتی سرم |
| ۱۳۶ | جدول (۴-۴) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای بیان IL-15 mRNA در عضله نعلی |
| ۱۳۷ | جدول (۴-۵) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای بیان IL-15 mRNA در عضله FHL |
| ۱۳۸ | جدول (۴-۶) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای میزان پروتئین IL-15 در عضله نعلی |
| ۱۳۸ | جدول (۴-۷) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای میزان پروتئین IL-15 در عضله FHL |
| ۱۳۹ | جدول (۴-۸) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای میزان پروتئین سرمی IL-15 |
| ۱۴۰ | جدول (۴-۹) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای بیان IL-6 mRNA در عضله نعلی |
| ۱۴۱ | جدول (۴-۱۰) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای بیان IL-6 mRNA در عضله FHL |
| ۱۴۲ | جدول (۴-۱۱) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای پروتئین IL-6 در عضله نعلی |
| ۱۴۲ | جدول (۴-۱۲) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای پروتئین IL-6 در عضله FHL |
| ۱۴۳ | جدول (۴-۱۳) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای پروتئین سرمی IL-6 |
| ۱۴۳ | جدول (۴-۱۴) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای پروتئین TNF- α در عضله نعلی |
| ۱۴۵ | جدول (۴-۱۵) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای پروتئین TNF- α در عضله FHL |
| ۱۴۵ | جدول (۴-۱۶) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای پروتئین سرمی TNF- α |
| ۱۴۷ | جدول (۴-۱۷) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای پروتئین IL-1 β در عضله نعلی |
| ۱۴۷ | جدول (۴-۱۸) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای پروتئین IL-1 β در عضله FHL |
| ۱۴۸ | جدول (۴-۱۹) نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای پروتئین سرمی IL-1 β |
| ۱۴۹ | جدول (۴-۲۰) همبستگی بین پروتئین‌های اندازه‌گیری شده در عضله FHL و سطوح جریان خونی گلوکز و انسولین |
| ۱۵۰ | جدول (۴-۲۱) همبستگی بین پروتئین‌های اندازه‌گیری شده در عضله نعلی و سطوح جریان خونی گلوکز و انسولین |



فصل اول

مقدمه و طرح

پژوهش

۱-۱) مقدمه

تحقیقات صورت گرفته در ۲۰ سال اخیر نشان داده‌اند که ورزش باعث تغییرات قابل توجه در سیستم ایمنی می‌شود. پژوهش‌های صورت گرفته در مورد ارتباط بین تغییرات ایمنی و انقباضات عضلانی منجر به کشف این نکته شد که ورزش باعث افزایش برخی از سایتوکاین‌ها می‌شود. نکته قابل تامل در مورد تغییرات ایجاد شده در اثر ورزش در سیستم ایمنی و سایتوکاین‌ها آن است که، این تغییرات به سازگاری‌های ایجاد شده به دنبال تمرینات ورزشی کمک می‌کنند. به نظر می‌رسد تغییرات سایتوکاین‌ها به دنبال ورزش به ویژه در عضله اسکلتی یکی از سیگنال‌های ایجاد شده در اثر ورزش است که برای سازگاری‌های تمرینی مورد نیاز است.

مایوکاین‌ها، سایتوکاین‌های تولید و ترشح شده به وسیله سلول‌های عضلانی هستند که ارتباط بین ورزش و التهاب را مشخص می‌کنند. پدرسون و همکاران (۲۰۰۷) پیشنهاد کرده‌اند که سایتوکاین‌ها و دیگر پپتیدهای بیان، تولید و آزاد شده به وسیله فیبرهای عضلانی که اثرات پاراکرین و اندوکراین اعمال می‌کنند به - عنوان مایوکاین طبقه‌بندی می‌شوند (۴۰). فعالیت انقباضی در تنظیم بیان این سایتوکاین‌ها در عضله اسکلتی نقش دارد. مایوکاین‌ها باعث تسهیل پاسخ‌های سلولی به ورزش مانند سرکوب پروتئولیتیک، آنژیوژنز و تنظیم گلیکوژن عضلانی می‌شوند. شناسایی عضله اسکلتی به عنوان ارگان تولید کننده سایتوکاین منجر به کشف این نکته شد که سایتوکاین‌های آزاد شده از عضله نه تنها با تغییرات مرتبط با ورزش مطرح هستند، همچنین آن‌ها واسطه تغییرات متابولیکی مرتبط با ورزش و تغییرات متابولیکی به دنبال سازگاری‌های تمرینی می‌باشند. به علاوه، نکته قابل توجه دیگری که اخیراً در مورد مایوکاین‌ها به آن توجه شده است اثرات این فاکتورها در هایپرتروفی عضله اسکلتی به دنبال تمرینات مقاومتی است.

دیابت ملیتوس یک بیماری مزمن است که اولین بار توسط مصری‌ها حدود ۲۱۰۰ سال پیش شناسایی شده است. آتروفی عضلانی و نکروز یکی از اختلالات شناخته شده دیابت‌های انسانی است و به طور معمول بر عضلات اندام تحتانی اثر می‌گذارد. دیابت می‌تواند با تزریق یک وهله‌ای داروی استروپتوزوتوسین^۱ (STZ) ایجاد شود. اکثر اطلاعات موجود در مورد میوپاتی دیابت، مطالعات صورت گرفته روی جوندگان دیابتی شده به وسیله STZ است. حفظ توده عضلانی برای نمونه‌های دیابتی مهم به نظر می‌رسد. افزایش سطح مقطع عضلانی به دنبال تمرینات مقاومتی مشاهده شده است. همچنین نشان داده شده که تمرینات مقاومتی باعث افزایش عملکرد انسولین در عضله اسکلتی و بهبود تحمل گلوکز در دیابتی‌ها می‌شود. با توجه به اینکه بیشترین میزان گلوکز جریان خون توسط عضلات اسکلتی جمع‌آوری می‌شود بررسی اثرات این نوع تمرینات بر عضلات موش-های دیابتی و سطوح عضلانی و پلاسمایی مایوکاین‌ها تا حدی می‌تواند به سوالات موجود در رابطه با این سایتوکاین‌ها و اثرات آن‌ها به دنبال تمرینات ورزشی مقاومتی در دیابت پاسخ دهد.

۲-۱) بیان مسئله

دیابت به عنوان یکی از بزرگ‌ترین مسائل تهدید کننده سلامتی با عوارضی مثل نروپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی، بیماری‌های قلبی عروقی و آتروفی عضلانی همراه است (۵۱). آتروفی عضلانی شاخصه دیابت‌های کنترل نشده می‌باشد و در نتیجه افزایش پروتئولیز و عدم توانایی عضله اسکلتی آسیب دیده برای ترمیم خود از طریق سنتز پروتئین ایجاد می‌شود. از بین رفتن عضله اسکلتی همراه با افزایش تجزیه پروتئین در مدل‌های دیابتی آزمایشگاهی در موش‌های صحرایی (۱۵،۳۵،۵۱) و همچنین در بیماران دیابتی نوع ۱ (۲۸) مشاهده شده است. پیشنهاد شده است که یکی از اصلی‌ترین عوامل ایجاد کننده آتروفی عضلانی در دیابت افزایش فاکتورهای التهابی به خصوص IL-1 β و TNF- α در عضله اسکلتی می‌باشد (۳۱).

1- Streptozotocin

اکثر مطالعات صورت گرفته در رابطه با اثرات تمرینات ورزشی بر تنظیم گلوکز از تمرینات استقامتی به عنوان روش تمرینی استفاده کرده‌اند. بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات استقامتی قابلیت بهبود ۲ تا ۳ برابری مصرف گلوکز به وسیله انسولین در عضله اسکلتی را دارد. بسیاری از سازگاری‌های مشاهده شده در تنظیم گلوکز به دنبال تمرینات استقامتی شامل افزایش دانسیته مویرگی، افزایش محتوای GLUT4، افزایش محتوای پروتئین کیناز B، فعالیت گلیکوژن سنتاز و تبدیل فیبرهای عضلانی از نوع 2B کمتر اکسیداتیو به فیبرهای عضلانی 2A بیشتر حساس به انسولین با قابلیت اکسیداتیو بالاتر، تغییرات ممکن در ترکیب فسفوریله شده سارکولما و فعالیت آنزیماتیک اکسیداتیو و غیراکسیداتیو می‌باشد (۴). نشان داده شده که تمرینات ورزشی مقاومتی باعث بهبود در تنظیم گلوکز مشابه تمرینات استقامتی می‌گردد، تمرین ورزشی مقاومتی باعث افزایش عملکرد انسولین در عضله اسکلتی می‌شود، تحمل گلوکز را بهبود می‌دهد و باعث کاهش غلظت‌های هموگلوبین گلیکولیزه می‌شود. مطالعات مختلف با استفاده از تمرینات مقاومتی بهبود در مقاومت انسولین را مشاهده کرده‌اند (۳۰). این نکته مشخص نشده است که مکانیسم‌هایی که تمرین مقاومتی باعث بهبود تنظیم گلوکز می‌شود مشابه اثرات بهبودی مشاهده شده در اثر تمرینات استقامتی است یا خیر؟ تمرینات ورزشی مقاومتی باعث افزایش توده عضلانی، قدرت و عملکرد عضلات در دیابتی‌ها می‌شوند (۲، ۱۹). به دلیل آن‌که برنامه‌های تمرینی مقاومتی ویژه‌ای می‌توانند باعث افزایش مشخص رشد عضله اسکلتی شوند و حساسیت بدن به انسولین به صورت مستقیم با توده عضلانی ارتباط دارد برخی از مطالعات افزایش مصرف گلوکز بعد از تمرینات مقاومتی را تنها به دلیل افزایش توده عضلانی دانسته‌اند (۵۳، ۵۵). با وجود آنکه شواهدی وجود ندارد که ثابت کند تمرین مقاومتی از دیابت جلوگیری می‌کند به نظر می‌رسد تمرین مقاومتی باعث بهبود حساسیت انسولینی می‌شود و تحمل گلوکز را بهبود می‌بخشد. پروتکل‌های بهینه تمرینات مقاومتی برای دیابتی‌های نوع ۱ هنوز مشخص نشده‌اند. با این حال، با توجه به مطالعات صورت گرفته به نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی که باعث افزایش توده عضلانی شوند، برای نمونه‌های دیابتی موثرترند. به علاوه آتروفی ایجاد شده در نمونه‌های دیابتی نوع ۱، نیاز این بیماران را به تمرینات افزایش دهنده توده عضلانی بیشتر می‌کند. نشان داده شده که شدت تمرینات ورزشی

مقاومتی مهمترین عامل بهبود در حساسیت انسولینی است (۲۹). مکانیسم‌های تاثیر تمرینات مقاومتی بر نمونه‌های دیابتی با کمبود شدید انسولین در مطالعات اندکی بررسی شده‌اند. افزایش توده عضلانی در نمونه‌های دیابتی با سطوح انسولین پایین مشاهده شده است. مکانیسم‌های افزایش دهنده توده عضلانی در اثر تمرینات مقاومتی در بیماران دیابتی نوع ۱ می‌تواند در ایجاد روش‌های درمانی مناسب این گروه از بیماران موثر باشد. یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی برای ایجاد سازگاری‌های هایپرτροφیک تمرینات مقاومتی سایتوکاین‌های آزاد شده از عضلات اسکلتی از جمله IL-6 و IL-15 می‌باشند.

اینترلوکین-۱۵ (IL-15) یک سایتوکاین چهار α -هلیکس با ساختاری مشابه با IL-2 است. IL-15 در ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضلانی و دیگر انواع سلول‌ها بیان شده است. IL-15 به عنوان فاکتور رشد سلول T شناخته می‌شود و در سیستم ایمنی با IL-2 همکاری می‌کند. سیگنال‌های IL-15 از طریق گیرنده‌های α آن در بسیاری از بافت‌ها از جمله عضله اسکلتی اعمال می‌شود. در حقیقت سطوح IL-15 در عضله اسکلتی بیشتر از هر بافت دیگری است (۳۷،۴۷).

در بین سایتوکاین‌های پیش التهابی، IL-15 فاکتور جدیدتری است که ممکن است با چاقی و عواقب وابسته به چاقی مثل بیماری‌های قلبی عروقی رابطه دارد. مطالعات صورت گرفته در محیط کشت نشان داده‌اند که IL-15 تمایز سلول‌های چربی را مهار می‌کند و استفاده از IL-15 در نمونه‌های حیوانی با کاهش توده چربی ارتباط دارد (۲،۳). همچنین نشان داده شده که IL-15 در آزمودنی‌های چاق در مقایسه با آزمودنی‌های لاغر کاهش یافته است (۷). بنابراین، IL-15 ممکن است در تنظیم توده بدنی نقش داشته باشد. به علاوه نشان داده شده است که IL-15 در اثر متقابل بین چربی - عضله نقش دارد. بیان IL-15 mRNA در سلول‌های آدیپوژنیک 3T3-L1 و سلول‌های میوژنیک عضلانی موشی C2C12 مشاهده شده است. افزایش ۱۰ برابری در IL-15 mRNA در میوتوب‌های عضلانی تمایز یافته در مقایسه با تمایز نیافته نشان داده شده است (۴۹). این یافته‌ها از این فرضیه که عملکردهای IL-15 در محور درون ریز عضله به چربی، ترکیب بدنی چربی به عضله و حساسیت انسولینی را تنظیم می‌کند، حمایت می‌کند.

سایتوکاین IL-15 به عنوان یک فاکتور آنابولیک شناخته شده است، که به میزان بالایی در عضله اسکلتی بیان شده است. مطالعات صورت گرفته در محیط کشت روی سلول‌های عضله انسان نشان داده‌اند که IL-15 باعث افزایش تجمع زنجیره‌های سنگین میوزین می‌شود و مستقل از IGF-1 تمایز میوزینیکی را تحریک می‌کند (۲۳). به علاوه بر خلاف IGF-1، IL-15 بر میوبلاست‌های کاملاً متمایز شده اثر می‌گذارد. نشان داده شده است IL-15 قادر است از شکسته شدن پروتئین عضلانی در کاپکسیای سرطان جلوگیری کند (۴۸). IL-15 همچنین در مهار مسیر آپوپتوزیز TNF- α که در تحلیل توده عضلانی درگیر است موثر می‌باشد (۹).

اثرات حمایتی IL-15 در مدل‌های دیابت نوع ۱ نشان داده است. IL-15 می‌تواند نقش مهمی در تنظیم وزن بدن و وضعیت مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی ایفا کند (۳۴). باسکیوتس و همکاران (۲۰۰۶)^۲ نشان دادند که تحریک سلول‌های عضلانی C2C12 در محیط کشت به وسیله IL-15 باعث افزایش مصرف گلوکز و بیان GLUT4 mRNA می‌شود که پیشنهاد کننده آن است که IL-15 می‌تواند متابولیسم محیطی گلوکز را تنظیم کند (۱۱). به علاوه در مطالعه که اخیراً توسط گری و کامولرات (۲۰۱۱)^۳ انجام شد تاثیر غلظت‌های مختلف احتمالی این سایتوکاین که از عضله اسکلتی در پاسخ به ورزش آزاد می‌شود بر انتقال گلوکز در سلول‌های C2C12 بررسی شد نتایج این گروه نیز افزایش انتقال گلوکز و افزایش مسیرهای سیگنالینگ انتقال گلوکز با تحریک این مایوکاین مشاهده شد (۲۵).

عضله اسکلتی مانند یک غده درون ریز مایوکاین‌ها را در پاسخ به انقباض تولید و آزاد می‌کند که می‌توانند بر متابولیسم در دیگر بافت‌ها و اندام‌ها اثر بگذارند. نقش تنظیمی انقباض عضلانی در رابطه با IL-15 به عنوان یک مایوکاین به صورت کامل مشخص نشده است. نیمن و همکاران (۲۰۰۳)^۴ نشان دادند که سطوح بیان IL-15 mRNA بلافاصله بعد از ۳ ساعت دویدن تغییری نکرده است (۳۷). استروسکی و همکاران (۱۹۹۸)^۵ تغییری در سطوح پلاسمایی IL-15 در پاسخ به ۲.۵ ساعت دویدن تریدمیل مشاهده نکردند. بیان mRNA IL-

2- Busquets et al (2006)

3- Gray & Kamolrat (2011)

4- Nieman et al (2003)

5- Ostrowski et al (1998)