

## BÜYÜME DÖNEMİNDE YAPILAN 12 HAFTALIK EGZERSİZ EĞİTİMİNİN FARELERİN DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ HÜCRE SİTOTOKSİK AKTİVİTESİNE(NKSA) ETKİSİ

Dr.Mitat KOZ\*  
Gülfem ERSÖZ\*  
Aydan BABÜL\*\*

### ÖZET

*Bu çalışma büyüme dönemindeki farelere yaptırılan egzersiz eğitiminin NK hücre sitotoksik aktivitesine (NKSA) etkisini incelemek üzere planlandı.*

*Bu amaçla denek olarak kullanılan 3 haftalık 16 adet Swiss/Albino erkek fare kontrol ve egzersiz eğitim gruplarını oluşturacak şekilde rasgele ayrıldılar. Orta şiddetteki egzersiz eğitimi yaptırmak amacıyla fareler treadmillde haftada 5 gün, 15 mdk sabit hızda, günde 30 dakika 12 hafta koşturuldular. Çalışma programını takiben, dekapite edilen farelerin dalaklarından elde edilen lenfositlerde doğal antikandiyal endeks yöntemiyle 5:1, 1:1, 0,5:1 Etkin:Hedef (E:H) oranlarında NKSA ölçüldü.*

*ölçümlerin sonuçlarına göre 12 haftalık egzersiz sonrası farelerin NKSA'nın kontrol grubundan tüm E:H oranlarında sırasıyla % 18, %17 ve %14 daha yüksek seyrettiği fakat yalnızca 5:1 ve 1:1 E:H hücre oranlarındaki değişimin anlamlı (P< 0,05) olduğu gözlemlendi. Diğer E:H oranlarındaki artışlar ise anlamlı bulunmadı (P> 0.05). Sonuç olarak farelerde büyüme döneminde yaptırılan 12 haftalık egzersiz eğitiminin NKSA'yı anlamlı bir şekilde artırdığı söylenebilir.*

**Anahtar Kelimeler.** NKSA, Egzersiz, Büyüme

### THE EFFECT OF EXERCISE TRAINING ON NATURAL KILLER CELL CYTOTOXIC ACTIVITY IN GROWING MICE

### ABSTRACT

*The purpose of this study was to examine the effect of moderate exercise training on natural killer cell cytotoxic activity(NKCA) in growing mice.*

*Three week-old male Swiss/Albino mice were randomly assigned to either control or exercise training groups. Twelve week moderate exercise training regimen was a run on a motorized treadmill at 15 m.min<sup>-1</sup>, 0 % slope, for 30 min. d<sup>-1</sup> 5 day a week. Following the training program splenic NKCA of mice was assayed by the Natural Anticandiyal Index Method at three effectontarget (E:T) ratios, respectively 5:1, 1:1, 0.5:1.*

*The results revealed that splenic NKCA was elevated in the exercise group compared to sedentary controls (P<0.05). As a conclusion, exercise training for 12 week in the growing stage in mice improved NKCA.*

**Key Words:** NKCA, Exercise, Growing

\* Ankara Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Spor Sağlık Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara

\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Natural Killer (NK) hücreleri tümör hücrelerine, virüs ile enfekte hücrelere, kemik iliği ve timus-taki bazı hücrelere karşı doğal sitotoksositeye sahip ve sitoplazmalarında azurofilik granülleriyle karakteristik özellik gösteren 3. bir lenfosit alt grubudur. NK hücreleri 1972-1973 yıllarında tanımlanmalarından itibaren viral enfeksiyonlara ve malign neoplazmik hastalıklara karşı dirençte oynadıkları rol ile bütün dikkatleri üzerine çekmiştir.(1). Diğer immün sistem elemanları gibi NK hücrelerinin işlevleri ve sayısı fiziksel egzersiz, cerrahi, akut MI, hipoksi ve hipovolemik şok gibi çeşitli streslerden etkilenmektedir(2).

Egzersiz immün sisteme etkilerini incelemek amacıyla yapılan çok sayıdaki çalışma, düzenli egzersizin dolaşımdaki toplam lökosit sayıları veya lökosit alt grupları üzerine önemli bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Eğitimli atletlerin serum immünglobulin düzeylerinin de normal referans sınırları içerisinde olduğu ve sedanterlerinkine benzediği bildirilmektedir(3-14).

Düzenli egzersiz eğitiminin natural killer hücre sitotoksik aktivitesine (NKSA) etkisini araştırmak amacıyla, insanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda birbiri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin insanlarda yapılan çok sayıda çalışmada egzersiz eğitiminin NKSA üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu (3-6,15,16), özellikle de orta şiddetteki egzersiz eğitiminin bu etkileri ortaya çıkardığı gösterilirken(17), deney hayvanlarında yapılan çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişkilidir: Egzersiz eğitimi ile farelerin NKSA sınıırı arttığını bildiren çalışmaların yanında(18,19), artışın olmadığı, hatta azalmanın saptandığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır(20-23). Bu çelişkili sonuçların nedenleri arasında denek tipinde, egzersiz çalışmasında ve kullanılan yöntemlerdeki farklılıklar sayılmaktadır(16). Denek tipi ele alındığında NKSA'nın farelerde yaş ile (yaklaşık 12. Haftadan itibaren) azaldığı(24-26), insanlarda ise doğum ile başlayıp ilerleyen yaş ile dereceli olarak arttığı örneği verilebilir(27). Egzersiz çalışmasında ise insanlarda yüzme, koşma, aerobik, jogging ve özel spor branşları kullanılmasına karşın, deney hayvanlarında yüzme ve koşu egzersizleri kullanılabilir. Ayrıca deney hayvanlarında treadmill koşusu en yaygın egzersiz türü olmakla birlikte, elektrik şokları ve egzersizin zamanı gibi dış stres yapıcı faktörler bu egzersiz türünde de egzersizden beklenen sonuçları etkilemektedir(28).

Egzersiz eğitiminin NKSA'ya etkisinin incelendiği çalışmalarda genellikle genç yetişkin yada yaşlı denekler kullanılmasına karşın, büyüme döneminde yapılan egzersiz eğitiminin NKSA'ya etkisinin incelendiği çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenlerden dolayı bu çalışmada büyüme dönemindeki farelerde 12 haftalık orta şiddetteki egzersiz eğitiminin NKSA'ya etkisi araştırıldı.

## **MATERYAL VE YÖNTEM**

Çalışma yaşları 3-4 hafta olan 16 adet Sviss/Albino erkek fare üzerinde gerçekleştirildi. Denekler rasgele seçilerek sekizerli 2 gruba ayrıldı. 1. Grup egzersiz, 2. Grup ise kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma süresince tüm denekler normal diyet ve su ile beslendiler.

### *Egzersiz Protokolü*

Yaşı 3 haftalık olan egzersiz gruplarındaki yavru farelere; egzersize uyum sağlamaları amacıyla bir hafta süre ile, günde 5 dakika ve 10 m/dk'lık sabit hız ve eğimde treadmill egzersizleri yaptırıldı. Dört haftalık yaşa ulaştıklarında ise egzersiz grubundaki deneklere haftada 5 gün, 30 dakika süre ile 15 m/dk hızda orta şiddette 12 haftalık bir egzersiz programı uygulandı(18). Kontrol grubundaki denekler ise herhangi bir egzersiz yapmaksızın kendi normal şartlarında bırakıldılar.

### *Etkin Hücrelerin Hazırlanması (29)*

Steril yöntemle dalak çıkartıldı. Dalak hücre süspansiyonları Histopaque 1077 (Sigma Chemical Company, St. Louis MO, USA) kullanılarak Hypaque Dansite Gradient Santrifügasyon yöntemi ile hazırlandı, fosfatlanmış tamponlu su ile (posphate Buffered şaline (PBS), Sigma Chemical Company, St. Louis MO, USA) ile 3 kez yıkandı ve PBS ile tekrar süspansiyon haline getirildi. Monositler petri kutusuna yapıştırılarak ayrıldılar.

### *Hedef Hücreler (29)*

Candida Stellatoidea suşu kristal viyole ile boyandıktan sonra hedef hücre olarak kullanıldı.

### *Sitotoksosite Deneyi (29)*

Dalak hücrelerinin NK hücre sitotoksik aktivitesi önceden tarif edilen Doğal Antikandidiyal Endeks Yöntemi ile ölçüldü. Bu deney için V tabanlı mikrotitrasyon plak (sterilin G.B.) kullanıldı. Doğal sitotoksosite etkin(E) ve hedef(H) hücrelerin oranı (E:H) 5:1, 1:1 ve 0.5:1 olacak şekilde karşılaştırılması ile ölçüldü. Bu işlemde öncelikle karışım V-tabanlı mikrotitrasyon plaklara konuldu ve 500 rmp de 5 dakika santrifüj edildi, daha sonra 37°C de % CÜ<sub>2</sub> li etüvde 1 saat inkübe edildi. Inkübasyondan sonra herbir çukurdaki süpernatanttan 0.1 ml alınıp düz tabanlı mikrotitrasyon plağa (Microtest II Falcon USA) aktarıldı. Oluşan rengin absorbans değeri (optik dansite (OD) 595 nm'lik filtre ile multi-scan spektrofotometrede değerlendirildi. Doğal antikandidiyal etki aşağıdaki formül ile hesaplandı.

Deney OD - Spontan salınım OD

$$\% \text{ Sitotoksosite} = \frac{\text{Deney OD} - \text{Spontan salınım OD}}{\text{Maksimal salınım OD} - \text{Spontan salınım OD}} \times 100$$

Maksimal salınım OD - Spontan salınım OD

#### *İstatistiksel Yöntem*

Egzersiz ve kontrol grupları NKSA değerleri student's t testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi olarak  $P < 0,05$  kabul edildi.

#### **BULGULAR**

Deneklerin egzersiz öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları ile bu ölçümler arasındaki farklar Tablo 1 'de verilmiştir. Bu değerlere göre egzersiz öncesinde, kontrol ve egzersiz gruplarını oluşturan deneklerin vücut ağırlıkları arasında fark bulunmadığı ve ilerleyen yaşlarına uygun olarak da ağırlık kazandıkları anlaşılmaktadır.

*Tablo 1: Deneklerin Egzersiz Öncesi, Sonrası ve Çalışma Süresince Kazandıkları Vücut Ağırlıkları.*

Gruplar	N	Egzersiz Öncesi Vücut Ağırlığı (gr) X±SD	Egzersiz Sonu Vücut Ağırlığı (gr) X±SD	Vücut Ağırlığı Artışı (gr) X±SD
K12	8	18.62 ±2.11	36.56 ± 3.25	18.31 ±2.41
E12	8	17.93 ±1.17	39.06 ± 2.65	21.12 ±2.46

*Tablo 2: Deneklerin 5:1,1:1 ve 0.5:1 E:H Oranlarındaki NKSA Değişimleri*

Gruplar	N	Sitotoksosite Yüzdesi		
		E : H, 5:1 X±SD	E : H, 1:1 X±SD	E : H, 0.5:1 X±SD
K12	8	17 ±1.84	12 ±2.12	7 ±1.41
E12	8	20 ±1.92*	14 ±1.86*	8 ±1.40

\*  $P < 0,05$  ile K12 grubundan farklı

12 haftalık egzersiz sonrası kontrol grubu egzersiz grubu ile karşılaştırıldığında, egzersizin vücut ağırlığını artırmada daha etkili olduğu görülmektedir(% 12 daha fazla). Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P>0.05$ ).

Deneklerin her bir E:H oranında ölçülmüş olan NKSA değişimleri de Tablo-2'de verilmiştir. Kontrol ve egzersiz grupları birbiri ile karşılaştırıldığında egzersiz grubu NKSA değerlerinin tüm E:H oranlarında daha yüksek olduğu gözlenmiş (sırasıyla, %18, %17, %14) ve 5:1, 1:1 E:H oranlarındaki artışlar anlamlı bulunmuştur ( $P<0.05$ ).

### TARTIŞMA

Büyüme döneminde yapılan egzersiz eğitiminin NKSA'ne etkisinin araştırıldığı bu çalışmada; yeni doğan farelerin eğitilebilir duruma gelmeleri için 3. haftaya kadar beklendi. Bu süre sonunda vücut ağırlıklarının birbirine uygun bulunması yavruların homojen bir gelişim içinde olduklarını göstermiştir. Egzersiz grubu deneklerinde gözlenen vücut ağırlığındaki daha fazla artış literatür bulguları ile uyumludur(30). Düzenli egzersiz eğitiminin bedensel gelişim ve fizyolojik parametreler üzerindeki etkileri oldukça iyi bilinmektedir.

Çalışmamızda, 12 haftalık egzersiz eğitiminin NKSA üzerinde olumlu iyileşmeler yaptığı gözlenmektedir(Tablo 2). Egzersizin immün sistem üzerinde olumlu etkileri olabileceği sonucunu doğuran bu sonuç konuyla ilgili diğer pek çok çalışma ile uyumludur(15,30-33). Egzersiz süre ve şiddetleri bizim çalışmamızdakine benzer birkaç tanesinde şu sonuçlar elde edilmiştir(16,30-33):

Sugiura ve arkadaşları büyüme dönemindeki farelerin immün fonksiyonlarına egzersiz eğitiminin etkilerini inceledikleri çalışmalarında 15 m/dk sabit hızda, günde 60 dakika , haftada 5 gün 12 haftalık zorunlu koşu egzersizi sonrası, Con A ile indüklenmiş splenosit proliferasyonu, makrofaj IL-1 üretimi, makrofaj süperoksit anyon üretimi, fagositoz olayları gibi çeşitli parametrelerle ifade edilen immün sistem fonksiyonlarında egzersiz gruplarında anlamlı artmalar olduğunu göstermişlerdir(30).

Egzersiz şekli bizimki ile aynı olan Macneil ve Hoffman-Goetz'in(18) çalışmalarında da istemli veya zorunlu kronik egzersizin sitotoksik aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir. Araştırmacılar zorunlu treadmill grubuna bizim deneklerimizdeki gibi 30 dk/günde ve 15 m/dk sabit hızda 5 gün/haftada, koşu egzersizi yaptırmışlardır. 6-7 haftalık C3He farelerinin kullanıldığı ve 9 hafta süren bu çalışma sonunda bizim egzersiz gruplarımızda gözlendiği gibi zorunlu koşu grubundaki farelerin, diğerlerine oranla daha fazla kilo kazandıkları ve besin tükettikleri saptanmıştır. Çalışmada hem zorunlu ve hem de istemli koşu gruplarında NKSA artışının gözlenmesi nedeniyle araştırmacılar, bu değişiklikleri egzersizin fizyolojik etkileri ile açıklamışlardır. Bütün gruplarda

ölçümler dinlenme anında yapıldığından bunun akut egzersizdeki geçici etkiden ziyade kalıcı bir aktivite değişikliği olduğu sonucuna varmışlardır.

Hoffman-Goetz ve arkadaşlarının 8 haftalık istemli koşu egzersizinin fare NKCA ve IL-2 ile uyarılmış lenfokin aktive öldürücü(LAK) hücre aktivitesine etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise LAK hücre aktivitesinin egzersiz yapan gruplarda arttığını göstermişlerdir(31).

Lu ve arkadaşları ise 18-22 m/dk hızda, günde 45 dk, haftada 5 gün, 16 haftalık treadmill egzersizinin genç ve yaşlı sıçanların peritoneal makrofajlarının gama interferon ve lipopolisakarite cevabına olan etkilerine baktıkları çalışmalarında, egzersiz eğitiminin her iki yaş grubunda da makrofaj aktivitesini artırdığı, gençlerde artışın daha fazla olduğunu göstermişlerdir (32).

Diğer yandan Blank ve ark. 7 haftalık C57BL/6J farelere 10 haftalık egzersiz eğitimi (% 8 eğimde, 12 m/dk.lık sabit hızda, haftada 5 gün, günde 60 dakika) yaptırdıklarında; bazal NKSA' nın % 30 baskılandığını, IL-2 cevabının ise değişmediğini gözlemişlerdir. Araştırmacılar NKSA'deki baskılanmanın dalaktaki NK hücre sayısındaki azalmaya bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Fakat farede egzersiz eğitiminin dalak NK hücre yüzdesini arttırdığını veya değiştirmedeğini gösteren yayınlardan sonra, çalışmalarını, hücre elde etme yöntemini değiştirerek tekrarlamışlardır. Bunun sonucunda da, egzersizin NK hücre yüzdesini etkilemediği, NKSA'nın azalmadığı, hatta % 17 ye kadar yükseldiği ölçülmüş ve orta şiddetli endurans egzersizinin NKSA'nın parakrin kontrolüne katkıda bulunabileceği açıklanmıştır(22,23).

Bu çalışma sonunda 12 haftalık egzersiz eğitiminin büyüme dönemindeki farelerin NKSA ile ifade edilen immün fonksiyonları üzerinde anlamlı olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

#### KAYNAKLAR

- 1-HERBERMAN, R.B.: Natural killer cells, Ann. Rev. Med., 34, 347-352, (1986).
- 2-PEDERSEN, B.K., ULLUM, H.: NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. Med. Sei. Sports Exerc., 26, 140-146, (1994).
- 3-KUSAKA, Y., KONDOU, H., AND MORIMOTO, K.: Healthy lifestyles are associated with higher natural killer cell activity, Prev. Med., 21, 602-615, (1992).
- 4-NIEMAN, D.C., HENSON, DA, GUSEWITCH, G., et at.: Physical activity and immune function in elderly women, Med. Sei. Sports Exerc, 25, 823-831, (1993).

- 5-NIEMAN,D.C., NEHLSSEN-CANNARELLA, S.L., MARKOFF, P.A., et al.:** The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int. J. Sport Med.*, 11, 467-473, (1990).
- 6-PEDERSEN, B.K., TVEDE, N., CHRISTENSEN, L.D., KLARLUND, K., KRAGBAK, S., AND KRISTENSEN, J.H.:** Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons. *Int. J. Sport Med.*, 10, 129-131, (1989).
- 7-NIEMAN, D.C., NEHLSSEN-CANNARELLA, S.L.:** The effects of acute and chronic exercise on immunoglobulins. *Sports Med.*, 11, 183-201, (1991).
- 8-JAKEMAN, P.M., WINTER, E.M., AND DOUST, J.:** A review of research in sports physiology, *Journal of Sports Sciences*, 12, 33-60, (1994).
- 9-LEWICKI, R., TCHOZEWSKI, H., DENYS, A., KOWALSKA, M., GOLINSKA, A.:** Effect of physical exercise on some parameters of immunity in conditioned Sportsmen. *Int. J. Sport Med.*, 8, 309-314, (1987).
- 10-MACNEIL, B., HOFFMAN-GOETZ, L., KENDALL, A., HOUSTON, A.M., ARUMUGAM, Y.:** Lymphocyte proliferation responses after exercise in men: fitness, intensity, and duration effects. *J.Appl. Physiol.*, 70,179-185, (1991).
- 11-NIEMAN, D.C. , TAN, S A , LEE, J.W., BERK, L.S.:** Complement and immunoglobulin levels in athletes and sedentary controls. *Int. J. Sport Med.*, 10, 124-128, (1989).
- 12-LAPERIERE, A., ANTONI, M.H., IRONSON, G., et al.:** Effects of aerobic exercise training on lymphocyte sub-populations. *Int. J. Sport Med.*, 15, S127-S130, (1994).
- 13- NEHLSSEN-CANNARELLA, S.L., NIEMAN, D.C, BALKLAMBERTON, A.J.:** The effects of moderate exercise training on immune response. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 23(1), 64-70, (1991).
- 14-NIEMAN, D.C. , BRENDLE, D., HENSON, DA , et al.:** Immune function in athletes versus nonathletes. *Int. J. Sport Med.*, 16(5), 329-33, (1995).
- 15-CRIST, D.M., MACKINNON, L.T., THOMPSON, R.F., ATTERBOM, HA, AND EGAN, PA :** Physical exercise increases natural cellular mediated tumor cytotoxicity in elderly women. *Gerontology*, 35, 66-71, (1989).
- 16-NIEMAN, D.C., BUCKLEY, K.S., HENSON, DA , et al.:** Immune function in marathone runners versus sedentary controls. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 27(7), 986-992, (1995).
- 17-SHEPHARD, R.J., SHEK, P.N.:** Exercise, aging and immune function. *Int. J. Sport Med.*, 16, 1-6,(1985).
- 18-MACNEIL, B., AND HOFFMAN-GOETZ, L.:** Chronic exercise enhances invivo and invitro cytotoxic mechanisms of natural immunity in mice. *J.Appl. Physiol.*, 74, 388-395, (1993).
- 19-SIMPSON, J.R., AND HOFFMAN-GOETZ, L.:** Exercise stress and murine natural killer cell function. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 195, 129-135, (1990).
- 20-NASRULLAH, I, AND MAZZEO, R.S.:** Age-related immunescence in Fischer 344 rats: influence of exercise training. *J.Appl. Physiol.*, 73, 1932-1938, (1992).
- 21-PAHLAVANI, MA, CHEUNG, T.H., CHESKY, CA, AND RICHARDSON, A.:** Influence of exercise on the immune funtion of rats of various ages. *J.Appl. Physiol.*, 64, 1997-2001, (1988).
- 22-BLANK, S.E., JOHANSSON, J.O., PFISTER, L.J., GALLUCCI, R.M., LEE, E.G., AND MEADOWS, G.G.:** Mechanistic differences in NK cell cytolytic activity in treadmill-trained and chronic ethanol-consuming mice. *J.Appl. Physiol.*, 76(5), 2031-1036, (1994).
- 23-BLANK, S.E., JOHANSSON, J.O., ORIGINES VI, M.M., AND MEADOWS, G.G.:** Modulation of NK cell activity by moderate intensity endurance training and chronic ethanol consumption. *J.Appl. Physiol.*, 72(1), 8-14, (1992).
- 24-ITOH, K., SUZUKI, R., UMEZU, Y., HANAUMI, K., AND KUMAGI, K.:** Studies of murine large granular lymphocytes: II. Tissue strain , and age distributions of LGL and LAL. *J. Immunol.*, 129, 395-400, (1982).
- 25-BRUNDA, M.J., HERBERMAN, R.B., HOLDEN, H.T:** Inhibition of murine natural killer cell activity by prostaglandins. *J. Immunol.*, 124, 2682-2687, (1980).

- 26-HERBERMAN, R.B., NUNN, M., LAURIN, D.H.:** Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specificity, *Int. J. Cancer*, 16, 216-229, (1975).
- 27-KRISHARAJ, R., AND LANDFORD, G.:** Age-associated alterations in human natural killer cells: 1. Increased activity as per conventional and kinetic analysis, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 45, 268-285, (1987).
- 28-CANNON, J.G.:** Exercise and resistance to infection, *J. Appl. Physiol.*, 74(3), 973-981, (1983)
- 29-MIRSHAHIDI, S.:** Fare lenfosit doğal sitotoksitesinin kolorimetrik yöntem ile ölçülmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, (1992).
- 30-SUGIURA H., Nishida H., Inaba R., Iwata H.** Effect of exercise in the growing stage in mice and of Astragalus membranaceus on immune functions. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 47(6):1021-31, (1993).
- 31-HOFFMAN-GOETZ L., Arumugam Y., Sweeny L.** Lymphokine activated killer cell activity following voluntary physical activity in mice. *J.Sports Med. Phys.Fitness*,34(1):83-90, (1994).
- 32-LU Q.,CEDDIA MA, PRICE EA, YE S.M., WOODS JA** Chronic exercise increases macrophage-mediated tumor cytotoxicity in young and old mice. *Am. J. Physiol.*, 276(2 Pt 2): R482-9, (1999).
- 33-JONSDOTTIR I.H. et al.** Voluntary chronic exercise augments in vivo natural immunity in rats. *J. Appl. Physiol.*, 80(5):1799-803,(1996).