مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی دوازدهم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۱۹۰ ـ ۱۸۱ (تیر ۱۳۸۹)

مقاله‌ی مروری

اثر ورزش در آزاد شدن سیتوکین‌ها از عضله‌ی اسکلتی: با تأکید بر IL-6

دکتر حمید آقاعلی‌نژاد[۱]، مهدیه ملانوری شمسی[۲]

۱) دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، ۲) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه یزد، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده مسئول:** تهران، شهرک قدس، خیابان ایران زمین، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دکتر حمید آقاعلی‌نژاد؛ e-mail: aghaalinejad@gmail.com

چکیده

مقدمه: سیتوکین‌ها گروهی از پروتئین‌ها هستند که نقش اصلی را در پاسخ‌های التهابی به محرک‌های پاتولوژی مانند التهاب و آسیب بافتی ایفا می‌کنند. تولید سیتوکین به وسیله‌ی دامنه‌ای از محرک‌های فیزیولوژیک مانند ورزش تنظیم می‌شود. به تازگی عضله‌ی اسکلتی به عنوان یک بافت درون‌ریز معرفی شده است. سیتوکین‌ها و دیگر پپتیدهای تولید، بیان و آزاد شده از تارهای عضلانی به عنوان میوکین‌ها شناخته می‌شوند که دارای اثرهای پاراکرین، اندوکرین و اتوکرین می‌باشند. اینترلوکین ۶ به دلیل افزایش ۱۰۰ برابری به دنبال ورزش به عنوان میوکین شناخته شده‌است. افزایش کوتاه‌مدت ناشی از انقباض در اینترلوکین ۶ می‌تواند اثر مفیدی بر متابولیسم داشته باشد، در حالی که افزایش بلندمدت سطح اینترلوکین ۶ می‌تواند با نارسایی متابولیک و بیماری قلبی- عروقی همراه باشد. سیتوکین اینترلوکین ۶ در دوره‌ی پس از ورزش ـ زمانی که عملکرد انسولین افزایش یافته است ـ به طور قابل توجهی بالا می‌رود. از طرف دیگر اینترلوکین ۶ در چاقی و بیماری با کاهش عملکرد انسولین همراه است. هم‌چنین، توده و عملکرد عضلانی تحت تأثیر سیتوکین‌های مختلفی قرار دارد. سیتوکین‌هایی مانند اینترلوکین ۶، فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور و اینترلوکین ۱۵ به هنگام ورزش بیشترین اثر را بر توده‌ی عضلانی دارند. این مقاله‌ی مروری بر مطالعه‌ی میوکین‌ها متمرکز شده و تنظیم آن‌ها را با ورزش و نقش آن‌ها را در تنظیم ایمنی و متابولیسم بررسی می‌کند. هم‌چنین، در این مقاله اثر سیتوکین‌ها بر توده و عمکلرد عضلانی نیز بررسی شده است.

واژگان کلیدی: سیتوکین‌ها، اینترلوکین ۶، عضله‌ی اسکلتی، ورزش

دریافت مقاله:۸۸/۸/۳ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۸/۱۰/۹ ـ پذیرش مقاله: ۸۸/۱۰/۱۵

مقدمه

خستگی جسمی ناشی از کار بدنی به ویژه فعالیت‌های ورزشی می‌تواند بسیاری از اجزا و عملکردهای دستگاه ایمنی را تحت تأثیر قرار دهد.[۱] به تازگی مطالعه‌های ایمونولوژی ورزشی بر اجزای کلیدی عملکردهای ایمنی مانند سلول‌های ایمنی، ایمونوگلوبین‌ها، گلوتامین و مولکول‌های محلول پیام رسان (سیتوکین‌ها) و تأثیر عواملی محیطی،[۲] تغذیه‌ای[۳] و تمرینی[۴،۵] متمرکز شده است. در میان اجزای مختلف دستگاه ایمنی، سیتوکین‌ها از عوامل محلول در این دستگاه هستند. سیتوکین‌ها، پپتیدها یا پروتئین‌هایی هستند توسط سلول‌های دستگاه ایمنی تولید و رها می‌شوند و

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

واسطه‌ی تولید پاسخ‌های ایمنی هستند. در حالت کلی، سیتوکین‌ها به دو دسته‌ی بزرگ پیش و ضد التهابی تقسیم می‌شوند. سیتوکین‌های پیش‌التهابی در ایجاد و پیشرفت التهاب دخیل هستند. سیتوکین‌هایی مانند اینترلوکین‌های IL-1β، IL-18، IL-6 و از جمله سیتوکین‌های پیش‌التهابی هستند. سیتوکین‌های ضدالتهابی در پاسخ به التهاب ترشح می‌شوند و عامل محدودکننده و معکوس‌کننده‌ی فرایند پیشرونده‌ی التهاب هستند. سیتوکین‌هایی مانند اینترلوکین‌های ۱۰، 1ra و ۶ در این دسته از سیتوکین‌ها قرار می‌گیرند. اینترلوکین ۶ (IL-6) آزاد شده از سلول‌های ایمنی سیتوکینی است که اثر پیش و ضدالتهابی از خود نشان می‌دهد.[۶]

هنگام ورزش، عضله‌ی اسکلتی در حال انقباض مقادیر مشخصی IL-6 را به درون گردش خون رها می‌کند.[۷] این فرضیه وجود دارد که IL-6 رها شده از عضله دارای نقش‌های متابولیکی است. پاسخ IL-6 ممکن است نشان‌دهنده‌ی کاهش بحرانی ذخایر گلیکوژن عضلانی و تکیه‌ی بیشتر عضلات اسکلتی بر گلوکز خون به عنوان منبع انرژی باشد. یافته‌های پژوهش‌های بسیاری به نقش IL-6 رها شده از عضله‌ی اسکلتی در متابولیسم اشاره کرده‌اند. هم‌چنین، IL-6 رها شده از عضله ممکن است میانجی اصلی اثرهای مثبت ورزش در بهبود حساسیت به انسولین باشد. بنابراین، سیتوکین‌های رها شده از عضله‌ی اسکلتی نه تنها با تغییرات ایمنی ناشی از ورزش رابطه دارند، بلکه میانجی تغییرات متابولیک ناشی از ورزش حاد و سازگاری‌های تمرین نیز می‌باشند.[۸]

عضله‌ی اسکلتی ظرفیت بیان چند سیتوکین شامل اینترلوکین‌های ۶، ۸ و ۱۵ را دارد که روی هم رفته میوکین نامیده می‌شوند.[۹] هندسچین و اسپیگمن در سال ۲۰۰۸ میوکاین‌ها را سیتوکین‌های تولید شده به وسیله‌ی سلول‌های عضلانی می‌دانند که ارتباط ورزش و التهاب را مشخص می‌کنند.[۱۰] فعالیت انقباضی در تنظیم بیان مقادیر بالایی از سیتوکین‌ها در عضله‌ی اسکلتی نقش دارد.[۹] میوکین‌ها باعث تسهیل چند پاسخ سلولی به ورزش مانند سرکوب پروتئولیزی، آنژیوژنز و تنظیم گلیکوژن عضلانی می‌شوند.[۹] در این میان، IL-6 توجه زیادی را به خود جلب کرده است زیرا از یک سو در دوره‌ی پس از ورزش یعنی هنگام افزایش عملکرد انسولین رها می‌شود و از سوی دیگر، با چاقی و کاهش عملکرد انسولین رابطه دارد.[۸]

سیتوکین IL-6 جزء خانواده‌ای از سیتوکین‌ها شامل IL-11، انکستاتین M، عامل مهارکننده‌ی لوسمی (LIF)[i]، کاردیوتروفین -۱ و سیتوکین شبه کاردیوتروپین است.[۱۱] سیتوکین IL-6 در هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارد. این سیتوکین توسط بیگانه خوارهای تک‌هسته‌ای، سلول‌های اندوتلیال عروق، فیبروبلاست‌ها و سایر سلول‌ها در پاسخ به میکروب‌ها و دیگر سیتوکین‌ها به ویژه IL-1 و TNF-α[ii] تولید می‌شود. فرم فعال IL-6 یک همودایمر است که هر زیرواحد آن یک دومین کروی با چهار مارپیچ α است. پذیرنده‌ی IL-6 شامل زیرواحد متصل‌شونده به سیتوکین و زیرواحد انتقال سیگنال است که هر دو زیر واحد آن متعلق به خانواده‌ی پذیرنده‌های سیتوکین نوع I هستند. زیرواحد ۱۳۰ کیلودالتونی انتقال‌دهنده‌ی پیام را pg130 می‌نامند که جزیی از عوامل انتقال پیام سایر پذیرنده‌های سیتوکین نیز هست. مسیرهای انتقال پیام القا شده توسط IL-6 موجب فعال شدن Jak1 و STAT3[iii] می‌شود که به نسخه‌برداری از انواع ژن‌های مختلف منجر می‌شود. سیتوکین IL-6 اعمال بسیار متنوعی دارد. این سیتوکین در ایمنی ذاتی، تولید پروتئین‌های فاز حاد را توسط سلول‌های کبدی تحریک می‌کند و در ایجاد اثر سیستمی التهاب که فاز حاد نامیده می‌شود، شرکت می‌کند. سیتوکین IL-6 که معمولاً هماهنگ با عوامل محرک کلونی عمل می‌کند محرک تولید نوتروفیل‌ها از پیش‌سازهای مغز استخوان است. سیتوکین IL-6 در ایمنی اکتسابی، رشد لنفوسیت‌های B را تحریک می‌کند که به سلول‌های تولیدکننده‌ی آنتی بادی تمایز می‌یابند. شواهد نشان داده‌اند که IL-6 واکنش‌های سلولی را برای تولید برخی سیتوکین‌های پیش‌التهابی (IL-17) با مهار تولید و اثر سلول‌های T تنظیم‌کننده افزایش می‌دهد.[۱۲]

غلظت‌های عمومی IL-6 در افراد چاق و بیماران دیابتی نوع ۲ افزایش می‌یابد. این نظریه مطرح شده است که غلظت بافتی و سرمی IL-6 اثر منفی بر متابولیسم دارد.[۱۳] سیتوکین IL-6 به دلیل ماهیت گیرنده‌های خود اثر متفاوتی در انواع سلول‌ها دارد. در بیشتر سلول‌ها IL-6 اثر پیش‌التهابی از خود نشان می‌دهد، اما در بعضی از بافت‌ها ممکن است موجب اختلال در عملکرد TNF-α شود. سیتوکین IL-6 دارای ویژگی‌های پیش‌التهابی در سلول‌های چربی و کبد

i - Leukemia Inhibitory Factor
ii -Tumor Necrosis Factor-α
iii - Signal Transducer and Activator of Transcription-3

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

است[۱۳،۱۴] و موجب ایجاد مقاومت به انسولین در هر دوی این سلول‌ها می‌شود.[۱۴] برخلاف اثرهای دیده شده در کبد و سلول‌های چربی، اثر مثبت این بر سیتوکین عضله‌ی اسکلتی با افزایش مصرف گلوکز در مطالعه‌های کوتاه‌مدت نشان داده شده است. آزاد شدن عاملی که باعث مهار انسولین می‌شود زمانی که عملکرد انسولین بلافاصله بعد از ورزش افزایش یافته، ناهمسو به نظر می‌رسد.[۱۵]

مطالعه‌های جدید نشان داده‌اند که IL-6 دارای اثر ضد چاقی است و حساسیت انسولین را افزایش می‌دهد. سیتوکین IL-6 مانند لپتین، کیناز پروتئینی فعال‌کننده‌ی 5`AMP (AMPK)[i] را در عضله‌ی اسکلتی و بافت چربی فعال می‌کند. فعال‌سازی AMPK با اثر بر مسیر پیام‌دهنده‌ی انسولین موجب افزایش مصرف گلوکز می‌شود.[۱۶]

همان‌طور که گفته شد، محل تولید و گستره‌ی اثر سیتوکین‌ها فراتر از دستگاه ایمنی است. ورزش، مثال جالبی برای نشان دادن این مطلب است که چگونه سلول‌هایی که منشای ایمنی ندارند می‌توانند سیتوکین‌های ویژه‌ای تولید و ترشح کنند.

در اوایل دهه‌ی ۱۹۹۰ اطلاعات اندکی در مورد اثر ورزش بر سیتوکین‌ها وجود داشت. در یکی از اولین گزارش‌ها درباره‌ی اثر ورزش بر سیتوکین‌ها، نورسوف و برگ در سال ۱۹۹۱ افزایش سطح در گردش سرمی چند سیتوکین را پس از پایان مسابقه‌ی دوی ماراتن مشاهده کردند.[۱۷] افزایش در غلظت‌های در گردش سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1β و TNF-α، ضدالتهابی مانند IL-6 و IL-10[۶،۱۸]، مهارکننده‌های سیتوکین‌ها مانند IL-1 و گیرنده‌های TNF-α، کموکاین‌ها مانند IL-8، پروتئین التهابی ماکروفاژی و پروتئین -۱ کموتاکسیک مونوسیت و عوامل محرک کلونی(CSF)[ii] پس از ورزش استقامتی گزارش شده است. غلظت سرمی IL-6 هنگام فعالیت عضلانی افزایش می‌یابد[۹،۱۹] که ممکن است به ۱۰۰ برابر سطح پایه‌ی آن برسد. این افزایش با ظهور IL-1ra و سیتوکین ضد التهابی IL-10 دنبال می‌شود. غلظت‌های کموکین‌ها مانند IL-8، پروتئین التهابی ماکروفاژی α (MIP-1α)[iii] و β (MIP-1β) نیز پس از ورزش شدید بالا می‌رود. با این حال، تنها پس از ورزش خیلی شدید و بلند مدت مانند دوی ماراتن افزایش اندک در غلظت سرمی TNF-α گزارش شده است. به طور کلی، پاسخ TNF-α به ورزش و عفونت متفاوت است و افزایش ناچیزی در TNF-α سرم به دنبال ورزش ایجاد می‌شود (نمودار ۱).

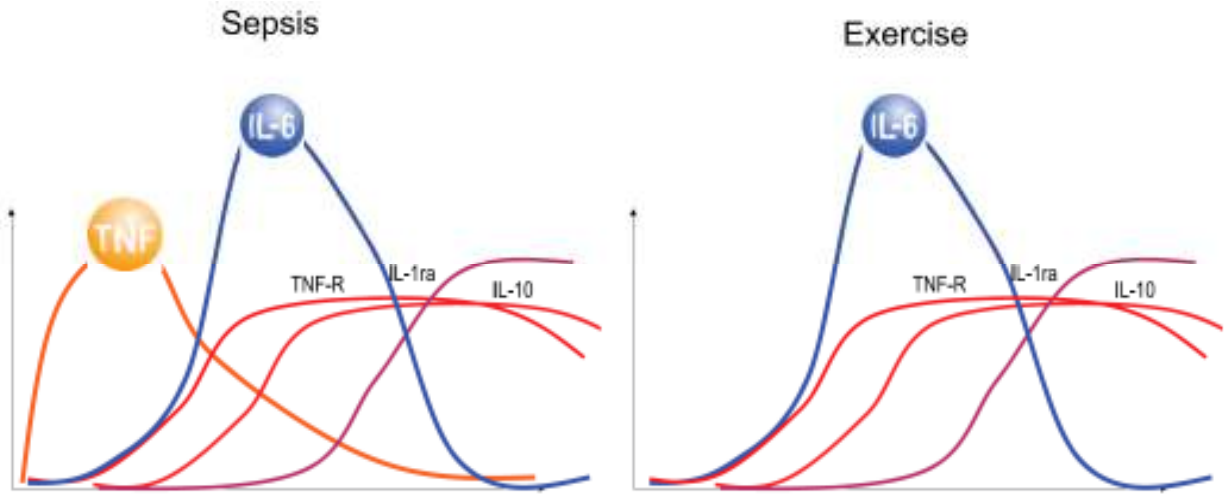
افزایش سطح سرمی IL-6 سرم در اثر ورزش همیشه خطی نیست. اندازه‌گیری‌های پیاپی به هنگام ورزش نشان داده است که افزایش سریع IL-6 سرم بیشتر به صورت توانی است.[۷] به علاوه، اوج IL-6 سرم در پایان ورزش یا کمی پس از آن دیده می‌شود که با کاهش سریع در دوره‌های زمانی بعدی دنبال می‌شود. از آن جا که IL-6 سرم به صورت کلاسیک سیتوکینی التهابی محسوب می‌شود، در ابتدا، گمان می‌رفت که پاسخ IL-6 به آسیب عضلانی وابسته است،[۱۰] اما شواهد نشان دادند که ورزش برون‌گرا موجب افزایش بیشتر IL-6 سرم نسبت به ورزش درون‌گرا با انقباض‌های عضلانی غیرآسیب‌زا نمی‌شود.[۲۰] بنابراین، برای افزایش IL-6 سرم هنگام ورزش، آسیب عضلانی مورد نیاز نیست. ورزش برون‌گرا ممکن است باعث افزایش تأخیری و کاهش کمتر IL-6 سرم طی دوره‌ی ریکاوری شود. احمدی و همکاران (۱۳۸۸) با مطالعه‌ی تغییرات IL-6 و کراتین‌کیناز پس از دو نوع فعالیت زیربیشینه‌ی درون‌گرا و برون‌گرا با شدت ۷۰ تا ۷۵٪ ضربان قلب بیشینه افزایش معنی‌داری را در سطح سرمی IL-6 به دنبال هر دو نوع فعالیت گزارش کردند، اما رابطه‌ی معنی‌داری بین میزان IL-6 و کراتین‌کیناز سرم در دو گروه مشاهده نشد. پژوهشگران نتیجه گرفتند که در فعالیت‌های زیربیشینه برون‌گرا افزایش IL-6 سرم با آسیب عضلانی مرتبط نیست.[۲۰] هم‌چنین، آقاعلی‌نژاد و همکاران (۱۳۸۸) با مطالعه‌ی اثر دو نوع ریکاوری فعال و غیرفعال بر سطح سرمی IL-6 و کراتین‌کیناز به دنبال یک وهله ورزش برون‌گرای شدید، ارتباطی بین سطح سرمی IL-6 و کراتین‌کیناز در هیچ یک از مقاطع زمانی پس از ورزش و ریکاوری گزارش نکردند.[۲۱] در مطالعه‌ی برنر و همکاران در سال ۱۹۹۹ گزارش شد عوامل قلبی- عروقی و هومورال ممکن است اثر آشکارتری بر تغییرات سیتوکین-های سرم هنگام ورزش تا آسیب عضلانی ناشی از ورزش داشته باشند.[۲۲]

افزایش IL-6 سرم به مدت و شدت فعالیت، توده‌ی عضلانی درگیر و ظرفیت استقامتی فرد بستگی دارد. پاسخ IL-6 سرم به شدت ورزش حساس‌تر است،[۲۳] که به صورت غیرمستقیم نشان‌دهنده‌ی آن است که توده‌ی عضلانی در فعالیت انقباضی درگیر است. از آن‌جا که عضله‌ی اسکلتی در

i- 5' AMP-Activated Protein Kinase
ii - Colony Stimulating Factor
iii -Macrophage Inflammatory Protein

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

حال انقباض منبع مهم IL-6 سرم است، ورزشی که تودهی عضلانی محدودی را درگیر میکند مانند عضلات اندام فوقانی، ممکن است برای افزایش سطح سرمی IL-6 سرم به بالاتر از سطح پیش از ورزش کافی نباشد. در مقابل، هنگام دویدن که گروههای عضلانی زیادی را درگیر میکند، افزایش قابل ملاحظه در IL-6 سرم مشاهده میشود (نمودار ۱). فیسچر در سال ۲۰۰۶ نشان داد که مدت ورزش، مهمترین عامل در افزایش غلظت IL-6 سرم پس از ورزش است. در حقیقت، بیش از ۵۰٪ تغییرات IL-6 سرم پس از ورزش میتواند به تنهایی به وسیلهی مدت ورزش توضیح داده شود. از آنجا که ورزش با شدت بالا بیشتر با مدت زمان فعالیت کوتاهتر (و برعکس) رابطه دارد، ارتباط بین افزایش IL-6 سرم و مدت زمان اگر براساس شدت ورزش تطبیق داده شود، بیشتر مشخص میشود.[۸]



نمودار ۱- پاسخ سیتوکینهای پیش و ضدالتهابی به عفونت و ورزش[۸]

منابع اصلی IL-6 سرم در محیط بدن، ماکروفاژهای فعال، فیبروبلاستها و سلولهای اِندوتلیال هستند. با این حال، منابع سلولی دیگری نیز برای IL-6 شناسایی شده است که لنفوسیتهای T و B، نوتروفیلها، اِئوزینوفیلها، استئوبلاستها، کراتینوسیتها و میوسیتها از آن جمله هستند.[۶] این در حالی است که پژوهشهای اولیه نشان دادهاند که پاسخ ایمنی در اثر آسیب عضلات در حال کار، دلیل افزایش IL-6 به دنبال ورزش است،[۲۴] بر همین اساس تصور میشد که سلولهای ایمنی مسئول این افزایش هستند. برخی پژوهشها نشان دادهاند که بیان IL-6 در مونوسیتها که مسئول افزایش IL-6 سرم هنگام عفونت است، دلیل افزایش این سیتوکین در نتیجهی ورزش نیست. پژوهشهای انجام شده در دوندهها و دوچرخهسواران نیز این مطلب را تأیید کرده است.

عضلهی اسکلتی در حال انقباض، منبع اصلی IL-6 در گردش در پاسخ به ورزش است.[۸] در عضلهی اسکلتی در حال استراحت محتوای IL-6 mRNA بسیار پایین است؛ با این حال مقادیر اندکی از پروتئین IL-6 قابل اندازهگیری است.[۲۵] در پاسخ به ورزش، افزایش IL-6 mRNA در عضلهی اسکلتی در حال انقباض ۳۰ دقیقه پس از ورزش دیده میشود، و افزایش ۱۰۰ برابری IL-6 mRNA ممکن است در پایان دورهی ورزش دیده شود.[۲۶]

به روشنی مشخص نیست چه نوع سلولی در عضله مسئول تولید IL-6 است؛ با این حال، میوبلاستها ظرفیت تولید IL-6 را دارند. سلولهای اِندوتلیال، فیبروبلاستها و سلولهای عضلهی صاف نیز IL-6 را در شرایط خاصی تولید میکنند.[۲۷] بر اساس شواهد موجود، تارهای عضلهی در حال انقباض منبع mRNA و پروتئین IL-6 است. نسخه برداری IL-6 هنگام ورزش در تارهای نوع I و IIa رخ میدهد.[۲۶] اطلاعات متفاوتی در مورد این که چه نوع تار عضلانی IL-6 را بیان میکند وجود دارد. به نظر میرسد IL-6 تنها به وسیلهی نوعی از تارهای عضلانی بیان میشود که در ورزش مورد نظر به کار گرفته میشود.[۲۵]

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

نشان داده شده است که سلول‌های خونی تک‌هسته‌ای محیطی نیز در IL-6 آزاد شده به گردش خون در افراد سالم در حالت استراحت و در پاسخ به ورزش، درگیر نیستند.[۲۸] بافت چربی ممکن است در افزایش IL-6 در گردش در حالت استراحت درگیر باشد. با این حال، اگر چه بیان IL-6 در بافت چربی هنگام ورزش افزایش می‌یابد، این میزان تا دوره‌ی ریکاوری در گردش خون قابل تشخیص نیست.[۲۹]

بیان IL-6 درون عضلانی[۲۶] و پروتئین آزاد شده‌ی آن[۲۹] زمانی که گلیکوژن درون عضلانی وضعیت بحرانی دارد، بیشتر می‌شود. بنابراین، به نظر می‌رسد IL-6 تا حدی به محتوای گلیکوژن عضلانی وابسته است. رها شدن IL-6 از عضلات در حال انقباض و در پی آن؛ تجمع در گردش خون عمومی رابطه‌ی نزدیکی با مدت ورزش دارد. هنگام ورزش بلندمدت سطح گلیکوژن عضلات اسکلتی در حال انقباض کاهش می‌یابد، بنابراین، این فرضیه مطرح می‌شود که هنگام ورزش بلندمدت و در پاسخ به بحران انرژی به ویژه کاهش ذخایر گلیکوژن میوفیبریل‌های عضله‌ی در حال انقباض، رها شدن IL-6 از عضله رخ می‌دهد. با کاهش گلیکوژن عضله وابستگی عضلاتِ در حال انقباض به گلوکز خون به عنوان منبع انرژی افزایش می‌یابد و رها شدن IL-6 از عضلات در حال انقباض ممکن است پیامی به کبد برای افزایش تولید گلوکز باشد تا از افت گلوکز خون ناشی از ورزش جلوگیری کند.[۹] بنابر برخی مطالعه‌ها، تزریق گلوکز هنگام ورزش میزان افزایش ناشی از ورزش در IL-6 سرم را کاهش می‌دهد.[۲۹] با این حال، اگرچه مکمل‌سازی کربوهیدرات هنگام ورزش افزایش IL-6 سرم را مهار می‌کند، بر بیان IL-6 در عضله‌ی در حال انقباض اثری ندارد.[۲۴]

به تازگی این فرضیه مطرح شده است که انقباض می‌تواند موجب نسخه‌برداری ژن IL-6 از راه کلسیم رها شده از مخازن انتهایی شبکه‌ی سارکوپلاسمی شود تا نسخه‌برداری ژن IL-6 را افزایش دهد.[۳۰] با وجود آگاهی از این حقیقت که انقباض عضلانی غیرآسیب‌زا به سرعت موجب نسخه‌برداری ژن IL-6 در میوسیت‌های عضله‌ی اسکلتی می‌شود، مسیرهای پیام‌دهنده که واسطه‌ی این فرایند هستند، به خوبی شناخته نشده‌اند. مطالعه در نمونه‌های انسانی نشان داده است که تولید نیتریک‌اکساید (NO) در عضلات اسکلتی در حال انقباض، تنظیم‌کننده‌ی کلیدی مسیرهای پیام‌دهنده‌ی پیش‌ترجمه‌ای است که موجب تولید IL-6 عضلانی می‌شود.[۱۵]

استرس اکسایشی، کاهش فراهمی گلوکز، محتوای گلیکوژن پایین، افزایش کاتکول‌آمین‌ها، سطح پایین کلسیم درون سلولی، افزایش دمای بدن و حالت ایسکمی- انتشار دوباره[i] همه شرایطی هستند که قادر به ایجاد پروتئین‌های شوک گرمایی (HSPs)[ii] [۳۱،۳۲] می‌باشند و می‌توانند سنتز IL-6 را از طریق عوامل شوک گرمایی (HSF)[iii] فعال کنند.[۳۳] ترکیب پروتئینی NF-kB یکی از مهم‌ترین مسیرهای پیام‌دهنده‌ی فعال هنگام ورزش برون‌گرا است که ممکن است میانجی احتمالی سنتز IL-6 باشد.[۳۳] مسیر عامل هسته‌ای سلول‌های T فعال شده[iv] (Ca^{+2} /NFAT) یک بازوی تنظیم ژنی IL-6 است که اثر آن با واسطه‌ی کالسی‌نورین قابل مشاهده است.[۳۴] محتوای گلیکوژن درون عضله هم‌چنین می‌تواند اثر کلیدی بر فرآیندهای سلولی شامل نسخه‌برداری ژن داشته باشد.[۳۰] این فرضیه مطرح شده است که هنگام ورزش بلندمدت، کاهش محتوای گلیکوژن عضله، P38 MAPK فعال می‌شود و نسخه‌برداری IL-6 را در عضلات در حال کار فعال می‌کند. به علاوه، کاهش محتوای گلیکوژن درون عضلانی موجب افزایش فسفوریلاسیون P38 MAPK در هسته‌ها می‌شود.[۳۴]

روی هم رفته، هر چند مسیرهای پیام‌دهنده‌ی موجود در ماکروفاژها به فعال‌سازی مسیر پیام‌دهنده‌ی NF-kB وابسته است، بیان IL-6 درون عضلانی شبکه‌ای از آبشارهای پیام‌دهنده را درگیر می‌کند که نقاط مشترک بین مسیرهای Ca^{+2} /NFAT و glycogen/P38 MAPK است.[۳۰]

رها شدن IL-6 از عضله‌ی در حال انقباض هنگام ورزش، پیامی برای تولید گلوکز کبدی ایجاد می‌کند. افزایش ناشی از ورزش در IL-6 سرم ممکن است بر متابولیسم چربی نیز اثر بگذارد. فعال‌سازی AMPK باعث تحریک اکسایش اسیدهای چرب می‌شود.[۳۵] سیتوکین IL-6 به صورت مستقیم باعث افزایش تمایز سلولی در سلول‌های عضله‌ی اسکلتی انسان می‌شود، مصرف سوبسترای عضله را تنظیم می‌کند و موجب بالارفتن ذخایر گلیکوژن و اکسایش چربی می‌شود.[۳۶] سیتوکین IL-6 ممکن است هنگام ورزش در فراهم کردن انرژی از راه فعال کردن لیپولیز بافت چربی نقش داشته باشد.[۳۵]

i - Ischemia-Reperfusion State
ii- Heat Shock Proteins
iii - Heat Shock Factors
iv - Nuclear Factor of Activated T-cells

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

افزایش کوتاه‌مدت ناشی از انقباض در IL-6 می‌تواند اثرهای مفیدی بر متابولیسم داشته باشد، در حالی که افزایش بلندمدت سطح IL-6 سرم می‌تواند با نارسایی متابولیک و بیماری قلبی- عروقی همراه باشد.[۳۷] نقش IL-6 سرم در حساسیت به انسولین هنوز به درستی روشن نیست. وجود یافته‌های متفاوت ممکن است به دلیل اثر متفاوت IL-6 بر بافت‌های مختلف و تفاوت بین نمونه‌های انسانی و حیوانی باشد؛ برای مثال، در موش‌های صحرایی و انسان‌ها تنها ۴۲٪ توالی اسیدهای آمینه IL-6 مشابه است.[۱۱]

اثر حمایتی ورزش منظم در برابر بیماری‌های مانند بیماری‌های قلبی- عروقی، دیابت نوع ۲ و سرطان‌های سینه و کولون به خوبی مشخص شده است،[۳۷،۳۸] اثر ضدالتهابی ناشی از ورزش منظم ممکن است میانجی اثر مفید ورزش بر سلامتی در افراد بیمار باشد.[۸] غلظت‌های سرمی سیتوکین‌های ضدالتهابی به دنبال انواع مختلف ورزش افزایش می‌یابد.[۲۱،۲۲]

سیتوکین‌های رها شده از عضله از فرآیند پیش‌التهابی مجزا هستند و به جای التهاب در فرآیندهای ضدالتهاب شرکت می‌کنند. میوکین‌ها در پاسخ‌های التهابی درگیر نیستند.[۳۹] سیتوکین IL-6 اثر مهاری بر تولید IL-1 و TNF-α دارد. همچنین، IL-6 باعث مهار تولید TNF-α ناشی از تحریک با لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS)[i] می‌شود. اثر ضدالتهابی IL-6 به وسیله‌ی تحریک تولید IL-10 و IL-1ra نیز نشان داده شده است.[۴۰] پژوهشگران عقیده دارند که IL-6 سرم قادر به تحریک محور آدرنالین-هیپوفیز- هیپوتالاموس و افزایش ترشح کورتیزول است.[۴۱] کورتیزول دارای اثر ضدالتهابی است.[۳۳] آقاعلی‌نژاد و همکاران در مطالعه‌ی سال ۱۳۸۸ خود افزایش بیشتر IL-6 و IL-10 به دنبال ریکاوری فعال پس از ورزش برون‌گرا در مقایسه با ریکاوری غیرفعال را به اثر ضدالتهابی IL-6 نسبت دادند.[۲۱]

در حالت استراحت عضلات اسکلتی افراد سالم ظرفیت بیان سیتوکین‌های وابسته به نوع تار عضلانی را دارد.[۲۵] اسکوتز ترود و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که ورزش با شدت متوسط موجب تنظیم مثبت IL-1ra، IL-1β، TGF-β، IL-4، IL-5، IL-6، IL-10، TNF-α، IL-2 و IFN-γ[ii] در عضله‌ی نعلی موش صحرایی می‌شود.[۴۲] عضله‌ی اسکلتی ظرفیت بیان سیتوکین‌هایی مانند TNF-α، IL-6، IL-8، IL-15 و IL-18 را دارد.[۲۹،۳۴] هم‌چنین، عضـــو دیگر زیرخانواده‌ی IL-6 یعنی LIF پس از تمرین قدرتی در عضله‌ی اسکلتی انسان دیده شده است.[۹] با این حال، بیان برخی از این سیتوکین‌ها در عضله‌ی اسکلتی بسیار کم است و از نظر فیزیولوژی معنی‌دار نیست. بیان برخی سیتوکین‌ها با انقباضات عضلانی بالا می‌رود.[۴۳] علاوه بر IL-6، فعالیت انقباضی در تنظیم بیان سیتوکین‌های IL-8 و IL-15 نیز نقش دارد.[۴۴]

سیتوکین‌ها ملکول‌های پیام‌دهنده‌ی متابولیک قوی هستند که هایپرتروفی عضلانی را در پاسخ به تمرین قدرتی تحریک می‌کنند. اگر چه اثر متابولیک IL-6، LIF و IL-15 هنگام تمرین قدرتی به صورت برجسته گزارش شده است، اما عملکرد سیتوکین‌های دیگر مانند IL-8 ممکن است در سازگاری‌های ناشی از تمرین استقامتی دیده شود. افزایش عروق رگ‌زایی سازگاری مهمی در عضله‌ی اسکلتی است که پس از دوره‌های تمرین استقامتی رخ می‌دهد.[۴۵]

سیتوکین‌هایی که بر عملکرد عضله اثر می‌گذارند می‌توانند در خود عضله یا به وسیله‌ی نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضله‌ی صاف عروق و اِندوتلیوم عروقی تولید شوند.[۶] در عضله‌ی اسکلتی، IL-6 موجب افزایش تمایز سلول‌های ماهواره‌ای یا آتروفی و کاتابولیسم پروتئین عضلانی عضله می‌شود.[۴۶] پیشنهاد شده است که IL-6 با تحریک تمایز سلول‌های ماهواره‌ای از راه مسیر پیام‌دهنده‌ی STAT3[iii] موجب هایپرتروفی می‌شود.[۴۳] سیتوکین IL-6 می‌تواند موجب اختلال در محور هورمون رشد- عامل رشدی شبه انسولینی-۱ شود. بالا بودن مزمن IL-6 باعث تنظیم منفی پیام درون سلولی عوامل رشدی می‌شود.[۴۶] سیتوکین IL-6 به صورت موضعی و زودگذر به وسیله‌ی میوفیبریل‌های در حال رشد تولید می‌شود و با سلول‌های ماهواره‌ای ارتباط دارد. کمبود ژنتیکی IL-6 هایپرتروفی عضلانی را در بافت عضلانی کاهش می‌دهد. کمبود IL-6 موجب اختلال در تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای و بیان و فعال‌سازی STAT3 و ژن هدف آن سیکلین D1[iv] می‌شود.[۴۷]

سیتوکین IL-15 موجب افزایش تجمع زنجیره‌ی سنگین میوزین (MHC)[v] در سلول‌های عضلانی تمایز یافته می‌شود

i - Lipopolysaccharide
ii -Interfron-γ

iii - Signal Transducer and Activator of Transcription-3
iv - Cyclin D1
v- Myosin Heavy Chain

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

که نشان‌دهنده‌ی نقش آنابولیک IL-15 در عضلات است.[۴۸] مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که IL-15 از تحلیل عضله جلوگیری کرده، در شرایط بیماری از تجزیه‌ی پروتئین‌های عضلانی جلوگیری می‌کند.[۴۹] سیتوکین IL-15 به وسیله‌ی میوبلاست‌های C2C12 بیان شده و سطوح IL-15 mRNA در میوتیوب‌های تمایز یافته در مقایسه با تمایز نیافته تا ۱۰ برابر تنظیم مثبت می‌شود.[۵۰] هم‌چنین، IL-15 ممکن است مرگ سلولی را با اثر بر پیام‌دهنده‌ی TNF-α کاهش دهد.[۵۱] به نظر می‌رسد سیتوکین‌ها در سازگاری‌های ناشی از ورزش در عضله‌ی اسکلتی درگیرند، اما مطالعه‌های بیشتری برای بررسی اثر سیتوکین‌های مختلف بر توده و عملکرد عضلانی لازم است.

سیتوکین TNF-α با کاهش قدرت و انقباض‌پذیری عضله‌ی اسکلتی ارتباط دارد[۵۲] هم‌چنین، TNF-α موجب افزایش تجزیه‌ی پروتئین با تحریک آتروژن-۱[i] و کاهش سنتز پروتئین عضلانی با مهار مسیر پیام‌دهنده‌ی کینازهای پروتئینی تنظیم کننده‌ی پیام خارج سلولی ۱ و۲ (ERK 1/2)[ii] می‌شود.[۵۱] کاهش در نیروی عضله‌ی اسکلتی به عامل ایجاد کننده‌ی آتروفی لیگاز یوبیکیوتینی (MuRF1 E3)[iii] وابسته است. کاهش در نیروی عضلانی ممکن است ناشی از تنظیم منفی ایجاد شده در تروپونین T عضله‌ی اسکلتی وابسته به TNF-α/MuRF1 باشد.[۵۲]

ترکیب TNF-α به گیرنده‌های سطحی خود متصل می‌شود تا NF-kB را با آبشاری که موجب تجزیه‌ی I-KBα (پروتئین مهارکننده‌ی NF-kB) می‌شود، را فعال کند. این فرآیندها موجب جاگیری NF-kB در هسته و بیان ژن‌های درگیر در تجزیه‌ی عضلانی می‌شود.[۵۳] شواهد نشان داده‌اند که TNF-α در آتروفی ناشی از عدم استفاده از عضله درگیر است، اما در آتروفی ناشی از کاشکسی (نوعی بیماری عضلانی) TNF-α، IL-1 و IL-6 افزایش می‌یابد. سیتوکین پیش‌التهابی TNF-α در عضلات اسکلتی تا پنج روز پس از ورزش دیده شده است و در شروع تجزیه‌ی بافت عضله‌ی آسیب دیده نقش دارد.[۵۴]

ورزش مثال جالبی برای نشان دادن این مطلب است که چگونه سلول‌هایی که منشای ایمنی ندارند، می‌توانند سیتوکین‌های ویژه‌ای تولید و رها کنند. عضله‌ی اسکلتی منبع اصلی تولید سیتوکین‌ها در پاسخ به ورزش است. سیتوکین‌های رها شده از عضله‌ی اسکلتی نه تنها با تغییرات ایمنی ناشی از ورزش رابطه دارند، بلکه میانجی تغییرات متابولیک ناشی از ورزش حاد و ناشی از سازگاری‌های تمرین نیز می‌باشند. نوع و میزان سیتوکین‌های آزاد شده در پاسخ به ورزش با عفونت متفاوت است. هنگام ورزش، عضله‌ی اسکلتی در حال انقباض مقادیر مشخصی IL-6 به گردش خون رها می‌کند. افزایش IL-6 به مدت و شدت فعالیت، توده‌ی عضلانی درگیر و ظرفیت استقامتی فرد بستگی دارد. مسیرهای پیام بیان IL-6 در شرایط عفونت با ورزش کاملاً متفاوت است. تغییرات انرژی و مکانیکی عضله‌ی مهم‌ترین محرک‌های تولید سیتوکین‌ها از عضله‌ی اسکلتی در پاسخ به ورزش هستند. هم‌چنین، سیتوکین‌های آزاد شده در عضله واسطه‌ی بسیاری از سازگاری‌های ایجاد شده در عضله‌ی اسکلتی هستند.

عضله‌ی اسکلتی به عنوان یک بافت اِندوکرین، میوکین‌ها را تولید و رها می‌سازد که مسیر ارتباطی جدیدی را برای دستگاه عصبی، غدد درون‌ریز و دستگاه ایمنی در حفظ هموستاز فراهم می‌آورد، به ویژه زمانی که نیاز به انرژی افزایش یافته باشد. میوکین‌ها دارای اثرهای متعدد متابولیک و بیولوژیک هستند. براساس یافته‌های پژوهشی مختلف، سیتوکین‌ها در سازگاری‌های متعدد ایجاد شده در اثر تمرین درگیر هستند. تعیین ارتباط بین سیتوکین‌ها به ویژه میوکین‌ها و مسیرهای متابولیک و تنظیمی مختلف به درک بهتر سازگاری‌های تمرینی و پاسخ‌های ورزشی کمک می‌کند.

i - Muscle Atrophy F-box /atrogin-1
ii - Extracellular Signal-Regulated Kinases
iii- Muscle Ring Finger

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

References

1. Agha Alinejad H. Effect of exercise on body immune system. Olympic Journal 1998; 11: 3-18. [Farsi]
2. Ashtarani B, Agha Alinejad H, Gharakhanlou R, Rajabi H, Rajabi Z, Kardar Gh. Effects of an acute exercise intensive in normal and warm environments on salivary cortisol and immunoglobulin A in endurance runners men. Olympic Journal 2003; 29: 41-54. [Farsi]
3. Agha Alinejad H, Sarafnejad A, Gharakhanlou R, Memari A, Mirshafie A, Nikbin B. Effect of E and C vitamins in inhibiting of immune suppression in athletes. Olympic Journal 2001; 22: 83-7. [Farsi]
4. Rajabi Z, Agha Alinejad H, Salami F, Ashtarani B, Shahsavani M, Saghafi Sh. Comparison of one and two acute intensive exercise in same day on salivary cortisol and immunoglobulin A in swimmer women. Olympic Journal 2005: 32:31-40. [Farsi]
5. Farzanegi P, Azarbayjani M.A, Resai M.G, Agha Alinejad H. Effect of two acute exercise compare of one acute exercise in one day on the salivary immunoglobulin A and total protein in gymnastic women. Movement Journal 2006; 29: 57-69. [Farsi]
6. Gleeson M, editor. Immune function in sport and exercise. Philadelphia: ELSEVIER; 2006.
7. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. J Physiol 2000; 529 (Pt 1):237-42.
8. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. Physiol Rev 2008; 88:1379-406.
9. Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. J Appl Physiol 2007; 103:1093-8.
10. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. Nature 2008; 454: 463-9.
11. Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. Rev Physiol Biochem Pharmacol 2003; 149:1-38.
12. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 6th Edition. W B Saunders Co; 2007.
13. Gustafson B, Smith U. Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. J Biol Chem 2006; 281: 9507-16.
14. Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. Diabetes 2003; 52: 2784-9.
15. Al-Khalili L, Bouzakri K, Glund S, Lönnqvist F, Koistinen HA, Krook A. Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. Mol Endocrinol 2006; 20: 3364-75.
16. Glund S, Deshmukh A, Long YC, Moller T, Koistinen HA, Caidahl K, et al. Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle. Diabetes 2007; 56:1630-7.
17. Northoff H, Berg A. Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. Int J Sports Med 1991; 12 Suppl 1:S9-15.
18. Mogharnasi M, Gaeini A.A,Sheikholeslami Vatani D. Comparing the Effects of Two Training Methods of Aerobic and Anaerobic on some Pre-inflammatory Cytokines in Adult Male Rats. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2009; 11: 191-198. [Farsi]
19. Cappelli K, Felicetti M, Capomaccio S, Pieramati C, Silvestrelli M, Verini-Supplizi A. Exercise-induced up-regulation of MMP-1 and IL-8 genes in endurance horses. BMC Physiol 2009; 24; 9: 12.
20. Ahmadi A, Agha Alinezhad H, Gharakhanlou R, Zarifi A. Study of relationship between serum interleukin 6 (IL-6) and creatine kinase (CK) changes response in active women after sub maximal eccentric and concentric exercise. Olympic Journal 2009; 17: 63-72.
21. Agha Alinejad H, Molanouri Shamsi M. Azarbayjani M.A, Asghari Jafarabadi M, Tofighi L.S, Mirani SM. The effects of Active Recovery on Serum IL-6, IL-8, IL-10 and CK Concentrations after Eccentric Strenuous Exercise in Active Female.Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. In press 2009. [Farsi]
22. Brenner IK, Natale VM, Vasiliou P, Moldoveanu AI, Shek PN, Shephard RJ. Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1999; 80: 452-60.
23. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev 2002; 8: 6-48.
24. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Henson DA, Utter A, Davis JM, et al. Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. Med Sci Sports Exerc 1998; 30: 671-8.
25. Plomgaard P, Penkowa M, Pedersen BK. Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles. Exerc Immunol Rev 2005; 11:53-63.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

26. Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK, et al. Transcriptional activetion of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. FASEB J 2001; 15:2748-50.
27. Yan SF, Tritto I, Pinsky D, Liao H, Huang J, Fuller G, et al. Induction of interleukin 6 (IL-6) by hypoxia in vascular cells. Central role of the binding site for nuclear factor- IL-6. J Biol Chem 1995; 270: 11463-71.
28. Vassilakopoulos T, Karatza MH, Katsaounou P, Kollintza A, Zakynthinos S, Roussos C. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. J Appl Physiol 2003; 94: 1025-32.
29. Nieman DC, Davis JM, Henson DA, Walberg-Rankin J, Shute M, Dumke CL, et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. J Appl Physiol 2003; 94: 1917-25.
30. Banzet S, Koulmann N, Sanchez H, Serrurier B, Peinnequin A, Alonso A, et al. Contraction-induced interleukin-6 transcrip-tion in rat slow-type muscle is partly depen-dent on calcineurin activation. J Cell Physiol 2007; 210: 596-601.
31. Agha Alinejad H, Tofighhi A, Zohair M.H, Mahdavi M, Shahrokhi S. The effect of continuous aerobic exrcise on the rate of HSP70 in mice with breast cancer tumor. Olympic 2008; 16:75-86. [Farsi]
32. Guyton, A. & Hall, J. (2006). Textbook of Medical Physiology. Elsevier Saunders, 11th ed.
33. Pritts TA, Hungness ES, Hershko DD, Robb BW, Sun X, Luo GJ, et al. Proteasome inhibitors induce heat shock response and increase IL-6 expression in human intestinal epithelial cells. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002; 282: R1016-26.
34. Chan MH, McGee SL, Watt MJ, Hargreaves M, Febbraio MA. Altering dietary nutrient intake that reduces glycogen content leads to phosphorylation of nuclear p38 MAP kinase in human skeletal muscle: association with IL-6 gene transcription during contraction. FASEB J 2004; 18:1785-7.
35. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3005-10.
36. Leveille SG, Guralnik JM, Hochberg M, Hirsch R, Ferrucci L, Langlois J, et al. Low back pain and disability in older women: independent association with difficulty but not inability to perform daily activities. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1999; 54:M487-93.
37. Patrizi, RM. The influence of acute resistive exercise on inflammatory markers in the blood of obese, postmenopausal women. Master of Science, Texas Christian University. Fort Worth, Texas. 2008.
38. Mogharnasi M, Gaeini AA, Sheikholeslami Vatani D. Changes in Pre-Inflammatory Cytokines and Markers of Vascular Inflammation after Regular Endurance Training. Tabib-E-Shargh Journal 2008; 10:125-135. [Farsi]
39. Scheele C, Nielsen S, Pedersen BK. ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise. Trends Endocrinol Metab 2009; 20: 95-9.
40. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10 and cortisol in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 285:E433-7.
41. Steensberg A, Toft AD, Bruunsgaard H, Sandmand M, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. Strenuous exercise decreases the percenttage of type 1 T cells in the circulation. J Appl Physiol 2001; 91:1708-12.
42. Schiøtz Thorud H.M, Wisløff U, Lunde P.K. Christensen G. Ellingsen Ø, Sejersted M. Surgical manipulation, but not moderate exercise, is associated with increased cytokine mRNA expression in the rat soleus muscle. Acta Physiologica 2002; 175; 219-226.
43. Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschneider T, et al. Expression of interleukin-15 in hum-an skeletal muscle: effect of exercise and muscle fibre type composition. J Physiol 2007; 584: 305-12.
44. Addison CL, Daniel TO, Burdick MD, Liu H, Ehlert JE, Xue YY, et al. The CXC chemokine receptor 2, CXCR2, is the putative receptor for ELR+CXC chemokine-induced angiogenic activity. J Immunol 2000; 165: 5269-77.
45. Akerstrom T, Steensberg A, Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen BK. Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. J Physiol 2005; 563: 507-16.
46. Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. J Appl Physiol 2005; 98:911-7.
47. Frost RA, Lang CH. Protein kinase B/Akt: a nexus of growth factor and cytokine signaling in determining muscle mass. J Appl Physiol 2007; 103: 378-87.
48. Furmanczyk PS, Quinn LS. Interleukin-15 increases myosin accretion in human skeletal myogenic cultures. Cell Biol Int 2003; 27: 845-51.
49. Carbó N, López-Soriano J, Costelli P, Busquets S, Alvarez B, Baccino FM, et al. Interleukin-15 antagonizes muscle protein wa-ste in tumour-bearing rats. Br J Cancer 2000; 83: 526-31.
50. Quinn LS, Strait-Bodey L, Anderson BG, Argilés JM, Havel PJ. Interleukin-15 stimulates adiponectin secretion by 3T3-L1 adipocytes: evidence for a skeletal muscle-to-fat

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

signaling pathway. Cell Biol Int 2005; 29: 449-57.
51. Williamson DL, Kimball SR, Jefferson LS. Acute treatment with TNF-alpha attenuates insulin-stimulated protein synthesis in cultures of C2C12 myotubes through a MEK1-sensitive mechanism. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 289: E95-104.
52. Adams V, Mangner N, Gasch A, Krohne C, Gielen S, Hirner S, et al. Induction of MuRF1 is essential for TNF-alpha-induced loss of muscle function in mice. J Mol Biol 2008; 384: 48-59.
53. Saini A, Al-Shanti N, Stewart CE. Waste management - cytokines, growth factors and cachexia. Cytokine Growth Factor Rev 2006; 17: 475-86.
54. Cannon JG, St Pierre BA. Cytokines in exertion-induced skeletal muscle injury. Mol Cell Biochem 1998; 179:159-67.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

Original Article

Exercise Induced Release of Cytokines From Skeletal Muscle: Emphasis on IL-6

Agha Alinejad H[1], Molanouri Shamsi M[2]

[1]Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, I.R.Iran, [2] Department of Physcial Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Yazd, Yazd, I.R.Iran

e-mail: aghaalinejad@gmail.com

Received: 25/10/2009 **Accepted**: 15/1/2010

Abstract

Introduction: Cytokines are a group of proteins that play a central role in mediating inflammatory responses to pathological stimuli such as infection and tissue damage. However, cytokine production is also modulated by a range of physiological stimuli such as exercise. Skeletal muscle has recently been identified as an endocrine organ. It has been suggested that cytokines or other peptides that are produced, expressed, and released by muscle fibers should be classified as "myokines". These myokines exert paracrine, endocrine and autocrine effects. IL-6 was discovered as a myokine because of the observation that it increases up to 100-fold in the circulation during physical exercise. Because of its metabolic roles, IL-6 production by skeletal muscle during physical activity created a paradox. As IL-6 is markedly produced and released in the postexercise period when insulin action is enhanced whereas, on the other hand, IL-6 has also been associated with obesity and reduced insulin action. Also, muscle mass and its function are influenced by different cytokines, in particular by IL-6, IL-15 and TNF-α more prominently during exercise. This review focuses on the myokines, their regulation by exercise and their roles in immune and metabolism, considering the effects of cytokines on muscle mass and function.

Keywords: Myokines, IL-6, Skeletal Muscle, Exercise

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]