

Effects of High-Intensive Exercise Duration on Hematologic Properties and Cytokines in Rats

Kyung Yae Hyun*

Department of Clinical Laboratory Science, College of Natural Sciences, Dong-Eui University, Busan 614-714, Korea

Received May 5, 2011 / Revised May 17, 2011 / Accepted May 26, 2011

The effects of duration and time-dependent, high-intensity exercise on hematological properties and inflammation-related parameters in rats were studied. 20, 60, and 120 min of high-intensity exercise were performed daily for 8 weeks. None of the complete blood count (CBC) factors were affected by the exercise, except for the leukocyte concentration which, in the 20 min group, showed an increase of 47% compared to the control, but this was decreased after 60 min by 30% compared to the control. As exercise was performed for 60 min or longer, serum concentrations of Fe^{++} , unsaturated iron binding capacity (UIBC), and total iron binding capacity (TIBC) were significantly elevated in comparison to the control, where 20 min of exercise did not show any change. Both levels of interleukin-6 (IL-6), a pro-inflammatory cytokine, and interleukin-10 (IL-10), an anti-inflammatory cytokine in the serum, were elevated in response to the high-intensity exercise, however the rate of IL-6 increase was higher than the rate of exercise intensity increase, thus the offset of inflammation might be suggested. The concentration of nitric oxide (NO) in the serum became high in response to the exercise. Overall, the current observation suggests that inflammation-like responses to high-intensity exercise might be due to high circulation of blood flow and high oxygen requirement, resulting in systemic damages. However, under the current high-intensity exercise conditions, more than 20 min of exercise might not be suggested for health care purposes.

Key words : Duration time of exercise, high-intensive exercise, leukocyte, interleukin, nitric oxide

서 론

사회가 발전하고 생활이 윤택해짐에 따라 최근 well-being에 대한 관심이 높아지고 이와 함께 운동을 통한 건강향상에 대한 인식이 높아지고 있다. 특히, 지속적이고 꾸준한 운동은 과체중으로부터의 체중조절이 가능하다는 점과 다양한 프로그램들을 통한 현대인이 지향하는 이상적인 체형을 만들 수 있다는 것은 매우 매력적인 일이 아닐 수 없다. 운동을 함으로써 고혈압, 죽상동맥경화증, 당뇨병, 직장암, 유방암, 만성폐쇄성 폐질환과 같은 성인병 및 대사증후군을 예방하고 이러한 질병으로 인한 사망률의 감소, 치료, 기능회복에 긍정적인 효과를 기대할 수 있다. 실제로 생리학적 활동의 결여나 운동을 하지 않는 생활습관이 혈중의 면역 표지인자들의 수준 증가를 야기시킨다는 사실들이 보고되고 있다[12]. 또한 여러 연구들은 심혈관계질환 발생 가능성과 운동부족 사이에 연관성이 있고, 부적절한 면역반응이 동맥경화의 발생에 결정적인 역할을 하는 것으로 인식되고 있고 저수준의 염증반응(low grade inflammation)에 의해 부분적으로 매개된다고 보고 한 바 있다[2].

또한, 생리적 활동의 부재는 우울증, 무기력함, 그리고 건강

에 있어서 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있어[8] 운동은 심신의 건강을 유지하기 위한 필요한 행위임에 분명하다. 반면, 운동이 가져다 줄 수 있는 부정적인 손상 효과로는 급성 관상동맥증후군, 혈소판과 백혈구 활성의 증가, 혈소판-백혈구 응집 증가, 그리고 혈전증의 조장[17] 등이 있다. 게다가, 운동중독증이나 과도한 운동은 면역기능의 약화, 만성피로, 신체상해, 상기도 감염, 미생물 감염의 감수성 증가와 같은 역기능을 가져 올 수도 있어 일반적인 상식에서의 운동은 건강유지에 도움이 되지만 지나친 운동은 오히려 건강에 역효과를 가져다 줄 수 있다.

한편, 우리나라의 경우 장기간의 고강도 운동이 인체에 미치는 생리학적 효과에 대한 이해를 위한 연구가 부족하다. 몇몇 연구들에 의해 고강도 운동은 혈액을 구성하고 있는 적혈구, 백혈구, 혈소판의 조성 및 기능에 영향을 미친다고[17] 보고되었는데 이는 주로 고강도 운동에 따른 세포의 손상과 염증반응의 활성화에 의한 것이라 제안되고 있다. 실제로, 고강도 운동에 의해 혈류속도가 증가됨으로써 혈관 내에 물리적인 손상이 가해진다는 것 외에도 이러한 물리적 손상으로서 적혈구의 용혈과 혈관내피세포의 손상이 일어나는 것으로 보고되고 있다. 또한 고강도운동에 따른 저산소증에 의해서도 조직 또는 세포에 손상을 줄 수 있는 것으로 알려져 있는데 여기에는 산소운반기능을 담당하고 있는 적혈구 및 혈중 철분의 수준도 깊이 관여하고 있어 저산소증에 대한 지표로서 이들의

*Corresponding author

Tel : +82-51-890-2683, Fax : +82-51-890-2622

E-mail : kyhyun@deu.ac.kr

변화를 조사하기도 한다. 다시 말해, 이는 곧 고강도 운동에 의한 국소적 또는 전신적 손상을 의미하는 것으로서 체내 염증반응의 활성화와도 직결된다[24].

체내의 염증반응에 가장 일반적으로 관여하는 것 표지자로 사이토카인이 있다. 그 중 Interleukin-6 (IL-6)와 Interleukin-10 (IL-10)이 있는 데 IL-6는 염증 촉진성 사이토카인이고 IL-10은 항염증 기능[5]을 가지고 있다. 또한 림프구에서 생산되는 interferon- γ (INF- γ)도 체내의 면역 및 염증반응에 대한 중요한 지표로 잘 알려져 있는데 이는 주로 외래물질에 대한 면역반응 및 그에 따른 염증반응에 관여 한다[19]. 고강도운동에서의 이들의 증감에 대해 여러 연구가 진행되어왔고 고강도운동이 IL-6와 IL-10 [29]의 혈중 수준을 상승시킨다는 보고 이외에도 림프구의 감소에 따른 INF- γ 의 수준 저하 역시 보고되어 왔다. 추가적으로, 고강도운동에 의해 증가되는 산소요구량을 보상하기 위해 혈류속도가 증가하고 여기에 대한 체내 반응으로서의 혈관 확장[13]은 아주 중요한 의미를 부여한다. 혈관확장에 있어서 생체 내에서 가장 잘 알려진 촉진인자인 nitric oxide (NO)는 혈관내피세포에서 생산되며 이는 L-alanin에서부터 NO 합성효소(eNOs)에 의해 생성된다[10]. NO의 과다생산이 인체에 유해한 것이기는 하나 정상적인 상태에서의 NO는 여러 가지 생리적 기능에 관여하고 있고 심혈관계 관련 질환과 NO의 수준은 깊은 연관성을 가지고 있는데 운동에서의 혈중 NO의 증가 역시 연구된 바가 있다[25]. 그러나, 고강도운동의 지속시간에 따른 이들 여러 지표의 변화에 대한 조사는 거의 미비하여 그에 따른 체내 손상의 정도에 대한 연구가 요구된다고 사료되어 본 연구를 진행하게 되었다.

본 연구에서는 고강도의 유산소운동의 지속시간이 혈액학적 조성, 적혈구 관련 산소운반능에 영향을 미치는 혈중 철분 수준 외에도 염증관련 사이토카인, 그리고 혈관확장과 관련된 NO의 수준에 미치는 영향을 설치류 모델을 이

용하여 실시하였다.

재료 및 방법

본 연구에서 사용한 8주령의 수컷 Sprague-Dawley (SD) 레트는 중앙실험동물(Central Laboratory Animal Inc. 대한민국)에서 구입하였고 동물사육실에서 실내온도 25°C와 습도 60% 그리고 12시간 간격의 점등 환경하에서 멸균된 사료와 음수를 제공하며 관리하였다. 2주간의 적응기간이 지난 후 대조군(Control group, n=8)을 포함하여 20분(E-20 min group, n=8), 60분(E-60 min group, n=8), 그리고 120분(E-120 min group, n=8) 간 운동을 시킨 실험군 등 4군으로 분류하였다 (Table 1). 대조군을 제외한 모든 실험군은 1주일 동안 13.33 m/min (약 0.8 km/hr)의 속도로 평지상태의 motorized treadmill (TM motor 2000, Korea)에서 달리도록 하여 적응을 시켰다. 운동시작 약 3분 동안은 점증적으로 속도를 올리면서 운동에 적응시키고 매일 8주간 16.67 m/min에서 시작하여 36.67 m/min (약 2.20 km/hr)로 서서히 속도를 올리면서 실험군에 따라 각각 20, 60, 120 분 동안 달리기를 실시하였고 적용된 최종 속도를 고강도운동($VO_{2max} >80-85\%$)으로 설정하였다[23]. 8주간의 실험이 종료된 직후 참여동물로부터의 채혈을 포함한 시료 채취를 위해 에테르를 사용하여 마취 및 안락사를 실시하였고 이는 동의대학교 동물윤리위원회의 규정에 따라 기관의 승인 하에 실시되었다.

시료채취 및 처리

실험동물의 채혈은 심장으로부터 실시되었으며 채취된 혈액은 이후의 측정을 위해 항 응고처리를 한 전혈, 혈장, 및 혈청으로 분리하여 혈액학적 분석마커와 사이토카인 및 NO 등을 분석하기 위해 냉장 보관하였다.

Table 1. Characteristics of experimental rats

Variable	Group			
	Control	E-20	E-60	E-120
Sample size (n)	8	8	8	8
BE-Age (wk)	12	12	12	12
AE-Age (wk)	20	20	20	20
Exercise type	Non	Aerobic	Aerobic	Aerobic
Ex-speed (m/min)	0	36.67	36.67	36.67
Ex-duration (wk)	0	8	8	8
Species (rat)	SD	SD	SD	SD
BE-Wt (g)	355.00±21.05	363.25±20.14	319.10±18.97	350.30±29.52
AE-Wt (g)	452.50±33.55	418.50±26.12*	382.57±31.04***	364.21±21.64***

Data were expressed as the mean±standard error (SE).

*, $p < 0.05$ (compared with Control)

** , $p < 0.01$ (compared with Control)

‡, $p < 0.05$ (compared with E-20 min)

Abbreviation: Control, no exercise; E-20 min, daily exercise for 20 min; E-60 min, daily exercise for 60 min; E-120 min, daily exercise for 120 min; Ex, exercise; BE, before exercise; AE, after exercise; Wt, weight; SD, Sprague-Dawley.

분석

혈액학적 변수

CBC & diff-count 측정은 EDTA처리 전혈을 이용하여 자동 혈액분석기(BC-2800 ver., Shenzhen Mindary Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Germany)에서 실시하였다.

철 표지자

혈청 내 철농도, 총철결합능(total iron binding capacity, TIBC), 그리고 불포화 철결합능(unsaturated iron binding capacity, UIBC)의 수준은 Hitachi 7600-210 (Hitachi Co., Japan) 와 Lqdia Fe (Asan Co., Korea)을 이용하여 측정하였다.

사이토카인 및 일산화질소(Nitric Oxide, NO)

혈청의 Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10), 그리고 Interferon- γ (IFN- γ) 등 사이토카인과 NO의 수준은 시판되고 있는 면역혈청학적인 방법을 이용한 각각의 Quantikine Rat IL-6 kit (R&D System, America), Quantikine Rat IL-10 kit (R&D System, America), Rat interferon Gamma ELISA kit (abcam, U.K), 그리고 Total NO/Nitrite/Nitrate kit (R&D System, America) 제품을 사용하여 측정하였다.

데이터 분석 및 통계

자료의 분석에는 일련의 ANOVA를 사용하였고 유의적인 차이가 있을 경우 Scheffe's test를 이용하여 사후검정하였다. $p < 0.05$ 의 수준에서 유의성을 채택하였으며 모든 자료는 평균 \pm 표준오차(SE)로 표기하였다.

결과 및 고찰

체중과 혈액학적 변화

8 주간의 고강도 운동의 결과 운동에 참여하지 않은 대조군

에 비해 실험군들은 모두 체중감소가 유의한 수준으로 나타났 다(Table 1). 또한, 8주간의 체중은 E-20과 E-60의 경우 대조군 보다 약 60% 수준으로 증가되었으나 E-120 군의 경우에는 대 조군 대비 14% 정도만 증가하여 상대적으로 낮은 증가율을 보였다. 이는 과도한 운동을 장시간 지속할 경우 체성장을 저 해나 체중저하를 가져 올 수 있다고 사료된다.

혈액을 구성하는 성분의 변화에 있어서 고강도 운동이 미치는 영향은 본 연구에서는 다양한 것으로 나타났으나 백혈구의 경우 대조군에 비해 E-20 군에서는 약 47%의 농도 증가를 보 인 반면 E-60군에서는 변화가 없었고 E-120 군의 경우에는 오히려 30% 감소하는 것으로 나타났(Table 2). 이는 현 조건 에서의 고강도운동이 지속됨에 따라 20분 까지는 일시적으로 면역 능력이 증가하다가 그 이후로 부터는 감소하는 것으로 백혈구의 일시적인 손상이 일어난 것이 아닌가 사료되나 향후 관련 연구가 좀 더 필요하다. 본 연구에서 측정하지는 않았지 만, E-20에서의 총백혈구 증가는 운동에 의해 유도되어 증가된 카테콜아민 분비의 증가에 기인한 것으로 보여지며 1~2시간 정도의 고강도 운동에 따른 백혈구의 감소는 면역학적인 관점 에서 볼 때 전신 건강에 유해한 작용을 하는 것이라 사료된다. 백혈구의 가장 기본 역할은 침입한 외부 세균이나 이물질들을 방어하는 역할이므로 그 수적 감소는 일차 면역에 부정적 영 향을 줄 것으로 판단된다. 몇몇 연구들에서 운동에 의해 유도 되는 카테콜아민(epinephrine and norepinephrine) 분비 증가 에 대해 보고된 바 있다. 카테콜아민은 림프구의 증식과 분화, 사이토카인의 생성, 그리고 이들의 순환 패턴 등의 다양한 면 역반응에 영향을 미치고 T-림프구는 세포 표면에서 발현되는 α - and β -adrenoceptor들을 통해 카테콜아민에 대한 반응을 한다고 한다[18]. 운동 중 혈액 내의 스트레스 호르몬과 림프구 농도간의 통계학적 상관성이 보고가 있다[15]. 카테콜아민이

Table 2. Hematological changes following exercise for 8 weeks

Variable	Group			
	Control	E-20	E-60	E-120
Leukocyte ($10^3/\mu\text{l}$)	7.60 \pm 11.18	11.18 \pm 4.48*	6.84 \pm 3.52	5.35 \pm 1.62**
Erythrocyte ($10^6/\mu\text{l}$)	8.85 \pm 0.47	8.46 \pm 1.04	7.23 \pm 1.29	7.61 \pm 1.43
Hemoglobin (g/dl)	15.50 \pm 0.95	15.23 \pm 1.02	14.64 \pm 1.43	14.12 \pm 1.80
Hematocrit (%)	47.30 \pm 3.38	46.53 \pm 3.88	43.61 \pm 8.14	43.77 \pm 5.04
MCV (fl)	53.43 \pm 1.88	55.35 \pm 4.23	60.28 \pm 3.98	58.52 \pm 6.87
MCH (pg)	17.45 \pm 0.60	18.08 \pm 1.40	20.54 \pm 2.49*	18.82 \pm 2.42
MCHC (g/dl)	32.73 \pm 0.44	32.73 \pm 0.89	34.27 \pm 5.04	32.18 \pm 1.61
RDW (%)	12.45 \pm 0.46	12.92 \pm 1.87	15.25 \pm 3.36*	15.97 \pm 2.06*
Platelete ($10^3/\mu\text{l}$)	490.83 \pm 105.11	485.37 \pm 154.33	509.42 \pm 169.10*	614.42 \pm 190.51*
MPV (fl)	6.41 \pm 0.44	6.48 \pm 0.32	6.94 \pm 0.35	7.21 \pm 0.38**

Data were expressed as the mean \pm SE.

*, $p < 0.05$ (compared with Control group)

‡, $p < 0.05$ (compared with E-20 min group)

Abbreviation: MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW, red blood cells distribution width; MPV, mean platelet volume.

운동에 의해 유도되는 백혈구 수의 변화에 중요한 작용을 하는 것으로 알려져 있고 실제로 운동 중 혹은 직후에 중성구 증가와 동시에 림프구가 증가하고 장시간에 걸친 고강도운동 후의 림프구 수가 운동 전에 비해 현저히 낮아진다는 보고도 있어 본 연구에서 조사된 결과와 논점을 같이하고 있다[21]. 따라서, 본 연구에서 조사된 고강도 운동시의 혈중 백혈구 농도의 변화는 일종의 면역과정이 작용한 것으로 사료되고 20분을 초과했을 때는 오히려 건강유지에 역효과를 가져올 수 있음을 시사하고 있다. 추가적으로, 통계적으로 유의성은 미비했지만, 평균적혈구 용적률(mean corpuscular volume, MCV), 평균 적혈구혈색소량(mean corpuscular hemoglobin, MCH), 적혈구체적 과 폭 분포변이(red blood cell distribution width, RDW), 평균혈소판 용적률(mean platelet volume, MPV) 그리고 혈소판 수준변화 역시 수치적으로는 E-60 군과 E-120 군이 대조군과 E-20 군에 비해 높은 것으로 보여져 (Table 2) 1 시간 이상의 정도의 고강도 운동은 건강에 오히려 부정적인 효과를 낼 수 있음이 시사되었다.

철대사 표지자

비록 본 연구를 통해 고강도 유산소운동이 적혈구와 헤모글로빈 수준에 미치는 영향이 거의 없는 것으로 나타났지만, 운동시의 산소요구량과 공급 사이에 부하가 걸릴 경우 산소운반에 필요한 혈중 트랜스페린과 관련된 철분 포화도를 포함한 혈중의 철분지표 변화에 대하여 조사하였다. Table 3에서 보여

지는 바와 같이 고강도 유산소 운동이 진행됨에 따라 60분 이후부터는 혈중 철 농도를 포함하여 UIBC와 TIBC 모두 증가하는 것으로 나타났다. 비록 철분이 적혈구 생성과 세포호흡 그리고 DNA 합성을 포함하는 생물학적 과정에 필수적인 요소이긴 하나[9], 철분의 과다 축적은 펜톤반응(Fenton reaction) 등을 통해 활성산소를 만들어 세포에 독성을 일으킬 수 있다[22]. 이는 장시간의 고강도 유산소 운동에 의한 혈중 철분 농도의 증가는 건강에 부정적인 효과를 미칠 가능성이 높다. 철분 증가에 따른 유해 효과로서 자유 수산화 라디칼(free hydroxy radical)을 촉매하여 인슐린 저항성을 일으킬 수도 있고 췌장의 β -cells에 축적되는 경우 인슐린 분비에 이상을 일으킬 수 있다. 그 외에도 대사성 증후군과 인슐린 저항성의 유병에 대한 가능성도 알려져 있다[14]. 또한 과도한 철분 저장과 관상동맥경화증 발병 사이에 깊은 상관관계가 보고된 바 있다[34]. 따라서, 본 연구결과에서 보여지는 바와 같이 20분 이하의 고강도 유산소 운동은 혈중 철분 농도 증가에 큰 영향을 미치지 않지만 1시간 이상 지속될 경우 혈중 철분 수준이 유의성 있게 증가하여 전술한 바와 같이 혈관 및 주변 조직에 유해한 환경을 조성할 수 있다고 사료된다.

혈청 사이토카인

혈청 내 IL-6를 포함하여 IL-10, 그리고 INF- γ 모두의 수준이 20분의 고강도 운동에서부터 증가되는 것을 확인하였고 (Table 4) 이는 과도한 운동 중 일어날 수 있는 염증반응과

Table 3. Changes in iron indices following exercise for 8 weeks

Variable	Group			
	Control	E-20	E-60	E-120
Fe ⁺⁺ (µg/dl)	263.50±86.40	341.75±88.04	456.25±122.11 ^{***‡}	460.25±112.12 ^{***‡}
UIBC (µg/dl)	320.37±50.94	373.50±61.76	446.50±130.17 [*]	448.34±98.45 [*]
TIBC (µg/dl)	635.12±111.14	715.25±146.55	851.62±292.32 [*]	880.34±24.34 [*]

Data were expressed as the mean±SE.

^{*}, $p < 0.05$ (compared with Control group)

^{**}, $p < 0.01$ (compared with Control group)

[‡], $p < 0.05$ (compared with E-20 min group)

Abbreviation: UIBC, unsaturated iron binding capacity; TIBC, total iron binding capacity.

Table 4. Changes of serum cytokines levels following exercise for 8 weeks

Variable	Group			
	Control	E-20	E-60	E-120
IL-6 (pg/ml)	3.86±1.10	29.09±18.39 [*]	37.73±16.60 [*]	96.34±42.17 ^{***‡}
IL-10 (pg/ml)	2.20±3.81	16.44±10.77 [*]	20.49±13.00 ^{**}	24.06±14.15 ^{**}
IFN- γ (pg/ml)	12.39±2.14	34.60±12.68 [*]	43.75±19.74 ^{**}	9.21±1.66 [‡]

Data were expressed as the mean±SE.

^{*}, $p < 0.05$ (compared with Control group)

^{**}, $p < 0.01$ (compared with Control group)

[‡], $p < 0.05$ (compared with E-20 min and E-60 min group)

[§], $p < 0.05$ (compared with E-20 min group)

Abbreviation: IL, interleukin; IFN- γ , interferon-gamma.

관련이 있을 것으로 사료된다. 특히, IL-6의 경우 지질 분해 능력을 가지고 있기도 하지만 염증반응을 매개하고 증폭시키는 염증 촉진성 사이토카인이기 때문에 매우 유해할 수 있다. 본 연구에서 고강도 운동의 지속 시간이 길어짐에 따라 점진적으로 증가되어 120분 군에서의 IL-6 수준이 대조군과 20분 군에 비해 각각 30 및 33배나 높음으로써 말초 조직에서의 염증반응이 진행되고 있음이 시사되었다. IL-6의 생산이 단핵구와 거핵구, 섬유모세포, 그리고 혈관내피세포에서 주로 이루어지고 그 외에 keratinocytes, osteoblasts, T cells, B cells, neutrophils, eosinophils, mast cells, smooth muscle cells이 그 주요 근원지인데 본 연구에서 조사된 혈액 내 백혈구 수준은 20분 군이 대조군보다 일시적으로 증가되었다가 이후 120분 군에서는 오히려 대조군보다 낮은 변화를 보임으로써 장시간의 운동군(120분)에 있어 혈청 IL-6농도의 급격한 증가는 백혈구 계통세포보다 오히려 다른 세포로부터 기인한 것으로 판단된다. 한편 선행연구에 따르면 골격근세포 역시 IL-6를 분비할 수 있다[27]. 따라서 120분군에 있어 높은 농도의 IL-6는 장시간의 고강도운동에 따른 골격근으로부터의 분비가 분명하다. 다른 연구자들에 의해서도 근육운동시의 혈장내 IL-6의 수준이 정상 대비 100배 이상 증가하는 것으로 보고되었다[29]. 저산소증이 배양 내피세포에서의 IL-6 증가를 유도하거나 *in vivo*에서의 혈장 내 IL-6의 수준을 상승시키는 것으로 보고 되었다[16]. 따라서 고강도 운동은 골격근의 수축과 저산소증을 유도하여 IL-6와 같은 염증 촉진성 사이토카인의 분비를 촉진시킨 것으로 여타 연구들 역시 본 연구의 결과와 일치되는 소견을 보였다[29]. 그러나 장시간의 고강도 운동이 휴지기 동안의 적응성 면역 기전에는 특정한 영향을 주지 않는다는 보고도 있다[2]. 하지만 물리적 운동에 의한 근육손상과 비특이적 염증반응에 대한 연구 중 IL-1, TNF- α , IL-6와 같은 순환 면역촉진 사이토카인들의 증가할 것으로 사료된다.

Table 4에 나타난 바와 같이 고강도 운동이 장기화됨에 따라 혈청 내 IL-10의 수준 역시 증가하고 있다. IL-10은 TNF- α 를 포함한 다양한 염증촉진 사이토카인을 억제시키면서 잠재적으로 항염증 작용에 관여하는 사이토카인[5]이고 TNF- α 의 불활성화 물질로 작용하는데, inhibitory factor kappa B (I κ B)의 보존을 통해 nuclear factor kappa B (NF- κ B) 시그널링(signaling)을 억제하는 것으로 알려져 있다[30]. 또한 IL-10은 시험관 연구에서 거핵구의 활성산소종의 생성을 억제시키고 [7] TNF 매개성 산화스트레스로 인한 급성폐손상을 완화시키는 것으로 보고되고 있다[26]. 특히 IL-4와 IL-10과 같은 항염증성 사이토카인들이 저강도가 아닌 고강도의 유산소운동에서 증가되는 경향이 보고 되어진 바 있다[28]. 즉, 고강도 운동이 진행됨에 따라 염증반응에 대한 촉진과 억제가 동시에 이루어지고 있으며, 본 연구에서와 같이 운동시간이 장시간일 경우(예 1시간 이상), IL-10과 같은 염증억제성 사이토카인의 염증억제 능력에 과부하가 걸려 한계성을 가지게 되는 것으로

사료되고 이에 따라 염증반응이 촉진될 수 있을 것으로 예상된다.

T 세포와 natural killer (NK) 림프구에서 주로 생성되는 것으로 알려져 있는 IFN- γ 는 이들 림프구에 의한 면역 및 염증반응에 매우 중요한 역할을 담당하고 있다[19]. 본 연구 결과에 따르면 고강도운동이 60분 간 지속될 때까지 혈중의 IFN- γ 수준이 증가하다가 그 이후 급격히 감소하는 것을 확인하였고(Table 4) 이는 Table 2에서 보여지는 바와 같이 부분적이거나 백혈구의 수준의 감소에 의한 것이라 사료된다. 실제로, 운동에 의한 T 림프구[33]와 NK 림프구[33]의 기능저하가 보고된 바 있고 혈청 내 IFN- γ 의 경우 가벼운 운동시에는 증가를 보이고[4] 본 연구와 같은 고강도운동에서는 혈중 농도가 감소하는 것으로 보고된 바 있다[11]. 이러한 운동의 강도에 따른 혈중의 림프구와 IFN- γ 의 수준 변화는 명확한 그 기전에 대해서는 명확한 결론을 내리기 어려우나 고강도 유산소 운동에 따른 신체의 일시적인 저 산소 상태에 의한 이들 세포 손상의 가능성을 고려해 볼 수 있으나 향후 더 많은 연구를 통한 규명이 필요하다.

혈청 산화질소(Nitric oxide, NO)

고강도 유산소운동에 따른 저 산소 상태 또는 산소요구량의 증가는 혈류를 통한 산소운반 활성화가 요구되는 까닭에 혈관의 확장에 직접적으로 영향[13]을 미치게 되는데 이는 혈액 내의 NO 수준 변화에서 조사될 수 있다.

NO는 다양한 기관과 조직에서 합성되어 여러 역할을 하는데 특히 미세혈관의 밀집도와 기능 그리고 산소운반에 대한 조절자로서의 역할을 하며 중성구, 대식세포, 혈소판, 내피 및 평활근세포 등에서 NO 합성효소에 의해 생성된다[10]. 내재성 NO의 생산감소가 혈관내피세포 의존성 혈관확장의 저하를 가져와 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 당뇨 또는 동맥경화증의 원인이 될 뿐만 아니라[23] NO의 혈관확장 효과 외에도 신사구체 여과율 또는 심혈관의 재구성에 대한 조절효과도 잘 알려져 있다[13]. 특히, 운동이 내피세포유래 NO의 생성과 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다[25]. 본 연구의 내용과 유사하게 2-4주간의 단기 운동을 적용시킨 쥐의 골격근 내 동맥에서의 내피 유래 NO 합성이 증가하여 혈관의 확장이 증가된 보고[32]와 함께 고강도운동이 적혈구의 용혈과 함께 eNOS (endothelial NOS isoform)의 저하를 일으켜 부차적으로 NO 생성이 감소되었다는 연구가 있었다. 따라서 본 연구에서 혈청 내 NO의 수준이 고강도 운동 20분까지 증가하다가 통계적으로 유의하지 않지만 수치상 감소하는 경향을 보이는 것(Fig. 1)은 Table 2에서 나타난 적혈구의 수적 증감과 상관성이 있는 것으로 사료되며 이는 고강도 유산소 운동의 장시간 지속에 따른 부분적인 세포손상을 야기시키는 저산소증상의 일환으로 보여진다. 본 연구에서 보여지는 장시간의 고강도운동에 의한 혈구수 변화와 사이토카인 그리고 NO의 증감은

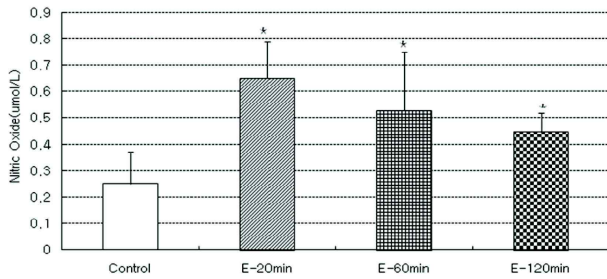


Fig. 1. Changes in total NO concentrations in serum following exercise for 8 weeks. Data were expressed as the mean±SE. n=8. *, p<0.01 (compared with Control group). Control, non- exercised group; E-20 min, highly intensive exercised for 20 min; E-60 min, highly intensive exercised for 60 min; E-120 min, highly intensive exercised for 120 min.

혈관계와 말초 조직에 손상을 초래할 수 있다고 사료된다. 건강유지에 있어서 운동은 양면성을 가지고 있는 것으로 보고되고 있는데 장년층의 경우 지속적인 적절한 운동을 했을 때 뇌인지 기능을 향상시켜 주며 당뇨, 고혈압, 암, 동맥경화, 만성폐쇄성폐질환 등과 같은 성인질환 역시 예방할 수 있다고 한다[3]. 쥐를 대상으로 한 운동모델에서는 관상동맥 혈류의 보존과 허혈성 경색 부위를 축소시키는 것으로 나타났으며 [6] 반면, 고강도 운동이나 장시간의 무리한 운동은 만성피로, 활성산소의 과생산, 백혈구와 혈소판의 활성화, 그리고 혈전 형성 외에도 카테콜아민 분비의 증가 현상을 보이기도 한다 [17]. 즉, 운동은 일종의 중요한 물리적 스트레스인자로서 활동의 형태와 강도 그리고 지속시간에 따라 염증반응과 유사한 상태를 이끌어내기도 한다[24]. 본 연구결과로 장시간의 고강도운동보다는 단시간의 고강도 운동이 건강관리에는 도움이 될 것으로 사료된다

References

- Aisen, P., M. Wessling-Resnick, and E. A. Leibold. 1999. Iron metabolism. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **3**, 200-206.
- Baj, Z., J. Kanttorski, K. Lewicki, L. Pokoca, E. Fornalczyk, H. Tchorzewski, Z. Sulowska, and R. Lewicki. 1994. Immunological status of competitive cyclists before and after the training season. *Int. J. Sports Med* **15**, 319-324.
- Barengo, N. C., G. Hu, T. A. Lakka, H. Pekkarinen, A. Nissinen, and J. Tuomilehto. 2004. Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle aged men and women in Finland. *Eur. Heart J.* **25**, 2204-2211.
- Baum, M., M. Muller-Steinhardt, H. Liesen, and H. Kirchner. 1997. Moderate and exhaustive endurance exercise influences the interferon-gamma levels in whole-blood culture supernatants. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup.* **76**, 165-169.
- Bolger, A. P., R. Sharma, S. von Haehling, W. Doehner, B.

- Oliver, M. Rauchhaus, A. J. Coats, I. M. Adcock, and S. D. Anker. 2002. Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic heart failure. *Am J. Cardiol.* **90**, 384-389.
- Brown, D. A., K. N. Jew, G. C. Sparagna, T. I. Musch, and R. L. Moore. 2008. Exercise training preserves coronary flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rat heart. *J. Appl. Physiol.* **95**, 2510-2518.
- Dokka, S., X. Shi, S. Leonard, L. Wang, V. Castranova, and Y. Rojanasakui. 2001. Interleukin-10-mediated inhibition of free radical generation in macrophage. *Am J. Physiol.* **280**, L1196-1202.
- Dunn, A. L., M. H. Trivedi, and H. A. Oneal. 2001. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med. Sci. Sports Exerc.* **33**, 587-597.
- Feost, L. and P. Vestergaard. 2004. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter. *Arch. Intern. Med* **164**, 1993-1998.
- Green, D. J., A. Maiorana, G. O'Driscoll, and R. Taylor. 2004. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J. Physiol.* **561**, 1-25.
- Haahr, P. M., B. K. Pedersen, A. Fomsgaard, N. Tvede, M. Diamant, K. Klarlund, J. Halkjaer-kristensen, and K. Bendtzen. 1991. Effect of physical exercise on *in vitro* production of interleukin 1, interleukin 6, tumour necrosis factor-alpha, interleukin 2 and interferon-gamma. *Int. J. Sports. Med* **12**, 223-227.
- Hamer, M. 2007. The relative influences of fitness and fatness of inflammatory factors. *Prev. Med* **44**, 3-11.
- Hu, C. T., H. R. Chang, Y. H. Hsu, C. J. Liu, and H. I. Chen. 2005. Ventricular hypertrophy and arterial hemodynamics following deprivation of nitric oxide in rats. *Life Sci.* **78**, 164-173.
- Jehn, M., E. Huallar, and J. M. Clark. 2004. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* **27**, 2422-2428.
- Kappel, M., N. Tvede, H. Galbo, P. M. Haahr, M. Kjaer, M. Linstow, K. Klarlund, and B. K. Pedersen. 1991. Evidence that the effect of physical exercise on NK cell activity is mediated by epinephrine. *J. Appl. Physiol.* **70**, 2530-2534.
- Klausen, T., J. P. Richalet, N. V. Olsen, J. P. Richalet, and B. K. Pedersen. 1997. Hypoxemia increase serum interleukin-6 in humans. *J. Cell. Physiol.* **76**, 480-482.
- Li, N., S. He, M. Blomback, and P. Hiem Dahl. 2007. Platelet activity coagulation and fibrinolysis during exercise in health males; Effects of thrombin inhibition by argatroban and enoxaparin. *Arterioscle. Thromb. Vasc. Biol.* **27**, 407-413.
- Madden, K. S., V. M. Sanders, and D. L. Felten. 1995. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **35**, 417-448.
- Maeyer, De. and De. Maeyer-Guignard. 1998. The cytokine Handbook. *Academic.* 491-516.
- Mazzeo, R. S., G. A. Brooks, and S. M. Horvath. 1984. Effects of age on metabolic response to endurance training in rats. *J. Appl. Physiol.* **57**, 1369-1374.

21. McCarthy, D. A. and M. M. Dale. 1988. The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med* **6**, 333-363.
22. McCord, J. M. 1998. Iron free radicals, and oxidative injury. *Semin. Hematol.* **35**, 5-12.
23. Moncada, S. and A. Higgs. 1993. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med* **329**, 2002-2012.
24. Mooren, F. C., A. Lechtermann, and K. Volker. 2004. Exercise-induced apoptosis of lymphocytes depends on training status. *Med. Sci. Sports Exerc.* **36**, 1476-1483.
25. Muller, J. M., P. R. Mayers, and M. H. Laughlin. 1994. Vasodilator responses of coronary resistance arteries of exercise-trained pigs. *J. Appl. Physiol.* **89**, 2308-2314.
26. Mulligan, M. S., M. L. Jones, A. A. Vaporciyan, M. C. Howard, and P. A. Ward. 1993. Protective effects of L- and IL-10 against immune complex-induced lung injury. *J. Immunol.* **151**, 5666-5674.
27. Nagaraju, K., N. Raben, G. Merritt, L. Loeffler, K. Kirk, and P. Plotz. 1998. A variety of cytokines and immunologically relevant surface molecules are expressed by normal human skeletal muscle cells under proinflammatory stimuli. *Clin. Exp. Immunol.* **113**, 407-414.
28. Peake, J. M., K. Suzuki, M. Hordern, G. Wilson, K. Nosaka, and J. S. Coombes. 2005. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. *Eur. J. Appl. Physiol.* **95**, 514-521.
29. Perderson, B. K., A. Steensberg, and P. Schjerling. 2001. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J. Physiol.* **536**, 329-337.
30. Schottelius, A. J., M. W. Mayo, R. B. Sartor, and A. J. Baldwin. 1999. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappa B kinase activity and nuclear factor kappa B DNA binding. *J. Biol. Chem.* **274**, 3168-3174.
31. Smith, J. K. 2001. Exercise and atherogenesis. *Exerc. Sport. Sci. Rev.* **29**, 49-53.
32. Sun, D., A. Huang, A. Koller, and G. Kaley. 1994. Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. *J. Appl. Physiol.* **76**, 2241-2247.
33. Tvede, N., M. Kappel, J. Halkjaer-Kristensen, and B. K. Pedersen. 1993. The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukin 2 production. *Int. J. Sports Med.* **14**, 275-282.
34. van Hallest, P. L., F. W. Asselbers, N. J. Veeger, A. M. Van Roon, N. J. Veeger, M. M. Henneman, A. J. Smit, J. W. Tervaert, J. F. May, and R. O. Gans. 2003. Correlates of endothelial function and their relationship with inflammation in patients with familial hypercholesterolaemia. *Clin. Sci. Lond.* **104**, 627-632.

초록 : 고강도운동 지속시간이 rat의 혈액학적 조성과 사이토카인에 미치는 영향

현경예*

(동의대학교 임상병리학과)

고강도운동 시간이 레트의 혈액학적 조성 및 염증관련 인자의 변화에 미치는 영향을 연구하였다. 고강도운동을 매일 20, 60, 그리고 120분 동안 8주간 실시하였다. 거의 모든 혈액세포수의 측정에 있어서 고강도운동이 미치는 영향은 거의 찾아볼 수 없었으나 백혈구의 경우 대조군보다 47% 더 증가한 것으로 나타났고 60분 이후로는 대조군의 70% 수준까지 감소하였다. 60분 혹은 그 이상의 시간 동안 운동을 했을 경우 혈청 내 Fe^{++} , UIBC, 그리고 TIBC수준이 대조군에 비해 유의성 있게 증가한 반면 20분간의 운동에서는 이들의 변화를 볼 수 없었다. 염증 촉진성 사이토카인인 IL-6와 항염증성 사이토카인인 IL-10 모두의 혈청 내 수준이 고강도운동에 의해 증가하였으나 운동시간 대비 IL-6의 증가폭이 훨씬 높은 것으로 보아 염증반응의 내재 가능성을 보여주었다. 혈청 내의 인터페론-감마는 20분과 60분의 고강도운동에서 증가하였으나 120분에서는 그 수준이 대조군보다 낮아졌다. 혈청내의 nitric oxide 농도는 고강도운동에 의해 높아졌다.

전반적으로, 본 연구에서 보여진 장시간의 고강도운동에 의한 유사염증 반응은 혈류의 상승과 산소요구량이 높아진 결과로 사료되며 본 연구의 조건하에서는 고강도의 운동은 단시간운동이 건강관리에는 도움이 되는 것으로 사료된다.