




A review of changes in each component of the innate and acquired immune system during old age and the effect of sports activities on the immune system

S. Emadi (Msc)¹ , Z. hemati farsani (PhD)*² 

1. Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, I.R.Iran

2. Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Ardakan University, Ardakan, I.R.Iran

Article Info ABSTRACT

Article Type: **Background and Objective:** The immune etiology is complex and it can affect both arms of the immune system and lead to poor vaccination response, increased infection rate and malignancy in the elderly. Regular exercise activity has been associated with increased immune function and it may be useful as a simple lifestyle intervention to counteract the damaging effects of the immune system. Therefore, the aim of this study was to investigate the physiological effects of exercise on changes in each component of the innate and acquired immune system during old age.

Review Article

Methods: In the present study, by examining the databases of Pubmed, SID, Google Scholar, Springer, studies related to the effect of exercise on the immune system of the elderly were selected. The contents of the articles were summarized and reported.

Received: Nov 21th 2021

Revised: Dec 24th 2021

Accepted: Jan 3^{ed} 2021

Findings: Some of the positive effects of exercise on the elderly included increased response to vaccination, decreased circulatory inflammatory mediators, increased phagocytic activity of neutrophils, less inflammatory responses to bacteria, decreased aging old T cells, increased T cell proliferation, reduced number of circulating monocytes, increased function of Tregs, increased number of anti-inflammatory Tregs and increased telomere length of leukocytes.

Conclusion: Taken together, these findings suggested that exercise regulated the immune system and may delay the onset of immunosenescence. Moreover, exercise-training studies on "unhealthy" individuals such as cancer survivors as well as obese and HIV-positive people reported the positive effects of exercise on healthy. Therefore, exercise may help reduce immunosenescence in people who are at risk.

Keywords: Innate and acquired immune system, Aging, Sport activities

Cite this article: EmadiS, hemati farsani Z. A review of changes in each component of the innate and acquired immune system during old age and the effect of sports activities on the immune system. *Caspian Journal of Health and Aging*. 2021; 6(2): 42-56.



© The Author(s).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

*Corresponding Author: Z. hemati farsani (PhD)

Address: Ardakan University, Ayatollah Khatami Boulevard, Ardakan, Iran.

Tel: +98 9137728628. E-mail: zhemati@ardakan.ac.ir



بررسی و مطالعه تغییرات هریک اجزای سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در طی سالمندی و تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر سیستم ایمنی

سمیرا عمادی (Msc) ¹؛ زهرا همتی فارسانی (PhD) ^{2*}

۱. دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲. گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم اجتماعی، دانشگاه اردکان، اردکان، یزد، ایران

اطلاعات مقاله	چکیده
<p>نوع مقاله: مقاله مروری</p> <p>دریافت: ۱۴۰۰/۸/۳۰</p> <p>اصلاح: ۱۴۰۰/۱۰/۳</p> <p>پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۱۳</p>	<p>سابقه و هدف: اتیولوژی ایمنی پیچیده است و می‌تواند بر روی هر دو بازوی سیستم ایمنی تأثیر بگذارد و منجر به پاسخ واکسیناسیون ضعیف، افزایش میزان عفونت و بدخیمی در افراد مسن شود. فعالیت ورزش منظم با افزایش عملکرد ایمنی همراه بوده است و ممکن است به‌عنوان یک مداخله ساده در شیوه زندگی برای خنثی کردن اثرات مخرب ایمنی بدن مفید باشد؛ بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات فیزیولوژیکی فعالیت ورزشی بر تغییرات هریک اجزای سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در طی سالمندی می‌باشد.</p> <p>مواد و روش‌ها: در مطالعه حاضر با بررسی پایگاه‌های Springer, Scholar Google, SID, Pupmed مطالعات مرتبط با تأثیرگذاری فعالیت ورزشی بر سیستم ایمنی افراد سالمند انتخاب گردید. مطالب مقالات جمع‌بندی و گزارش گردید.</p> <p>یافته‌ها: برخی از اثرات مثبت ورزش برای افراد سالمند شامل افزایش پاسخ‌دهی به واکسیناسیون، کاهش واسطه‌های التهابی گردش خون، افزایش فعالیت فاگوسیتیک نوتروفیل‌ها، پاسخ‌های التهابی کمتر به باکتری‌ها، کاهش سلول‌های T پیر در محیط، افزایش تکثیر سلول T، تعداد منوسیت‌های کمتر گردش خون، افزایش عملکرد Tregs و تعداد Tregs‌های ضدالتهابی و افزایش طول تلومر لکوسیت‌ها است.</p> <p>نتیجه‌گیری: در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش خاصیت تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی بدن را دارد و ممکن است شروع immunosenescence را به تأخیر بیندازد و مطالعات مداخله تمرین ورزشی در افراد "ناسالم" مانند افراد بازمانده از سرطان، افراد چاق و بیماران HIV مثبت اثرات مثبت ورزش بر ایمنی را بیشتر گزارش می‌دهند؛ بنابراین، ورزش ممکن است به کاهش immunosenescence در افرادی که در معرض خطر هستند کمک کند.</p> <p>واژه‌های کلیدی: سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، سالمندی، فعالیت‌های ورزشی</p>

استناد: سمیرا عمادی، زهرا همتی فارسانی. بررسی و مطالعه تغییرات هریک اجزای سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در طی سالمندی و تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر سیستم ایمنی. مجله سلامت و سالمندی خزر، ۱۴۰۰؛ ۶(۲): ۵۶-۴۲.



© The Author(s)

Publisher: Babol University of Medical Sciences

* مسئول مقاله: دکتر زهرا همتی فارسانی

رایانامه: zhemati@ardakan.ac.ir

تلفن: ۹۱۳۷۷۲۸۶۲۸ - ۹۸

آدرس: یزد، اردکان - بلوار آیت‌الله خاتمی (ره) - دانشگاه اردکان

سابقه و هدف

تغییرات سلولی که با افزایش سن روی می‌دهد که باعث کاهش عملکرد سیستم ایمنی در افراد سالمند می‌شود. سالمندی با اختلال در پاسخ التهابی موضعی و گذاری لازم برای کنترل حمله پاتوژن بیماری‌زای همراه است. التهاب مزمن که به اصلاح التهاب - سالمندی نامیده می‌شود با تغییر غلظت سایتوکاین‌های گردش واسطه‌ای التهابی_ ضد التهابی همراه است (۱). از طرفی ثابت گردیده است که تمرین ورزشی منظم با افزایش طول عمر و خطر کمتر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، سندروم متابولیک، فشارخون، بیماری‌های عفونی و سرطان همراه است. در اواخر قرن گذشته به تأثیر ورزش بر سیستم ایمنی در سالمندی توجه زیادی شده است. اصلاح استفاده شده *Immunosenescence* برای توصیف کاهش عملکرد ایمنی طبیعی با افزایش سن به علت بسیاری از بیماری‌های مرتبط با سن نسبت داده می‌شود (۲). تمرین ورزشی منظم به‌عنوان یک فاکتور سبک زندگی سالم در نظر گرفته می‌شود که می‌تواند *Immunosenescence* را تحت تأثیر قرار دهد و مشکلات سلامتی وابسته به ایمنی را در افراد مسن کاهش دهد.

روش‌های مورد استفاده برای مطالعه تأثیر ورزش بر روی سیستم ایمنی بدن سالمندان بسیار متنوع است. طرح مقطعی تجربی به‌منظور تمایز بین سالمندان ورزش کرده و ورزش نکرده مورداستفاده قرار می‌گیرند درحالی‌که تعداد فزاینده‌ای از مطالعات تاکنون از کارآزمایی کنترل شده طولی برای بررسی تأثیر مداخلات تمرین ورزشی در جنبه‌های مختلف سیستم ایمنی مورداستفاده قرار می‌گیرد. مداخلات تمرین ورزشی معمولاً شامل تمرینات ورزشی هوازی و مقاومتی است که به مدت ۸ هفته تا ۱۲ ماه متغیر است (۲). در میان متداول‌ترین نتایج اندازه‌گیری برای ارزیابی اثرات ورزش بر سیستم ایمنی در سالمندی پاسخگویی تکثیر سلول T به میتوژن‌ها، تیتراژ آنتی‌بادی سرم پس از واکسیناسیون، فعالیت سایتوکسیک سلول‌های T، عملکرد فاگوسیتوز سلول‌ها، تعداد و ترکیب زیرواحدهای لکوسیت و سطوح گردش واسطه‌های التهابی استفاده می‌شود (۲).

اگرچه تناقض‌های گسترده‌ای در طرح‌های تجربی وجود دارد که اغلب می‌تواند تفسیر ادبیات موجود را پیچیده کند اما شواهد نشان می‌دهد که تمرین ورزشی می‌تواند در کاهش *Immunosenescence* مؤثر باشد. در این پژوهش مروری به مطالعه تأثیرات فعالیت ورزشی منظم بر *Immunosenescence* و پروفایل خطر سیستم ایمنی در سالمندان پرداخته شده است. افراد سالمند در این مطالعه در گروه سنی ۶۰ سال یا بیشتر در نظر گرفته می‌شوند اگرچه عمده تمرکز بر مطالعات انسانی است اما از داده‌های مدل‌های حیوانی در صورت عدم وجود داده‌های مناسب انسانی استفاده شده است (۲).

تغییرات اجزای سیستم ایمنی ذاتی در طی سالمندی و با تمرین‌های ورزشی: نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها فراوان‌ترین فاگوسیت‌ها در گردش خون هستند و از طریق تولید رادیکال‌های آزاد، آنزیم‌های پروتئولیک و پپتیدهای میکروبی گرانول‌های سیتوپلاسمی به سرعت از تکثیر باکتری‌ها و قارچ‌ها پیشگیری می‌کنند. اطلاعات موجود درباره تأثیر سالمندی بر تعداد نوتروفیل‌های گردش بسیار مهم است. در بیشتر مطالعات هیچ تغییری در تعداد نوتروفیل‌های گردش در طی سالمندی گزارش نشده است. با این حال گزارش شده است که با افزایش سن تعداد نوتروفیل‌های گردش کاهش یا افزایش می‌یابد. علاوه بر این با افزایش سن، تعداد نوتروفیل‌های به لنفوسیت‌ها افزایش می‌یابد که تعداد نوتروفیل‌های افزایش یافته باعث التهاب خفیف مزمن و افزایش مرگ‌ومیر در سالمندان می‌شود. با مقایسه نوتروفیل‌های جوانان و سالمندان سالم نوتروفیل‌های نابالغ بیشتر با افزایش بیان *CD11b* همراه هستند و سطوح بیشتری از سایتوکاین‌های پیش التهابی *TNF-α* را ترشح می‌کنند و گونه‌های فعال اکسیژن تولید می‌کنند. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند التهاب و استرس اکسیداتیو ناشی از نوتروفیل‌ها در سالمندان بیشتر است. در مجموع این اطلاعات نشان می‌دهد که تعداد نوتروفیل‌ها و سهم آن‌ها به منظور ایجاد التهاب با افزایش سن تغییر نمی‌کند اما تا حدی می‌تواند افزایش یابد که "التهاب_ سالمندی" *Inflamm-aging* نامیده می‌شود (۳).

به نظر می‌رسد با افزایش سن توانایی عملکردی نوتروفیل‌ها، کموتاکسی، فاگوسیتوز و تولید رادیکال‌های آزاد کاهش می‌یابد. در مدل‌های تجربی‌های پوست انسان به نظر می‌رسد که در افراد سالمند خاصیت نفوذپذیری، چسبندگی و حرکت ماکروفاژها مشابه جوانان است. با این حال شواهدی نشان می‌دهد که ویژگی کموتاکسی نوتروفیل‌ها در پاسخ به عفونت کاهش یافته است و این ویژگی باعث ماندگاری بیشتر باکتری‌ها در سلول‌های میزبان می‌شود و التهاب فراتر از محل عفونت گسترش می‌یابد. این فرضیه اختلال عملکرد نوتروفیلی‌ها را با افزایش سن حمایت

می‌شود (۴). علاوه بر این حساسیت نوتروفیل‌ها به آپوپتوز ناشی از سایتوکاین‌های در سالمندان بیشتر است که ممکن است با اختلال مقاومت به آپوپتوزی با روند طبیعی التهاب مقابله می‌کند و موجب ماکروفاژهای فعال در نواحی التهابی از طریق آزادسازی سایتوکاین‌ها شود (۵). در مجموع این اطلاعات نشان می‌دهد که کاهش گسترده عملکرد نوتروفیل‌ها با افزایش سن همراه است که هر دو عملکرد مستقیم و تعامل آن‌ها با سلول‌های دیگری از سیستم ایمنی ذاتی می‌شود.

عملکرد نوتروفیل‌ها با افزایش سن به علت اختلال در مسیرهای سیگنالینگ کاهش می‌یابد. کاهش سیگنالینگ درون سلولی از طریق مسیرهای سیگنالینگ MAPK، Akt-PI3K و Jak/STAT در نوتروفیل‌ها روی می‌دهد. این کاهش سیگنالینگ به دلیل کاهش و یا از بین رفتن گیرنده‌ها نیست بلکه سیگنالینگ ناکافی گیرنده‌ها است که به علت از بین رفتن یکپارچگی چربی است. عایق چربی ناکافی از خروج کمپلکس NADPH با کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن جلوگیری می‌کند (۳).

به همین ترتیب سیگنالینگ از طریق گیرنده‌های تشخیص الگو (PRR) که به نوتروفیل‌ها اجازه می‌دهند سلول‌های خودی را از سلول‌های بیگانه تشخیص دهند به علت رفت و آمد و تغییر مولکول‌های سیگنالینگ در داخل و خارج چربی‌های سطحی مختل کنند (۶). سیگنالینگ IL-8 در داخل و خارج چربی‌هایی سطحی مختل می‌شود. سیگنالینگ IL-8 همچنین در نوتروفیل‌های سالمندان دچار اختلال می‌شود بنابراین باعث کاهش فعال‌سازی ناشی از کموکاین، فعالیت ضد میکروبی میلوپراکسیداز و تولید سایتوکاین‌های سیستم ایمنی می‌شود (۷). علاوه بر این شارژ Ca^{2+} در طول سیگنالینگ سلولی در سالمندان مختل می‌شود که منجر به کاهش توانایی میکروب‌کشی و تولید رادیکال‌های آزاد توسط نوتروفیل‌ها می‌شود (۴). علاوه بر این واسطه‌های التهابی پایین دستی آشکار سیگنالینگ ضد آپوپتوزی در سالمندان کاهش می‌یابد بنابراین اختلال وابسته به سن در سیگنالینگ سلولی از طریق مجموعه‌ای از مسیرهای مختلف منجر به نوتروفیل‌های می‌شود که عملکرد کمتری دارند و برای مدت‌زمان کمتری در طول عفونت وجود دارند.

باوجود تغییرات وابسته به سن در عملکرد نوتروفیل‌ها، تأثیرات تمرین ورزشی نسبتاً کم شناخته شده است. مطالعات مقطعی نشان می‌دهد تعداد نوتروفیل‌ها در مردان سالمند که به طور منظم ورزش می‌کنند کاهش می‌یابد (۸). درحالی‌که بیشتر مطالعات طولی گزارش می‌دهند که تعداد نوتروفیل‌های در مردان سالمند سالم پس از مداخلات ورزشی تغییر نمی‌کند (۹). علاوه بر این تمرینات ورزشی تعداد نوتروفیل‌های خون را در زنان سالمند دارای اضافه وزن همراه با کاهش هم‌زمان مقاومت به انسولین و شاخص توده بدنی کاهش می‌دهد (۱۰) و نشان‌دهنده این است که تمرین ورزشی بلندمدت ممکن است تعداد نوتروفیل‌های و سایر واسطه‌های التهابی را در افرادی که علائم التهاب خفیف مزمن دارند کاهش دهد. با توجه به عملکرد نوتروفیل‌ها یک برنامه تمرین ورزشی با شدت متوسط کموتاکسی و فاگوسیتوز را افزایش می‌دهد. ورزش منظم با کاهش کمتر فاگوسیتوز و نوتروفیل‌ها همراه است.

همچنین تمرین ورزشی شدید باعث تأخیر در آپوپتوز و تغییر بیان ژن‌ها التهابی در نوتروفیل‌ها می‌شود. در مقابل تمرین ورزشی باعث رهاسازی NETs نوتروفیل‌های می‌شود که بنابراین به طور موقت خطر ابتلا به شرایط التهابی حاد و مزمن را بدون توجه به آمادگی جسمانی افزایش می‌دهد (۳). درباره تأثیر تمرینات ورزشی بر کاهش بیان عملکرد نوتروفیل‌ها با افزایش سن چندین مطالعه اخیراً انجام شده است که نتایج متناقضی را گزارش می‌دهند. یک مطالعه به بررسی تأثیر ۱۵ هفته تمرین ورزشی بر روی زنان یائسه نشان داد که تمرین ورزشی هیچ تأثیری بر گرانول‌های نوتروفیلی یا تجزیه اکسیداتیو ندارد (۱۱). در مطالعه دیگری تمرینات مقاومتی (۷۰ درصد 1RM، ۸-۶ تکرار، به مدت ۳ ماه) در زنان سالمند با افزایش فاگوسیتوز نوتروفیلی نسبت به گروه کنترل با افزایش بیشتر قدرت فاگوسیتوز همراه شد (۱۲). مطالعات بیشتری نیاز است تا به بررسی تأثیر تمرین ورزشی بلندمدت بر بیشتر عملکرد نوتروفیل‌ها وابسته به سن مثل اختلال ظرفیت ضد میکروبی. کموتاکسی به عوامل عفونی بپردازد (۶).

مونوسیت‌ها / ماکروفاژها

مونوسیت‌ها و ماکروفاژها واسطه‌های التهابی مهمی بین سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی هستند. سلول‌های قوی برای ایجاد آنتی‌ژن هستند و در برابر ویروس‌ها، باکتری‌ها و تومورها مؤثر هستند. مونوسیت‌های گردشی به‌طور معمول می‌توانند به دو رشته‌ی اصلی طبقه‌بندی شوند: کلاسیک (CD14high/CD16neg) و ضدالتهابی (CD14low/CD16pos). مونوسیت‌های کلاسیک یک فنوتیپ کمتر بالغ با عملکردهای ضعیف‌تر و پتانسیل حرکتی پایین دارند همان‌طور که در بیان CD64، CD62L، و گیرنده‌های CCR2 همراه با بیان کم CXCR1 مشهود است (۵). بخشی از مونوسیت‌های گردشی در ماکروفاژهای ساکن تقسیم می‌شوند. فاگوسیت‌ها خط مقدم و سلول‌های حاوی آنتی‌ژن هستند که

در بهبود زخم‌ها و بهبود پاسخ سیستم ایمنی اکتسابی نقش دارند ماکروفاژها بر اساس ماهیت عمل با لنفوسیت‌ها می‌توانند به عنوان نوع M1 (پیش التهابی) یا نوع M2 (ضدالتهابی) طبقه‌بندی شوند. ماکروفاژهای M1 توسط سلول‌های Th1 سایتوکاین‌های $IFN-\gamma$ را فعال می‌کنند و سطوح بالای از سایتوکاین‌های التهابی IL-12 را ترشح می‌کنند درحالی‌که ماکروفاژهای M2 با سلول‌های Th2 توسط IL-4 فعال شده و سطوح بالایی از سایتوکاین‌های ضدالتهابی IL-10 را ترشح می‌کنند (۳).

تعداد مطلق مونوسیت‌ها در خون با افزایش سن افزایش می‌یابد که بیشتر مربوط به سلول‌های التهابی CD14dim/CD16bright است. با افزایش سن گسترش زیر واحدهای مونوسیت پیش التهابی منجر به افزایش سلول‌های CD16pos نسبت به افراد جوان می‌شود. افزایش تعداد مونوسیت‌های پیش التهابی با افزایش فعالیت آترواسکلروسیک و افزایش بروز بیماری‌های وابسته به التهاب همراه است. علاوه بر این افزایش بیشتر مونوسیت‌های ضدالتهابی با افزایش سن تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی (e.g. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, and IL-8) توسط مونوسیت‌های کلاسیک در سالمندان را افزایش می‌دهد و به شدت با عناصر ایمنوگلوبین (Ig) ارتباط دارد. علاوه بر این CMV در مونوسیت‌های زنان سالمند حضور دارد. که باعث افزایش تولید مونوسیت سایتوکاین ضدالتهابی و متعاقباً گسترش سلول‌های T ویژه می‌شود؛ بنابراین به احتمال زیاد افزایش اندازه‌ی مونوسیت‌های ضدالتهابی و فعال‌سازی مونوسیت‌ها توسط «التهاب پیری» به افزایش شیوع بیماری‌های قلبی عروقی در افراد مسن کمک می‌کند. تغییر مونوسیت‌ها به فنوتیپ پیش التهابی با کاهش عملکرد همراه است. فاگوسیتوز و تولید رادیکال‌های آزاد توسط مونوسیت‌ها و ماکروفاژها در سالمندان سالم کاهش یافته و فعالیت فاگوسیتوتیک توسط مونوسیت‌ها به پاتوژن بیماری پارکینسون مرتبط شده است (۳).

ارائه آنتی‌ژن توسط ماکروفاژها با افزایش سن به دلیل کاهش بیان مولکول‌های عمده طبقه MHC و کاهش تولید IL-12 پس از فعال‌سازی مختل شده است (۵). علاوه بر این افراد مسن سالمند نسبت مونوسیت‌های پیش التهابی به مونوسیت‌های کلاسیک در مقایسه با جوانان افزایش یافته است که به علت کاهش بیان گیرنده کموکاین (CCR2 - CX3CR1) و بیان بسیار زیاد اولیه سایتوکاین‌های ضدالتهابی TNF- α توسط مونوسیت‌ها است (۱۳). در مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهند که افزایش سن حرکت و عملکرد تحریک‌کننده‌های سلول‌های (TNF- α , IFN- γ , and IL-6) توسط مونوسیت‌ها را مختل می‌کند. به‌طور مشابه تولید ماکروفاژها از سایتوکاین‌های التهابی در پاسخ به آنتی‌ژن در سالمندان می‌کاهد.

همچنین سایتوکاین‌های ضدالتهابی اثرات مخربی بر عملکرد مونوسیت‌ها دارند زیرا آن‌ها بلوغ و بیان مولکول‌های تحریک‌کننده توسط مونوسیت‌ها را مهار می‌کنند و سبب خروج نا به هنگام مونوسیت‌ها از مغز استخوان می‌شوند؛ بنابراین به نظر می‌رسد که مونوسیت‌ها یا ماکروفاژها به التهاب خفیف مزمن سالمندی از طریق مکانیسم روبه‌جلو کمک می‌کنند. تغییرات عملکردی مشاهده‌شده در مونوسیت‌ها و ماکروفاژها با افزایش سن از طریق TLRs سبب برهم خوردن تنظیم سیگنالی می‌شود. تولید TLR1/TLR2 ناشی از IL-6 در سالمندان به دلیل کاهش بیان Th1 از بین می‌رود. هم‌زمان پروتئین پس از تحریک نیز کاهش می‌یابد که نشان می‌دهد مونوسیت‌ها در طول ارائه آنتی‌ژن ظرفیت کمتری در سلول‌های TLR1 و TLR4 دارند. اخیراً گزارش شده است که سالمندی با کاهش بیان پروتئین تحریکی CD80 و CD86 توسط مونوسیت‌ها و اختلال در تکثیر سلول‌های و تحریک TLR و تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی همراه است (۳).

بنابراین سالمندی با تغییراتی در عملکرد ماکروفاژها همراه است به توسعه اختلالات متابولیکی و اترواسکلروسیک از طریق افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود و درعین‌حال به‌طور هم‌زمان مهار عملکردهای ارائه آنتی‌ژن و گسترش سلول‌های پایین‌دست T باعث ایجاد اترواسکلروز و اختلالات متابولیکی می‌شود (۱۴). تمرینات ورزشی تأثیر به‌سزایی در ترکیب و عملکرد زیرمجموعه مونوسیت‌ها دارد. به‌عنوان مثال در مطالعه‌ای یک برنامه تمرینی ورزشی هوازی و مقاومتی ۱۲ هفته‌ای منجر به کاهش نسبت مونوسیت‌های ضدالتهابی در خون و کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی تحریک شده با LPS شد (۱۵). در مطالعه‌ای ۴۰ مرد مسن که از نظر جسمانی غیرفعال هستند مشخص شد که نسبت مونوسیت‌های التهابی گردشی و سطوح پلاسمایی واسطه‌های التهابی CRP و کلسترول در افرادی که به‌طور منظم فعال هستند نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (۱۶). پس از آزمایش‌های اولیه ۲۶ نفر که قبلاً بی‌تحرک بودند تحت مداخله ۱۲ هفته‌ای تمرین ورزشی مقاومتی قرار گرفتند که به‌طور قابل‌توجهی تعداد سلول‌های ضدالتهابی محیطی کاهش یافت و تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی TNF- α و IL-6 تحریک‌کننده LPS توسط مونوسیت‌ها را کاهش داد (۱۶). به‌طور کلی اطلاعات فعلی نشان می‌دهد ممکن است تمرین ورزشی بلندمدت سهم مونوسیت‌ها را برای «التهاب پیری» کاهش دهد درحالی‌که قابلیت‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن در سن بالا افزایش می‌یابد.

اطلاعات درباره تأثیر ورزش بر عملکرد ماکروفاژهای وابسته به سن بسیار کم است. گزارش شده که ورزش حاد عملکرد ماکروفاژها را درحالی که عملکردهای فرعی مثل بیان مولکول و ارائه آنتی ژن کاهش یافته است را افزایش می دهد. سالمندی با اختلال در پاسخ های ورزش حاد همراه است که با کاهش تولید سایتوکاین های ناشی از ورزش توسط ماکروفاژها مشهود است. درحالی که مطالعاتی به بررسی تأثیر ورزش بر عملکرد ماکروفاژها به ویژه در سالمندان می پردازد اطلاعات امیدوارکننده ای درباره مدل های موشی وجود دارد. به عنوان مثال گزارش شده است که تمرین ورزشی باعث تغییر فنوتیپ نوع M1 پیش التهابی به نوع M2 ضد التهابی در ماکروفاژهای ساکن در بافت چربی می شود و از نفوذ بافت چرب توسط ماکروفاژهای نوع M1 پیشگیری می کند. این یافته نشان می دهد که تمرین ورزشی ممکن است افزایش تولید واسطه های التهابی وابسته به سن را توسط بافت چربی را مهار کند که به شدت با بیماری های مزمن مانند بیماری عروق کرونر و دیابت نوع ۲ در ارتباط است که تأیید این نتایج در نمونه های انسانی ناشناخته است (۳).

سلول های دندریتیک

سلول های دندریتیک سلول های قدرتمند ارائه دهنده آنتی ژن در سیستم ایمنی ذاتی هستند و برای شروع ایمنی سلولی لازم هستند و می توان به دودسته اصلی تقسیم کرد: دی سی میلوتید (mDCs) و دی سی پلاسموتوتید (pDCs). برای القای پاسخ ایمنی ذاتی Th1 حیاتی هستند. با تولید IL-12 و بیان سطحی مولکول های تحریک کننده mDCs قادر به ارسال سلول های naive CD4pos در جهت فنوتیپ Th1 سلول های ویژه آنتی ژن اولیه و فعال سازی سلول های NK هستند. pDCs برای پاسخ ایمنی به ویروس ها از طریق اینترفرون های نوع یک و سه (IFN-I/IFN-III) آنتی ژن به سلول های CD4pos CD8pos ضروری هستند (۱۷).

تعداد و عملکرد mDCs و pDCs با افزایش سن کاهش می یابد (۱۸). سالمندی با اختلال در سیگنالینگ PI3K و تغییر فعالیت NFκB در mDCs همراه است. کاهش وابسته به سن سیگنالینگ PI3K به کاهش تولید IL-12 ارائه آنتی ژن و توانایی حرکتی مربوط می شود. از طرف دیگر سطوح پایه بیشتر NFκB با افزایش تولید سایتوکاین های پیش التهابی و افزایش واکنش به خود آنتی ژن ها همراه است و بنابراین به نظر می رسد به طور مستقیم در التهاب غیراختصاصی و کاهش تحمل خود ایمنی که ۲ مشخصه اصلی ایمنی در سنین سالمندی هستند نقش دارد (۱۹). عملکرد pDCs با افزایش سن مختل می شود. پاسخگویی TLR7 و TLR9 به آنتی ژن ها و ویروسی در pDCs سالمندان کمتر است که منجر به کاهش تولید وابسته به TLR7/TLR9 و اختلال در ارائه آنتی ژن با کاهش در تعداد سلول CD4pos گردشی می شود (۲۰)؛ بنابراین به نظر می رسد هر طبقه DCs باعث «پیری التهاب» و کاهش سیستم ایمنی اکتسابی وابسته به سن شود.

علاوه بر این تعداد کم DC به شدت با آنتی بادی های حاد ضعیف و طولانی مدت و پاسخ های التهابی واسطه -مولکولی در مورد واکسیناسیون در افراد مسن ارتباط دارد (۱۸). علی رغم نقش احتمالی که در عملکرد DC بازی می کند. مطالعات بسیاری تأثیر ورزش بر تعداد و عملکرد و تعداد DC را بررسی کرده اند (۹). یک مطالعه جدید نشان می دهد که هر دو mDCs و pDCs گردشی در پاسخ به ورزش هوازی حاد تغییر کرده درحالی که مطالعه دیگر نشان می دهد که تعداد mDC افزایش یافت اما تعداد pDC پس از دوی مارا تن کاهش یافت (۲۱). علاوه بر این تمرین تردمیل DCs را بدون تغییر وضعیت فعال سازی یا عملکرد تحریکی تغییر داد (۲۲).

اطلاعات مربوط به تأثیر تمرینات ورزشی طولی بر تعداد و عملکرد DC هنوز نامشخص است در مطالعه ای افزایش قابل توجه در فراوانی هر دو CD11cpos و CD123pos پس از ۶ ماه تمرینات ورزشی تای چی در زنان سالمند و مسن مشاهده می شود (۲۳) درحالی که این تغییرات با افزایش هم زمان تعداد سلول های T بیان کننده L-4 و IFN که به طور غیرمستقیم بیان کننده عملکرد DC هستند همراه نبود (۲۳). با این حال تاکنون هیچ مطالعه ای تأثیر تمرین ورزشی بلندمدت را بر عملکرد DC در گروه های سالم جوان یا سالمند بررسی نکرده است. با این حال بسیاری از مطالعات ورزشی بلندمدت تغییرات عملکرد DC را با استفاده مدل های حیوانی Rat بررسی کرده اند. به عنوان مثال ۵ هفته تمرین هوازی در مدل های حیوانی سبب افزایش فعال سازی لکوسیت ها ناشی از DC از طریق افزایش اولیه تولید و بیان DC گرفته شده از مغز استخوان شد که نشان دهنده این است که تمرین ورزشی ممکن است توانایی DCs را برای ارائه آنتی ژن و پاسخ های سلول های T اولیه افزایش دهد (۲۴). با توجه به اهمیت DCs به تحمل خود و درگیری احتمالی آن ها در ایمنی بدن تأثیر تمرینات ورزشی بر تمایز و عملکرد DC در سالمندان نیاز به بررسی های بیشتری دارد.

سلول های NK

سلول های NK اثرات سایتوکسیک در سیستم ایمنی ذاتی دارند که می توانند بین سلول های اوتولوگ سالم و سلول های هدف تمایز قائل شوند تا از کشتن تنظیم نشده سلول های NK جلوگیری کنند. سلول های NK را می توان به دو دسته اصلی تقسیم کرد: CD56dim و CD56bright. CD56dim ۹ درصد از کل سلول های خون را تشکیل می دهند و با عملکردهای قوی سایتوکسیک مشخص می شوند (۳). اگرچه به عنوان بخشی از سیستم ایمنی ذاتی طبقه بندی می شوند، سلول های NK دارای خواص متعددی در ارتباط با سیستم ایمنی اکتسابی دارند. شواهد به دست آمده از مدل های موش و عفونت های ویروسی در انسان ها نشان می دهد که سلول های گیرنده اختصاصی آنتی ژن را بیان می کنند و در پاسخ به عفونت تکثیر می شوند و سلول های خاطره تولید می کنند. سمیت سلولی سلول های NK با افزایش سن کاهش می یابد. با این حال ارائه سمیت سلولی به دلیل افزایش درصد و تعداد مطلق سلول های NK در سالمندان سالم حفظ می شود. افزایش تجمع سلول های NK باعث افزایش نسبی سلول های NK خاطره به دلیل تولید سلول های NK جدید و تحریک سلول های NK که با افزایش سن کاهش یافته است می شود با افزایش سن که کشته شدن هر سلول کم می شود به علت کاهش بیان سلول های NK از گیرنده ای فعال است. با افزایش سن همه گیرنده های فعال کننده تنظیم نمی شوند با این حال نسبت سلول های بیان کننده NK (NKG2D و CD16) تحت تأثیر افزایش سن قرار نمی گیرد. مطالعات درباره تأثیر افزایش سن و سالمندی بر مهار آنتی ژن لکوسیت (HLA) انسانی ویژه گیرنده شبه ایمونوگلوبین (KIR) متناقض است. مطالعات متعددی تأثیر سالمندی را بر بیان مهار کننده KIR گزارش کرده اند. با این حال در مطالعه ای گزارش شد که افزایش بیان KIR مهار کننده در سالمندی افزایش می یابد که با کاهش متقابل در بین کمپلکس گیرنده مهار کننده CD94/NKG2A همراه می باشد (۳).

فواید تمرین ورزشی در زمینه سالمندی با جزئیات مورد بررسی قرار می گیرد. به عنوان مثال گزارش شده است که زنان سالمند با ظرفیت هوازی بالا NKCA بیشتری نسبت به هم تیان کمتر آماده خود دارند (۲۵). با این حال مطالعات دیگر هیچ تفاوتی در NKCA بین سالمندان فعال و غیرفعال نشان نداده اند (۲۶). مطالعاتی که درباره مداخلات ورزشی هوازی و مقاومتی در سالمند به کار گرفته شده است نتایج مشابهی را نشان می دهند. در مطالعه ای نشان داده شد که افراد سالمند که به مدت ۶ ماه در تمرین هوازی شرکت می کنند باعث افزایش میزان NK در هر سلول نسبت به گروه کنترل تمرینات ورزشی کششی و انعطاف پذیری را در مدت زمان مشابه انجام دادند شد (۲۷).

Nieman و همکاران هیچ تأثیری در تمرینات ورزشی هوازی بر NK در زنان مسن گزارش ندادند با وجود اینکه قبلاً تأیید کرده بودند که تمرینات ورزشی باعث افزایش NKCA در زنان چاق یائسه می شود (۲۵). این داده ها حاکی از آن است که شاید تمرینات ورزشی با توجه به سن تعداد سلول NKCA را در افراد ناسالم افزایش دهد. مطالعاتی درباره تأثیر تمرین مقاومتی بر عملکرد سلول های NKCA در افراد سالمند انجام شد نیز بسیار مغایر است. McFarlin و همکاران گزارش کردند که در زنان مسن که ۱۹ هفته مداخله تمرینی مقاومتی انجام دادند ۱۳۶ درصد افزایش یافته است (۲۸). با این حال یک مطالعه قبلی هیچ افزایش در NKCA در زنان مسن که در یک مداخله ۱۰ هفته ای تمرینات مقاومتی شرکت کرده بودند را گزارش نداد با توجه به این که قدرت ۱۴۸ درصد افزایش یافته بود (۲۹). ممکن است اثرات ورزشی در افراد سالمند بیشتر باشد زیرا به کارگیری سلول های NK در پاسخ به افزایش سن به خصوص در افرادی مبتلا به عفونت CMV نیستند افزایش یافته است (۳۰)؛ بنابراین می تواند مزایای ورزشی در افراد سالمند بیشتر باشد و تحقیقات درباره تأثیر وضعیت آمادگی جسمانی بر Immunosenescence سلول های T را نشان دهند. با این حال تحقیقات بیشتری لازم است تا مشخص شود که آیا امر درباره سلول های NK صادق است.

تغییرات اجزای سیستم ایمنی اکتسابی در طی سالمندی و با تمرین های ورزشی:

فنون تیپ سلول T

افزایش سن با تغییرات بسیاری در عملکرد و فنوتیپ سلول های T همراه است. در طول عمر برون ده تیموس کم می شود و سلول های T به تدریج جایگزین کلون های گسترده ای از آنتی ژن و سلول های خاطره می شوند. این سلول ها تمایز یافته التهابی فضای ایمنی را اشغال می کنند بنابراین با کاهش تعداد و سلول های آنتی ژن می توانند به پاتوژن ها جدید پاسخ دهند. علاوه بر این پس از دوره های زیادی از تقسیم سلولی سلول های تمایز یافته وارد چرخه سلولی می شوند. این سلول های پیر دیگر نمی تواند تکثیر شوند و معمولاً مقاوم به آپوپتوز هستند و تمایل به

تجمع دارند و باعث کاهش بیشتر فضای ایمنی می‌شوند. چندین روش درمانی برای از بین بردن سلول‌های پیر از جمله واکسیناسیون، درمان آنتی‌بادی مونوکلونال و درمان سایتوکائینی پیشنهاد شده است.

همچنین ورزش به‌عنوان یک تغییر ارزش قیمت برای این درمان در نظر گرفته می‌شود. یک جلسه حاد ورزش هوازی منجر به افزایش مقطعی تعداد سلول‌های T بسیار تمایز یافته و پیر در گردش خون محیطی شد و در دوران استراحت پس از فعالیت‌های ورزشی همچنان ادامه دارد. سرنوشت سلول‌های پیر تغییر یافته نامشخص است اما به نظر می‌رسد عوامل ضد اپوپتوزی افزایش یافته ناشی از ورزش مثل گونه‌های فعال اکسیژن و گلکوکورتیکوئیدها و همچنین افزایش بیان CD95 در بافت‌هایی مثل روده آن‌ها را تحت فرایند اپوپتوز قرار دهند. بنابراین فعالیت ورزشی منظم می‌تواند وسیله‌ای برای پاک‌سازی سلول‌های پیر در خون شود. در تأیید این فرضیه، مطالعات مقطعی بین سالمندان فعال و بی‌تحرک نشان می‌دهد که کسانی که به‌طور منظم در فعالیت‌های ورزشی شرکت می‌کنند نسبت کمتری از KLRG1pos/CD28neg و KLRG1pos/CD57pos را دارند.

مطالعه‌ای نشان می‌دهد که به‌طور مستقل از سن ظرفیت هوازی بیشتر به‌طور معکوس با تجمع سلول‌های T همراه است و ارتباطی بین افزایش سن با کاهش نسبت سلول‌های naïve T در افراد با میانگین مصرفی بیشتر وجود ندارد (۳). در مطالعه‌ای دیگر با مقایسه ۱۶ بازیکن فوتبال تمرین کرده و ۱۶ بازیکن فوتبال تمرین نکرده و گروه کنترل هم سن نشان می‌دهد که تمرین ورزشی با افزایش سلول‌های T (CD28pos/CD57neg) همراه با کاهش نسبت سلول‌های (CD28neg/CD57pos) T همراه است (۳۰). مطالعه جداگانه‌ای از بازیکنان فوتبال مرد افزایش نسبت یا تعداد سلول‌های CD8pos T تمایز یافته را با کاهش مداوم نسبت یا تعداد سلول‌های CD4pos نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد (۳۰).

به‌طور کلی مداخلات ورزشی در افراد سالمند که بی‌تحرک هستند هیچ تغییری در فتوتیپ سلول‌های CD4pos و CD8pos ایجاد نمی‌کند. در مطالعه‌ای ۶ ماهه پیاده‌روی تحت نظارت که ۳ روز در هفته انجام می‌شد تعداد سلول‌های CD8pos و سلول‌های T خاطره CD4pos را تغییر نمی‌دهد (۲۷). با این حال این مطالعه CD45R و CD45RO به‌عنوان نشانگرهای سلول T خاطره و naïve استفاده کرد. مطالعه دیگر بیان نشانگرهای سطحی مرتبط با تحریک و فعال‌سازی سلول T را بررسی کرد و نشان داد که ۳۲ هفته برنامه تمرین ورزشی عملکردی شامل هر دو تمرینات ورزشی مقاومتی و استقامتی در سالمندان نسبت سلول‌های CD4pos T و CD8pos که بیان‌کننده سلول‌های CD25، CD28، HLA-DR هستند را تغییر نمی‌دهد (۳۱). نتایج مشابهی پس از ۱۲ هفته برنامه تمرین مقاومتی بلندمدت متوسط در زنان سالمند سالم بی‌تحرک تغییری در CD25، CD28، CD45RA، CD45RO، CD6، CD95، HLA-DR و نشان نمی‌دهد (۳۲). در مقابل ۶ ماه تمرین هوازی و مقاومتی تحت نظارت و به مدت ۵ روز در هفته منجر به افزایش بیان سلول‌های CD4pos و CD28 در مردان و زنان سالمند سالم شد که قبلاً در هیچ برنامه تمرینی شرکت نداشتند (۳۳).

نسبت CD4/CD8

سالمندی سبب تغییر تعداد سلول‌های CD4pos نسبت به سلول‌های CD8pos می‌شود. تحریک مداوم آنتی‌ژن و ماهیت مقاوم اپوپتوز سلول‌های تمایز یافته منجر به تجمع سلول‌های CD8pos نسبت به سلول‌های CD4/CD8 به کمتر از یک می‌شود که به‌طور معمول نشان‌دهنده مجموعه سلول CD8pos کاهش یافته است. در واقع نسبت CD4/CD8 کمتر از ۱ یکی از پارامترهای naïve T است. به‌طور کلی اطلاعات نشان می‌دهد که تمرین ورزشی بر نسبت سلول CD4/CD8 T- در حالت استراحت تأثیر نمی‌گذارد.

شش هفته تمرین ورزشی هوازی تحت نظارت نسبت CD4/CD8 در سالمندان (۲۷) و همچنین ۱۰ هفته تمرین ورزشی هوازی (۳۴) و یا تمرین مقاومتی (۲۹) تغییر نمی‌دهد... ادبیات تأثیر تمرین ورزشی منظم بر نسبت CD4/CD8 در افراد سالمند سالم مبهم است و هیچ‌کدام از مطالعات شامل افرادی نمی‌شود که با نسبت CD4/CD8 بیشتر از یک وارد آزمایش شوند و این امر باعث می‌شود که تمرین ورزشی برخی از جنبه‌های سیستم ایمنی سالمندان را بهبود بخشد.

چند مطالعه دریافته‌اند که سالمند سالم نسبت‌های CD4/CD8 بیشتری در مقایسه با افراد بی‌تحرک دارند (۲۶). وقتی که سالمندان نسبت CD4/CD8 مشابه افراد جوان دارند تمرینات ورزشی ممکن است این نسبت‌ها را تغییر دهد. در مطالعه‌ای افزایش نسبت CD4/CD8 در مردان سالمند بی‌تحرک در مقایسه با گروه کنترلی مشاهده شد ولی در مردان سالمند بی‌تحرک نسبت CD4/CD8 بیشتری در مقایسه با افراد جوان گروه مشاهده شد (۳۵). در هر حالت این تأثیر با کاهش تعداد سلول‌های CD8pos در سالمندان بی‌تحرک نسبت به شرکت‌کنندگان

بیشتر فعال به دست آمد (۲۶). کاهش نسبت CD4/CD8 مشاهده شده در سالمندان فعال مشاهده می شود که وجود اختلال در عملکرد سیستم ایمنی بیشتر نبود (۳۵). این داده ها نشان می دهد افزایش قابل توجه نسبت CD4/CD8 در سالمندان می تواند نشانه ای از مصونیت سیستم ایمنی و اختلال در عملکرد جسمانی افراد مسن باشد.

سیگنالینگ سایتوکاین سلول T

روش دیگر برای ارزیابی عملکرد سلول T اندازه گیری توانایی سلول های T برای ارسال و دریافت سیگنال ها از طریق سایتوکاین ها است. سیگنالینگ IL-2 به طور ویژه مورد توجه قرار گرفته است زیرا فعال سازی و تکثیر سلول های T به ترشح و بیان گیرنده های IL-2 بستگی دارد. ترشح IL-2 و بیان گیرنده های IL-2 هر دو با افزایش سن کاهش می یابد و از بین رفتن این عملکردها با توسعه IRP همراه است. هر دو مطالعه مقطعی و طولی نشان می دهد که ورزش منظم با بهبود سیگنالینگ IL-2 در سالمندان همراه است (۳).

در مطالعه ای مشاهده شد که سلول های تک هسته ای خون محیطی سالمندان ورزشکار میزان بیشتری IL-2 را در مقایسه با گروه کنترل هم سن بی تحرک دارند (۳۵). مطالعه دیگری که از ۱۲ هفته تمرین ورزشی مقاومتی در سالمندان که قبلاً بی تحرک بودند استفاده کرد و هیچ تفاوتی در تولید IL-2 توسط سلول های تک هسته ای خون محیطی را مشاهده نکردند (۳۶). درباره تعامل ورزش و سالمندی در بیان گیرنده IL-2 کمتر تحقیق شده است ولی بیان سطحی بیشتر گیرنده زنجیر IL-2 CD25 پس از تحریک CD3 در سالمندان سالم فعال در مقایسه با گروه کنترل غیرفعال شد (۳۷). در مقابل مداخله ورزشی در بین پرستاران سالمند تغییری در بیان CD25 تحریک شده روی سلول های CD4pos یا CD8pos پس از ۳۲ هفته مداخله ورزشی مشاهده نکردند (۳۷). گیرنده دیگر IL-2 J گیرنده زنجیره CD122 ممکن است در سیگنالینگ مهم تر باشد اما تأثیر ورزش روی این گیرنده هنوز بررسی نشده است. پیشنهاد می شود که ورزش می تواند تعادل Th1 را به سمت پاسخ های Th2 تغییر دهد (۳۸). بسیاری از گروه ها گزارش می کنند که ورزش با شدت متوسط سیستم ایمنی را به سمت پاسخ های التهابی Th1 تغییر می دهد (۳۹). در حالی که ورزش شدید باعث غلبه سلول های Th2- می شود. علاوه بر این تغییرات ناشی از ورزش بر گلوکوکورتیکوئیدها می تواند باعث مهار تولید IL-12 و IFN- γ از سلول های Th1 شود در حالی که ترشح IL-13 توسط سلول های Th2 تنظیم می کند که منجر به افزایش پاسخ های Th2 می شود (۴۰). مطالعه ای نشان می دهد که تمرین ورزشی با شدت متوسط باعث افزایش تولید سلول های اختصاصی آنتی ژن ساکن سایتوکاینی Th1 اما نه سایتوکاین Th2 در موش هایی سالمند شد (۴۱) در حالی که تأثیر در موش های سالمند جوان دیده شد که نشان دهنده این است که در سالمندی ورزش می تواند تعادل Th1/Th2 را تغییر دهد. با این حال اطلاعات مطالعات سالمند سالم تأثیر ورزش را روی سایتوکاین Th1 و Th2 نشان نداده است. در مطالعه دیگر هیچ تفاوتی در نسبت IFN- γ به IL-4 بین زنان مسن که در یک برنامه تمرینی پیاده روی شرکت می کردند در مقایسه با گروه کنترل بی تحرک مشاهده نشد (۴۲). علاوه بر این ۱۲ هفته تمرین مقاومتی تولید هر سایتوکاینی را تغییر نداد و ۲۴ ماه تمرین ورزشی هوازی بیان IFN- γ و IL-4 تحریک شده با PMA را تغییر نمی دهد (۴۳).

ورزش و التهاب-سالمندی

تغییرات سلولی که با افزایش سن روی می دهد تنها عواملی نیستند که باعث کاهش عملکرد سیستم ایمنی در افراد سالمند می شود. سالمندی با اختلال در پاسخ التهابی موضعی و گذاری لازم برای کنترل حمله پاتوژن بیماری زای همراه است. التهاب مزمن که به اصلاح التهاب - سالمندی نامیده می شود با افزایش غلظت سایتوکاین های گردش واسطه ای التهابی مانند پروتئین واکنش گر C و IL-6, IL-15, IL-1 β و (TNF- α) (۱) و کاهش بیان سایتوکاین های ضد التهابی IL-10 همراه است (۴۴). التهاب - سالمندی علاوه بر اینکه بر وضعیت و سستی سالمندان نقش اساسی دارد در پیشرفت بیماری های مزمن نقش دارد (۴۵). برخی از نشانگرهای التهاب پیری مانند افزایش سطوح پلاسمایی IL-6, IL-1RA و CRP همچنین نشان داده شده است که مرگومیر را در افراد پیش بینی می کند (۴۶). التهاب بیشتر به IRP در سالمندان کمک می کند، همان طور که در مطالعه نشان می دهد سطح التهاب مزمن خفیف در افراد سالمند مستقل از عفونت CMV است (۱).

فعالیت بدنی منظم سطوح سایتوکاین های گردش واسطه ای التهابی را تعدیل می کند و به جلوگیری از پیشرفت بسیاری از بیماری ها کمک می کند، مقاومت به انسولین را در سالمندان بهبود می بخشد و با کاهش مرگومیر همراه است؛ بنابراین انجام تمرینات ورزشی برای کاهش التهاب سالمندی می تواند یک روش درمانی کارآمد برای تأخیر انداختن بروز بیماری های مزمن مرتبط با التهاب خفیف باشد. علاوه بر این دیگر شاخص های آمادگی جسمانی ضعیف مثل قدرت عضلانی ضعیف نشان داده است و سالمندان با قدرت دست کمتر و یالایی از التهاب را در

مقایسه با همتابان خود داشتند و علاوه بر این فعالیت بدنی با کاهش میزان سایتوکاین‌های گردشی پیش التهابی IL-6 و TNF- α در افراد سالمند و ترشح کمتر TNF- α ، IL-6، IL-1 β تحریک شده LPS همراه است (۳).

یکی از مکانیسم‌هایی که ورزش سطح سایتوکین‌های ضدالتهابی را کاهش می‌دهد با تغییر حساسیت سلول‌های ایمنی به گرلین هورمون Orexigenic است که تولید سایتوکاین‌های التهابی را مهار می‌کند (۴۷). با هر دو تمرین حاد و مزمن فراخوانی سلول‌های T پاسخ‌دهنده گرلین و مونوسیت‌های گردشی افزایش می‌یابد (۴۷)؛ بنابراین به کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی در تمرین کنندگان کمک می‌کند. در یک مطالعه مقطعی بزرگ در جمعیت بیش از ۱۰۰۰ نفر سالمند ارتباط بین نشانگرهای التهابی و فعالیت بدنی خود گزارش شده است (۴۸). آن‌ها دریافتند مردان و زنان سالمند که فعالیت بدنی متوسط دارند در مقایسه با افراد کم‌تحرك سطوح CRP و IL-6 را به‌طور قابل‌توجهی پایین‌تر است. جالب است حتی افرادی که فعالیت بدنی کم انجام می‌دهند نشان داده شده است که CRP را در مردان و IL-6 را در زنان کاهش می‌دهد (۴۸) به‌طور مشابه سطوح CRP و IL-6 گردشی به‌طور مثبت با ۶ دقیقه پیاده‌روی به‌طور مثبتی همراه است (۴۸). ۱۰ ماه برنامه تمرینی با شدت ۶۵ تا ۸۰ درصد ضربان قلب هدف و ۳ بار در هفته و به مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه در هر روز کاهش در CRP، IL-6 و IL-18 گردشی را در مقایسه با گروه کنترل بی‌تحرك موجب می‌شود (۴۹).

اگرچه ورزش با شدت متوسط ضدالتهابی تصور می‌شود، ورزش شدید می‌تواند اثرات التهابی بیشتری داشته باشد. در مطالعه ۴۲ ورزشکار استقامتی که سه‌گانه کار بودند مشخص شد که تغییر قابل‌توجهی بعد از ورزش با تغییر Tregs ضدالتهابی به سمت سلول‌های Th17 پیش التهابی وجود دارد (۵۰). کاهش این Tregs ها می‌تواند در شرایط *in vitro* با استفاده از سطوح سرمی پس از ورزش از طریق مکانیسم وابسته به IL-2 و IL-6 تحریک شود (۵۰) درحالی‌که ورزش شدید اثرات پیش التهابی بالقوه‌ای دارد. تمرین ورزشی استقامتی منظم اثرات ضدالتهابی در طول دوره استراحت دارد. به‌عنوان مثال دوندگان ماراتن باوجود داشتن Tregs گردشی کمتر یک فنوتیپ ضدالتهابی را در مقایسه با گروه‌های غیر ماراتونی نشان می‌دهد همان‌طور که با کاهش نسبت Th1/Th2 مشهود است و بیان سلول CD4pos از سایتوکاین ضدالتهابی مشهود است (۲). به‌طور کلی سالمندی با بسیاری از عوامل مخرب همراه است که می‌تواند بر روند التهاب سالمندی تأثیر بگذارد. به‌عنوان مثال چاقی باعث التهاب می‌شود بنابراین مداخلاتی در جهت مدیریت و کنترل وزن می‌تواند اثرات مثبتی بر التهاب خفیف وابسته به سن داشته باشد بااین‌حال مطالعات متعددی نشان داده‌اند که اثرات ضدالتهابی ورزش مستقل از کاهش چربی بدن است.

مواد و روش‌ها

در روند این تحقیق به‌منظور بررسی فاکتورهای تمرینات ورزشی و سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی سالمندان از پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی و ملی پایگاه اطلاعات علمی SID، Google Scholar، Elsevier، Medline، Pupmed، Springer استفاده شد. در جست‌وجوی مقالات و اصطلاحات از زبان فارسی و انگلیسی استفاده شد که شامل آمادگی جسمانی، فعالیت بدنی، سیستم ایمنی، ایمنی ذاتی، ایمنی اکتسابی، سالمندی، تمرینات ورزشی و اصطلاحات انگلیسی *training, elderly, physical activity, exercise, adult* و *Innate and acquired immune system* استفاده شد. همه اصطلاحات بدون هیچ‌گونه محدودیت تحقیقی در جست‌وجو با یکدیگر در برخی موارد با یکدیگر ترکیب شدند. جست‌وجوی مقالات از سال ۲۰۰۰ شروع و تا سال ۲۰۱۹ انجام شد. درنهایت، مقالات مرتبط، مورد مطالعه قرار گرفتند.

در مورد کیفیت روش مطالعات انجام‌شده، از سیستم کیفیت، حاوی چهار معیار جمعیت مورد مطالعه (سالمندی)، حضور یکی از معیارهای آمادگی جسمانی و فعالیت بدنی، اثرات برنامه‌های تمرینی سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی استفاده شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل افراد مورد مطالعه در گروه سنی ۶۰ سال به بالا بودند، مقالات به زبان انگلیسی یا فارسی بودند، مطالعاتی که به‌صورت تمام متن به چاپ رسیده بودند و معیارهای خروج از مطالعه مقالاتی که به‌صورت خلاصه در کنگرها و سمینارها به چاپ رسیده بودند. بر اساس معیارهای بالا ۱۳۶ مقاله استخراج شدند که تنها ۵۰ مقاله مورد بررسی قرار گرفت.

بحث و نتیجه‌گیری

چندین عامل در Immunosenescence نقش دارند و می‌تواند بر هر دو بازوی سیستم ایمنی تأثیر گذارد. پاسخ‌های ضعیف واکسیناسیون و افزایش میزان عفونت در افراد سالمند نشان می‌دهد که به احتمال زیاد به دلیل نقص در عملکرد طبیعی سیستم ایمنی بدن است. فعالیت ورزشی منظم با افزایش ایمنی همراه است و ممکن است به عنوان یک مداخله سبک زندگی ساده برای متعادل کردن اثرات مخرب ایمنی بدن مفید باشد. برخی از اثرات مثبت ورزش برای افراد سالمند شامل افزایش پاسخ‌دهی به واکسیناسیون، کاهش واسطه‌های التهابی گردش خون، افزایش فعالیت فاگوسیتیک نوتروفیل‌ها، پاسخ‌های التهابی کمتر به باکتری‌ها، کاهش سلول‌های T پیر در محیط، افزایش تکثیر سلول T، تعداد مونوسیت‌های کمتر گردش خون، افزایش عملکرد Tregs ها و تعداد Tregs های ضدالتهابی و افزایش طول تلومر لکوسیت‌ها است. علاوه بر این بهبود پاسخ‌های ایمنی و نتایج عفونی و بدخیمی به علت تمرین ورزشی در مطالعات حیوانی نیز گزارش شده است. این یافته‌ها نشان‌دهنده این است که تمرین ورزشی ویژگی تنظیم‌کنندگی روی سیستم ایمنی دارد و ممکن است شروع Immunosenescence را به تأخیر اندازد. اگرچه نشان داده شده است که تمرین ورزشی بر بسیاری از نشانگرهای ایمنی بدن که مؤلفه‌های اصلی Immunosenescence هستند تأثیر مفیدی دارد اما مشخص نیست که آیا تمرین ورزشی می‌تواند پاسخ‌های ایمنی مختل شده در Immunosenescence را پیشگیری کند یا کاهش بدهد و این امر به این دلیل است که بیشتر مطالعات تمرین ورزشی طولی نتوانسته است تأثیرات مثبت ورزش بر ایمنی را که به‌طور مدام با مطالعات مقطعی گزارش شده‌اند ثبت کند. با کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده مشکل این است که مداخلات تمرینی ورزش بیشتر برای افراد سالم و غیر تمرین کرده انجام می‌شود. اختلافات گسترده در نوع، مدت و شدت مداخله تمرین ورزشی تفسیر داده‌های را مشکل می‌کند. در مقابل، مطالعات مداخلات تمرین ورزشی در افراد «ناسالم» مانند افراد بازمانده از سرطان، افراد چاق و کسانی که مبتلا به HIV هستند، بیشتر اثرات مثبت ورزش بر ایمنی را گزارش می‌دهند؛ بنابراین ممکن است تمرین ورزش Immunosenescence را در افرادی که در معرض خطر هستند را کاهش دهد؛ بنابراین پیشنهاد می‌گردد مطالعات آینده به مرور بررسی تأثیر تمرینات ورزشی را در گروه‌های بیمار، سالخورده‌های ضعیف و یا افرادی که در معرض خطر ناشی از Immunosenescence هستند، بررسی کنند تا در واقع بهبود سیستم ایمنی با تمرین ورزشی منظم را نشان دهند.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه اردکان یزد به خاطر حمایت معنوی در اجرای پژوهش حاضر سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Bartlett DB, Firth CM, Phillips AC, Moss P, Baylis D, Syddall H, et al. The age-related increase in low-grade systemic inflammation (Inflammaging) is not driven by cytomegalovirus infection. *Aging cell*. 2012;11(5):912-5.
2. Rehm K, Sunesara I, Marshall G. Increased circulating anti-inflammatory cells in marathon-trained runners. *Int J Sports Med*. 2015;94(10):832-6.
3. Bigley AB, Baker FL, Spielmann G, Simpson R. Aging immunity and the impact of physical exercise. *Handbook of Immunosenescence*. 2019:2823-79.
4. Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ. Aging and innate immune cells. *J Leukocyte Biol*. 2004;76(2):291-9.
5. Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol*. 2012;24(5):331-41.
6. Shaw AC, Panda A, Joshi SR, Qian F, Allore HG, Montgomery RR. Dysregulation of human Toll-like receptor function in aging. *Ageing Res Rev*. 2011;10(3):346-53.
7. Dalboni TM, Abe AE, de Oliveira CE, Lara VS, Campanelli AP, Gasparoto CT, et al. Activation profile of CXCL8-stimulated neutrophils and aging. *Cytokine*. 2013;61(3):716-9.
8. de Gonzalo-Calvo D, Fernández-García B, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, García-Macia M, Suárez FM, et al. Long-term training induces a healthy inflammatory and endocrine emergent biomarker profile in elderly men. *Age*. 2012;34(3):761-71.
9. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop N, et al. Exercise immunology review .Position statement part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2011;17:6-63.
10. Michishita R, Shono N, Inoue T, Tsuruta T, Node K. Associations of monocytes, neutrophil count, and C-reactive protein with maximal oxygen uptake in overweight women. *J Cardiol*. 2008;52(3):247-53.
11. Takahashi M, Miyashita M, Kawanishi N, Park J-H, Hayashida H, Kim H-S, et al. Low-volume exercise training attenuates oxidative stress and neutrophils activation in older adults. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(5):1117-26.
12. Bartholomeu-Neto J, Brito CJ, Nóbrega OT, Sousa VC, Oliveira Toledo J, Silva Paula R, et al. Adaptation to resistance training is associated with higher phagocytic (but Not Oxidative) activity in neutrophils of older women. *J Immunol Res*. 2015;2015.
13. Verschuur CP, Johnstone J, Millar J, Parsons R, Lelic A, Loeb M, et al. Alterations to the frequency and function of peripheral blood monocytes and associations with chronic disease in the advanced-age, frail elderly. *PLoS One*. 2014;9(8):e104522.

14. Suchy D, Łabuzek K, Bułdak Ł, Szkudłapski D, Okopień B. Comparison of chosen activation markers of human monocytes/macrophages isolated from the peripheral blood of young and elderly volunteers. *Pharmacol Rep.* 2014;66(5):759-65.
15. Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, Markofski MM, Pence BD. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+ CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise?. *J Leukocyte Biol.* 2008;84(5):1271-8.
16. Markofski MM, Flynn MG, Carrillo AE, Armstrong CL, Campbell WW, Sedlock DA. Resistance exercise training-induced decrease in circulating inflammatory CD14+ CD16+ monocyte percentage without weight loss in older adults. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114(8):1737-48.
17. Lande R, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1183(1):89-103.
18. Stervbo U, Bozzetti C, Baron U, Jürchott K, Meier S, Mälzer JN, et al. Effects of aging on human leukocytes (part II): immunophenotyping of adaptive immune B and T cell subsets. *Age.* 2015;37(5):1-13.
19. Agrawal A, Tay J, Ton S, Agrawal S, Gupta S. Increased reactivity of dendritic cells from aged subjects to self-antigen, the human DNA. *J Immunol.* 2009;182(2):1138-45.
20. Sridharan A, Esposito M, Kaushal K, Tay J, Osann K, Agrawal S, et al. Age-associated impaired plasmacytoid dendritic cell functions lead to decreased CD4 and CD8 T cell immunity. *Age.* 2011;33(3):363-76.
21. Nickel T, Emslander I, Sisic Z, David R, Schmaderer C, Marx N, et al. Modulation of dendritic cells and toll-like receptors by marathon running. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(5):1699-708.
22. Ho CS, López JA, Vuckovic S, Pyke CM, Hockey RL, Hart DN. Surgical and physical stress increases circulating blood dendritic cell counts independently of monocyte counts. *Blood.* 2001;98(1):140-5.
23. Liu J, Chen P, Wang R, Yuan Y, Li C. Effect of Tai Chi exercise on immune function in middle-aged and elderly women. *J Sports Med Doping Stud.* 2012;2(119):2161-0673.1000119.
24. Chiang L-M, Chen Y-J, Chiang J, Lai L-Y, Chen Y-Y, Liao H-F. Modulation of dendritic cells by endurance training. *Int J Sports Med.* 2007;28(09):798-803.
25. Nieman D, Nehlsen-Cannarella S, Markoff P, Balk-Lamberton A, Yang H, Chritton D, et al. The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med.* 1990;11(06):467-73.
26. Yan H, Kuroiwa A, Tanaka H, Shindo M, Kiyonaga A, Nagayama A. Effect of moderate exercise on immune senescence in men. *Eur J Appl Physiol.* 2001;86(2):105-11.

27. Woods J, Ceddia M, Wolters B, Evans J, Lu Q, McAuley E. Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly. *Mech Ageing Dev.* 1999;109(1):1-19.
28. McFarlin BK, Flynn MG, Phillips MD, Stewart LK, Timmerman KL. Chronic resistance exercise training improves natural killer cell activity in older women. *J Gerontol Ser A.* 2005;60(10):1315-8.
29. Flynn M, Fahlman M, Braun W, Lambert C, Bouillon L, Brolinson P, et al. Effects of resistance training on selected indexes of immune function in elderly women. *J Appl Physiol.* 1999;86(6):1905-13.
30. Brown FF, Bigley AB, Sherry C, Neal CM, Witard OC, Simpson RJ, et al. Training status and sex influence on senescent T-lymphocyte redistribution in response to acute maximal exercise. *Brain Behav Immun.* 2014;39:152-9.
31. Kapasi ZF, Ouslander JG, Schnelle JF, Kutner M, Fahey JL. Effects of an exercise intervention on immunologic parameters in frail elderly nursing home residents. *J Gerontol Ser A.* 2003;58(7):M636-M43.
32. Raso V, Benard G, Duarte AJDS, Natale VM. Effect of resistance training on immunological parameters of healthy elderly women. *Med Sci Sports Exercise.* 2007;39(12):2152-9.
33. Shimizu K, Kimura F, Akimoto T, Akama T, Tanabe K, Nishijima T, et al. Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people. *Exerc Immunol Rev.* 2008;14(1):24-37.
34. Fahlman M, Boardley D, Flynn M, Braun W, Lambert C, Bouillon L. Effects of endurance training on selected parameters of immune function in elderly women. *Gerontology.* 2000;46(2):97-104.
35. Shinkai S, Kohno H, Kimura K, Komura T, Asai H, Inai R, et al. Physical activity and immune senescence in men. *Med Sci Sports Exercise.* 1995;27(11):1516-26.
36. Rall LC, Roubenoff R, Cannon JG, Abad LW, Dinarello CA, Meydani SN. Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation. *Med Sci Sports Exercise.* 1996;28(11):1356-65.
37. Gueldner SH, Poon LW, La Via M, Virella G, Michel Y, Bramlett MH, et al. Long term exercise patterns and immune function in healthy older women: a report of preliminary findings. *Mech Ageing Dev.* 1997;93(1-3):215-22.
38. Malm C. Exercise immunology. *Sports Medicine.* 2004;34(9):555-66.
39. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Effects of exercise on the immune system in the elderly population. *Immunol Cell Biol.* 2000;78(5):523-31.
40. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1024(1):138-46.

41. Kohut M, Boehm G, Moynihan J. Moderate exercise is associated with enhanced antigen-specific cytokine, but not IgM antibody production in aged mice. *Mech Ageing Dev.* 2001;122(11):1135-50.
42. Ogawa K, Oka J, Yamakawa J, Higuchi M. Habitual exercise did not affect the balance of type 1 and type 2 cytokines in elderly people. *Mech Ageing Dev.* 2003;124(8-9):951-6.
43. Drela N, Kozdron E, Szczypiorski P. Moderate exercise may attenuate some aspects of immunosenescence. *BMC geriatrics.* 2004;4(1):1-7.
44. Lio D, Scola L, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, Bonafe M, et al. Gender-specific association between -1082 IL-10 promoter polymorphism and longevity. *Genes Immun.* 2002;3(1):30-3.
45. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):456S-60S.
46. Jylhä M, Paavilainen P, Lehtimäki T, Goebeler S, Karhunen PJ, Hervonen A, et al. Interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, and C-reactive protein as predictors of mortality in nonagenarians: the vitality 90+ study. *J Gerontol Ser A.* 2007;62(9):1016-21.
47. Bishop NC, Hayashida H, Clark M, Coombs C, Miller S, Stensel DJ. Effect of acute and regular exercise on growth hormone secretagogue receptor-1a expression in human lymphocytes, T cell subpopulation and monocytes. *Brain Behav Immun.* 2014;39:172-9.
48. Elosua R, Bartali B, Ordovas JM, Corsi AM, Lauretani F, Ferrucci L. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. *J Gerontol Ser A.* 2005;60(6):760-7.
49. Kohut M, McCann D, Russell D, Konopka D, Cunnick J, Franke W, et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of β -blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun.* 2006;20(3):201-9.
50. Perry C, Pick M, Bdoelach N, Hazan-Halevi I, Kay S, Berr I, et al. Endurance exercise diverts the balance between Th17 cells and regulatory T cells. *PLoS One.* 2013;8(10):e74722.