

## مکمل‌دهی همزمان کپسایسین و تمرین شنا و تعدیل نشانگرهای التهابی و استرس اکسیداتیو در موش‌های ویستار نر سالمند

حمیدرضا چوبداری<sup>۱</sup>، حسام پارسا<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** پیری با فرسودگی دستگاه ایمنی همراه است. این مطالعه، اثرات کپسایسین و تمرین شنا را بر بیومارکرهای این فرایند در موش‌های نر مسن بررسی نمود.

**روش‌ها:** تعداد ۲۴ سر موش نر مسن نژاد ویستار (۲۱ ماهه) به‌طور تصادفی در چهار گروه (n = ۶) قرار گرفتند: کنترل، کپسایسین (۵ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز)، تمرین همزمان شنا و گروه ترکیبی (کپسایسین + تمرین). یک پروتکل تمرینی پیش‌رونده ۱۰ هفته‌ای شنا (به‌صورت تناوبی-هوایی) اجرا شد. سطوح سرمی اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) و همچنین سطوح مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در سرم و بافت تیموس با استفاده از الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) و به دنبال آن آزمون Shapiro-Wilk تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** تمام گروه‌های مداخله، کاهش معنی‌داری در افزایش وزن بدن، سطوح سرمی TNF-α، IL-6 و سطوح MDA تیموس در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند (P < ۰/۰۵). کاهش این بیومارکرها در گروه ترکیبی، به‌طور معنی‌داری بیشتر از هر یک از مداخلات به تنهایی بود که حاکی از یک اثر هم‌افزایی است (P < ۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** تجویز همزمان کپسایسین و تمرین شنا، به‌طور هم‌افزایی باعث تضعیف نشانگرهای کلیدی التهابی و استرس اکسیداتیو مرتبط با ایمنوسنس (Immunosenescence) در موش‌های مسن می‌شود. این رویکرد ترکیبی غیردارویی ممکن است به عنوان یک راهبرد مؤثر برای کاهش اختلال عملکرد ایمنی وابسته به سن و ترویج سالمندی مطرح باشد. مطالعات بیشتر برای روشن‌سازی مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی و ارزیابی پتانسیل ترجمه‌ای آن ضروری است.

**واژگان کلیدی:** ایمنوسنس (پیری ایمنی)، کپسایسین، تمرین ورزشی، وزن بدن، فاکتورهای التهابی

**ارجاع:** چوبداری حمیدرضا، پارسا حسام. مکمل‌دهی همزمان کپسایسین و تمرین شنا و تعدیل نشانگرهای التهابی و استرس اکسیداتیو در موش‌های ویستار نر سالمند. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۴۳): ۱۷۴۲-۱۷۵۰.

### مقدمه

پیری، یک فرایند فیزیولوژیک اجتناب‌ناپذیر است که با افزایش آسیب‌پذیری نسبت به بیماری‌های مزمن همراه می‌باشد. یکی از ارکان اصلی بیولوژی پیری، اختلال تدریجی در عملکرد سیستم ایمنی است که تحت عنوان «ایمنوسنس» شناخته می‌شود. این وضعیت نه تنها با کاهش پاسخ به پاتوژن‌ها و واکنش‌ها همراه است، بلکه با ایجاد یک حالت التهابی مزمن و درجه‌پایین، موسوم به التهاب ناشی از سالمندی (Inflammaging) مشخص می‌گردد (۱). در این فرایند، سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) نقش محوری ایفا می‌کنند و سطوح

بالای آن‌ها با بسیاری از عوارض مرتبط با افزایش سن در ارتباط است (۲). افزایش وزن و تجدید بافت چربی نیز از دیگر ویژگی‌های متابولیک پیری است که خود می‌تواند سیتوکین‌های پیش‌التهابی را افزایش دهد و چرخه التهاب را تشدید کند (۳).

ایجاد و تداوم این التهاب سیستمیک، ارتباط تنگاتنگی با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و تشدید «استرس اکسیداتیو» دارد. این دو فرایند یک چرخه معیوب تشکیل می‌دهند و یکدیگر را تشدید می‌کنند (۴). مالون‌دی‌آلدئید (MDA (Malondialdehyde) یکی از محصولات نهایی پراکسیداسیون لیپیدها، به عنوان یک شاخص کلیدی و پایدار برای اندازه‌گیری این آسیب اکسیداتیو در بافت‌های

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حسام پارسا؛ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

قابل توجهی از طریق تقویت IL-10 و مهار پاسخ‌های التهابی بیش‌ازحد در مدل سپسیس ایجاد می‌کند (۱۱).

به عنوان مثال، مطالعات نشان داده‌اند که مکمل‌دهی با کپسی‌نوئیدها (آنالوگ‌های کپسایسین) همراه با تمرین ورزشی می‌تواند اثر هم‌افزایی در کاهش وزن بدن، افزایش مصرف انرژی و کاهش تجمع چربی داشته باشد، به طوری که گروه‌های موش دریافت‌کننده هر دو مداخله نسبت به گروه‌های منفرد، کاهش بیشتری در وزن و بافت چربی را نشان دادند، که بخشی از این اثر از طریق افزایش متابولیسم چربی (Lipolysis) و فعال‌سازی مسیرهای اکسیداسیون چربی در عضله اسکلتی و بافت چربی قهوه‌ای بوده است (۱۲). همچنین گزارش شده است که کپسایسین می‌تواند به‌طور مستقل التهاب مزمن کم‌درجه و استرس اکسیداتیو را کاهش داده و سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر IL-6 و TNF- $\alpha$  را کاهش دهد (۱۳). با این حال، تاکنون هیچ مطالعه‌ای به بررسی اثر ترکیب مکمل کپسایسین با یک پروتکل تمرین شنای تناوبی- هوازی بر تغییرات وزن بدن، شاخص‌های التهابی سرم (IL-6) و (TNF- $\alpha$ ) و شاخص استرس اکسیداتیو (MDA) در سرم و بافت تیموس، در یک مدل حیوانی پیر پرداخته است. این خلأ پژوهشی، اهمیت مطالعه‌ی حاضر را در پر کردن این شکاف دانشی برجسته می‌سازد و می‌تواند مبنایی برای درک بهتر پتانسیل رویکردهای ترکیبی غیردارویی در تعدیل ایمونوسنسس و کاهش التهاب مزمن کم‌درجه فراهم آورد.

با توجه به هم‌پوشانی مکانیسم‌های مولکولی میان فعالیت ورزشی و کپسایسین، این فرضیه مطرح می‌شود که ترکیب همزمان این دو مداخله می‌تواند اثرات تقویت‌کننده بیشتری بر مسیرهای سیگنالی مرتبط با التهاب، استرس اکسیداتیو و متابولیسم سلولی در زمینه پیری ایجاد نماید. بر این اساس، هدف اصلی مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثرات مجزای و ترکیبی مکمل‌دهی کپسایسین و یک پروتکل تمرین شنای تناوبی (هوازی) بر تغییرات وزن بدن، سطوح سرمی اینترلوکین-6 (IL-6) و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- $\alpha$ ) و همچنین غلظت مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در سرم و بافت تیموس در موش‌های صحرایی نر مسن می‌باشد.

فرضیه‌ی پژوهش بر این مبنا استوار است که اعمال ترکیبی این دو مداخله، در مقایسه با اجرای هر یک به‌صورت جداگانه، اثر هم‌افزایی قوی‌تری در کاهش وزن بدن و بهبود نشانگرهای زیستی کلیدی مرتبط با فرایند ایمونوسنسس از خود نشان خواهد داد.

مختلف از جمله بافت‌های لنفاوی مانند تیموس مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵). تیموس به عنوان محل بلوغ لنفوسیت‌های T، به ویژه در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از پیری حساس تر است و تخریب آن سهم عمده‌ای در ناکارایی ایمنی وابسته به سن دارد (۶).

در این میان، مداخلات غیردارویی به عنوان راهکاری امیدوارکننده برای تعدیل سرعت پیری بیولوژیک مطرح هستند. تمرین ورزشی منظم، به ویژه تمرینات استقامتی (هوازی)، یکی از مؤثرترین این راهبردها است. شواهد قانع‌کننده‌ای نشان می‌دهد که تمرینات هوازی می‌تواند با کاهش سطوح سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6 و TNF- $\alpha$ ، بهبود پروفایل متابولیک (از جمله کنترل وزن) و همچنین تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی درونی، به مقابله با التهاب ناشی از سالمندی و استرس اکسیداتیو کمک کنند (۷). در مدل‌های حیوانی، تمرین شنا به‌عنوان یک الگوی تمرینی مؤثر و کم‌ضربه که استرس مکانیکی کمتری بر مفاصل حیوان مسن وارد می‌کند، مورد استفاده گسترده قرار گرفته است (۸).

از سوی دیگر، ترکیبات زیست‌فعال گیاهی نیز توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. کپسایسین، آلکالوئید اصلی مسئول طعم تند فلفل‌های قرمز، به واسطه فعالیت‌های فارماکولوژیک متنوعش از جمله خواص ضدچاقی، ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدانی شناخته شده است (۹). مکانیسم‌های اثر کپسایسین عمدتاً از طریق فعال‌سازی گیرنده گذرای پتانسیل و اینیلوئید ۱ (TRPV1) اعمال می‌شود. فعال‌سازی این گیرنده می‌تواند با تحریک مسیر (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) فاکتور هسته‌ای اریثروئید (Nrf-2) موجب تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی و همزمان از طریق مهار مسیر فاکتور هسته‌ای کاپا-بی (NF- $\kappa$ B) باعث کاهش بیان ژن‌های پیش‌التهابی گردد (۱۰).

اگرچه آثار مفید جداگانه ورزش و کپسایسین بر شاخص‌های التهابی، متابولیک (از جمله وزن بدن) و اکسیداتیو در مطالعات متعددی گزارش شده است. مانند کاهش سطوح IL-6 و TNF- $\alpha$ ، بهبود متابولیسم انرژی و کاهش استرس اکسیداتیو در مدل‌های حیوانی و انسان، اما پاسخ به ترکیب این دو مداخله، به ویژه در زمینه‌ی پیری و ایمونوسنسس، هنوز به طور کامل شناخته نشده است.

Li و همکاران نشان دادند که درمان با دوز کوچک کپسایسین (Capsaicin) CAP همچنین سطح سایتوکاین‌های ضدالتهابی IL-10 را افزایش داد و افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- $\alpha$ ، IL-6 و متابولیت‌های اکسید نیتریک (Nitric oxide metabolite) را در موش‌های صحرایی مبتلا به سپسیس کاهش داد. این یافته بر اساس مطالعه‌ای است که نشان می‌دهد درمان با دوز کوچک کپسایسین، اثرات ضدالتهابی

## روش‌ها

## طراحی مطالعه و حیوانات آزمایشگاهی

این مطالعه به صورت تجربی بر روی ۲۴ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار (۲۱ ماهه، وزن اولیه ۵۰۰-۴۵۰ گرم) انجام شد. حیوانات از مرکز انستیتو پاستور تهران تهیه و در شرایط استاندارد (دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، چرخه‌ی نور-تاریک ۱۲ ساعته، دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد) نگهداری شدند. پس از یک هفته انطباق با محیط، حیوانات به صورت تصادفی ساده به چهار گروه (n = 6 در هر گروه) تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل (Co)، (۲) گروه دریافت‌کننده‌ی کپسایسین (Ca)، (۳) گروه تمرین شنا (EX)، (۴) گروه ترکیبی (Ca-Ex). تمام پروتکل‌های حیوانی مطابق با راهنمایی مؤسسه ملی سلامت (National Institutes of Health) برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و با تأیید کمیته‌ی اخلاق پژوهشگاه دانشگاه بوعلی سینا (No IR.BASU.REC.1404.025) انجام شد (۱۴، ۱۵).

## تهیه و تجویز کپسایسین

عصاره‌ی کپسایسین از شرکت گیاه کالا (سبزوار، ایران) تهیه شد. بر اساس گواهی تحلیل شرکت (HPLC)، این عصاره حاوی ۶/۱ میلی‌گرم کپسایسین خالص به ازای هر ۱۰۰ میلی‌گرم عصاره بود. عصاره در آب مقطر حل و به صورت گاوآژ خوراکی یک‌بار در روز به مدت ۱۰ هفته با دوز معادل ۵ میلی‌گرم کپسایسین خالص به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز شد. گروه‌های کنترل و تمرین، حجم معادل‌سازی شده‌ی از محلول آب مقطر را دریافت کردند (۱۶).

## پروتکل تمرین ورزشی شنا (تناوبی- هوازی)

حیوانات گروه‌های تمرینی و گروه ترکیبی، به مدت ۱۰ هفته (۵ جلسه در هفته) تحت یک برنامه‌ی تمرینی شنا قرار گرفتند. تمرینات در یک استخر استوانه‌ای ساخته‌شده از جنس پلی‌پروپیلن (با ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر و قطر ۴۰ سانتی‌متر) اجرا شد که با آب شیرین تا عمق ۴۲ سانتی‌متر پر شده بود. دمای آب در محدوده‌ی ۳۰ تا ۳۲ درجه سانتی‌گراد کنترل و حفظ گردید.

این شرایط، مطابق با پروتکل‌های استاندارد گزارش شده در مطالعات پیشین، به منظور به حداقل رساندن استرس ناشی از سرما و تأمین فعالیت ورزشی مناسب و ایمن برای جوندگان مسن طراحی شده بود. جزئیات دقیق پروتکل تمرینی در جدول ۱ ارائه گردیده است. به طور خلاصه، مدت زمان و شدت جلسات شنا به صورت پیش‌رونده افزایش یافت تا با افزایش تدریجی ظرفیت هوازی و سازگاری فیزیولوژیک حیوانات مسن همخوانی داشته باشد. همچنین در فعالیت ورزشی تناوبی میزان بار و ست‌های تمرینی به صورت تدریجی افزایش یافت. حیوانات یک هفته پیش از شروع پروتکل اصلی، با محیط شنا و شنا کردن بدون بار اضافی آشنا شدند. همچنین پروتکل جهت انجام در دوره سالمندی تعدیل شد (۱۷).

## نمونه‌گیری و آماده‌سازی نمونه‌ها

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از یک دوره ناشتایی ۱۲ ساعته، حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (دوز: ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (دوز: ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند (۱۸). بلافاصله، خون‌گیری از قلب حیوانات انجام و نمونه‌های خون در لوله‌های بدون ضد انعقاد جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق قرار گرفته و سپس به مدت ۱۵ دقیقه با دور  $3000 \times g$  در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند تا سرم جدا شود. همزمان، غده تیموس به طور کامل برداشته شده، با محلول سالین استریل شستشو و پس از توزین، در نیتروژن مایع منجمد گردید. تمام نمونه‌های سرم و بافت در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان آنالیز نگهداری شدند.

## اندازه‌گیری بیومارکرها

سنجش سیتوکین‌های التهابی: سطوح سرمی اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) با استفاده از کیت‌های الایزای تجاری مخصوص رت ساخت شرکت کارمانیا پارس ژن (ایران) و مطابق با دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شد. جذب نوری در طول موج ۴۵۰ نانومتر با استفاده از ریدر الایزا خوانده شد.

جدول ۱. پروتکل تمرینی رت‌های نژاد ویستار (سالمند)

هفته	مدت زمان هوازی (دقیقه)	بار تمرینی (درصد وزن بدن)	تعداد ست‌های تمرینی (تناوبی)	مدت زمان تناوبی (ثانیه)	مدت زمان استراحت (ثانیه)	بار تمرینی (درصد وزن بدن)
۱	۲۵	۰	۴	۴۵	۶۰	۴
۲	۳۰	۰	۴	۴۵	۶۰	۵

۳	۳۰	۱	۴	۴۵	۶۰	۶
۴	۳۵	۱	۵	۴۰	۵۰	۷
۵	۳۵	۲	۶	۳۵	۴۵	۸
۶	۴۰	۲	۶	۳۵	۴۵	۹
۷	۴۰	۲/۵	۶	۳۰	۴۵	۱۰
۸	۴۰	۳	۶	۳۰	۴۵	۱۰
۹	۴۲	۳	۶	۳۰	۴۵	۱۱
۱۰	۴۵	۳	۶	۳۰	۴۵	۱۲

جدول ۲. تغییرات وزن بدن رت‌ها.

گروه	تغییرات وزن بدن (گرم)	اختلاف نسبت به گروه کنترل (گرم)	فاصله اطمینان ۹۵٪ اختلاف	سطح معنی داری نسبت به کنترل
کنترل	۶/۸ ± ۴/۴۵	-	-	-
کپسایسین	۸/۱ ± ۲۰/۰	-۶۵/۴	-۷۹/۶ تا -۵۱/۲	P < ۰/۰۰۱
تمرین	۱/۱۲ ± ۳/۴۱	-۸۶/۷	-۹۸/۰ تا -۶۸/۲	P < ۰/۰۰۱
کپسایسین + تمرین	۲/۹ ± ۳/۷	-۱۱۷/۷	-۱۳۲/۶ تا -۱۰۲/۸	P < ۰/۰۰۱

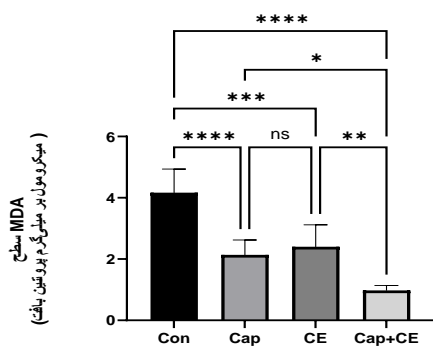
تغییرات وزن بدن (گرم) در گروه‌های مطالعه پس از ۱۰ هفته مداخله. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار در مقایسه با گروه کنترل نمایش داده شده‌اند (P < ۰/۰۰۱).

بیشترین کاهش را نشان دادند. کاهش وزن در هر سه گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل از نظر آماری معنی دار بود (P < ۰/۰۰۱) (جدول ۲).

### ۲. مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در بافت تیموس

سطوح MDA در بافت تیموس در گروه کنترل به طور قابل توجهی بالاتر از گروه‌های مداخله بود. هر سه مداخله (تمرین، مکمل و ترکیب هر دو) منجر به کاهش معنی دار سطوح MDA نسبت به گروه کنترل شدند، گروه ترکیبی (تمرین + مکمل) کمترین سطح MDA را نشان داد (P < ۰/۰۰۵) (شکل ۱).

شکل ۱. سطوح MDA در بافت تیموس. سطوح MDA در بافت تیموس. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نسبت به گروه کنترل نشان داده شده‌اند (P < ۰/۰۰۵).



شکل ۱. سطوح MDA در بافت تیموس

سنجش مالون‌دی‌آلدئید: سطح MDA به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدها در نمونه‌های سرم و هموژنای بافت تیموس، با استفاده از کیت شرکت طب پژوهان رازی (ایران) و بر اساس روش الایزا (ELISA) اندازه‌گیری شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) آنالیز شدند. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون Shapiro-Wilk تأیید شد. برای مقایسه‌ی پارامترها بین چهار گروه از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد. در صورت مشاهده تفاوت معنی دار، مقایسه‌های دوگانه بین گروه‌ها با استفاده از آزمون تعقیبی Tukey انجام گرفت. سطح معنی داری کمتر از (P < ۰/۰۰۵) در نظر گرفته شد. همچنین اندازه اثر برای متغیرهای اصلی محاسبه و گزارش شد.

### یافته‌ها

#### ۱. وزن بدن

پس از ۱۰ هفته مداخله، تغییرات وزن بدن در گروه‌های مختلف به طور معنی داری متفاوت بود (P < ۰/۰۰۱) گروه کنترل افزایش وزن داشت. در مقابل، تمام گروه‌های تحت مداخله کاهش وزن را تجربه کردند. بیشترین کاهش وزن در گروه ترکیبی «تمرین + مکمل» مشاهده شد. پس از آن، گروه‌های تمرین و مکمل به ترتیب

## بحث

مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی تأثیر مداخله ترکیبی مکمل‌دهی کپسایسین و تمرین شنای تناوبی بر شاخص‌های کلیدی مرتبط با ایمنوسنسشنس در موش‌های صحرایی نر مسن طراحی گردید. نتایج اصلی این پژوهش حاکی از آن است که هرچند مداخله کپسایسین و تمرین ورزشی به‌تنهایی قادر به ایجاد تعدیل مثبت در این شاخص‌ها هستند، اما ترکیب همزمان این دو رویکرد، اثری هم‌افزایی (Synergistic) ایجاد می‌نماید که از نظر آماری و بالینی قوی‌تر و معنادارتر از اعمال هر یک از مداخلات به‌صورت مجزا می‌باشد.

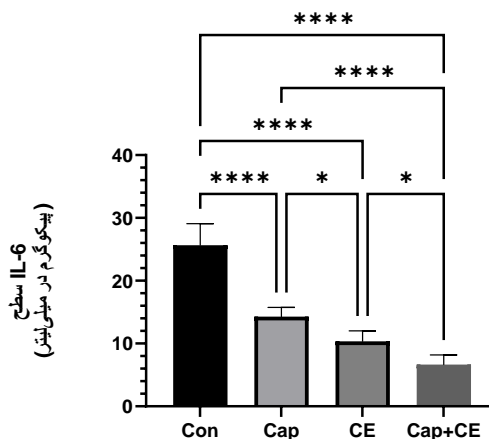
در حالی که مطالعات پیشین اثرات مفید جداگانه کپسایسین یا ورزش را بر تعدیل نشانگرهای پیری گزارش کرده‌اند، شواهد در مورد اثر ترکیبی هم‌افزایی این دو مداخله نوظهور و در حال تکامل است (۱۹). برای مثال، مطالعه‌ای نشان داد که مکمل‌دهی کپسایسین به‌تنهایی می‌تواند از طریق فعال‌سازی مسیر Nrf-2، استرس اکسیداتیو را در مدل‌های پیری کاهش دهد (۱۳).

از سوی دیگر، پروتکل‌های ورزشی هوازی منظم به‌طور مستقل با کاهش سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6 و بهبود پروفایل متابولیک مرتبط هستند (۲۰). با این حال، مطالعات کمی به بررسی تعامل این دو مداخله پرداخته‌اند. یک مطالعه‌ی اخیر بر روی رت‌های دارای رژیم پرچرب نشان داد که ترکیب کپسایسین با ورزش باعث کاهش وزن و بهبود حساسیت به انسولین بیشتری نسبت به هر کدام به‌تنهایی می‌شود، که تا حدی با یافته‌های کاهش وزن مطالعه حاضر همسو بود (۱۳). مطالعه‌ی ما با به‌کارگیری یک مدل حیوانی مسن‌تر (۲۱ ماهه) و تمرکز بر شاخص‌های ایمنوسنسشنس (IL-6, TNF- $\alpha$ , MDA)، گامی فراتر از این پژوهش‌ها برداشته و مکانیسم‌های التهابی و اکسیداتیو مرتبط با پیری ایمنی را به‌طور خاص مورد هدف قرار داده است.

این هم‌افزایی به‌طور برجسته در کاهش وزن بدن، کاهش سطح سرمی اینترلوکین-۶ (IL-6) و مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و همچنین کاهش قابل‌توجه فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- $\alpha$ ) در گروه دریافت‌کننده‌ی مداخله ترکیبی مشاهده شد. این یافته‌ها بر پتانسیل بالای رویکردهای ترکیبی غیر دارویی در تعدیل فرایندهای التهابی مزمن کم‌درجه و استرس اکسیداتیو مرتبط با پیری تأکید می‌ورزد و می‌تواند مبنایی برای تحقیقات آتی در جهت توسعه راهبردهای مداخله‌ای مؤثرتر در ارتقای سلامت ایمنولوژیک در دوران سالمندی فراهم آورد. کاهش وزن قابل توجه در گروه‌های مداخله، به ویژه در گروه ترکیبی، را می‌توان ناشی از افزایش همزمان در مصرف انرژی و بهبود پروفایل متابولیک دانست.

## ۳. سطح سرمی اینترلوکین-۶ (IL-6)

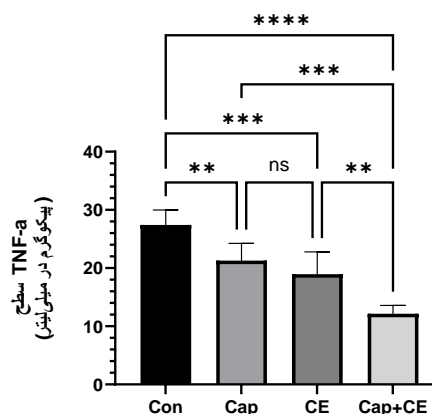
سطوح IL-6 سرم در گروه ترکیبی به‌طور معنی‌داری کمتر از همه گروه کنترل بود ( $P < 0/001$ ). هر یک از مداخلات تمرین و مکمل به‌تنهایی نیز در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌داری در IL-6 ایجاد کردند ( $P < 0/05$ ) (شکل ۲).



شکل ۲. سطح IL-6 در سرم خون. سطح IL-6 در سرم در گروه‌های مختلف. نسبت به گروه کنترل ( $P < 0/05$ )

۴. سطح سرمی فاکتور نکروز تومور-آلفا (TNF- $\alpha$ )

مؤثرترین کاهش در سطح TNF- $\alpha$  در گروه ترکیبی مشاهده شد که در مقایسه با هر سه گروه دیگر معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ). مداخله تمرین به‌تنهایی نیز منجر به کاهش معنی‌دار TNF- $\alpha$  نسبت به گروه کنترل شد. مداخله مکمل کپسایسین به‌تنهایی کاهش آماری معنی‌داری در سطح TNF- $\alpha$  در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نکرد ( $P < 0/05$ ) (شکل ۳).



شکل ۳. سطح TNF- $\alpha$  در سرم خون. سطح TNF- $\alpha$  در سرم در گروه‌های مختلف. نسبت به گروه کنترل ( $P < 0/05$ )

ترکیبی ممکن است در نگاه اول متناقض با برخی مطالعاتی به نظر برسد که اثرات ضدالتهابی کلی کپسایسین را گزارش می‌کنند. با این حال، این «تناقض» با در نظر گرفتن تنظیم مستقل و لایه‌ای سیتوکین‌ها و برای مهار تولید  $TNF-\alpha$  وجود دارد. بنابراین، برای مهار مؤثر آن، همزمانی سیگنال‌های ضدالتهابی از چندین مسیر ضروری به نظر می‌رسد. این دیدگاه با مطالعه‌ی جدیدی همسو بود که نشان داد، مداخلات چندوجهی در مقایسه با درمان‌های تک‌دارویی، در تعدیل شبکه سیتوکینی پیری مؤثرتر هستند.

وابستگی نتایج به مدل آزمایشی قابل توضیح است (۲۵). اولاً، تولید  $TNF-\alpha$  نسبت به  $IL-6$  اغلب به محرک‌های التهابی قوی‌تر و خاص‌تری وابسته است و مسیرهای سیگنال‌دهی بالادستی متفاوتی دارد (۲۶). ثانیاً، مطالعاتی که کاهش  $TNF-\alpha$  را با کپسایسین به تنهایی نشان داده‌اند، عموماً از مدل‌های بیماری‌زای حاد یا بافت‌های خاص (مانند بافت چربی در چاقی) استفاده کرده‌اند. در مقابل، در مدل پیری فیزیولوژیک مورد استفاده در این مطالعه، که با التهاب مزمن و درجه‌پایین التهاب ناشی از سالمندی مشخص می‌شود، احتمالاً آستانه بالاتری برای مهار تولید  $TNF-\alpha$  وجود دارد. بنابراین، برای مهار مؤثر آن، همزمانی سیگنال‌های ضدالتهابی از چندین مسیر ضروری به نظر می‌رسد. این دیدگاه با مطالعه‌ی جدیدی همسو بود که نشان داد، مداخلات چندوجهی در مقایسه با درمان‌های تک‌دارویی، در تعدیل شبکه‌ی سیتوکینی پیری مؤثرتر هستند (۲۷).

در حالی که مطالعات متعددی اثرات مفید جداگانه کپسایسین با ورزش را بر شاخص‌های پیری گزارش کرده‌اند (۲۲، ۲۸)، مطالعه‌ی حاضر نخستین پژوهشی بود که اثر ترکیبی یک پروتکل تمرین ترکیبی شنای تناوبی- هواری و مکمل‌دهی کپسایسین را بر شاخص‌های التهابی، اکسیداتیو و متابولیک در یک مدل حیوانی پیر (۲۱ ماهه) به طور همزمان بررسی کرده و اثر هم‌افزایی قوی آن را به اثبات رسانده است. این یافته‌ها گامی فراتر از مطالعات گذشته برداشته و راه را برای طراحی مداخلات ترکیبی کارآمدتر هموار می‌سازد.

این مطالعه با محدودیت‌هایی همراه است که در تفسیر و تعمیم نتایج باید مورد توجه قرار گیرد. نخست، ارزیابی تغییرات وزن بدن بدون تمایز دقیق میان توده‌ی چربی، توده‌ی عضلانی و حجم آب بدن انجام شد. دوم، هرچند شاخص‌های زیستی التهاب و استرس اکسیداتیو اندازه‌گیری گردید، اما ارزیابی مستقیم عملکرد سلول‌های ایمنی نظیر پاسخ پرولافراتیو به میتوژن‌ها یا تنوع گیرنده‌های آنتی‌ژن (TCR/BCR repertoire) صورت نپذیرفت. سوم، این پژوهش صرفاً بر روی حیوانات نر اجرا شده است و با توجه به تفاوت‌های جنسیتی در سطوح هورمونی و پاسخ‌های

کپسایسین از طریق فعال‌سازی گیرنده  $TRPV1$ ، موجب افزایش تمرین در بافت چربی قهوه‌ای و تبدیل بافت چربی سفید به حالت بیج (Beige) می‌شود که در نهایت منجر به افزایش مصرف انرژی و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌گردد (۹، ۲۱).

از سوی دیگر، تمرین ورزشی هوازی با افزایش مستقیم مصرف انرژی و نیز بهبود حساسیت به انسولین در بافت‌های محیطی، به کنترل وزن کمک می‌کند (۲۲). به نظر می‌رسد ترکیب این دو مداخله، چرخه‌های سینرژیک را در سطح متابولیک ایجاد می‌کند که نتیجه آن کنترل وزن مؤثرتر در وضعیت پیری است. کاهش چشمگیر  $IL-6$  سرم در گروه ترکیبی از اهمیت بالینی ویژه‌ای برخوردار است، زیرا  $IL-6$  یک پیش‌بین قوی برای ناتوانی، ضعف عضلانی (سارکوپنی) و مرگ‌ومیر در جمعیت مسن محسوب می‌شود (۲۳). کپسایسین از طریق مهار فسفریلاسیون و تخریب (Inhibitor of Nuclear Factor Kappa B Alpha)  $IKB\alpha$  مسیر سیگنال‌دهی پیش‌التهابی  $NF-\kappa B$  را مهار کرده و در نتیجه رونوشت‌برداری از ژن‌های التهابی مانند  $IL-6$  را کاهش می‌دهد (۱۰). تمرین ورزشی منظم نیز با القای ترشح میوکاین‌های ضدالتهابی مانند  $IL-10$  از عضله‌ی اسکلتی و افزایش تون واگال، به مهار التهاب سیستمیک کمک می‌کند (۷).

مقایسه‌ی مستقیم یافته‌ی ما با مطالعات پیشین، همخوانی‌ها و نوآوری کار را روشن می‌سازد. کاهش  $IL-6$  ناشی از کپسایسین که در اینجا مشاهده شد، با گزارش‌های قبلی از مهار مسیر  $NF-\kappa B$  توسط این ترکیب مطابقت داشت (۱۳). همچنین، کاهش  $IL-6$  ناشی از ورزش که در بسیاری از مطالعات تأیید شده است (۲۴)، نکته‌ی برجسته و جدید در مطالعه‌ی حاضر، میزان کاهش بسیار باارزتر و معنادارتر  $IL-6$  در گروه ترکیبی است. این امر قویاً از فرضیه اثر هم‌افزایی پشتیبانی می‌کند، به طوری که ورزش احتمالاً با افزایش حساسیت بافت‌ها به سیگنال‌های ضدالتهابی کپسایسین یا ایجاد یک زمینه متابولیک مطلوب‌تر، اثر مهاری کپسایسین بر تولید  $IL-6$  را تقویت می‌کند. این اثر ترکیبی قوی‌تر از آن چیزی است که در مطالعاتی که هر مداخله را به تنهایی بررسی کرده‌اند، گزارش شده است. ترکیب این دو مکانیسم مستقل اما مکمل، توجیه‌کننده اثر هم‌افزایی مشاهده‌شده در کاهش  $IL-6$  است.

نکته‌ی جالب توجه در این مطالعه، عدم کاهش معنی‌دار  $TNF-\alpha$  با مکمل‌دهی کپسایسین به تنهایی بود، در حالی که ترکیب آن با تمرین موجب کاهش قوی این سیتوکین شد. نکته‌ی جالب توجه در این مطالعه، عدم کاهش معنی‌دار  $TNF-\alpha$  با مکمل‌دهی کپسایسین به تنهایی بود، در حالی که ترکیب آن با تمرین موجب کاهش قوی این سیتوکین شد. این تفاوت در پاسخ کاهش  $TNF-\alpha$  تنها با درمان

اکسیداتیو مالوندی‌آلدئید (MDA) مرتبط با فرایند پیری در موش‌های صحرائی نر مسن ایجاد می‌نماید. علاوه بر این، مداخله ترکیبی مذکور به کنترل مؤثرتر وزن بدن منجر گردید. به‌طور کلی، نتایج این پژوهش از اثربخشی رویکردهای ترکیبی غیردارویی در تعدیل فرایند ایمونوسنسشن و کاهش التهاب مزمن کم‌درجه و استرس اکسیداتیو حمایت می‌کند. استفاده همزمان از مداخلات تغذیه‌ای (نظیر کپسایسین) و فعالیت‌های ورزشی منظم می‌تواند به عنوان راهبردی نویدبخش و قابل‌اجرا در جهت ارتقای سلامت ایمونولوژیک و کیفیت زندگی در دوران سالمندی مطرح شود.

با این حال، به منظور تبیین دقیق‌تر مکانیسم‌های مولکولی زیربنای این هم‌افزایی و همچنین ارزیابی اثرات بالینی و ایمنی این مداخله در جمعیت انسانی، انجام مطالعات آینده از جمله کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌شده، بررسی‌های طولی و تحقیقات ترجمه‌ای به شدت توصیه می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان صمیمانه از کلیه همکاران و مراکزی که در انجام این پژوهش مشارکت داشتند، تشکر و قدردانی می‌کنند. این مطالعه یک رساله دکتری در رشته‌ی فیزیولوژی ورزشی با کد ۲۳۱۶۲۰۷۱ می‌باشد.

ایمونولوژیک، تعمیم نتایج به جنس ماده نیازمند انجام مطالعات اختصاصی و مقایسه‌ای است.

به‌طور خلاصه، یافته‌های به‌دست‌آمده از این پژوهش حاکی از آن بود که ترکیب مکمل‌دهی کپسایسین با یک پروتکل تمرین شنای تناوبی، یک استراتژی غیردارویی مؤثر و هم‌افزایی را ارائه می‌دهد که قادر است به‌طور همزمان بر چندین عامل کلیدی مرتبط با پیری ایمنی شامل التهاب مزمن کم‌درجه، استرس اکسیداتیو و اختلالات متابولیک تأثیرگذار باشد. این رویکرد ترکیبی دارای پتانسیل بالایی برای تبدیل شدن به یک مداخله سبک‌زندگی مؤثر در راستای ارتقای سالمندی سالم همراه با حفظ عملکرد ایمنی است.

مطالعات آتی می‌توانند با تمرکز بر بررسی اثرات این مداخله ترکیبی بر عملکرد ایمنی تطبیقی، طول عمر، و نیز ارزیابی آن در جمعیت حیوانات ماده مسن، درک جامع‌تری از کاربردهای بالینی این راهبرد فراهم آورند.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که ترکیب مکمل‌دهی کپسایسین با تمرین شنای تناوبی، در مقایسه با اعمال هر یک از این مداخلات به‌صورت مجزا، اثر هم‌افزایی قوی‌تری در کاهش سطوح شاخص‌های التهابی کلیدی شامل اینترلوکین-6 (IL-6) و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- $\alpha$ ) و همچنین نشانگر استرس

### References

1. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(10): 576-90.
2. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* 2019; 25(12): 1822-32.
3. Salvestrini V, Sell C, Lorenzini AJFie. Obesity may accelerate the aging process. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 266.
4. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 757-72.
5. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem* 2017; 524: 13-30.
6. Palmer DB. The effect of age on thymic function. *Front Immunol* 2013; 4: 316.
7. Sallam N, Laher I. Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 7239639.
8. Cavalier AN, Clayton ZS, Hutton DA, Wahl D, Lark DS, Reisz JA, et al. Accelerated aging of the brain transcriptome by the common chemotherapeutic doxorubicin. *Exp Gerontol* 2021; 152: 111451.
9. Xiong F, Wang R, Lee J-H, Li S, Chen S-F, Liao Z, et al. RNA m<sup>6</sup>A modification orchestrates a LINE-1-host interaction that facilitates retrotransposition and contributes to long gene vulnerability. *Cell Res* 2021; 31(8): 861-85.
10. Bordt EA, Zhang N, Waddell J, Polster BMJA. The non-specific Drp<sup>1</sup> inhibitor Mdivi-1 has modest biochemical antioxidant activity. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(3): 450.
11. Li Z, Zhang J, Cheng K, Zhang L, Wang T. Capsaicin alleviates the intestinal oxidative stress via activation of TRPV1/PKA/UCP1 and Keap1/Nrf2 pathways in heat-stressed mice. *Journal of Functional Foods* 2023; 108: 105749.
12. Ohyama K, Nogusa Y, Suzuki K, Shinoda K, Kajimura S, Bannai M. A combination of exercise and capsinoid supplementation additively suppresses diet-induced obesity by increasing energy expenditure in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 308(4): E315-23.
13. Yang J, Li W, Wang Y. Capsaicin Reduces Obesity by Reducing Chronic Low-Grade Inflammation. *Int J Mol Sci* 2024; 25(16): 8979.

14. National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
15. Leem Y-H, Lee Y-I, Son H-J, Lee S-H. Chronic exercise ameliorates the neuroinflammation in mice carrying NSE/htau<sup>Y23</sup>. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 406(3): 359-65.
16. Sahin K, Orhan C, Tuzcu M, Sahin N, Erten F, Juturu V. Capsaicinoids improve consequences of physical activity. *Toxicol Rep* 2018; 5: 598-607.
17. Afzalpour ME, Mogharnasi M, Zahraei H, Amirabadezadeh M, Nakhaie H. Comparison of eight weeks of continuous and high intensity interval swimming on irisin tissue levels and insulin sensitivity in male rats with metabolic syndrome. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2023; 65(5): 1925-41.
18. Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Esposito S, Affuso A, Brunetti A, et al. Mice anesthesia, analgesia, and care, Part I: anesthetic considerations in preclinical research. *ILAR J* 2012; 53(1): E55-69.
19. Duggal NA, Pollock RD, Lazarus NR, Harridge S, Lord JM. Major features of immunosenescence, including reduced thymic output, are ameliorated by high levels of physical activity in adulthood. *Aging Cell* 2018; 17(2): e12750
20. de Oliveira Ferreira R, Pereira MS, Souza-Monteiro D, Frazão DR, de Moura JDM, Baia-da-Silva DC, et al. Physical training attenuates systemic cytokine response and tissue damage triggered by apical periodontitis. *Sci Rep* 2024; 14(1): 8030.
21. Baskaran P, Krishnan V, Ren J, Thyagarajan BJBjop. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *Br J Pharmacol* 2016; 173(15): 2369-89.
22. Garatachea N, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, Morán M, et al. Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *Rejuvenation Res* 2015; 18(1): 57-89.
23. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(12): 877-82.
24. Reis ASLdS, Furtado GE, Menuchi MRTP, Borges GF. The impact of exercise on interleukin-6 to counteract immunosenescence: methodological quality and overview of systematic reviews. *Healthcare (Basel)* 2024; 12(10): 954.
25. Xia S, Zhang X, Zheng S, Khanabdali R, Kalionis B, Wu J, et al. An update on inflamm-aging: mechanisms, prevention, and treatment. *J Immunol Res* 2016; 2016: 8426874.
26. Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2010; 20(2): 87-103.
27. Costantini E, D'Angelo C, Reale MJMoi. The role of immunosenescence in neurodegenerative diseases. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 6039171.
28. Chen J, Li L, Li Y, Liang X, Sun Q, Yu H, et al. Activation of TRPV1 channel by dietary capsaicin improves visceral fat remodeling through connexin43-mediated Ca<sup>2+</sup> influx. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 22.

## Concomitant Capsaicin Supplementation and Swim Exercise Modulate Immunosenescence Biomarkers in Aged Male Wistar Rats

Hamidreza Choobdari<sup>1</sup>, Hesam Parsa<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Aging is accompanied by immunosenescence. This study investigated the effects of capsaicin and swim exercise on the biomarkers of this process in aged male rats.

**Methods:** Twenty-four aged male Wistar rats (21 months old) were randomly assigned to four groups (n=6): Control, Capsaicin (5 mg/kg/day), Concurrent Swim Exercise, and Combination (Capsaicin + Exercise). A 10-week progressive concurrent swim exercise (interval-aerobic) protocol was implemented. Serum levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), as well as malondialdehyde (MDA) levels in serum and thymus tissue, were measured by ELISA. Data were analyzed using ANOVA followed by the Shapiro-Wilk test.

**Findings:** All intervention groups showed significant reductions in body weight gain, serum IL-6, TNF- $\alpha$ , and thymus MDA levels compared to the Control group ( $P < 0.05$ ). The reductions in these biomarkers were significantly greater in the Combination group compared to either intervention alone, indicating a synergistic effect ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The concurrent administration of capsaicin and swim exercise synergistically attenuates key inflammatory and oxidative stress markers associated with immunosenescence in aged rats. This non-pharmacological combination approach may represent an effective strategy for mitigating age-related immune dysfunction and promoting healthy aging. Further studies are needed to elucidate the underlying molecular mechanisms and assess translational potential.

**Keywords:** Aging; Capsaicin; Exercise; Body weight; Inflammation; Oxidative stress

**Citation:** Choobdari H, Parsa H. **Concomitant Capsaicin Supplementation and Swim Exercise Modulate Immunosenescence Biomarkers in Aged Male Wistar Rats.** J Isfahan Med Sch 2026; 43(843): 1742-50.

1- PhD Student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamadan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamadan, Iran

**Corresponding Author:** Hesam Parsa, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamadan, Iran; Email: h.parsa@basu.ac.ir