

## 온도 차이에 따른 수영훈련이 결핵균 감염정도에 미치는 영향

곽 이 섭\*

동의대학교 레저스포츠 학과

Received July 21, 2005 / Accepted August 12, 2005

**Effects of Swim Training on Tuberculosis infection in the Mouse Model at Different Temperature.**  
Kwak, Yi-Sub\*. *Department of Leisure and Sports Science, Dongeui University, 995 Eomgwangno, Busanjin-gu, Busan 614-714, Korea* – Tuberculosis is the leading infectious disease in the world. It is urgent to develop new vaccine and treating drugs. Besides vaccines, we want to know the effects of regular swim training on TB infection in the mouse model. This study was designed to examine the effects of regular swim training on lung and spleen TB counts and INF- $\gamma$  activity in the trained mice at different temperature. The trained mice underwent a 10-wk endurance swim training (5 times/wk) in water at 29~33°C (WWG) and 21~23°C (CWG) for 60 min. And they were divided into 3 groups according to the regular swim training (CG; control, WWG; warm water group, and CWG; cold water group). Mice were challenged by aerosol infection with *M. tuberculosis* H37Rv using an inhalation device (Glas-Col, Terre Haute, Ind.) calibrated to deliver bacteria into lungs. Three weeks after immunization, the mice were challenged. Four weeks after challenge, the mice were sacrificed and the numbers of viable bacteria in lung and spleen were determined by plating serial dilution of whole organ homogenates on nutrient Middlebrook 7H11 agar (Difco, Detroit, MI). Colonies were counted after four weeks incubation at 37°C. All data were expressed as mean, standard deviation by using SPSS package program (win 10.0). The result through the statistical analysis of this data were summarized as follows; In the weight changes, there were significant differences among CG, WWG, and CWG following the swim training at different temperature, and CWG was the lowest. In the change of INF- $\gamma$  following the swim training, there were significant differences ( $p < .05$ ) among CG, WWG, and CWG after stimulated with media and CFP. In MTB counts, there were significant differences ( $p < .05$ ) between CG and WWG in the lung. And also there were significant differences ( $p < .05$ ) among CG, WWG, and CWG. These results suggest that regular swim training suppress Th1 immune response caused by decreased INF- $\gamma$  level in the WWG, Also For the WWG, highly increased level of TB counts appear in the lung and spleen compare to CG.

**Key words** – Tuberculosis, swim training, INF- $\gamma$

결핵은 지난 10년 동안 27% 정도 증가하고 있는 추세이고 [1], 세계적으로 볼 때, 아프리카와 아시아에서도 감염인구가 증가하고 있는 추세에 있다[2]. 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)은 만성감염성 질환의 하나로 'Koch' 균이라 불리는 균이 원인으로 흔히 폐 감염이 많으나, 인체의 여러 장기나 조직에서도 병변을 일으킨다[3]. 이러한 결핵균은 대부분이 호흡기 감염에 의해서 이루어지는데 관여하는 주된 기관이 폐로 알려져 있고, 들어온 결핵균은 포상 대식세포에 의해서 식균되어 지고 림프노드를 통하여 이동되어 진다. 감염된 대식세포와 순환하는 모노 사이트 등은 단백질 분해효소를 내게 되고 결국 세포매개 면역반응을 활성화 시킨다[4]. 결핵균은 감염되었다고 모두 결핵으로 발병하지는 않으며, 특성상 감염자의 약 5%만이 발병하고, 대다수는 발병 없이 일생을 살게 되지만 그 중 5%는 노령에 따른 생리학적 변화,

영양소 결핍 및 면역력의 저하 등에 의해 발병하게 된다[5]. 주된 증상으로는 우선 객담과 객혈이 증가하고, 발열과 더불어 식욕부진 및 체중감소가 현저히 나타나게 된다. 결핵균은 현재 우리나라에서도 급증하고 있는 추세이며, 후천성 면역 결핍증으로 알려진 AIDS 환자의 대부분이 결핵균 감염으로 사망하여[6] 면역반응과 밀접한 관련성이 있는 것으로 알려져 있다. 이 중 대부분이 세포매개 면역반응과 밀접한 관련성이 있는 것으로 보고되고 있으며[7], MHC Class I 과 연계한 CD8 T 세포의 CTL (cytotoxic T lymphocytes) 기능이 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. 이 뿐 아니라 CD4 T 세포가 여러 림포카인(lymphokines)을 분비하는데, 이 중 IL-2와 INF- $\gamma$ 와 같은 물질은 대식세포를 모아 균을 파괴하도록 활성화 시킨다고 보고 되었다. 최근 운동 활동이 면역반응, 특히 천식과 알러지를 유발한다는 연구보고와[8] 함께 운동과 면역분야가 크게 대두되고 있으며, 규칙적인 운동 활동은 면역력의 증가를 일으키지만 간헐적이거나 상당히 지속된 운동 활동은 오히려 면역력의 감소와 더불어 상기도감염(URTI)

\*Corresponding author

Tel : +82-51-890-2213, Fax : +82-51-890-2643

E-mail : ysk2003@deu.ac.kr

율을 증가시킨다는 보고가 있었다[9,10]. 특히, 폐결핵 환자의 수술 후 예후과정에서 운동이 건강관리에 도움을 주는 것으로 나타나[11] 운동이 결핵환자의 관리와 매우 밀접한 관계에 있는 것으로 여겨진다. 그러나 이제까지 규칙적인 운동 활동이 결핵에 미치는 효과에 관한 연구 보고는 미미한 상태이고 결핵의 발병에 서로 다른 온도에서의 수영훈련이 영향을 미칠 수 있다는 사실에도 불구하고 운동 환경에 따른 결핵의 진전을 살펴본 연구는 없었다. 따라서 본 연구는 BALB/c 마우스를 모델로 하여 10주간의 다른 온도에서 규칙적인 수영훈련이 대조군 및 훈련군에게 결핵균을 감염시켰을 때, 훈련군에게 폐와 비장조직에서의 결핵균 수와 결핵과 연계한 INF- $\gamma$ 의 변화 비교를 통하여 유산소 훈련이 결핵에 미치는 영향을 과학적으로 분석하는 데에 그 목적이 있다.

**연구 방법**

**실험동물**

본 연구에 사용한 실험동물은 특정병원체 부재동물(SPF; specific pathogen free)로서 평균체중이 26.2~27.1 g 되는 6주령의 BALB/c 마우스를 공급받아 대조군, 온수 훈련군 및 냉수 훈련군의 세 그룹으로 구분하여 사용하였다. 공급받은 마우스를 의과대학 임상의학 연구센터의 통제된 환경(온도 22±2°C, 습도 55±5%, 조명 12시간 light-dark cycle, 소음 40~50 Phon이하)에서 사육 하였다. 실험에 사용된 각 그룹별 신체적 특성과 체중의 변화는 <Table 1>에 나타나 있다.

**수영 훈련방법**

실험군은 대조군과 온수 훈련군 및 냉수 훈련군으로 나누고, 훈련군은 1주간의 환경적응과 1주간의 수영적응 훈련(30 min/5day/week)을 거친 후 적응여부를 가려 선정하였다. 선정된 마우스는 8주간의 본 훈련을 실시하였고(1hr/5day/week), 이 운동 강도는 Sheperd와 Gollnick의 연구[12]를 고려할 때 최대산소 섭취량의 40~50%정도 되는 중간 강도의 운동이라 할 수 있다. 이 때 대조군은 온수 훈련군과 같은 온도의 수조에 상체만 잠기도록 하였다. 수영훈련에 사용한 수조는 용적이 25×18 inch, 깊이 10 inch이며, 이 때 온수 훈련군은 실험동물이 수영하기에 적당한 수온인 29~33°C에서 훈련을 실시하도록 하였고, 냉수 훈련군은 21~23°C에서 실시

Table 1. Animals (Mean±SD)

Group	n	Wks	Wts(g)
CG	6	6	26.2±1.179
WWG	6	6	27.1±0.889
CWG	6	6	26.7±0.266

CG: control group  
 WWG: warm water group  
 CWG: cold water group

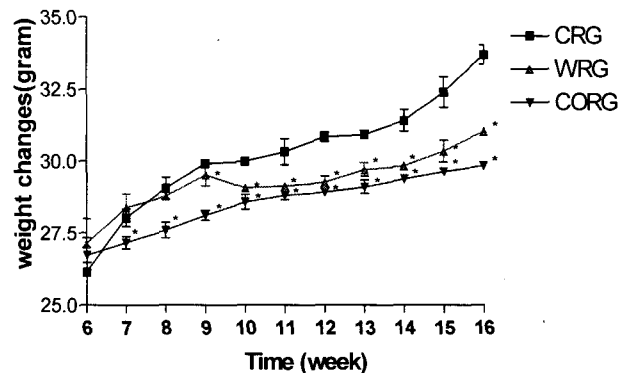
하였다. 체중은 Computingscale (CAS社)을 이용하여 매주 1회 훈련 마지막 날 일정한 시간에 측정하였으며, 체중의 변화는 <Fig. 1>에 나타나 있다.

**비장세포의 분리 및 INF- $\gamma$ 의 측정**

BALB/c 마우스를 대상으로 10주간의 수영 트레이닝 후 림프구에서 분리하는 INF- $\gamma$ 의 반응을 보기 위하여 훈련 종료 48시간이 경과한 후 해부를 실시하였다. 우선 대조군과 수영 훈련군을 CO<sub>2</sub> gas로 마취 시킨 후 복부 대정맥에서 전혈 채혈을 실시하였고, 무균 처리된 해부 도구를 가지고 비장을 적출한 후 무게를 측정하였으며, 이것을 RPMI 1640 (2 mM L-glutamine, 2.2 mg/ml sodium bicarbonate, 100 units/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycine, 및 2 mM HEPES buffer)이 담겨진 tissue culture dish (Becton Dickinson, USA)에서 멸균된 두장의 micro slides (frosted end)로 가볍게 압착하여 비장세포를 유리시키고, ACK lysis buffer를 이용하여, 림프구를 분리하고(5 ml in 10% RPMI), trypan blue 염색액(Gibco, USA)으로 염색한 후 cell count를 실시하였다. cell count 후 분리한 림프구는 10% FCS RPMI 1640 배지에 부유시켰다. 부유된 림프구 100 µl (2×10<sup>5</sup>cells)를 96-well round bottomed tissue culture microplate (Becton Dickinson, USA)에 분주하고, 준비된 림프구에 Thle을 유도하는 culture filtration protein (CFP)를 사용하였다. 6일간 배양 후에 배양 상층액을 수거하여 유리된 INF- $\gamma$ 의 농도를 측정하였다. INF- $\gamma$ 의 농도는 면역학적 방법을 이용한 Sandwich ELISA (enzyme-linked immunosorbant assay) 법을 이용하여 측정하였으며 (Pharmingen, San Diego), INF- $\gamma$  Opti-EIA kit를 사용하였다[13].

**감염 및 균 카운트(Infection and bacterial enumeration)**

동결 보존되어 있는(-70°C) *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294)를 꺼내어 녹인 후 대조군과 10주간의 수영 훈련군에게서 각각 Inhalation device (Glas-Col, Terre Haute,



\* p < .05

Fig. 1. The changes of body weight following the swim training at different temperature.

Ind.)를 이용하여 각 마우스 당 40 CFU 정도가 들어가도록 감염시켰다(aerosol infection). *M. tuberculosis*로 감염시킨 3 주후 마우스로부터 허파와 비장을 적출하여 7H11배지(Difco, Detroit, MI)에 4주간 배양한 후 집락수(colony)를 조사하였다.

**자료처리방법**

본 실험의 결과는 SPSS 통계 package (win 10.0)를 이용하여, 기술통계량을 산출하고, 서로 다른 세 그룹간에서 INF- $\gamma$  및 폐와 비장에서의 결핵균 수를 비교하기 위해 일원분산분석법(one-way ANOVA)을 사용 하였으며, 가설검증의 유의 수준( $\alpha$ )은 0.05로 설정하였다.

**결 과**

**수영 트레이닝에 따른 체중의 변화**

서로 다른 수온에서의 수영 트레이닝 후 체중의 변화는 적응훈련인 7주령부터 유의하게 나타나기 시작하였으며, 훈련 마지막 주인 16주령에는 통제군, 온수 훈련군 및 냉수 훈련군이 각각  $33.7 \pm 0.33$  g,  $31.0 \pm 0.15$  g, 및  $29.8 \pm 0.08$  g 으로 나타나 온수 및 냉수 훈련군 모두에서 낮은 체중을 보여 통계적으로 유의성이 나타났으며, 냉수 훈련군에서 가장 낮은 값을 보여 통제군과 평균 3.9 g의 차이가 나타났다<Fig. 1>. 특히 냉수 훈련군은 적응훈련 부터 현저한 체중의 감소를 보였으며, 본 훈련 1주차인 9주령부터 훈련 마지막 주까지는 온수 및 냉수 훈련군 모두에서 통계적인 유의성을 보이며 감소하였다.

**수영트레이닝에 따른 사이토카인의 변화**

서로 다른 수온에서의 수영 트레이닝 후 비장세포에서 분비하는 INF- $\gamma$ 양을 측정하기 위한 media와 결핵균 항원인 CFP (culture filtrate protein)를 자극한 *in vitro* 실험에서 통제군의 media 반응시 INF- $\gamma$ 값은  $100.6 \pm 5.08$  pg/ml인 반면에, 온수 훈련군은  $135 \pm 3.61$  pg/ml를 냉수 훈련군은  $273.4 \pm 7.37$  pg/ml 값을 보여 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다<Fig. 2>. 한편 결핵균 항원인 CFP 반응 시 INF- $\gamma$ 값은 통제군은  $240.8 \pm 7.69$  pg/ml인 반면, 온수훈련군은  $103.6 \pm 6.66$  pg/ml를 냉수 훈련군은  $1376.2 \pm 62.12$  pg/ml 보여 통계적으로도 유의한 차이를 보였다<Fig. 2>.

**수영 트레이닝에 따른 결핵균수의 변화**

서로 다른 수온에서의 수영 트레이닝 후 폐와 비장에서의 결핵균 수는<Fig. 3>에 나타나 있다. 우선 폐에서 통제군의 결핵균은  $5.18 \pm 0.11$  log<sub>10</sub>cfu 값을 나타낸 반면, 온수 훈련군은  $5.81 \pm 0.05$  log<sub>10</sub>cfu 값을 보였고, 냉수 훈련군은  $5.11 \pm 0.08$  log<sub>10</sub>cfu 값을 나타내었다. 한편 비장에서의 결핵균 수는 통제군, 온수 훈련군, 및 냉수 훈련군에서 각각  $3.72 \pm 0.05$  log<sub>10</sub>cfu,  $5.13 \pm 0.04$ , 및  $4.06 \pm 0.08$  log<sub>10</sub>cfu값을 나타내었다.

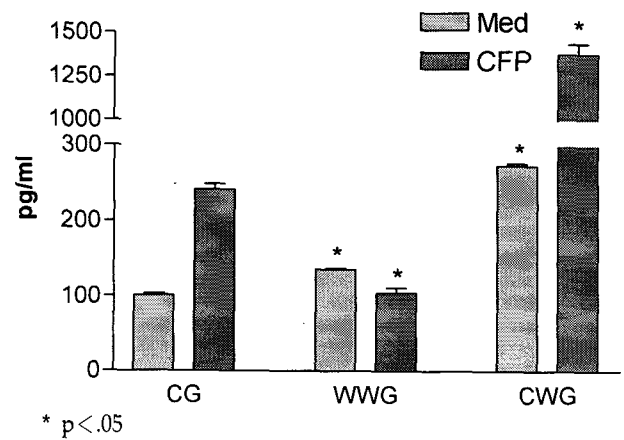


Fig. 2. The change of INF- $\gamma$  following the swim training at different temperature.

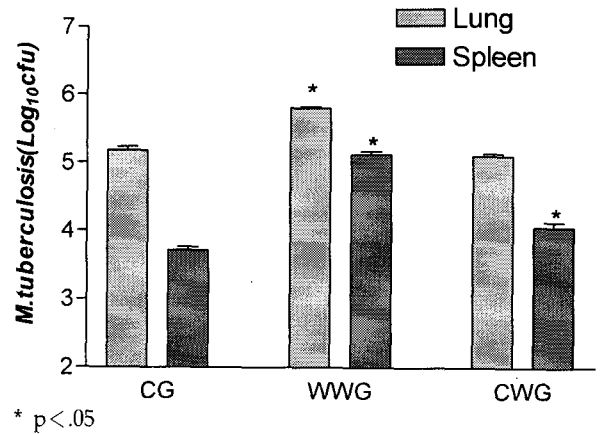


Fig. 3. The change of MTB count following the swim training at different temperature.

**고 찰**

세계보건기구가 1997년을 기점으로 추정 한 바에 따르면 세계인구의 1/3이 결핵균에 감염되어 있으며, 매년 7,900,000 명의 환자가 새로이 발생하고, 이 중 3,520,000명이 전염성 환자로, 연간 1,870,000명이 결핵으로 사망하는 것으로 추정하고 있다[14]. 결핵은 장티푸스 등의 다른 전염병과는 달리 균에 감염되었다고 하더라도 그것이 바로 병을 일으키지 않으며, 전신의 저항이 약화되는 사춘기 이후, 출산 후, 노화 및 당뇨병 등에 의하여 균을 억제하는 힘이 약해졌을 때 균 수가 늘어나고 퍼져서 발병 한다[15]. 균의 발현은 기침을 자주 하거나, 몸무게의 감소가 나타나며, 객혈의 증상이 나타나게 된다. 결핵균은 현재 우리나라에서도 급증하고 있는 것으로 알려져 있으며, 후천성 면역결핍증으로 알려진 AIDS 환자의 대부분이 결핵균 감염으로 사망한다는 연구보고가 밝혀져 [6], 결핵과 AIDS와의 연관성을 볼 수 있다. 일반적으로 HIV 감염자는 결핵에 걸릴 위험이 대단히 높은 것으로 알려져 있

는데, 이는 결핵이 몸 안에 들어왔을 때 이를 방어하는 물질이 INF- $\gamma$ 인데, 이를 생성하는 것이 Helper T 림프구 중 Th1 세포로 HIV 감염자에게는 Th1 림프구의 활성이 저하되어 있기 때문이다. 이는 운동 활동과도 밀접한 연관이 있는데, 면역반응 중에서도 Helper T 림프구의 Th0 타입은 Th1과 Th2로 분화하는데 주로 Th2 타입의 증식을 유도하여 운동으로 인한 천식이나[16] 운동으로 인한 알러지 아나플락시스를 유발하는 것으로 보고되었다[17,18,8]. 위에서 제시한 것처럼 결핵은 Th1 림프구의 활성을 감소시키므로 운동수행과 밀접한 연관성이 있을 것으로 생각하였고, 격렬한 운동이나 지속성이 있는 운동 활동이 타액에서 초기면역력에 중요한 역할을 하는 IgA의 감소를 유발하여 URTI (upper respiratory track infection)을 더 잘 유발한다는 선행연구가[9] 있는 데에도 불구하고 이제까지 운동 활동과 결핵에 관련한 연구들은 거의 수행되지 않고 있는 실정에 있다. 따라서 본 연구는 마우스를 대상으로 하여 총 10주간의 정기적인 수영훈련(온수 및 냉수)시 *in vitro*에서 media와 결핵균 항원인 CFP (culture filtrate protein) 자극 시 Th1 림프구의 세포를 활성화 하는 INF- $\gamma$ 의 활성정도를 비교하여 보고, 이를 바탕으로 결핵균 감염 후 폐와 비장에서 결핵균의 수를 서로 비교하여 보았다. 우선 체중은 적응훈련 부터 현저한 감소를 나타내었으며, 냉수 훈련군의 실험동물들이 가장 낮은 값을 보였다. 이는 정기적인 수영훈련이 체중의 감소를 나타낸다는 여러 선행연구들과 일치되는 결과를 보이고 있다[19]. 한편 통제군과 수영훈련군에게서 INF- $\gamma$ 의 활성정도를 비교한 결과 우선 media 자극 시 온수 훈련군과 냉수 훈련군에서 모두 높은 값을 나타내어 통계적으로도 유의한 값을 나타내었으며( $p < .05$ ), 냉수 훈련군에서 가장 높은 값을 나타내었다. 결핵균 항원인 CFP 자극 시 온수 훈련군은 현저히 낮은 값을 냉수 훈련군은 현저하게 높은 수치를 보여 통계적으로도 유의한 차이를 나타내었다( $p < .05$ ). 본 연구의 결과로 수영훈련에서 결핵균 항원자극 시 INF- $\gamma$ 의 생성은 온수 훈련군에서는 현저히 낮은 값을 냉수 훈련군에서는 현저히 높은 값을 보임을 알 수 있었다. 따라서 냉수 훈련군에서는 긍정적 결과를 가져와 수영훈련 시 온도의 차이가 결핵균 감염 시 중요하게 고려되는 변인임을 확인 할 수 있었다. 수영 훈련에 따른 결핵균 감염 시 폐와 비장에서의 결핵균 수의 변화는 온수 훈련군에서는 균의 수가 폐와 비장에서 모두 높은 값을 보였고( $p < .05$ ), 냉수 훈련군에서 폐에서는 낮은 값을 비장에서는 높은 값을 나타내었으나, 큰 차이는 보이지 않았다. 이는 <Fig. 2>의 결과를 잘 반영한 것으로 온수 훈련에 따라서 감소된 INF- $\gamma$ 의 활성이 결국 폐와 비장에서 높은 결핵균의 수를 나타내었으며, 결핵의 방어 시 Th1 림프구의 활성이 중요하다라는 것을[20] 확인할 수 있었다. 본 연구의 결과로 온수에서의 훈련은 Th0의 림프구가 분화 시 Th1쪽의 감소를 유도한다는 사실을 알 수 있었으며, 훈련자체가 T 림프구의 증식을 유도한다는 여

러 선행연구들의 결과를[21] 고려하여 볼 때, 결국 수영훈련이 Th2 림프구의 활성을 유도할 것이라는 사실을 확인 할 수 있었다. 이러한 사실은 규칙적인 훈련 시 Helper T 림프구가 Th0 타입에서 세포 분화 시 Th1 타입보다는 Th2 타입의 증식을 유도하여 운동으로 인한 천식이나[16] 운동으로 인한 알레르기 쇼크를 유발하는 한다는 선행연구들과[17,18,8] 일치하는 개념으로 해석할 수 있다. 아울러 운동 활동이 면역계에서 Th2 타입의 림프구 증식을 유도한다는 추가적인 연구와 이를 뒷받침할 수 있는 싸이토카인의 변화를 체계적으로 분석하여 운동이 결핵에 미치는 영향에 관한 추가적인 연구가 수행되어야 한다고 본다.

## 요 약

본 연구를 통하여 규칙적인 수영 트레이닝이 체중의 감소를 일으켰으며(온수 및 냉수), 특히 냉수 훈련이 큰 감소를 나타내었다. 온수 훈련군에서는 INF- $\gamma$ 의 감소를 유발하여 림프구의 증식을 Th0에서 Th2 쪽으로 유도한다는 사실을 알 수 있었으며, 이로 인해 결핵균을 감염시켰을 경우 오히려 폐와 비장에서 결핵균의 수가 현저히 증가하는 사실을 알 수 있어, 수영 훈련군에게서의 결핵균 감염 시 대조군에 비해 균 수가 현저히 증가함을 알 수 있었다. 하지만 냉수 훈련군에서는 통제군에 비해 INF- $\gamma$ 의 현저한 증가를 보여, 결핵균 감염 시 폐에서 결핵균 수가 감소함을 확인 할 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Public Health Laboratory Service, Disease Notifiable under the Public Health Act 1984. Annual totals 1991-2001 shows a steady increase in incidence from 5436 in 1992 to 6572 in 2001. PHLS website at <http://www.phls.co.uk>.
2. Harris, A. and Martin, R. 2004. The exercise of public health powers in an era of human rights: the particular problems of tuberculosis. *Public Health*. **118**, 313-322.
3. Nagami, P. and Yoshikawa, T. T. 1983. Tuberculosis in the geriatric patient. *Journal of the American Geriatric Society*. **31**, 356-363.
4. Marchal, G. 1997. Pathophysiology and immunology of tuberculosis. *Rev. Mal. Respir. Dec.14 Suppl.* **5**, S19-26.
5. Yoshikawa, T. T. 1994. The challenge and unique aspects of tuberculosis in older patients. *Infectious Disease in Clinical Practice*. **3**, 62-66.
6. Sudre, P., Dam, G. T. and Kochi, A. 1992. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bulletin of the World Health Organization* **70**, 149-159.
7. Orme, I. M. 2001. Immunology and vaccinology of tuberculosis: can lessons from the mouse be applied to the cow? *Tuberculosis*. **81(1-2)**, 109-113.
8. Kim, C. H., and Kwak, Y. S. 2004. Swim training increases ovalbumin induced systemic anaphylaxis in mice. *Immunol.*

- Invest. 2004. **33(4)**, 469-480.
9. Tomasi, T. B., Trudeau, F. B., Czerwinski, D. and Erredge, S. 1982. Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *Journal of clinical Immunology*. **2**, 173-178.
  10. Lin, Y. S., Jan, M. S. and Chen. 1993. The effects of chronic and acute exercise on immunity in rats. *Int. J. Sports Med.* **14(2)**, 86-92.
  11. Ivanova, T. I., Sokolova, V. S., Novikova, L. N., and Borukaev, A. M. 2002. Exercise therapy in rehabilitation of patients with pulmonary tuberculosis before and after surgical treatment. *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. Nov-Dec.* **6**, 14-17.
  12. Sheperd, R. E. and Gollnick, P. D. 1976. Oxygen uptake of rats at different work intensities. *Pflugers. Arch.* **362**, 219-222.
  13. Lee, B. K., Kwak, Y. S., Jang, Y. S. and Kim, J. D. 2001. Characteristics of B cell Mitogen Isolated from Korean-Style Fermented Soybean Paste. *J. Microbiol. Biotechnol.* **11(1)**, 143-152.
  14. World Health Organization. 1997. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. tuberculosis. 229.
  15. Yoshikawa, T. T. 1992. Tuberculosis in aging adults. *Journal of the American Geriatric Society.* **40**, 178-187.
  16. Castells, M. C., Horan, R. F. and Sheffer, A. L. 1999. Exercise-induce anaphylaxis(EIA). *Clin. Rev. Allergy Immunol. Winter*:**17(4)**, 413-424.
  17. Briner, W. W. Jr. and Sheffer, A. L. 1992. Exercise-induced anaphylaxis. *Med. Sci. Sports Exerc.* Aug:**24(8)**, 849-850.
  18. Horan, R. F., Sheffer, A. L. and Briner, W. W. Jr. 1992. Physical allergies. *Med. Sci. Sports Exerc.* Aug:**24(8)**, 845-848.
  19. Noma, K., Rupp, H. and Jacob, R. 1987. Subacute and long term effect of swimming training on blood pressure in young and old spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc. Res.* Dec;**21(12)**, 871-877.
  20. Sharma, S. and Bose, M. 2001. Role of cytokines in immune response to pulmonary tuberculosis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* Sep:**19(3)**, 213-219.
  21. Nieman, D. C. and Pedersen, B. K. 1999. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med.* Feb;**27(2)**, 73-80.