

effects of combined interval–endurance swimming training and capsaicin supplementation on serum inflammatory and antioxidant indices in aged rats

Ali Moradi¹, Hesam parsa², Narges torkzaban³, Hamidreza choobdari⁴

1. Master's student in exercise physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran, <https://orcid.org/0009-0008-3342-2193>

² Assistant Professor of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamadan, Iran, <https://orcid.org/0000-0003-1266-2135>

³ Master's student in exercise physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran, <https://orcid.org/0009-0006-8270-9233>

⁴ PhD of exercise physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran, <https://orcid.org/0000-0002-5999-8093>

Background and Aim: Aging is accompanied by low-grade inflammation, impaired immune regulation, and a progressive decline in antioxidant defenses. An imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, particularly increased interleukin-1 beta (IL-1 β) and inadequate interleukin-10 (IL-10) responses, may contribute to age-related metabolic dysfunction and tissue damage. Reduced superoxide dismutase (SOD) activity may further increase susceptibility to oxidative injury. Aquatic exercise provides a relatively safe environment by reducing mechanical loading on the joints while imposing cardiovascular and muscular demands. A combined interval–endurance swimming protocol may simultaneously provide intensity-related metabolic stimuli and volume-related oxidative adaptations. Capsaicin, the principal pungent compound in chili peppers, may also exert anti-inflammatory and antioxidant effects. However, evidence regarding the combined effects of these interventions in aged models remains limited. This study investigated the effects of 10 weeks of combined interval–endurance swimming training and capsaicin supplementation, administered separately and together, on serum IL-1 β , IL-10, and SOD activity in aged rats.

Methods and Materials: This experimental study included 20 aged male Wistar rats, 20–22 months old. The animals were housed under controlled laboratory conditions, with ad libitum access to standard pellet food and water. Following one week of acclimatization, the rats were randomly assigned to four groups of five animals each: control (CONT), capsaicin supplementation (CAPS), combined interval–endurance swimming training (EX), and combined interval–endurance swimming training plus capsaicin supplementation (EX+CAPS). Body weights were monitored weekly throughout the protocol. The exercise intervention was conducted for 10 weeks, five sessions per week. Each session consisted of two successive components: interval swimming followed by endurance swimming. In the interval component, rats completed four to six sets of 30–45 seconds of swimming, separated by 45–60 seconds of recovery. External loads attached to the tail increased progressively from 4% to 12% of body weight. The endurance component consisted of continuous swimming, increasing from 25 minutes in the first week to 45 minutes in the tenth week. The external load used during endurance swimming increased progressively from 0% to 3% of body weight. Capsaicin was administered by oral gavage at a dose of 5 mg/kg body weight, five days per week for 10 weeks. Supplementation was performed between 11:00 and 12:00 and before the exercise session in the CAPS and EX+CAPS groups. Forty-eight hours after the final intervention, following a 10-hour fast, the animals were anesthetized through intraperitoneal administration of ketamine and xylazine. Blood samples were collected directly from the right ventricle, and serum was separated and stored at -80°C. Serum IL-1 β and IL-10

concentrations and SOD activity were measured using rat-specific commercial assay kits, according to the manufacturers' instructions. Data normality and homogeneity of variance were examined using the Shapiro–Wilk and Levene tests, respectively. Between-group differences were analyzed using one-way analysis of variance followed by Tukey's post hoc test. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$, and analyses were performed using GraphPad Prism version 9.4.0.

Findings: The interventions produced significant between-group differences in serum IL-1 β and IL-10 concentrations and SOD activity. Serum IL-10 was lowest in the CONT group (26.50 ± 4.47) and increased in both the CAPS (33.99 ± 2.82) and EX (47.12 ± 4.81) groups. The highest IL-10 concentration was observed in the EX+CAPS group (62.26 ± 8.16), indicating a stronger anti-inflammatory response following the combined intervention. In contrast, serum IL-1 β concentration was highest in the CONT group (29.88 ± 4.37 " pg/mL). IL-1 β decreased following capsaicin supplementation (18.69 ± 2.11 " pg/mL) and combined swimming training (12.73 ± 1.00 " pg/mL). The lowest concentration was recorded in the EX+CAPS group (9.14 ± 1.45 " pg/mL), demonstrating that the combined intervention was associated with the greatest attenuation of the measured pro-inflammatory response. SOD activity was 133.94 ± 25.27 " U/mL in the CONT group. Higher values were observed in the CAPS (186.60 ± 12.29 " U/mL) and EX (263.18 ± 27.85 " U/mL) groups. The EX+CAPS group exhibited the highest SOD activity (312.55 ± 23.63 " U/mL), suggesting a greater enhancement of antioxidant capacity when exercise training and capsaicin supplementation were combined. The reported post hoc findings indicated significant changes in the intervention groups, with the most pronounced differences observed in the EX+CAPS group ($p \leq 0.01$). table

Body weight also changed during the 10-week intervention. The CONT group gained 45.4 ± 6.8 g, whereas the CAPS, EX, and EX+CAPS groups lost 8.1 ± 20.0 , 12.1 ± 41.3 , and 9.2 ± 72.3 g, respectively. The greatest reduction was observed in the EX+CAPS group. This weight reduction may have contributed to the improved inflammatory profile by reducing adipose tissue-related inflammatory signaling. Overall, the combined intervention produced more favorable descriptive and statistical outcomes than either intervention alone.

Table 1. Description (Mean $\pm$ SD) and comparison of serum biochemical indices after 10 weeks of intervention.

Variables	CONT	CAPS	EX	EX+CAPS
IL-10 (pg/mL)	26.50 ± 4.47	$33.99 \pm 2.82^*$	$47.12 \pm 4.81^*$	$62.26 \pm 8.16^{**}$
IL-1 β (pg/mL)	29.88 ± 4.37	$18.69 \pm 2.11^*$	$12.73 \pm 1.00^*$	$9.14 \pm 1.45^{**}$
SOD (U/mL)	133.94 ± 25.27	$186.60 \pm 12.29^*$	$263.18 \pm 27.85^*$	$312.55 \pm 23.63^{**}$
Body-weight change (g)	$+45.4 \pm 6.8$	-20.0 ± 8.1	-41.3 ± 12.1	-72.3 ± 9.2

CONT: control; CAPS: capsaicin; EX: combined interval–endurance swimming training; EX+CAPS: combined training plus capsaicin. Indicator of significant differences between groups at $p < 0.05$ & $^{**} p < 0.01$.e

Conclusion: Ten weeks of combined interval–endurance swimming training and capsaicin supplementation improved inflammatory and antioxidant indices in aged rats. Both interventions administered separately were associated with lower IL-1 β and higher IL-10 and SOD values; however, the most favorable responses were consistently observed when training and supplementation were combined. These findings suggest that capsaicin may augment the adaptations induced by combined swimming training and support the use of integrated exercise and nutritional interventions for attenuating age-related inflammatory and oxidative disturbances. Nevertheless, because the study used a small animal sample and a one-way group-comparison design, the findings should not be interpreted as definitive evidence of a statistical interaction or mechanistic synergy. Future factorial-design studies should examine relevant pathways, including TRPV1, NF-KB, NLRP3, mitochondrial reactive oxygen species, macrophage polarization, and regulatory T-cell activity. Human clinical trials are also required before these findings can be translated into recommendations for older adults.

Keywords: Aging; Swimming combination exercises; Capsaicin; Inflammation; Antioxidant.

Ethical Considerations: All experimental procedures were performed in accordance with institutional principles for the care and use of laboratory animals. Efforts were made to minimize animal distress and reduce unnecessary suffering throughout housing, training, supplementation, anesthesia, and blood collection.

Compliance with Ethical Guidelines: The study protocol was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of Bu-Ali Sina University under ethical approval code IR.BASU.REC.1404.025.

Funding: This article was derived from an MSc thesis. The study received no financial support from any governmental, commercial, or non-profit organization. All expenses associated with animal care, capsaicin supplementation, and laboratory assays were covered by the authors.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest regarding the conduct, results, or publication of this study.

Issue in Progress



تأثیر تمرین ترکیبی شنای تناوبی-استقامتی و مکمل کپسایسین بر شاخص‌های التهابی و آنتی‌اکسیدانی سرم در رت‌های سالمند

علی مرادی^۱، حسام پارسا^{۲*}، نرگس ترکزبان^۲، حمیدرضا چوبداری^۴

۱. دانشجو ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا همدان، همدان، ایران. آدرس: همدان-خیابان مهدیه-کوچه قیام-پلاک ۷۵ شماره تماس: ۰۹۲۱۴۹۳۳۵۲۶ ایمیل: Alimoradi1536@gmail.com
۲. استادیار دانشگاه بوعلی سینا همدان، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، همدان، ایران. آدرس: همدان-استادان-خیابان قهرمانی-کوچه جویباری-پلاک ۴ واحد یک. شماره تماس: ۰۹۱۸۰۱۳۷۲۷۰ ایمیل: h.parsa@basu.ac.ir
۳. دانشجو ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا همدان، همدان، ایران. آدرس: ملایر - بلوار ۱۵ خرداد-کوچه خاکی- پلاک ۱۹۳۶۳. شماره تماس: ۰۹۳۸۲۶۳۳۲۰۶ ایمیل: Tonarges@gmail.com
۴. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا همدان، همدان، ایران. آدرس: همدان- خیابان سعیدیه بالا-خیابان فاطمیه-کوچه سیاه بیشه- پلاک ۲۰. شماره تماس: ۰۹۰۴۴۶۵۱۱۷۶ ایمیل: hamidrezachoobdari@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: سالمندی با افزایش التهاب مزمن و تضعیف ظرفیت آنتی‌اکسیدانی همراه است که می‌تواند زمینه ساز اختلالات متابولیک و تخریب عملکرد بافتی شود. با وجود شواهد موجود درباره اثرات مستقل تمرینات ترکیبی شنای تناوبی-استقامتی و کپسایسین، شفافیت کافی درباره اثر ترکیبی آن‌ها و امکان بروز اثر هم‌افزایی بر شاخص‌های التهابی و آنتی‌اکسیدانی در مدل سالمندی وجود ندارد. **روش تحقیق:** در این مطالعه تجربی، ۲۰ سر رت سالمند (۲۰-۲۲ ماهه) به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: کنترل (CONT)، کپسایسین (CAPS)، تمرین ترکیبی شنا تناوبی-استقامتی (EX) و تمرین ترکیبی شنا به همراه کپسایسین (EX+CAPS). مداخله تمرینی شامل یک پروتکل ۱۰ هفته‌ای شنای ترکیبی (تلفیقی از اجزای تناوبی و استقامتی) بود که شدت و حجم تمرین در هفته‌های مختلف افزایش می‌یافت (۴-۱۲٪ وزن بدن وزنه و ۲۵-۴۵ دقیقه). مکمل کپسایسین نیز در طی دوره مداخله با توجه به وزن بدن (۵ میلی گرم به ازای هر گرم وزن بدن) رت‌ها تجویز شد. رت‌ها بصورت آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. پس از پایان پروتکل، نمونه گیری خون انجام گرفت و شاخص‌های IL-10، IL-1β و فعالیت SOD اندازه‌گیری شدند. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که مداخله‌های تمرینی و مصرف کپسایسین تأثیر معنی‌داری بر شاخص‌های IL-10، IL-1β، SOD داشتند. مهم‌تر از آن، گروه EX+CAPS نسبت به گروه‌های CAPS و EX تغییرات معنی‌داری را نشان داد. **نتیجه‌گیری:** تمرینات ترکیبی شنا همراه با مکمل کپسایسین می‌تواند به عنوان یک راهبرد غیردارویی/کمکی مؤثر برای بهبود تعادل سایتوکاینی (کاهش IL-1β و افزایش IL-10) و تقویت ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (افزایش SOD) در مدل سالمندی در نظر گرفته شود که بیانگر وجود یک اثر هم‌افزایی میان تمرینات شنا و مصرف کپسایسین است.

کلیدواژه‌ها: سالمندی؛ تمرینات ترکیبی شنا؛ کپسایسین؛ التهاب؛ آنتی‌اکسیدان.

* همدان-دانشگاه بوعلی سینا همدان-دانشکده علوم انسانی-گروه علوم ورزشی
h.parsa@basu.ac.ir



مقدمه

پدیده سالمندی جمعیت، امروزه به یکی از بزرگترین چالش های سیستم های بهداشت و درمان در سراسر جهان تبدیل شده است (۱). با افزایش امید به زندگی، تلاش برای حفظ کیفیت زندگی در دوران سالمندی اهمیت دو چندانی یافته است (۲). از منظر زیستی، سالمندی صرفاً یک فرایند زمانی نیست، بلکه فرآیندی است که با کاهش تدریجی توانایی های فیزیولوژیک بدن در پاسخ به استرس های محیطی همراه است (۳). یکی از مهم ترین ویژگی های این دوران، بروز التهاب مزمن و سیستمیک است که در این وضعیت، بدن به طور مداوم درگیر پاسخ های التهابی با درجه پایین است، حتی زمانی که عامل عفونی خارجی وجود ندارد (۴). این التهاب طولانی مدت، زمینه ساز ابتلا به بسیاری از بیماری های مرتبط با سن از جمله بیماری های قلبی-عروقی، اختلالات مفصلی و زوال عملکرد شناختی است (۵). به عبارت دیگر، عدم تعادل میان پاسخ های ایمنی پیش التهابی (مانند اینترلوکین-۱ بتا* $IL-1\beta$) و مکانیسم های محافظتی ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰[†] ($IL-10$)، تعادل حیاتی بدن را در دوران سالمندی به شدت متزلزل می کند (۶).

در کنار التهاب، استرس اکسیداتیو[‡] یا همان غلبه رادیکال های آزاد بر سیستم دفاعی بدن، ستون دیگری از تخریب های دوران سالمندی است (۷). با افزایش سن، سیستم های دفاعی بدن که وظیفه دارند ترکیبات مضر و سمی ناشی از متابولیسم سلولی را خنثی کنند، کارایی خود را از دست می دهند (۸). آنزیم های آنتی اکسیدانی، مانند سوپراکسید دیسموتاز[§] (SOD)، نقشی حیاتی در این میان ایفا می کنند، چرا که به عنوان خط مقدم دفاعی، از آسیب دیدن غشای سلول ها و ماده ژنتیکی (DNA) جلوگیری می کنند (۹). کاهش سطح فعالیت این آنزیم ها در سالمندی باعث می شود سلول ها در برابر آسیب ها بدون دفاع بمانند که نتیجه آن تسریع روند سالمندی بافت ها و کاهش قدرت ترمیم اندام ها است (۱۰). بنابراین، پیدا کردن راهکارهایی که بتوانند همزمان سیستم ایمنی را در برابر التهاب مدیریت کنند و ظرفیت آنتی اکسیدانی بدن را تقویت نمایند، یک ضرورت اجتناب ناپذیر در علوم سلامت سالمندان است (۱۱).

* Interleukin-1 beta

† Interleukin 10

‡ Oxidative stress

§ Superoxide dismutase



در میان مداخلات غیردارویی، مداخلات ورزشی به عنوان کارآمدترین ابزار برای مقابله با عوارض سالمندی شناخته می‌شوند (۱۲). با این حال، اجرای برنامه‌های تمرین در سالمندان با محدودیت‌هایی مواجه است؛ دردهای مفصلی، ترس از زمین خوردن و کاهش تعادل، مانع از انجام تمرینات سنگین زمینی برای بسیاری از این افراد می‌شود (۱۳). در این راستا، تمرینات در آب به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد محیط آبی، راهکار ایمن‌تری است (۱۴). شناوری آب، وزن بدن را کاهش داده و فشار وارده بر مفاصل را به حداقل می‌رساند در حالی که مقاومت آب، محیطی چالش برانگیز برای تقویت عضلات و بهبود سیستم قلبی-تنفسی فراهم می‌کند (۱۵). پژوهش‌ها نشان می‌دهند که تمرین در آب می‌تواند پاسخ‌های ضدالتهابی بدن را تقویت کرده و به بازگشت تعادل بیوشیمیایی کمک کند (۱۶).

در سال‌های اخیر، رویکردهای تمرینی با هدف بهینه‌سازی سازگاری‌های فیزیولوژیک در سالمندان مورد بازنگری قرار گرفته‌اند. یکی از روش‌های نوظهور، تمرینات ترکیبی تناوبی-استقامتی است که بر ادغام ویژگی‌های فیزیولوژیک ناشی از بارهای تناوبی و شنای استقامتی تمرکز دارد. برخلاف پروتکل‌های تک‌بعدی، این شیوه تمرینی با ایجاد نوسانات متابولیک در بخش تناوبی و افزایش ظرفیت اکسیداتیو در بخش تداومی، منجر به پاسخ‌های هورمونی و التهابی مطلوب‌تری می‌شود (۱۷). تحقیقات نشان داده‌اند که این نوع مداخله ورزشی با تعدیل مسیرهای سیگنالینگ سلولی و کاهش سطوح سیتوکین‌های پیش‌التهابی، نقش محافظتی در برابر فرسایش ناشی از سن ایفا می‌کند (۱۸).

این همان نقطه‌ای است که نقش مکمل‌های تغذیه‌ای طبیعی به عنوان یک عامل کمک‌کننده به مداخلات ورزشی، برجسته می‌شود. کپسایسین*، ترکیب فعال موجود در فلفل قرمز، در سال‌های اخیر به دلیل اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی قوی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است (۲۳). برخلاف برخی داروها که عوارض جانبی متعددی دارند، کپسایسین یک ترکیب طبیعی است که می‌تواند از طریق مکانیسم‌های خاص خود، با دردهای مزمن مقابله کرده و جریان خون را بهبود بخشد (۲۴). علاوه بر این، شواهد حاکی از آن است که کپسایسین می‌تواند سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی درون‌زا را فعال کرده و سطح التهاب را کاهش دهد (۲۵). نکته کلیدی در اینجا هم‌افزایی[†] است؛ یعنی ترکیب تمرینات ورزشی و مصرف مکمل کپسایسین به گونه‌ای طراحی شود که اثرات مثبت هر دو مداخله با هم جمع شده و خروجی بهتری برای ارتقای سلامت سالمندان ایجاد کنند (۲۶).

* Capsaicin

† Synergistic effect



با وجود این پتانسیل ها، هنوز پرسش های زیادی باقی است که مطالعه حاضر قصد پاسخگویی به آن ها را دارد. اگرچه تأثیرات مثبت تمرینات ورزشی و کپسایسین به صورت جداگانه در مطالعات متعددی گزارش شده است، اما بررسی دقیق اثر ترکیبی این دو مداخله بر شاخص های اختصاصی التهابی (مانند $IL-1\beta$ و $IL-10$) و وضعیت آنتی اکسیدانی (SOD) در مدل های سالمندی، هنوز به طور کامل روشن نشده است. بسیاری از مطالعات موجود یا صرفاً بر جنبه های عملکردی تمرکز داشته اند (۲۷)، و یا اثرات حاد مکمل ها را بدون در نظر گرفتن فعالیت بدنی منظم بررسی کرده اند (۲۸). بنابراین، پژوهش حاضر با هدف پر کردن این شکاف تحقیقاتی طراحی شده است تا تعیین کند آیا ده هفته تمرینات ترکیبی در آب، در کنار مصرف مکمل کپسایسین، می تواند به عنوان یک پروتکل درمانی مکمل، برای مقابله با فرسایش بیوشیمیایی ناشی از سالمندی مؤثرتر از مداخلات منفرد عمل کند یا خیر (۲۹). نتایج این مطالعه می تواند به تدوین دستورالعمل های جدید در توانبخشی سالمندان و بهبود کیفیت زندگی این قشر از جامعه کمک نماید.

روش تحقیق

حیوانات و گروه بندی آزمایشگاهی: پژوهش حاضر از نوع تجربی و کاربردی بود. جامعه آماری این تحقیق را ۲۰ سر موش صحرایی نر سالمند (۲۰-۲۲ ماهه) از نژاد ویستار (تهیه شده از انستیتو پاستور ایران) تشکیل دادند. حیوانات پس از انتقال به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه بوعلی سینا همدان، در قفس های پلی کریبات شفاف و در شرایط کنترل شده محیطی شامل دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی ۵۵ درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. تمامی رت ها دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد (پلت) داشتند. پس از گذراندن یک هفته دوره آشنا سازی با محیط تمرین، موش ها به طور تصادفی به چهار گروه پنج سری تقسیم شدند که عبارت بودند از: ۱) گروه کنترل (CONT)، ۲) گروه مکمل کپسایسین (CAPS)، ۳) گروه تمرین ترکیبی شنای تناوبی-استقامتی (EX) و ۴) گروه تمرین ترکیبی همراه با مکمل کپسایسین (EX+CAPS). میانگین وزن اولیه رت ها: ۳۹۹ گرم CONT، ۴۰۴ گرم CAPS، ۴۰۰ گرم EX و ۴۰۷ گرم EX+CAPS بود. وزن رت در طول مداخله ۱۰ هفته ای به صورت هفتگی اندازه گیری شد.

مداخله تمرینی: مداخله ورزشی شامل یک پروتکل شنای ترکیبی تناوبی-استقامتی بود که به مدت ۱۰ هفته و پنج جلسه در هفته اجرا شد (۳۰). هر جلسه تمرینی از دو بخش مجزا و متوالی تشکیل می شد؛ به طوری که ابتدا بخش شنای تناوبی و پس از آن بخش شنای استقامتی اجرا می شد. در بخش تناوبی، شدت تمرین با استفاده از وزنه هایی معادل ۴ تا ۱۲ درصد وزن بدن کنترل شد. وزنه ها با استفاده از بند و گیره به دم رت ها متصل می شدند و بار تمرینی متناسب با توانایی حیوانات و بر اساس اصل اضافه بار تدریجی، طی



هفته‌های مداخله افزایش می‌یافت. در بخش استقامتی، مدت شنای پیوسته از ۲۵ دقیقه در هفته اول به ۴۵ دقیقه در هفته دهم افزایش یافت (۳۱). همچنین، برای تنظیم شدت بخش استقامتی از وزنه متصل به دم رت‌ها استفاده شد. دمای آب طی تمام جلسات در محدوده ۳۰ تا ۳۲ درجه سانتی‌گراد حفظ شد تا تنش حرارتی و احتمال بروز شوک دمایی به حداقل برسد. جزئیات مربوط به تعداد ست‌ها، مدت فعالیت و استراحت، وزنه متصل‌شده، مدت شنای استقامتی و روند افزایش شدت و حجم تمرین در جدول ۱ ارائه شده است.

نحوه مکمل دهی کپسایسین: عصاره کپسایسین مورد استفاده در این پژوهش از شرکت گیاه کالا (ایران) تهیه گردید که خلوص آن به روش HPLC معادل ۶۰۱ میلی گرم در هر ۱۰۰ میلی گرم عصاره توسط خود شرکت مشخص شده بود. مکمل دهی با دوز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت روزانه (پنج روز در هفته) به مدت ده هفته انجام شد؛ هر دوز روزانه بین ساعت ۱۱:۰۰ تا ۱۲:۰۰ قبل از ظهر و پیش از برگزاری جلسه تمرینی تجویز گردید. تجویز مکمل در گروه‌های مربوطه (CAPS و EX+CAPS) به روش گاوآژ دهانی و بر اساس دوزهای استاندارد گزارش شده در منابع علمی معتبر صورت گرفت (۳۲).

جمع آوری نمونه های خونی و سنجش های آزمایشگاهی: به منظور حذف اثرات حاد ناشی از آخرین جلسه تمرین و اطمینان از سنجش سازگاری‌های پایدار، ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه مداخله، موش‌ها پس از ۱۰ ساعت ناشتایی، با تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. بلافاصله پس از تایید بیهوشی، خون‌گیری مستقیم از بطن راست قلب* انجام گرفت. نمونه‌های خون جهت جداسازی سرم در لوله‌های فاقد ماده ضد انعقاد جمع‌آوری شده و پس از ۲۰ دقیقه در دمای اتاق، با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم استحصال شده جهت سنجش شاخص‌های بیوشیمیایی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منجمد گردید.

سطوح سرمی سایتوکاین‌های التهابی ($IL-1\beta$ و $IL-10$) با استفاده از کیت‌های اختصاصی الیزا (شرکت کرمانیا پارس، زن، ایران) و بر اساس دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شد. همچنین فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) به عنوان شاخص وضعیت آنتی‌اکسیدانی، با استفاده از روش مهار کاهش نیتروبلو تترازولیوم (NBT) مورد ارزیابی قرار گرفت.

* Cardiac puncture

تجزیه و تحلیل آماری: داده‌های حاصل پس از تأیید توزیع نرمال توسط آزمون شاپیرو-ویلک و بررسی همگنی واریانس‌ها با آزمون لون، مورد تحلیل قرار گرفتند. جهت مقایسه میانگین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و برای تعیین محل تفاوت‌های بین گروهی از آزمون تعقیبی توکی (Tukey) استفاده شد. تمامی تحلیل‌های آماری در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ < p و با بهره‌گیری از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۹.۴.۰ انجام پذیرفت.

جدول ۱- میزان تغییرات حجم و شدت تمرین در هفته‌های مختلف

هفته	مدت زمان تمرین استقامتی (دقیقه)	وزنه مقاومتی تمرین استقامتی (% وزن بدن)	تعداد ست های تمرین تناوبی	مدت زمان تمرین تناوبی (ثانیه)	مدت زمان استراحت تمرین تناوبی (ثانیه)	وزنه مقاومتی تمرین تناوبی (% وزن بدن)
۱	۲۵	۰	۲	۲۵	۶۰	۴
۲	۳۰	۰	۲	۲۵	۶۰	۵
۳	۳۰	۱	۲	۲۵	۶۰	۶
۴	۳۵	۱	۵	۲۰	۵۰	۷
۵	۳۵	۲	۶	۳۵	۲۵	۸
۶	۲۰	۲	۶	۳۵	۲۵	۹
۷	۲۰	۲,۵	۶	۳۰	۲۵	۱۰
۸	۲۰	۳	۶	۳۰	۲۵	۱۰
۹	۲۵	۳	۶	۳۰	۲۵	۱۱
۱۰	۲۵	۳	۶	۳۰	۲۵	۱۲

یافته‌ها



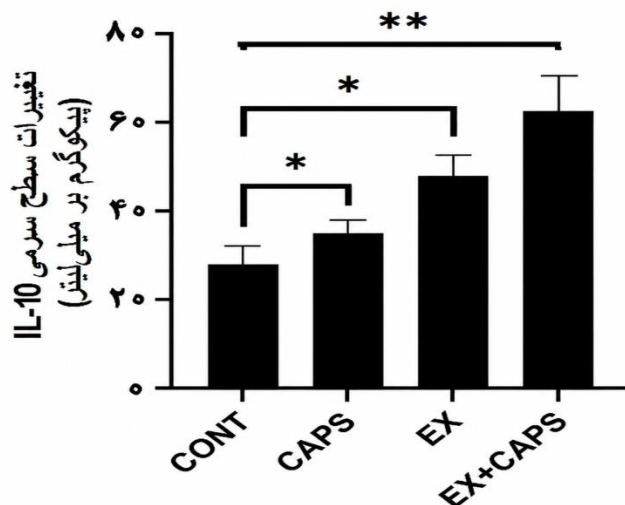
تجزیه و تحلیل داده‌های پژوهش نشان‌دهنده تفاوت‌های معنادار آماری در تمامی شاخص‌های بیوشیمیایی مورد مطالعه بین گروه‌های مختلف بود. نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی برای پارامترهای التهابی و آنتی‌اکسیدانی به شرح زیر گزارش می‌شود:

شاخص ضدالتهابی: IL-10: در بررسی سطوح سرمی IL-10، نتایج حاکی از افزایش سطح این شاخص در گروه‌های مداخله نسبت به گروه کنترل (26.50 ± 4.47) بود. مصرف کپسایسین به تنهایی (33.99 ± 2.82) و تمرینات ترکیبی تناوبی-استقامتی در گروه EX (47.12 ± 4.81) هر دو باعث افزایش سطح این سایتوکاین ضدالتهابی شدند ($p \leq 0.05$). در این میان، بالاترین سطح تولید IL-10 در میان تمامی گروه‌ها، متعلق به گروه EX+CAPS (62.26 ± 8.16) بود ($p \leq 0.01$). (شکل ۱)

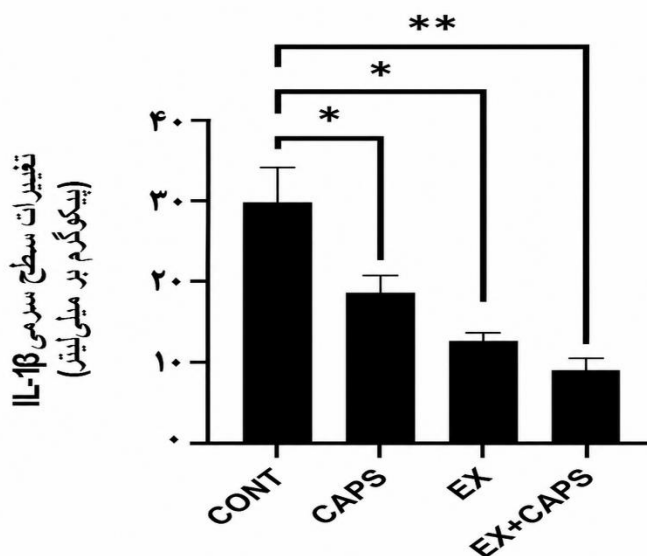
شاخص پیش‌التهابی IL-1β: یافته‌های مربوط به سطح سرمی IL-1β نشان داد که بالاترین میزان این شاخص در گروه کنترل مشاهده گردید (29.88 ± 4.37 بیوگرم بر میلی‌لیتر). اعمال مداخلات در هر سه گروه آزمایش منجر به کاهش این فاکتور پیش‌التهابی شد. نتایج نشان داد که مصرف کپسایسین (18.69 ± 2.11) و انجام تمرینات ترکیبی تناوبی-استقامتی (12.73 ± 1.00) به تنهایی باعث تقلیل سطح IL-1β شدند ($p \leq 0.05$). کمترین میزان این شاخص در گروه «تمرین + کپسایسین (EX+CAPS)» با میانگین 9.14 ± 1.45 به ثبت رسید ($p \leq 0.01$). (شکل ۲)

فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD: نتایج مربوط به فعالیت آنزیم SOD نشان‌دهنده افزایش فعالیت این آنزیم در تمامی گروه‌های تحت مداخله در مقایسه با گروه کنترل (133.94 ± 25.27 واحد بر میلی‌لیتر) بود. انجام تمرینات ترکیبی تناوبی-استقامتی (263.18 ± 27.85) و مصرف مکمل کپسایسین (186.60 ± 12.29) هر کدام به نوبه خود ارتقای وضعیت آنتی‌اکسیدانی را به همراه داشتند ($p \leq 0.05$). بیشترین میزان فعالیت آنزیم SOD در گروه EX+CAPS با میانگین (312.55 ± 23.63) گزارش گردید ($p \leq 0.01$). (شکل ۳)

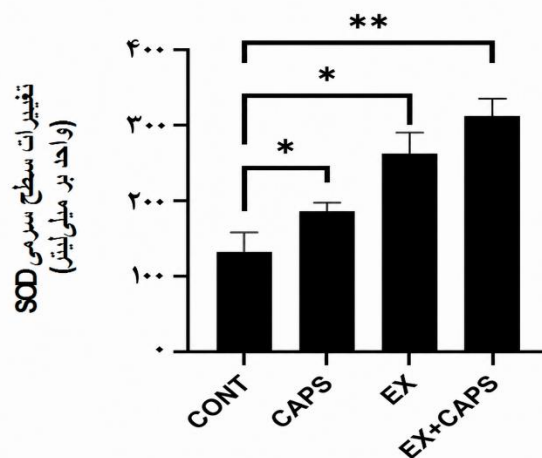
تغییرات وزن بدن: تغییرات وزن بدن در طول مداخله ۱۰ هفته‌ای در نمودار ۴ خلاصه شده است. میانگین تغییرات گروه (میانگین $\pm$ انحراف معیار) عبارت بودند از: گرم 45.4 ± 6.8 ، CONT= گرم 20.0 ± 8.1 ، CAPS= گرم 41.3 ± 12.1 ، EX= گرم 9.2 ± 72.3 ، EX+CAPS= همان‌طور که دیده می‌شود، در حالی که گروه کنترل افزایش وزنی اندک نشان داد، همگی گروه‌های مداخله‌ای (به‌ویژه گروه ترکیبی تمرین+کپسایسین) روندی کاهشی در وزن بدن داشتند؛ بیشترین کاهش میانگین در گروه ترکیبی مشاهده شد (شکل ۴).



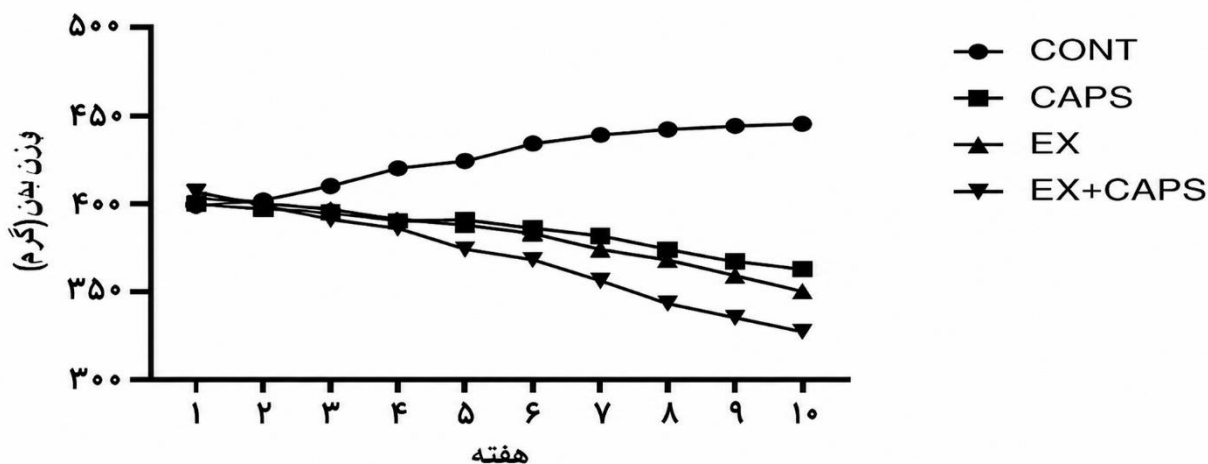
شکل ۱. تغییرات غلظت سطح سرمی اینترلوکین-۱۰ را پس از ۱۰ هفته مداخله در چهار گروه نشان می دهد: CONT: کنترل، CAPS: کپسایسین، EX: گروه تمرینی، EX+CAPS: گروه تمرینی همراه با کپسایسین. مقادیر به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شده اند. براکت های بالای ستون ها سطح معنی داری را مشخص می کنند: * ($p \leq 0.05$), ** ($p \leq 0.01$)



شکل ۲. تغییرات غلظت سطح سرمی اینترلوکین-۱β (IL-1β) را پس از ۱۰ هفته مداخله در چهار گروه نشان می دهد: CONT: کنترل، CAPS: کپسایسین، EX: گروه تمرینی، EX+CAPS: گروه تمرینی همراه با کپسایسین. مقادیر به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شده اند. براکت های بالای ستون ها سطح معنی داری را مشخص می کنند: * ($p \leq 0.05$), ** ($p \leq 0.01$)



شکل ۳. تغییرات غلظت سطح سرمی سوپراکسید دیسموتاز (SOD)؛ را پس از ۱۰ هفته مداخله در چهار گروه نشان می دهد: CONT: کنترل، CAPS: کپسایسین، EX: گروه تمرینی، EX+CAPS: گروه تمرینی همراه با کپسایسین. واحد فعالیت آنزیمی به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شده اند. براکت های بالای ستون ها سطح معنی داری را مشخص می کنند: $(p \leq 0.01)$ ، $(p \leq 0.05)$



شکل ۴. میانگین وزن بدن (گرم) در ۱۰ هفته مداخله در گروه های: CONT: کنترل، CAPS: کپسایسین، EX: گروه تمرینی، EX+CAPS: گروه تمرینی همراه با کپسایسین.

بحث

پژوهش حاضر با هدف بررسی اثرات تعاملی ده هفته تمرینات ترکیبی تناوبی-استقامتی و مکمل کپسایسین بر شاخص های پیش التهابی، ضدالتهابی و وضعیت آنتی اکسیدانی در مدل سالمندی انجام شد. یافته های کلیدی نشان داد که ترکیب این دو مداخله



نه تنها به طور مستقل، بلکه در قالب یک اثر هم‌افزایی، منجر به تقلیل معنادار $IL-1\beta$ و ارتقای سطوح $IL-10$ و SOD می‌گردد.

سالمندی با پدیده التهاب گره خورده است که با افزایش سطح پایه سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مشخص می‌شود (۳۳).

تمرینات ترکیبی (ترکیب تمرینات تناوبی و استقامتی) در مقایسه با تمرینات تک بعدی، سازگاری‌های گسترده تری را در سیستم‌های قلبی-تنفسی، عضلانی و متابولیک ایجاد می‌کنند. از منظر التهابی، بخش استقامتی با کاهش توده چربی احشایی، کاهش نفوذ ماکروفاژها* به بافت چربی و بهبود پروفایل لیپیدی، محرک‌های اصلی تولید سیتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش می‌دهد؛ از سوی دیگر، بخش تمرینات تناوبی (با بارگذاری وزنی) از طریق بهبود توده و عملکرد عضلانی، منجر به ترشح میوکاین‌های ضدالتهابی شده و حساسیت انسولینی را به طور معنی‌داری ارتقا می‌دهد (۱۴، ۱۵). در مجموع، این دو نوع تمرین از طریق مسیرهای مکمل به کاهش التهاب کمک می‌کنند (۲۳). بخش استقامتی این پروتکل، به دلیل ماهیت پیوسته و زمان اجرای بالاتر، عمدتاً با افزایش ظرفیت اکسیداتیو، بهبود عملکرد میتوکندری و تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی همراه است؛ همچنین این بخش از طریق کاهش توده چربی و بهبود وضعیت متابولیک، می‌تواند محرک‌های اصلی تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش دهد (۳۴). در مقابل، بخش تناوبی یا شدت محور به دلیل نوسانات متابولیک بیشتر و فشار فیزیولوژیک بالاتر، احتمالاً نقش برجسته تری در تحریک مسیرهای سیگنال دهی مرتبط با حساسیت انسولینی، ترشح میوکاین‌ها و باز تنظیمی پاسخ ایمنی ایفا می‌کند (۳۵). بنابراین، اثرات مشاهده‌شده در این پژوهش را باید حاصل هم‌افزایی جزء حجم محور (استقامتی) و جزء شدت محور (تناوبی) دانست، نه صرفاً نتیجه یک «مداخله ورزشی» کلی.

در بررسی کاهش $IL-1\beta$ ، نتایج ما نشان‌دهنده اثربخشی بیشتر پروتکل ترکیبی بود، این یافته‌ها نشان می‌دهد که جزء استقامتی احتمالاً از طریق کاهش بار التهابی مزمن و بهبود متابولیسم چربی، و جزء تناوبی از طریق تحریک پاسخ‌های تطابقی مرتبط با میوکاین‌ها و بهبود تنظیم ایمنی، هر دو در کاهش این سایتوکاین‌های پیش‌التهابی سهم داشته‌اند (۳۶). این یافته با نتایج کوهوت و همکاران (۲۰۰۶) که نشان دادند تمرینات منظم در سالمندان باعث کاهش سایتوکاین‌های مشتق از تک هسته‌ای‌ها می‌شود، همخوانی دارد (۳۷). با این حال، در مقایسه با مطالعه تیکسیرا و همکاران (۲۰۱۴) که گزارش کردند تمرینات شدید ممکن است در برخی موارد پاسخ‌های التهابی را تشدید کنند، پروتکل ترکیبی حاضر با شدت تعدیل‌شده، منجر به سرکوب پایدار $IL-1\beta$ شد (۳۸). مکانیسم این اثر به نوعی با یافته‌های کانگ و همکاران (۲۰۱۱) مرتبط است؛ آن‌ها گزارش کردند که کپسایسین از طریق اتصال به گیرنده‌های $TRPV1$ ، مسیر سیگنال دهی $NF-KB$ را مسدود کرده و بدین ترتیب رونویسی ژن‌های التهابی را مهار می‌کند (۳۹). تفاوت برجسته

* Macrophagocytus

مطالعه ما با کارهای پیشین در این است که کپسایسین و مداخلات ورزشی از طریق دو مسیر موازی (یکی شیمیایی و دیگری متابولیک)، کارایی یکدیگر را در مهار اینفلامازوم* ها بهبود بخشیده اند. این نتایج نشان دهنده اثربخشی قابل توجه پروتکل ترکیبی تناوبی-استقامتی، به ویژه در همراهی با کپسایسین، بود. این یافته نشان می دهد که جزء استقامتی احتمالاً از طریق کاهش بار التهابی مزمن و بهبود متابولیسم چربی، و جزء تناوبی از طریق تحریک پاسخ های تطابقی مرتبط با میوکاین ها و بهبود تنظیم ایمنی، هر دو در کاهش این سایتوکاین پیش التهابی سهم داشته اند.

در خصوص شاخص ضدالتهابی IL-10، یافته های ما حاکی از افزایش چشمگیر این سایتوکاین در گروه ترکیبی بود. این نتایج با مطالعات گومز-مرینو و همکاران (۲۰۰۷) که افزایش IL-10 را ناشی از پاسخ های سازگارانه به تمرین گزارش کردند، همسویی دارد (۴۰). در مقام مقایسه، مطالعه لاندرو و همکاران (۲۰۰۷) بر روی موش های سالمند نشان داد که مداخلات ورزشی به تنهایی ممکن است همیشه برای غلبه بر فقر ضدالتهابی ناشی از سن کافی نباشد (۴۱). اما نتایج ما نشان داد که افزودن کپسایسین، این نقیصه را برطرف می کند. این هم افزایی احتمالاً به دلیل نقشی است که برتین و همکاران (2014) برای گیرنده های TRPV1 در تعدیل سلول های T-helper و افزایش ترشح IL-10 قائل شده اند (۴۲). بنابراین، کپسایسین به عنوان یک کاتالیزور، پاسخ های ضدالتهابی مداخلات ورزشی را در بافت های محیطی تقویت کرده است. افزایش چشمگیر IL-10 در گروه EX+CAPS نشان دهنده تقویت محور ضدالتهابی در پاسخ به مداخله ترکیبی است. تمرینات منظم، به ویژه تمرینات ترکیبی، با افزایش ترشح میوکاین های ضدالتهابی از عضله اسکلتی (نظیر IL-6 با الگوی ضدالتهابی، IL-10 و IL-1ra) و تغییر فنوتیپ[†] سلول های T از الگوی Th1/Th17 به سمت Treg/Th2 مرتبط هستند (۲۶، ۴۳). این تغییر، منجر به افزایش تولید IL-10 توسط سلول های Treg و ماکروفاژ های نوع M2 می شود. از سوی دیگر، فعال سازی TRPV1 توسط کپسایسین می تواند بر عملکرد لنفوسیت[‡] های T و سلول های دندریتیک اثر بگذارد؛ به طوری که برخی مطالعات اخیر نشان داده اند تحریک پایدار و با دوز پایین TRPV1، تمایل سیستم ایمنی را به سمت پاسخ های تنظیمی و افزایش ترشح IL-10 سوق می دهد (۱۴، ۴۴). به بیان مکانیکی، سیگنال های ناشی از انقباض عضلانی (افزایش کلسیم داخل سلولی، فعال شدن AMPK و PGC-1α) با سیگنال های ناشی از فعال سازی TRPV1 در سلول های ایمنی (تنظیم مسیرهای NF-κB و MAPK) همگرا شده و محیطی را ایجاد می کنند که در آن تمایز و فعالیت سلول های Treg و Th2 تقویت می شود. این همگرایی، منجر به ترشح بیشتر IL-10 و سرکوب مؤثرتر IL-1β و سایر سیتوکین های پیش التهابی در گروه ترکیبی می شود.

* Inflammasome

† phénotype

‡ lymphocytus



در تحلیل وضعیت آنتی اکسیدانی و فعالیت آنزیم SOD، نتایج ما با یافته‌های کلاسیک راداک و همکاران (۲۰۰۸) همسو است که مداخله ورزشی را محرک اصلی سیستم دفاعی در برابر استرس اکسیداتیو سالمندی معرفی کردند (۳). یکی از نکات چالش برانگیز در ادبیات، «پارادوکس آنتی اکسیدانی» است؛ به این معنا که در برخی مطالعات، مصرف دوزهای بالای آنتی اکسیدان‌های کلاسیک (مانند ویتامین E و C) باعث مهار سیگنال‌های وابسته به ROS و کاهش سازگاری‌های مثبت به تمرین (نظیر افزایش SOD و بهبود حساسیت انسولین) گزارش شده است (۲۳). بر اساس مفهوم هورمیسس، افزایش موقتی و کنترل شده ROS حین ورزش، یک استرس خفیف است که سیستم دفاع آنتی اکسیدانی را «آموزش» داده و مقاومت سلولی را در برابر استرس‌های شدیدتر آینده افزایش می‌دهد (۱۴). یافته‌های مطالعه حاضر، که نشان‌دهنده افزایش بیشتر SOD در گروه تمرین و بیش از آن در گروه تمرین + کپسایسین است، با این دیدگاه سازگار است و نشان می‌دهد که کپسایسین، برخلاف برخی آنتی اکسیدان‌های کلاسیک، سازگاری هورمیک ناشی از ورزش را تضعیف نمی‌کند. این یافته با مطالعه مک کارتی و همکاران (۲۰۱۵) مطابقت دارد که نشان دادند کپسایسین از طریق افزایش بیان ژن‌های آنتی اکسیدانی، محافظت قلبی-عروقی را در مدل‌های آسیب دیده بهبود می‌بخشد (۴۴). بیش تنظیمی فعالیت SOD در پژوهش ما نشان می‌دهد که تحریر همزمان گیرنده‌های شیمیایی توسط کپسایسین و تنش‌های مکانیکی تمرین، به یک پاسخ تجمعی در شبکه آنتی اکسیدانی منجر شده است.

کاهش وزن مشاهده شده در گروه‌های مداخله، به‌ویژه در گروه EX+CAPS، می‌تواند به‌عنوان عامل کمکی در بهبود پروفایل التهابی و آنتی اکسیدانی تفسیر شود. کاهش توده چربی، به‌ویژه چربی احشایی، با کاهش تولید آدیپوکین‌های پیش التهابی و بهبود حساسیت انسولینی مرتبط است و به کاهش سطح IL-1 β و افزایش IL-10 کمک می‌کند (۳). کپسایسین نیز با افزایش ترموژن، اکسیداسیون چربی و تعدیل اشتها از طریق محور روده-مغز، می‌تواند در کاهش وزن نقش داشته باشد (۲۳). همسو با کاهش وزن با بهبود شاخص‌های التهابی و آنتی اکسیدانی در گروه ترکیبی، نشان می‌دهد که بهبود وضعیت بدنی و اصلاح ترکیب بدن بخشی از مکانیسم اثر مداخله است. در مجموع، تقابل یافته‌های ما با مطالعاتی که صرفاً بر تک مداخله تمرکز داشتند (مانند ژنگ و همکاران، ۲۰۱۹)، نشان می‌دهد که برای غلبه بر مقاومت فیزیولوژیک در دوران سالمندی، رویکردهای چند گانه ضرورت دارد (۴۵). در حالی که مداخله ورزشی به تنهایی با محدودیت‌هایی در افراد مسن همراه است، مکمل دهی کپسایسین با بهبود آستانه تحمل اکسیداتیو و ایمونولوژیک، اثربخشی فعالیت بدنی را به شکلی معنادار ارتقا بخشیده است.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به این مورد اشاره کرد که پروژه انجام شده بر روی حیوانات بوده و تأمیم آن به مدل‌های انسانی نیازمند انجام تحقیقات و پژوهش‌های انسانی است. در متن تحقیق به مسیرهای مکانیزمی (مانند بیان NLRP3،

ویژگی‌های M1/M2 ماکروفاژها، فراوانی سلول‌های Treg، یا نشانگرهای ROS میتوکندریال) اشاره شده است که می‌تواند در پروژه‌های بعدی برای محکم‌تر کردن فرضیه این تحقیق بکار گرفته بشود.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هر دو مداخله تمرینات ترکیبی و مکمل دهی کپسایسین به‌طور مستقل منجر به بهبود شاخص‌های التهابی و آنتی‌اکسیدانی در مدل سالمندی می‌شوند. با این حال، داده‌های این مطالعه حاکی از آن است که ترکیب این دو مداخله (EX+CAPS) دارای یک اثر هم‌افزایی است که منجر به کاهش حداکثری سایتوکاین پیش‌التهابی IL-1 β و افزایش معنادار ظرفیت ضدالتهابی (IL-10) و دفاع آنتی‌اکسیدانی (SOD) در سرم خون می‌گردد. بنابراین، استفاده هم‌زمان از فعالیت بدنی منظم و مداخلات تغذیه‌ای مانند کپسایسین، ممکن است راهکاری کارآمدتر برای تعدیل اختلالات بیوشیمیایی ناشی از افزایش سن نسبت به هر یک از این مداخلات به تنهایی باشد. با این وجود، جهت تعمیم این یافته‌ها به جوامع انسانی، انجام مطالعات بالینی با در نظر گرفتن دوزهای مختلف و مدت‌زمان‌های متفاوت مداخلات ضروری است.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در رابطه با انتشار این پژوهش وجود ندارد و تمامی نویسندگان در مورد نتایج ارائه شده اتفاق نظر دارند.

قدردانی و تشکر

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از کلیه اساتید، پژوهشگران و افرادی که در تمامی مراحل طراحی، اجرا و تحلیل داده‌های این پژوهش همکاری نموده‌اند، صمیمانه قدردانی نمایند. این مقاله مستخرج از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد می‌باشد که با رعایت پروتکل‌های اخلاقی و تحت نظارت کمیته اخلاق در پژوهش با کد اخلاق [IR.BASU.REC.1404.025] به انجام رسیده است. این پژوهش بدون دریافت حمایت مالی از سازمان یا نهاد خاصی انجام شده و تمامی هزینه‌های مربوط به خرید مکمل، کیت‌های آزمایشگاهی و نگهداری حیوانات توسط نویسندگان تأمین گردیده است.

منابع

1. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243–78. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.001>
2. Gianfredi V, Nucci D, Pennisi F, Maggi S, Veronese N, Soysal P. Aging, longevity, and healthy aging: the public health approach. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2025 Apr 17;37(1):125. <https://doi.org/10.1007/s40520-025-03021-8>
3. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2023;19(5):201–15. doi:10.1038/s41574-022-00783-6. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
4. Goyani P, Christodoulou R, Vassiliou E. Immunosenescence: aging and immune system decline. *Vaccines*. 2024 Nov 23;12(12):1314. <https://doi.org/10.3390/vaccines12121314>
5. Alpert A, Pickman Y, Leipold M, Rosenberg-Hasson Y, Ji X, Gaujoux R, et al. A clinically meaningful metric of immune age derived from high-dimensional longitudinal monitoring. *Nature Aging*. 2021;1(11):1084–97. doi:10.1038/s43587-021-00134-3. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00134-3>
6. Zhang T, Liu M. Cytokines in age-related eye diseases: pathogenesis and potential targets for innovative therapies. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2025 Aug;398(8):9371–86. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-03926-1>
7. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21(7):363–83. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
8. Da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Research Reviews*. 2022;72:101502. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101502>
9. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021;20(9):689–709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
10. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;319(2):H353–H63. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2019.111>
11. Takeshima N, Islam MM, Rogers ME, Koizumi D, Narita M, Kato Y, et al. Effects of 12 weeks of aquatic and land-based exercise training on functional fitness and quality of life in community-dwelling elderly adults. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021;33(9):2465–74. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111006>
12. Song QH, Zhang QH, Zhang XH, Sun WZ. Aquatic exercise Interventions in older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2022;100:104658. <https://doi.org/10.3390/medicina58030333>
13. Waller B, Ogonowska-Sliz I, Bressel E, Daly D. Effects of aquatic exercise on pain, physical function, and quality of life in adults. *International Journal of Sports Medicine*. 2022;43(5):387–99. <https://doi.org/10.1055/s-0052491JSR.0000000000000846>
14. Franzke B, Halper B, Hofmann M, Oesen S, Jandrasits W, Baier A, et al. The effect of six months of combined aerobic and resistance training on DNA damage and oxidative stress in elderly adults –a randomized controlled trial. *Experimental Gerontology*. 2020;130:110806. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.656201>
15. McKendry J, Breen L, Shad BJ, Greig CA. Muscle morphology and performance in older adults: The impact of resistance training. *Nutrients*. 2020;12(8):2390. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.106038>
16. Gouspillou G, Hepple RT. Mitochondrial function and sarcopenia in older adults: the role of exercise. *The Journal of Physiology*. 2022;600(6):1367–85. <https://doi.org/10.3390/jphys10081124>
17. Aghaei F, Wong A, Zargani M, Sarshin A, Reizolahi F, Derakhshan Z, Hashemi M, Arabzadeh E. Effects of swimming exercise combined with silymarin and vitamin C supplementation on hepatic inflammation, oxidative stress, and histopathology in elderly rats with high-fat diet-induced liver damage. *Nutrition*. 2023 Nov 1;115:112167. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112167>
18. Sheng Z, Luo Q, Liu X, Yang X. Bioactives and exercise synergize to modulate AMPK and inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1670379. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1670379>
19. De Oliveira Silva A, de Oliveira H, Rosa TS, Simões HG, Sousa CV. Physical exercise and oxidative stress in the elderly: A systematic review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3):333. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111349>
20. Feng Q, Wang H, Pang J, Ji F, Chen Y, Li J, et al. Effects of exercise on the quality of life in aging: a systematic review of randomized controlled trials. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2020;32(11):2179–90. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154727>
21. Shang, Y., & Shang, Y. . Effects and mechanisms of different exercise modalities on inflammation in older adults, particularly with sarcopenia: A narrative review. *Frontiers in Medicine*. 2026;13, 1819905. <https://doi.org/10.3389/fmed.2026.1819905>
22. Teixeira AL, de Lira CAB, Rogero MM, Cantieri J, Donatto FF, Prestes J. Exercise and inflammaging in the elderly: An update on the role of myokines. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:656201. <https://doi.org/10.3390/sports6040127>
23. Liu Y, Wang M, Zhou L, Wang Y, Zhang Y. TRPV1 activation by capsaicin: Mechanisms and potential therapeutic applications in metabolic diseases. *Pharmacological Research*. 2022;176:106059. <https://doi.org/10.22038/mjms.2022.67820.4016>
24. Fattori V, Hohmann MS, Giannini AC, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: An ancient drug for modern inflammatory and neuropathic pain. *Antioxidants*. 2021;10(8):1124. <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00710-3>

25. Zheng J, et al. Dietary Capsaicin and Its Anti-obesity Potency: From Mechanism to Clinical Implications. Bioscience Reports. 2017;37(3). <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
26. Karimi G, Sabourian R, Memar B, Heidari-Soureshjani R. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of capsaicin: A review of the current evidence. Phytotherapy Research. 2022;36(11):4153–68. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110806>
27. De Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, De Andrade RV, Simões HG. The impact of physical exercise on the inflammatory profile of older adults: A systematic review and meta-analysis. Experimental Gerontology. 2021;150:111349. <https://doi.org/10.3390/nu12082390>
28. Emelyn Mathot, Ali Hemadeh, Veerle Knoop, Ivan Bautmans, Carlota Lema-Arranz, Laura Lorenzo-López, Vanessa Valdiglesias, Blanca Laffon, The effect of physical interventions in older adults on inflammatory markers (IL-6, IL-10, CRP, TNF- α): an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses, *Innovation in Aging*, Volume 9, Issue 7, 2025, igaf072, <https://doi.org/10.1093/geroni/igaf072>
29. Sakellariou GK, Lightfoot AP, Earl KE, Stofanko M, McDonagh B. Redox homeostasis and age-related deficits in neuromuscular integrity and function. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2020;11(5):1209–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.12.002>
30. Methenitis S. A Brief Review on Concurrent Training: From Laboratory to the Field. Sports. 2018;6(4):127. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.10.004>
31. Afzalpour M E, 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. Medical Journal of Mashhad university of Medical Sciences. 2022;65(5):e21441 (In Persian).doi:10.22038/mjms.2022.67820.4016
32. Sahin K. Bioavailability of a capsaicin lipid multi-particulate formulation in rats. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2021;46(5):715–22. <https://doi.org/10.1159/000084849>
33. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Khalil A, Cohen AA, Hirokawa K, Witkowski JM, Franceschi C. Immunology of aging: the birth of inflammaging. Clinical reviews in allergy & immunology. 2023 Apr;64(2):109-22. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08899-6>
34. Broome SC, Whitfield J, Karagounis LG, Hawley JA. *Mitochondria as Nutritional Targets to Maintain Muscle Health and Physical Function During Ageing*. Sports Medicine. 2024. <https://doi.org/10.1007/s40279-024-02072-7>
35. Lu Z, Wang Z, Zhang XA, Ning K. *Myokines May Be the Answer to the Beneficial Immunomodulation of Tailored Exercise—A Narrative Review*. Biomolecules. 2024. <https://doi.org/10.3390/biom14101209>
36. Militello R, Luti S, Gamberi T, Pellegrino A, Modesti A, Modesti PA. *Physical Activity and Oxidative Stress in Aging*. Antioxidants. 2024;13(5):557. <https://doi.org/10.3390/antiox13050557>
37. Tayebi SM, Poorhabibi H, Heidary D, Amini MA, Sadeghi A. Impact of aerobic exercise on chronic inflammation in older adults: a systematic review and meta-analysis. BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation. 2025 Aug 8;17(1):229. <https://doi.org/10.1186/s13102-025-01279-z>
38. Militello R, Luti S, Gamberi T, Pellegrino A, Modesti A, Modesti PA. Physical activity and oxidative stress in aging. Antioxidants. 2024 May 1;13(5):557. <https://doi.org/10.3390/antiox13050557>
39. Li S, Hao L, Yu F, Li N, Deng J, Zhang J, Xiong S, Hu X. Capsaicin: a spicy way in liver disease. Frontiers in Pharmacology. 2024 Aug 30;15:1451084. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1451084>
40. Balakin E, Yurku K, Ivanov M, Izotov A, Nakhod V, Pustovoyt V. Regulation of stress-induced immunosuppression in the context of neuroendocrine, cytokine, and cellular processes. Biology. 2025 Jan 15;14(1):76. <https://doi.org/10.3390/biology14010076>
41. Liu L, Deng Z, Fang R, Zou M, Ren J, Gao Y, Peng J, Hao L. Exercise and CD8+ T cells: mechanisms of immune modulation in antitumor responses. Journal of Molecular Medicine. 2026 Dec;104(1):54. <https://doi.org/10.1007/s00109-026-02659-9>
42. Xie E, He Y, Cao T, Li C, Wang Z. Exercise and tissue-resident memory T cells: from circulating numbers to spatial immune remodeling. Frontiers in Immunology. 2026 May 7;17:1822561. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1822561>
43. Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radical Biology and Medicine. 2022;44(2):153–9. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.029>
44. McCarty MF, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Capsaicin may have important potential for promoting vascular and metabolic health. Open Heart. 2015;2(1). <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000262>
45. Zheng G, Qiu P, Xia R, Lin H, Ye B, Tao J. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Frontiers in Aging Neuroscience. 2019;11:98. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00098>

effects of combined interval–endurance swimming training and capsaicin supplementation on serum inflammatory and antioxidant indices in aged rats

Ali Moradi^{*}, Hesam parsa^{*†}, Narges torkzaban[‡], Hamidreza choobdari[§]

^{*} Master's student in exercise physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran , <https://orcid.org/0009-0008-3342-2193>

^{*} Assistant Professor of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamadan, Iran, <https://orcid.org/0000-0003-1266-2135>

^{*} Master's student in exercise physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran , <https://orcid.org/0009-0006-8270-9233>

^{*} PhD of exercise physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran , <https://orcid.org/0000-0002-5999-8093>

Abstract

Background and Aim: Aging is characterized by chronic low-grade inflammation and a decline in antioxidant capacity, which can predispose the organism to metabolic disorders and tissue dysfunction. Despite existing evidence regarding the independent effects of combined interval-endurance swimming training and capsaicin, there is a lack of clarity concerning their combined effects and the potential synergistic impact on inflammatory and antioxidant indices in aged models. **Materials and Methods:** In this experimental study, 20 aged rats (20–22 months old) were randomly assigned to four groups: control (CONT), capsaicin (CAPS), combined interval-endurance swimming training (EX), and combined swimming training with capsaicin supplementation (EX+CAPS). The training intervention consisted of a 10-week combined swimming protocol (integrating interval and endurance components), with training intensity and volume progressively increasing across weeks (carrying loads of 4–12% of body weight and swimming for 25–45 minutes). Capsaicin was administered during the intervention period relative to body weight (5 mg/kg of body weight). Rats had ad libitum access to food and water. Following the intervention, blood samples were collected to measure interleukin-1beta (IL-1 β), interleukin-10 (IL-10), and superoxide dismutase (SOD) activity. **Results:** The results indicated that training interventions and capsaicin supplementation significantly affected IL-1 β , IL-10, and SOD levels. Most notably, the EX+CAPS group demonstrated significant improvements compared to both the CAPS and EX groups. **Conclusion:** Combined swimming training coupled with capsaicin supplementation can be considered an effective non-pharmacological/adjunct strategy to improve cytokine balance (decreasing IL-1 β and increasing IL-10) and enhance antioxidant capacity (increasing SOD) in aged models, suggesting a synergistic effect between swimming exercise and capsaicin intake.

Keywords: Aging; Swimming combination exercises; Capsaicin; Inflammation; Antioxidant.

^{*} Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamadan, Iran
h.parsa@basu.ac.ir