



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

Sport Physiology

Journal homepage: <https://spj.ssric.ac.ir>



Original Article

The Effects of High-Intensity Interval Training on Inflammation and Oxidative Stress in Hippocampal Tissue of Rats with Heart Failure

Fahimeh Fatahi ^{*1} , Abbas Ali Gaeini ^{1*} , Reza Nouri ¹ ,
Alireza Ghardashi Afousi ¹ , Soheila Adeli ² 

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport and Health Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran
2. Electrophysiology Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

Received: 11-Aug-2025 | Accepted: 4-Sep-2025 | Online Available: 12-Nov-2025

*Corresponding Author: Abbas Ali Gaeini, E-mail: aagaeini@ut.ac.ir

How to Cite: Fatahi, F; Gaeini, AA; Nouri, R; Ghardashi Afousi, A; Adeli, S. (2026). The Effects of High-Intensity Interval Training on Inflammation and Oxidative Stress in Hippocampal Tissue of Rats with Heart Failure. *Sport Physiology*, 17(68):55-73. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2025.18371.2390](https://doi.org/10.22089/spj.2025.18371.2390)

Extended Abstract

Background and Purpose

Heart failure (HF) is a progressive condition characterized by systemic inflammation, neuroinflammation, and oxidative stress. Persistent inflammatory responses contribute to cognitive decline and impaired brain function in cardiovascular patients. Contributory factors include cerebral hypoperfusion, neurohumoral activation, systemic inflammation, hypertension, atherosclerosis, aging, and genetic predispositions. Chronic cerebral hypoperfusion leads to neuroinflammation, oxidative stress, and disruption of the blood-brain barrier (BBB). Loss of BBB integrity activates further inflammatory and oxidative stress pathways, exacerbating cognitive impairment. Sustained neuroinflammation is marked by elevated cytokines which impair the BBB and promote infiltration of peripheral macrophages into brain tissue, perpetuating inflammation. In HF animal models, increased expression of pro-inflammatory genes such as TLR-4, TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in the cerebral cortex and hippocampus compromises BBB structure and facilitates neuroinflammation. While physiological cytokine levels support synaptic plasticity and memory consolidation, excessive TNF- α and IL-1 β stimulate microglial activation and apoptosis. Additionally, HF decreases hippocampal and cortical superoxide dismutase (SOD) activity, while elevating malondialdehyde (MDA) levels, indicating oxidative neuronal damage associated with cognitive impairments, depression, and anxiety. Exercise has emerged as a promising non-pharmacological strategy to mitigate cardiovascular and neuroinflammatory complications. Mechanistically, exercise attenuates neuroinflammation through modulation of



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

microglial activation, NF- κ B signaling, proinflammatory cytokines, mitochondrial function, and reactive oxygen species (ROS). Treadmill exercise enhances brain function by modifying gene expression, promoting neuroplasticity, increasing metabolic efficiency, and boosting antioxidant capacity. It maintains cerebral homeostasis by regulating microglial activity, proinflammatory cytokines, and neuroinflammation, thereby reducing risk of neurodegeneration. Zhang et al. demonstrated that exercise downregulated pro-inflammatory markers and upregulated anti-inflammatory factors in Alzheimer's disease models, also reducing oxidative stress markers like MDA and enhancing SOD activity. Similarly, treadmill running in aged mice increased microglial activation while suppressing pro-inflammatory cytokine production, conferring neuroprotection. This study investigated the neuroprotective capacity of high-intensity interval training (HIIT) against neuroinflammation in HF rats. Due to its characteristics—brief, intense energy stimulation, recovery periods, and increased cerebral blood flow—HIIT may simultaneously enhance antioxidant defenses and reduce inflammatory responses.

Materials and Methods

Twenty-four male Wistar rats (8 weeks old, mean weight 250 ± 50 g) were housed under controlled conditions ($22 \pm 2^\circ\text{C}$, 12-hour light/dark cycle) with ad libitum access to food and water at the Faculty of Sport Sciences and Health animal facility. After one week of acclimatization, rats were allocated randomly into three groups: healthy control (H, $n=8$), sedentary HF (HF, $n=8$), and HF + HIIT (HFT, $n=8$). HF was induced by subcutaneous administration of isoproterenol (130 mg/kg) daily for four days. Cardiac function was confirmed by echocardiography performed by a veterinary specialist; rats with ejection fraction $<45\%$ and fractional shortening $<35\%$ were included. After a 25-day recovery period, HFT rats underwent an 8-week HIIT protocol (three 60-minute sessions weekly). Each session comprised a 5-minute warm-up at 40–50% VO max, followed by interval running on a zero-degree incline: four minutes at 85–90% VO max alternating with two minutes at 50–60% VO max, repeated for 30 minutes, concluding with a 5-minute cool-down at 40–50% VO max. Training intensity progressively increased by 0.02 m/s weekly, based on prior literature. Forty-eight hours after completing the last session and following a 12-hour fast, rats were anesthetized (ketamine/xylazine), and hippocampal tissues were harvested, snap-frozen in liquid nitrogen, and stored at -80°C . Levels of IL-1 β , IL-10, SOD, and MDA were quantified by ELISA kits following manufacturer protocols. Data analysis employed SPSS 25. Normality was assessed by Shapiro-Wilk test; intergroup differences were examined using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test at $P<0.05$. Data are presented as mean \pm standard error. GraphPad Prism was utilized for figure generation.

Results

HF significantly elevated hippocampal IL-1 β and MDA while decreasing IL-10 and SOD compared to healthy controls ($P<0.01$). Following eight weeks of HIIT, the HFT group exhibited marked reductions in IL-1 β and MDA alongside significant increases in IL-10 and SOD compared to the sedentary HF group ($P<0.05$). These findings indicate that HIIT effectively restores inflammatory balance and antioxidant capacity in HF-affected hippocampal tissue.

Conclusion

An eight-week HIIT regimen improves hippocampal inflammatory status by decreasing pro-inflammatory markers, enhancing anti-inflammatory cytokines, and augmenting antioxidant

enzymes in rats with HF. Modulating neuroinflammation and oxidative stress through HIIT offers a potential non-pharmacological intervention to protect neural integrity in HF.

Key Words: HIIT, Heart Failure, Neuroinflammation

Article Message

HIIT represents an effective therapeutic modality to mitigate neuroinflammation and oxidative damage in the brain, particularly the hippocampus, in HF. By regulating cytokine expression and antioxidant defense, HIIT may attenuate HF-induced neural injury and improve cognitive resilience.

Ethical Considerations

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Sport and Health Sciences, University of Tehran (ethical code: [IR.UT.SPORT.REC.1403.014](#)). All experimental procedures conformed to national guidelines for laboratory animal care, with efforts to minimize pain and distress.

Authors' Contributions

Conceptualization: Abbasali Gaeini, Alireza Ghardashi Afousi

Data Collection: Fahime Fatahi, Soheila Adeli

Data Analysis: Reza Nouri, Fahimeh Fatahi

Manuscript Writing: Fahimeh Fatahi, Alireza Ghardashi Afousi

Review and Editing: Fahimeh Fatahi, Abbasali Gaeini, Alireza Ghardashi Afousi

Funding Responsibility: Soheila Adeli, Fahimeh Fatahi

Literature Review: Reza Nouri, Fahimeh Fatahi

Project Management: Abbasali Gaeini, Alireza Ghardashi Afousi

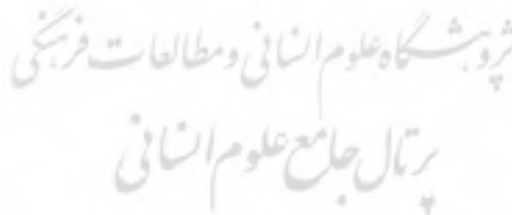
Additional Contributions: Soheila Adeli

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest regarding this study.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge Ms. Aida Sabouri for her valuable assistance with animal modeling.





Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین تناوبی خیلی شدید بر وضعیت التهابی و اکسیدانی بافت هایپوکمپ موش‌های صحرایی مبتلا به نارسایی قلبی

فهیمه فتاحی^۱  عباسعلی گائینی^{۱*}  رضا نوری^۱ ، علیرضا قارداشی افوسی^۱ ، سهیلا عادل^۲ 

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۲۰ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۱۳ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۰۸/۲۱

*نویسنده مسئول: عباسعلی گائینی، ایمیل: aagaeini@ut.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: فتاحی، فهیمه؛ گائینی، عباسعلی؛ نوری، رضا؛ قارداشی افوسی، علیرضا؛ عادل، سهیلا. (۱۴۰۴). تأثیر تمرین تناوبی خیلی شدید بر وضعیت التهابی و اکسیدانی بافت هایپوکمپ موش‌های صحرایی مبتلا به نارسایی قلبی. فیزیولوژی ورزشی، ۱۷(۶۸): ۵۵-۷۳.

چکیده

هدف: نارسایی قلبی بیماری مزمن و پیش‌رونده‌ای است که با افزایش التهاب سیستمیک و استرس اکسایشی باعث التهاب عصبی می‌شود. هدف این مطالعه بررسی تأثیر تمرین تناوبی خیلی شدید (HIIT) بر سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی (IL-1 β و IL-10)، وضعیت اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی (SOD و MDA) هایپوکمپ موش‌های صحرایی مبتلا به نارسایی قلبی بود. مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم به صورت تصادفی به سه گروه سالم (H)، نارسایی قلبی (HF) و نارسایی قلبی و تمرین تناوبی خیلی شدید (HFT) تقسیم شدند. نارسایی قلبی با تزریق ایزوپروترونول القا شد. پس از پایان هشت هفته HIIT، بافت هایپوکمپ برداشته شد و مقادیر بافتی IL-1 β ، IL-10، SOD و MDA به روش الایزا سنجیده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد، مقادیر بافتی MDA و IL-1 β گروه HF در مقایسه با گروه H افزایش یافت؛ در حالی که مقادیر SOD و IL-10 در مقایسه با گروه H کاهش یافت ($P < 0/01$). هشت هفته HIIT باعث کاهش مقادیر MDA و IL-1 β و افزایش مقادیر SOD و IL-10 در مقایسه با گروه HF شد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: براساس نتایج، هشت هفته HIIT، تعادل عوامل التهابی، ضدالتهابی و وضعیت آنتی‌اکسیدانی را در هایپوکمپ موش‌های مبتلا به نارسایی قلبی بهتر کرد. کاهش وضعیت التهابی، اکسیدانی و افزایش ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدان در تعدیل التهاب عصبی ناشی از نارسایی قلبی مؤثر است.

واژگان کلیدی: HIIT، نارسایی قلبی، التهاب عصبی



مقدمه

نارسایی قلبی (HF) سندرمی بالینی است که در اثر اختلال ساختاری یا عملکردی قلبی به وجود می‌آید و باعث کاهش توانایی پرشدگی و انقباض بطن می‌شود (1). اختلال‌های قلبی حاد و مزمن زمینه‌ساز طیف گسترده‌ای از تغییرات در مغز، از اختلال شناختی خفیف تا زوال عقل است. این ارتباط به‌خوبی اثبات شده، اما عوامل ایجادکننده آن به‌طور دقیق شناخته نشده است. احتمالاً فرایندهای التهابی مداوم یکی از واسطه‌های بالقوه برای ایجاد عملکرد نامطلوب مغز در بیماران قلبی عروقی است. مجموعه‌ای از عوامل مانند هیپوپرفیوژن مغزی، فعال شدن نوروهومورال، التهاب سیستمیک، فشارخون بالا، تصلب شرایین، سن و ژنتیک ممکن است در این امر دخیل باشند (۲). هیپوپرفیوژن مزمن مغزی و تداوم هایپوکسی باعث التهاب عصبی، استرس اکسایشی و تخریب سد خونی-مغزی^۱ (BBB) می‌شود. این رویداد باعث آسیب به یکپارچگی BBB می‌شود و به دنبال آن از راه فعال‌سازی مسیرهای التهابی و استرس اکسایشی موجب التهاب و آسیب بیشتر BBB و درنهایت اختلال‌های شناختی می‌شود (۳). در مطالعه‌ای نشان داد که التهاب سیستمیک و پاسخ‌های مزمن التهابی به سبب فرایندهای پاتوفیزیولوژیک منجر به تخریب عصبی می‌شوند؛ بنابراین التهاب عصبی تاحدی مسئول اختلال شناختی به دنبال بیماری‌های قلبی مانند نارسایی قلبی و سکته قلبی است. التهاب عصبی مزمن فرایندی است که با فعال شدن مداوم میکروگلیا مشخص شده و باعث استرس اکسایشی و نیتروژاتیو می‌شود. التهاب عصبی مزمن با افزایش مقادیر سایتوکین‌ها همراه است. این فرایند اغلب باعث اختلال بیشتر در BBB می‌شود و نفوذ ماکروفاژهای محیطی را به پارانشیم مغز تسهیل می‌کند؛ در نتیجه به تداوم بیشتر التهاب می‌انجامد. این فرایند در مدل‌های حیوانی نارسایی قلبی افزایش بیان ژن‌های التهابی TLR-4، TNF- α ، IL-1 β و IL-6 در قشر مغز و هایپوکامپ را به دنبال دارد که باعث تخریب پروتئین‌های اتصال‌دهنده در BBB و ورود عوامل التهابی به مغز می‌شود. مقادیر فیزیولوژیک سایتوکین‌ها مانند TNF- α و IL-1 β ، برای پلاستیسیته سیناپسی هنگام تثبیت و شکل‌گیری حافظه مهم هستند، اما مقادیر بیش از حد این سایتوکین‌ها زیان‌بار است (۴، ۲)؛ زیرا باعث تحریک میکروگلیا، فعال شدن پیام‌رسانی TNF- α و درنهایت موجب التهاب و آپوپتوز می‌شود. پس از آسیب و رهایش طولانی‌مدت عوامل التهابی، BBB نه‌تنها نسبت به میانجی‌های پیش‌التهابی ناشی از التهاب محیطی نفوذپذیر می‌شود، بلکه به لکوسیت‌ها اجازه می‌دهد تا به مغز مهاجرت کنند و به فعال‌سازی میکروگلیا و تبدیل آستروسیت به فنوتیپ‌های نوروتوکسیک A1 منجر شده و درنهایت باعث آپوپتوز نورونی و اختلال‌های شناختی شود. از سویی، نسبت IL-10 به سایتوکین‌های التهابی کاهش می‌یابد که نشانه وضعیت مزمن التهابی است (۵).

مطالعات انسانی و حیوانی نشان دادند، بین مقادیر ناچیز IL-10 و کاهش عملکرد شناختی، افسردگی و اضطراب در بیماران مبتلا به HF ارتباط وجود دارد (۶، ۷). در طرف مقابل، رادیکال‌های آزاد باعث آسیب اندوتلیال BBB و ورود سلول‌های ایمنی محیطی به مغز می‌شود. مقادیر فیزیولوژیک رادیکال‌های آزاد (ROS) متابولیسم سلولی را تنظیم می‌کند، اما مقادیر بیش از حد ROS باعث اختلال در عملکرد میتوکندری و آسیب بافتی از راه آسیب استرس اکسایشی

1. Brain Blood Barrier

و التهاب عصبی می‌شود (۸). به طور کلی، اختلال عملکرد میتوکندری در میکروگلیا باعث تولید بیش از حد ROS می‌شود. این امر بر هم خوردن تعادل ردوکس و رونویسی ژن‌های پیش‌التهابی و التهابی را افزایش می‌دهد و باعث فعال شدن مسیر التهابی NF- κ B می‌شود (۹). پس از HF و افزایش ROS به علت کاهش توانایی مغز در خنثی‌سازی سوپراکسید و افزایش آسیب‌های اکسایشی، فعالیت SOD در هایپوکمپ و قشر مغز در بیماران مبتلا به HF یا مدل‌های حیوانی کاهش یافته و از سویی مقادیر MDA افزایش می‌یابد که نشانه آسیب غشای نوروئی و افزایش استرس اکسایشی در مغز با اختلال حافظه، افسردگی و اضطراب و اختلال شناختی در بیماران HF همراه است (۱۰).

با وجود این، راهکارهای گوناگونی برای کنترل التهاب عصبی و سازوکارهای مؤثر بر آن به دنبال بروز بیماری‌های قلبی-عروقی معرفی شده است. فعالیت ورزشی یکی از راهکارهای غیردارویی مؤثری است که در سال‌های اخیر با هدف پیشگیری و کنترل بیماری‌های قلبی-عروقی و عوارض وابسته به آن مدنظر قرار گرفته است. فعالیت ورزشی از طریق سازوکارهای گوناگون به بهتر شدن بی‌تعادلی در انتقال‌دهنده‌های شیمیایی، افزایش عوامل رشد عصبی و عصب‌زایی، افزایش فعالیت عصبی و تقویت تحریک پس‌سیناپسی، افزایش تشکیل اسپاین‌های (خارهای) دندرتی و میلین‌زایی آکسون به بهتر شدن بازیابی عملکرد شناختی حرکتی و پلاستیسیته عصبی کمک می‌کند (۱۱، ۱۲). سازوکارهای احتمالی فعالیت ورزشی که به کاهش التهاب عصبی می‌انجامد، در تأثیرگذاری بر مسیرهای التهاب عصبی وابسته به فعال‌سازی میکروگلیا، NF- κ B، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، اختلال عملکرد میتوکندری و ROS ریشه دارد. مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۰ نشان داد، فعالیت ورزشی هوازی منظم به مدت شش هفته با افزایش بیان miR-223 در هایپوکامپ، مسیر TLR4/MyD88/NF- κ B را مهار می‌کند و پاسخ‌های التهابی را کاهش می‌دهد. این تغییرات باعث کاهش بیان NLRP3 و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1 β و TNF- α شده و به بهتر شدن عملکرد شناختی، رفتاری و حافظه در موش‌های افسرده منجر می‌شود (۱۳). فعالیت بدنی بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) را افزایش می‌دهد و از سلامت نوروها حمایت می‌کند و ممکن است با فرایندهای التهاب عصبی مقابله کند. فعالیت ورزشی روی تردمیل با تغییر بیان ژن، افزایش نوروپلاستیسیته، افزایش کارایی سوخت‌وسازی و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، عملکرد مغز را بهتر می‌کند و اختلال‌های مغزی را کاهش می‌دهد. فعالیت ورزشی با تعدیل فعال شدن میکروگلیا، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و التهاب عصبی، هموستاز مغز را حفظ می‌کند و در نتیجه مانع از بیماری‌های نورودژنراتیو می‌شود (۱۶-۱۴). در مطالعه‌ای، ژانگ^۱ و همکاران اظهار کردند، فعالیت ورزشی در موش‌های مبتلا به آلزایمر با کاهش بیان فاکتورهای پیش‌التهابی و افزایش بیان فاکتورهای ضدالتهابی، التهاب عصبی را تا حد چشمگیری مهار می‌کند؛ در ضمن، فعالیت ورزشی استرس اکسایشی ناشی از متان دی‌کربوکسیلیک آلدهید را کاهش داده و فعالیت SOD را در حد چشمگیری افزایش می‌دهد. در مطالعات دیگری گزارش شد که دویدن روی تردمیل در موش‌های مسن، فعال شدن میکروگلیا را افزایش داده و تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی میکروگلیا را کاهش می‌دهد و در برابر آثار منفی فعال شدن دستگاه ایمنی محافظت می‌کند (۱۷-۱۸).

1. Zhang

هدف ما در این پژوهش از به کارگیری این نوع فعالیت ورزشی در مدل حیوانی نارسایی قلبی، بررسی ظرفیت آن بر القای پتانسیل محافظتی التهاب عصبی در شرایط آسیب قلبی بود. با توجه به ویژگی‌های فیزیولوژیک HIIT از جمله تحریک شدید و کوتاه مدت مسیرهای انرژی، بازه‌های استراحت فعال و افزایش جریان خون مغزی ممکن است این شیوه تمرینی قادر باشد به طور هم‌زمان هم ظرفیت‌های ضد اکسایشی بدن را افزایش داده و هم پاسخ‌های التهابی را کاهش دهد. همان طور که برخی مطالعات پیشین نشان دادند، احتمالاً HIIT می‌تواند سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را مانند SOD افزایش دهد، پراکسیداسیون لیپید را مهار کند و تعادل میان سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی را به نفع تغییر مدار التهاب کاهش دهد. این ویژگی، HIIT را رویکرد مداخله‌ای ارزشمندی در مطالعات مرتبط با بیماری‌های التهابی و قلبی کرده است؛ از این رو هدف پژوهش حاضر بررسی آثار HIIT بر سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی و وضعیت اکسیدانی هایپوکمپ موش‌های صحرایی نر مبتلا به نارسایی قلبی بود.

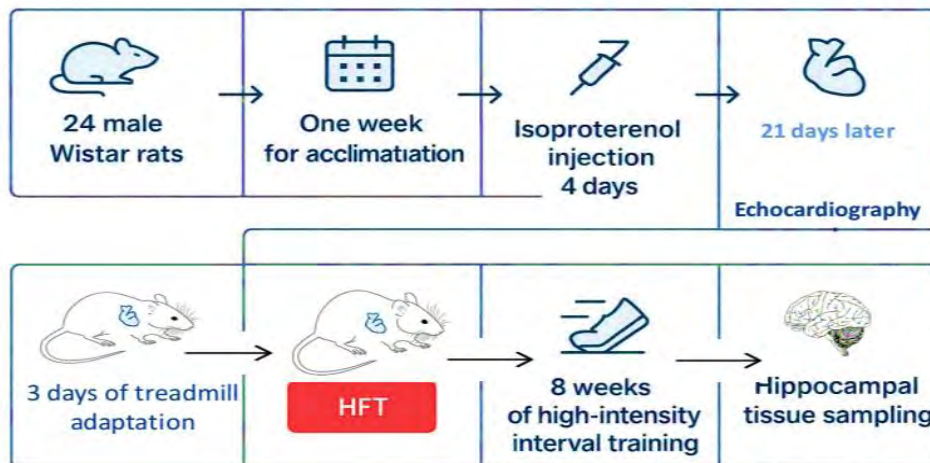
روش پژوهش

طرح مطالعه

پژوهش حاضر توسعه‌ای و روش آن تجربی بود. در این مطالعه، ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن هشت هفته با میانگین وزنی 250 ± 50 گرم از مرکز انستیتو پاستور خریداری شدند. سپس حیوانات در شرایط محیطی کنترل شده در حیوان خانه دانشکده علوم ورزشی و تندرستی با دسترسی آزاد به آب و غذا، چرخه ۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی و درجه حرارت 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. یک هفته بعد از سازگاری محیطی، با شماره‌گذاری روی دم و به روش قرعه‌کشی گروه‌بندی شدند و در سه گروه سالم ($H, n=8$)^۱، گروه مبتلا به نارسایی قلبی بی‌تحرك ($HF, n=8$)^۲ و گروه مبتلا به نارسایی قلبی+تمرین تناوبی خیلی شدید ($HFT, n=8$)^۳ قرار گرفتند. القای آسیب توسط ایزوپروترونول در چهار روز متوالی به صورت تزریق زیرپوستی با دوز ۱۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام شد (۲۰، ۱۹). سه هفته بعد از آخرین تزریق ایزوپروترونول، برای اطمینان از مدل‌سازی نارسایی قلبی، اکوکاردیوگرافی توسط متخصص در دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران صورت گرفت. موش‌هایی وارد مطالعه شدند که کسر تزریقی (EF) کمتر از ۴۵ و کسر کوتاه‌شدگی (FS) کمتر از ۳۵ داشتند. گروه HFT برای آشنایی با تردمیل به منظور جلوگیری از استرس و یادگیری حرکت روی تسمه سه روز متوالی با سرعت کم (۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه)، بدون شیب و بدون استفاده از شوک الکتریکی به فعالیت پرداختند. حدود ۱۴ روز پس از مدل‌سازی، اولین علائم نارسایی قلبی شروع شد و برای تأیید ساختاری و عملکردی نارسایی قلب، ۲۸ روز بعد از آخرین دوز تزریق ایزوپروترونول دوره تمرین ورزشی شروع شد (۱۹)؛ بدین ترتیب قبل از سپری شدن چهار هفته (۲۸ روز پس از آخرین دوز ایزوپروترونول)، فعالیت ورزشی گروه HFT به مدت هشت

-
1. Healthy Group
 2. Heart Failure
 3. Heart Failure Trained

هفته (سه جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته) به روش HIIT انجام شد. در این مدت گروه‌های بی‌تمرین نیز روی تردمیل قرار گرفتند. شکل ۱ طرح کلی پژوهش را نشان می‌دهد.



شکل ۱- طرح کلی پژوهش

Figure 1 - Overview of the research design

آزمون بیشینه و فعالیت ورزشی

یک هفته پس از اکوکاردیوگرافی (۲۸ روز پس از آخرین دوز تزریق) آزمون بیشینه ورزشی برای ارزیابی حداکثر اکسیژن مصرفی انجام شد. پس از گرم کردن با سرعت ۵ متر در دقیقه، ابتدا هر موش صحرایی با سرعت ۱۰ متر در دقیقه شروع به دویدن کرد و به صورت خودکار هر دو دقیقه سرعت تردمیل ۰/۰۳ متر در ثانیه افزایش یافت، تا زمانی که موش‌های صحرایی قادر به ادامه فعالیت ورزشی نبودند. آنگاه با استفاده از فرمول $y=114x+9$ سرعت مطلوب معادل شدت تمرینی ویژه هر موش صحرایی به دست آمد (۲۱). بعد از اجرای آزمون ورزشی بیشینه و به دست آمدن سرعتی که هر موش صحرایی در آن سرعت درمانده شد، با توجه به مطالعه هویدال و همکاران (۲۱)، شدت تمرینی محاسبه شد و برنامه تمرینی تردمیل ویژه حیوانات، سه روز در هفته به مدت ۴۰ دقیقه که شامل ۵ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) و ۳۰ دقیقه دویدن تناوبی با شیب صفر درجه بود، انجام شد. هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن خیلی شدید (تقریباً ۸۵ تا ۹۰ درصد VO_{2max}) و ۲ دقیقه بازیافت فعال (تقریباً با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max}) بود. در پایان، برنامه تمرینی با ۵ دقیقه سرد کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد VO_{2max} به انتها رسید. شدت تمرین در گذر هفته‌ها با توجه به مطالعات گذشته و ارتباط بین سرعت دویدن و VO_{2max} تنظیم شد؛ بنابراین شدت تمرینی در هر هفته ۰/۰۲ متر بر ثانیه افزایش یافت (۲۱).

1. HIIT

جمع آوری نمونه‌ها و سنجش متغیرها به روش الایزا

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، حیوانات پس از ۱۲ ساعت ناشتایی تحت بیهوشی با کتامین و زایلازین قرار گرفتند. بافت مغز (هایپوکمپ) برای تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی ابتدا در نیتروژن مایع قرار گرفت و سپس به فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد منتقل شد. مقادیر بافتی IL-1 β درصد با استفاده از کیت الایزا (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA: RLB00) با ضریب تغییرات درونی ۷/۲ درصد و تغییرات بیرونی ۸/۷ درصد، و IL-10 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA: R1000) با ضریب تغییرات درونی ۵/۵ درصد و تغییرات بیرونی ۹/۵ و مقادیر بافتی SOD (طب پژوهان رازی، تهران، ایران) با ضریب تغییرات درونی ۶/۴ درصد و تغییرات بیرونی ۷/۹ درصد و MDA با استفاده از کیت الایزا (ناوند سلامت، تهران، ایران) با ضریب تغییرات درونی ۶/۷ درصد و تغییرات بیرونی ۷/۲ درصد، مطابق دستورالعمل شرکت سازنده سنجیده شد.

روش آماری

داده‌های جمع‌آوری شده با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ تجزیه و تحلیل شدند. برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌های کمی از آزمون شاپیرو-ویلک^۱ استفاده شد. به منظور تعیین تفاوت بین گروه‌ها، آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌راهه^۲ و آزمون تعقیبی توکی^۳ در سطح معناداری $p < 0.05$ به کار رفت. داده‌ها به شکل میانگین \pm خطای استاندارد بیان شدند. ترسیم شکل‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism انجام شد.

نتایج

تعداد ۲۴ سر موش صحرائی نژاد ویستار پس از هشت هفته HIIT اعمال شده بر گروه HFT، پیش از اینکه برای خارج کردن هایپوکمپ بیهوش شوند، ارزیابی شدند و پس از وزن‌کشی بیهوش شدند. جدول ۱ میانگین وزن هر گروه قبل و بعد از تمرین را نشان می‌دهد. تغییرات وزنی مشاهده شده در گروه‌های مختلف قابل انتظار است. در گروه HF کاهش وزن ممکن است به علت کاهش توده عضلانی، کاهش اشتها، کاهش دریافت انرژی و افزایش فرایندهای کاتابولیک باشد. در گروه HFT کاهش وزن کمتری اتفاق افتاد که احتمالاً ناشی از فعالیت ورزشی و تغییرات ترکیب بدنی است. همچنین در گروه H تغییرات وزنی بیانگر شرایط فیزیولوژیکی و رشد طبیعی است.

نتایج اکوکاردیوگرافی در شکل‌های ۲ و ۳ نشان داده شده است. براساس شکل‌ها، تفاوت معناداری بین گروه سالم و هر دو گروه مدل‌سازی شده در میزان EF^۴ و FS^۵ قبل از شروع فعالیت ورزشی وجود دارد. نتایج، مدل‌سازی نارسایی قلبی را در هر دو گروه (HIIT+نارسایی قلبی و نارسایی قلبی بی‌تمرین) قبل از شروع فعالیت ورزشی تأیید می‌کند.

-
1. Shapiro-Wilk Test
 2. One-Way ANOVA
 3. Tukey HSD
 4. Ejection Fraction
 5. Fractional Shortening

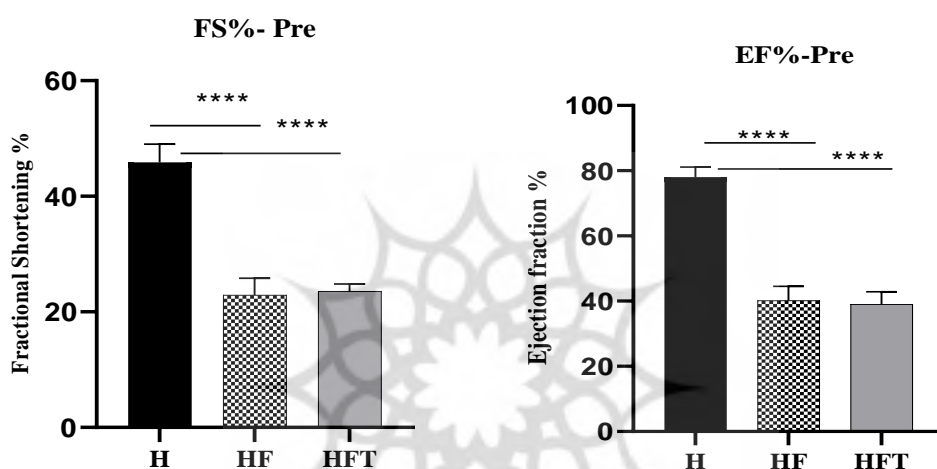
جدول ۱- میانگین وزن موش‌های صحرائی نژاد ویستار قبل و بعد از هشت هفته HIIT

Table 1- Average weight of Wistar rats before and after eight weeks of HIIT

وزن بعد از ۸ هفته HIIT (گرم)	وزن قبل از شروع HIIT (گرم)	گروه
Weight after 8 weeks HIIT (g)	weight before HIIT (g)	Group
270±45	245±50	H
225±40	248±50	HF
240±35	250±50	HFT
245±50	250±50	Total کل

گروه نارسایی قلبی تمرین‌کرده (HFT)، گروه نارسایی قلبی بی‌تمرین (HF)، گروه سالم (H)

(HFT) Trained heart failure group, (HF) Untrained heart failure group, (H) Healthy group



شکل ۳- مقایسه FS در هر سه گروه

Figure 3- Comparison of FS in all three groups

شکل ۲- مقایسه EF در هر سه گروه

Figure 2- Comparison of EF in all three groups

گروه نارسایی قلبی تمرین‌کرده (HFT)، گروه نارسایی قلبی بی‌تمرین (HF)، گروه سالم (H)

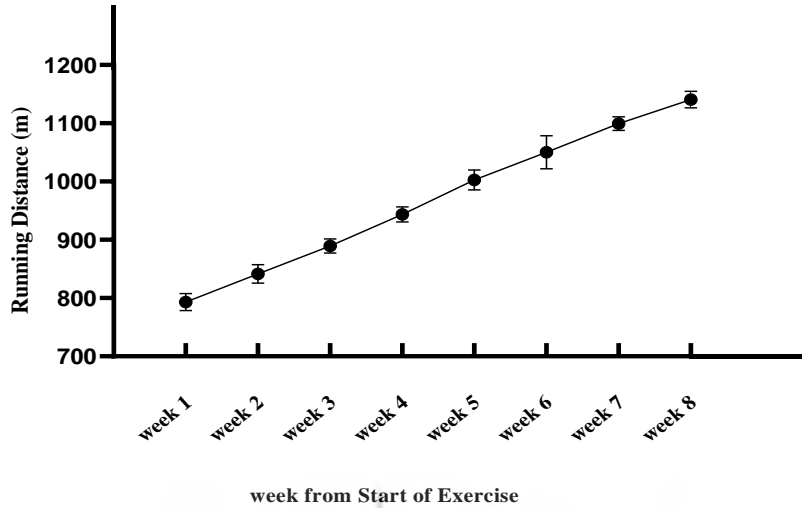
(HFT) Trained heart failure group, (HF) Untrained heart failure group, (H) Healthy group

همچنین به‌منظور برآورد ظرفیت هوازی موش‌ها، میانگین مسافت دویدن آن‌ها طی هشت هفته تمرین به‌طور پیوسته افزایش یافت؛ به طوری که مقدار آن از هفته اول (۷۹۰ متر) به تدریج افزایش یافت و در هفته هشتم به بیشترین میزان خود رسید. این روند افزایشی نشان‌دهنده بهبود تدریجی ظرفیت هوازی در طول دوره فعالیت ورزشی است. تغییرات در شکل ۴ نشان داده شده است.

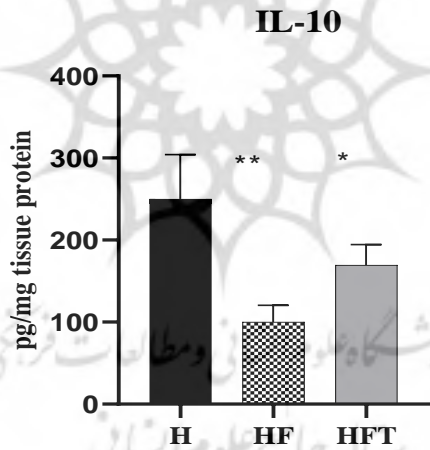
اینترلوکین-۱۰

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه تفاوت معناداری را بین میانگین مقادیر IL-10 بافت هایپوکمپ در سه گروه نشان داد (F=۱۲/۸۱، P=۰/۰۰۶۸) (شکل ۵). مقادیر IL-10 بافت هایپوکمپ در گروه HF در مقایسه با گروه H کاهش معناداری داشت (P=۰/۰۰۷)؛ در حالی که هشت هفته HIIT باعث افزایش مقادیر IL-10 در مقایسه با گروه HF شد

($P=0/037$)؛ با وجود این، تفاوت معناداری بین گروه‌های H و HFT مشاهده نشد ($P=0/751$). این نتایج نشان می‌دهد، نارسایی قلبی با کاهش IL-10 در بافت هایپوکمپ همراه است و HIIT به طور نسبی توانست آن را تعدیل کند.



شکل ۴- تغییرات میانگین مسافت طی شده رت‌ها طی هشت هفته تمرین
 Figure 4- Changes in the mean running distance of rats during eight weeks of training

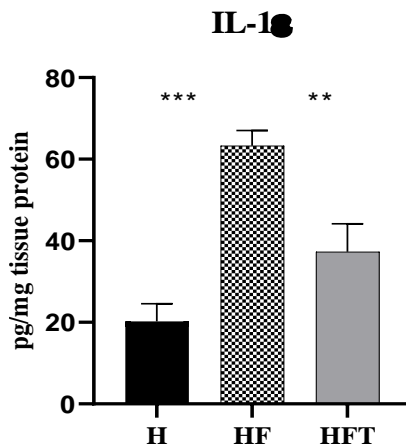


شکل ۵- مقادیر بافتی اینترلوکین ۱۰ در هایپوکمپ موش‌های صحرایی نر مبتلا به نارسایی قلبی
 Figure 5- Hippocampal tissue levels of interleukin 10 in male rats with heart failure
 گروه نارسایی قلبی تمرین کرده (HFT)، گروه نارسایی قلبی بی‌تمرین (HF)، گروه سالم (H). ($P<0/01$) (**), ($P<0/05$) (*)
 (H) Healthy group, (HF) Untrained heart failure group, (HFT) Trained heart failure group. $P<0.05$ (*), $P<0.01$ (**)

اینترلوکین ۱ - بتا

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه تفاوت معناداری را بین گروه‌ها نشان داد ($F=52/46$, $P<0/001$) (شکل ۶). نتایج نشان داد، مقادیر IL-1 β بافت هایپوکمپ در گروه HF ($P<0/001$) و گروه HFT ($P=0/004$) در مقایسه با گروه H

افزایش معناداری داشت؛ در حالی که هشت هفته HIIT در گروه HFT باعث کاهش معنادار IL-1 β بافت هایپوکامپ در مقایسه با گروه HF شد ($P=0/011$)



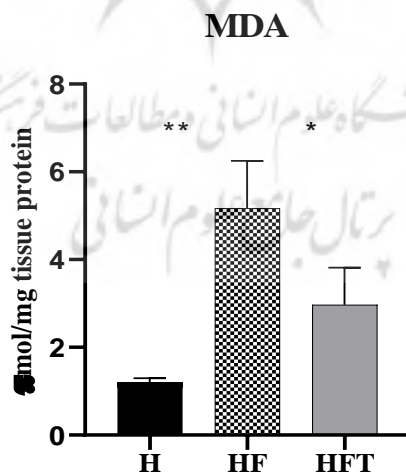
شکل ۶- مقادیر بافتی اینترلوکین یک بتا در هایپوکامپ موش های صحرائی نر مبتلا به نارسایی قلبی

Figure 6- Hippocampal tissue levels of interleukin-1 beta in male rats with heart failure.

گروه نارسایی قلبی تمرین کرده (HFT)، گروه نارسایی قلبی بی تمرین (HF)، گروه سالم (H). $P<0/001$ (***)، $P<0/01$ (**). (H) Healthy group, (HF) Untrained heart failure group, (HFT) Trained heart failure group. $P<0.01$ (**), $P<0.001$ (***)

مالون دی آلدئید

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد، تفاوت معناداری بین مقادیر MDA در هر سه گروه وجود داشت ($F=18/73$ ، $P=0/002$) (شکل ۷). مقادیر MDA در گروه HF در مقایسه با گروه H افزایش معناداری داشت ($P<0/01$)؛ در حالی که هشت هفته HIIT باعث کاهش مقادیر MDA در مقایسه با گروه HF شد ($P<0/05$).



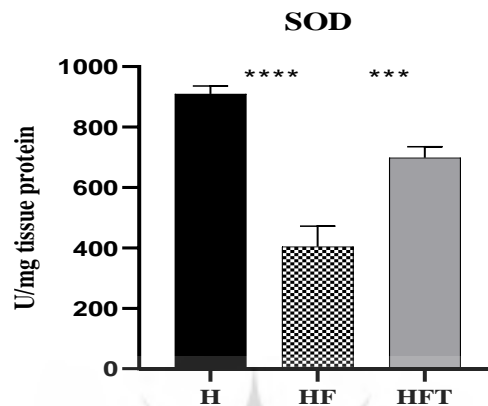
شکل ۷- مقادیر بافتی مالون دی آلدئید در هایپوکامپ موش های صحرائی نر مبتلا به نارسایی قلبی

Figure 7- Hippocampal tissue levels of malondialdehyde in male rats with heart failure

گروه نارسایی قلبی تمرین کرده (HFT)، گروه نارسایی قلبی بی تمرین (HF)، گروه سالم (H). $P<0/05$ (*)، $P<0/01$ (**). (H) Healthy group, (HF) Untrained heart failure group, (HFT) Trained heart failure group. $P<0.05$ (*), $P<0.01$ (**)

سوپر اکسید دیسموتاز

نتایج نشان داد، تفاوت معناری بین مقادیر SOD در هر سه گروه وجود داشت ($F=156/31$, $P<0/0001$) (شکل ۸). مقادیر SOD در گروه HF در مقایسه با گروه H کاهش یافت ($P<0/0001$)؛ در حالی که هشت هفته HIIT باعث افزایش معنادار در گروه HFT در مقایسه با گروه HF شد ($P<0/0001$).



شکل ۸- مقادیر بافتی سوپر اکسید دیسموتاز در هایپوکمپ موش های صحرائی نر مبتلا به نارسایی قلبی

Figure 8- Hippocampal tissue superoxide dismutase levels in male rats with heart failure.

گروه نارسایی قلبی تمرین کرده (HFT)، گروه نارسایی قلبی بی تمرین (HF)، گروه سالم (H). ($P<0/0001$ (***)، $P<0/0001$ (***)).
(H) Healthy group, (HF) Untrained heart failure group, (HFT) Trained heart failure group. $P<0.001$ (***)، $P<0.0001$ (***)

بحث و نتیجه گیری

یافته های پژوهش نشان داد، نارسایی قلبی باعث افزایش IL-1 β و MDA و کاهش IL-10 و SOD در بافت هایپوکمپ می شود؛ با وجود این، هشت هفته HIIT توانست باعث کاهش IL-1 β و MDA و افزایش IL-10 و SOD در بافت هایپوکمپ شود. کاهش IL-10 و افزایش IL-1 β در نارسایی قلبی نشان دهنده فعال شدن مسیر التهابی در مغز است که نقش مهمی در آسیب پذیری نورونی و کاهش عملکرد شناختی ایفا می کند.

افزون بر این، نتایج مطالعه حاضر نشان داد، HIIT نقش تنظیمی مهمی در تعادل میان سایتوکاین های التهابی و ضدالتهابی دارد. در همین راستا، فریتاس^۱ و همکاران نشان دادند HIIT باعث کاهش IL-1 β ، IL-6 و TNF- α هایپوکمپ رت های نر بالغ جوان نژاد ویستار شد (۲۲). پالینا^۲ و همکاران عنوان کردند، التهاب و اختلال عصبی بخشی از بیماری های قلبی عروقی و عصبی است، اما دوازده هفته HIIT (۱۰ تناوب چهار دقیقه ای دوچرخه سواری) در مدل های انسانی مبتلا به پارکینسون توانست باعث افزایش IL-10 و SOD و کاهش TNF- α شود؛ در حالی که تغییر معناداری در غلظت IL-1 β مشاهده نشد، اما به طور کلی التهاب سیستمیک کاهش داشت (۲۳). همین مشاهده ها درباره افزایش IL-10 در بیماران مبتلا به التهاب عصبی، توسط لاندرز^۳ و همکاران (۲۴) پس از هشت هفته فعالیت ورزشی خیلی

1. Freitas
2. Paulina
3. Landers

شدید و زیمورا^۱ و همکاران (۲۵) پس از دوازده هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط صورت گرفت. فعالیت ورزشی در افراد مسن مستعد بیماری‌های قلبی-عروقی و التهاب عصبی با کاهش مقادیر TNF- α و IL-6 همراه بود و ضمن افزایش IL-10 باعث تعدیل التهاب عصبی شد (۲۶، ۲۷). رامیرو^۲ و همکاران دریافتند که هشت هفته تمرین هوازی روی تردمیل (۵۰ دقیقه و پنج بار در هفته) در رت‌های مبتلا به نارسایی قلبی سبب افزایش IL-10 و کاهش TNF- α و IL-6 شد. آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که فعالیت ورزشی سبب بهبود عملکرد قلب و کاهش ریمودلینگ ناشی از نارسایی قلبی می‌شود (۲۸). کوهمان^۳ و همکاران نشان دادند، هشت هفته تمرین هوازی روی چرخ‌گردان در رت‌های مسن مبتلا به التهاب عصبی، سبب افزایش IGF-1 α و تغییر فنوتیپ میکروگلیا به سمت محافظت عصبی شد (۲۹). این تغییرات چشمگیر پس از تمرین هوازی نیز رخ می‌دهد؛ این در حالی است که تمرین مقاومتی آثار حداقلی بر پارامترهای التهابی مانند IL-1 β یا ایمنی اکتسابی دارد (۳۰-۳۲).

یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از افزایش IL-10 و کاهش IL-1 β پس از HIIT بود، اما برخی مطالعات پیشین نتایج متناقضی ارائه کردند؛ برای مثال، باری^۴ و همکاران گزارش کردند، هیچ‌یک از دو نوع تمرین مقادیر سرمی IL-10 و IL-6 را تغییر ندادند و عملکرد ضدالتهابی IL-10 در توانایی سرکوب TNF- α کاهش داشت (۳۳). در مطالعه دیگری، گارنوه^۵ و همکاران نشان دادند، دوازده هفته تمرین HIIT در مقایسه با فعالیت ورزشی با شدت متوسط در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری همراه با دیابت نوع دو، نه‌تنها باعث تغییری در مقادیر IL-10 و IL-1 β نشد، بلکه باعث کاهش IL-10 نیز شد (۳۴). توت^۶ و همکاران درباره اثرات فعالیت ورزشی بر قلب و مغز موش‌های ماده مبتلا به نارسایی قلبی عنوان کردند، هفت هفته فعالیت ورزشی روی تردمیل آسیب‌های قلبی ناشی از تزریق ایزوپروترونول را معکوس کرد و تاحدودی عملکرد قلب را بهبود بخشید؛ هرچند تغییرات التهاب عصبی معنادار نبود (۳۵). این گوناگونی در نتایج ممکن است ناشی از نوع آزمودنی، مدت و شدت واقعی تمرین و زمان نمونه‌برداری پس از تمرین باشد.

SOD نقش کلیدی در دفاع آنتی‌اکسیدانی دارد که مقدار آن در گروه HF در حد معناداری کاهش یافت. این یافته تأیید می‌کند که نارسایی قلبی با افزایش تولید ROS و MDA سبب اختلال در دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌شود؛ حال آنکه HIIT موجب افزایش SOD شد؛ هرچند هنوز کمتر از گروه H باقی ماند و MDA در گروه HF افزایش معناداری یافت و HIIT توانست باعث کاهش معنادار آن شود. احتمالاً HIIT می‌تواند بخشی از آسیب‌های اکسایشی ناشی از HF را کاهش دهد و تاحدی آثار مخرب HF بر التهاب عصبی و استرس اکسایشی هایپوکمپ را مهار کرده و تعادل اکسایشی را بازیابی کند. در همین راستا، فریتاس و همکاران نشان دادند، شش هفته HIIT باعث افزایش معنادار SOD و کاهش MDA در هایپوکمپ رت‌های نژاد ویستار شد (۲۲). شیان^۷ و همکاران ذکر کردند، هشت هفته تمرین هوازی منظم در

-
1. Szymura
 2. Ramiro
 3. Kohman
 4. Barry
 5. Garneau
 6. Toth
 7. Shiyan

آب رت‌های مبتلا به آلزایمر، به مدت ۶۰ دقیقه و پنج جلسه در هفته باعث افزایش بارز SOD و کاهش MDA و ROS در هایپوکمپ می‌شود. آن‌ها نتیجه گرفتند که فعالیت ورزشی با افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی از مسیر Nrf2، سبب بهتر شدن عملکرد شناختی و کاهش مقادیر استرث اکسایشی در هایپوکمپ موش‌های آلزایمری شد (۳۶). ژانگ و همکاران عنوان کردند، دوازده هفته تمرین هوازی روی تردمیل باعث مهار التهاب عصبی در رت‌های مبتلا به آلزایمر شد که با کاهش استرس اکسایشی از طریق کاهش MDA و افزایش SOD همراه بود (۱۷). وانگ^۱ و همکاران در مقایسه‌ای بین فعالیت ورزشی متوسط و تناوبی خیلی شدید در موش‌های مبتلا به آسیب قلبی، پس از هشت هفته نشان دادند که هر دو نوع فعالیت ورزشی موجب کاهش غلظت MDA، افزایش SOD، گلوکاتینون پراکسیداز و به طور کلی کاهش استرس اکسایشی می‌شود؛ البته آن‌ها اظهار داشتند که فعالیت ورزشی تناوبی شدید توانایی بهتری در بهبود عملکرد قلبی داشت (۳۷).

همان طور که مطالعات قبلی نشان دادند، به نظر می‌رسد HIIT با افزایش بیان PGC-1 α در بافت مغز، به‌ویژه هایپوکمپ موجب افزایش فعال شدن مسیر Nrf2 و مهار پروتئین Keap1² می‌شود و در نهایت موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند SOD و کاهش استرس اکسایشی می‌شود. هم‌زمان HIIT باعث افزایش ترشح ایزیرین^۳ می‌شود که این فاکتور نیز به طور مستقیم نقش حفاظتی از قلب و عروق را دارد و با مهار مسیر التهابی NF- κ B باعث تنظیم و بهتر شدن جریان خون عروق، التهاب سیستمیک، فیبروز و استرس اکسایشی کمتر می‌شود. مهار فعال شدن NLRP3^۴ نیز که با بسیاری از تغییرات التهابی قلب با سن ارتباط دارد، باعث کاهش سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1 β و افزایش میانجی‌های ضدالتهابی از جمله IL-10 می‌شود. این تغییرات نقش مهمی در تعدیل التهاب عصبی ناشی از نارسایی قلبی دارند (۳۸، ۳۹).

با توجه به اینکه یافته‌های مطالعه حاضر از مدل حیوانی به دست آمده است، پیشنهاد می‌شود تعمیم یافته‌ها به انسان با احتیاط انجام شود؛ از این رو توصیه می‌شود در پژوهش‌های آینده، تأثیر HIIT بر شاخص‌های التهابی و اکسایشی در بیماران HF در شرایط بالینی بررسی شود. همچنین برای بررسی تأثیر مدت‌زمان فعالیت ورزشی بر نتایج، مقایسه شیوه‌های گوناگون صورت پذیرد. ارزیابی پیامدهای شناختی و عملکردی مغز می‌تواند به درک عمیق‌تری از سازوکارهای زیربنایی پاسخ‌های التهابی-عصبی به فعالیت ورزشی منجر شود.

پیام مقاله

نتایج پژوهش حاضر حاکی از آن است که احتمالاً HIIT می‌تواند به‌عنوان مداخله غیردارویی مؤثری بر کاهش التهاب عصبی و بهتر شدن وضعیت آنتی‌اکسیدانی در بافت مغز، به‌ویژه هایپوکمپ افراد مبتلا به HF مدنظر قرار گیرد. افزون بر

1. Wang
2. Kelch-Like ECH-Associated Protein
3. Irisin
4. NOD-LRP-and Pysin Domain-Containing Protein 3

این، می‌تواند از راه تنظیم سایتوکاین‌های التهابی، ضدالتهابی و آنزیم‌های ضد اکسایشی، نقش حفاظتی در برابر آسیب‌های عصبی ناشی از HF ایفا کند.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با کد اخلاق [IR.UT.SPORT.REC.1403.014](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022) به تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده علوم ورزشی و تندرستی دانشگاه تهران رسید. تمامی مراحل انجام مطالعه براساس دستورالعمل‌های ملی مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی و با رعایت اصول اخلاقی پژوهش انجام شد. همچنین در تمام مراحل تلاش شد تا حد امکان از ایجاد درد و ناراحتی برای حیوانات جلوگیری شود.

مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی: عباسعلی گائینی و علیرضا قارداشی افوسی

جمع‌آوری داده‌ها: فهیمه فتاحی و سهیلا عادل

تحلیل داده‌ها: رضا نوری و فهیمه فتاحی

نوشتن مقاله: فهیمه فتاحی و علیرضا قارداشی افوسی

بازبینی و ویرایش: فهیمه فتاحی، عباسعلی گائینی و علیرضا قارداشی افوسی

مرور ادبیات: فهیمه فتاحی، عباسعلی گائینی و علیرضا قارداشی افوسی

مدیر پروژه: عباسعلی گائینی و علیرضا قارداشی افوسی

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از خانم آیدا صبوری به خاطر کمکشان در تحقیق در زمینه مدل‌سازی حیوانات، تقدیر و تشکر می‌کنیم.

منابع

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(4):387–413. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
2. Traub J, Frey A, Störk S. Chronic neuroinflammation and cognitive decline in patients with cardiac disease: evidence, relevance, and therapeutic implications. *Life*. 2023;13(2):329. <https://doi.org/10.3390/life13020329>
3. Kim, S., Jung, U. J., & Kim, S. R. Role of oxidative stress in blood–brain barrier disruption and neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;13(12):1462. <https://doi.org/10.3390/antiox13121462>

4. Gryka-Marton M, Grabowska AD, Szukiewicz D. Breaking the barrier: the role of proinflammatory cytokines in BBB dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2025;26(8):3532. <https://doi.org/10.3390/ijms26083532>
5. Lee, R.-L., & Funk, K. E. Imaging blood–brain barrier disruption in neuroinflammation and Alzheimer’s disease. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2023;11440;36. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1144036>
6. Althammer F, Roy RK, Kirchner MK, Whitley KE, Davis S, Montanez J, et al. Angiotensin II-mediated neuroinflammation in the hippocampus contributes to neuronal deficits and cognitive impairment in heart failure rats. *Hypertension.*2023;80(6):1258-73. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21070>
7. Labaka A, Gómez-Lázaro E, Vegas O, Pérez-Tejada J, Arregi A, Garmendia L, et al. Reduced hippocampal IL-10 expression, altered monoaminergic activity and anxiety and depressive-like behavior in female mice subjected to chronic social instability stress. *Behav Brain Res.* 2017;335:8–18. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.002>
8. Ying ZJ, Huang YY, Shao MM, Chi CH, Jiang MX, Chen YH, et al. Relationships of low serum levels of interleukin-10 with post-stroke anxiety and cognitive impairment in patients with clinical acute stroke. *J Clin Neurol.* 2023;19(3):242. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.0151>
9. Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Mohan G, et al. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci.* 2017;127(7). <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>
10. Seo DY, Heo JW, Ko JR, Kwak HB, et al. Exercise and neuroinflammation in health and disease. *Int Neurol J. International Neurology Journal.* 2019;23(Suppl 2):S82–S92. <https://doi.org/10.5213/inj.1938214.107>
11. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):425–35. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1320>
12. Nie, J., & Yang, X. Modulation of synaptic plasticity by exercise training as a basis for ischemic stroke rehabilitation. *Cellular and Molecular Neurobiology.* 2017;37(1):5-16. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0348-1>
13. Romero Garavito A, Díaz Martínez V, Juárez Cortés E, Negrete Díaz JV, Montilla Rodríguez LM, et al. Impact of physical exercise on the regulation of brain-derived neurotrophic factor in people with neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neurology.* 2025;15:1505879. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1505879>
14. Qu H, Liu R, Chen J, Zheng L, Chen R. Aerobic exercise inhibits CUMS-depressed mice hippocampal inflammatory response via activating hippocampal miR-223/TLR4/MyD88-NF-κB pathway. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(8):2645. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082645>
15. Mee-inta O, Zhao ZW, Kuo YM. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(6):1474. <https://doi.org/10.3390/ijms20061474>
16. Ferreira GD, Oliveira J, Silva AG. Respiratory training improved ventilatory function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis and lateral amyotrophic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy.* 2016;102(4):321–8. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2016.01.002>
17. Zhang X, He Q, Huang T, Zhao N, Liang F, Xu B, et al. Treadmill exercise decreases Aβ deposition and counteracts cognitive decline in APP/PS1 mice, possibly via hippocampal microglia modifications. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2019;11:78. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00078>

18. Park SS, Park HS, Jeong H, Kwak HB, No MH. Treadmill exercise ameliorates chemotherapy-induced muscle weakness and central fatigue by enhancing mitochondrial function and inhibiting apoptosis. *International Neurology Journal*. 2019;23(Suppl 1):S32–S39. <https://doi.org/10.5213/inj.1938046.023>
19. Feng, W., & Li, W. The study of ISO induced heart failure rat model. *Experimental and Molecular Pathology*. 2010;88(2):299–304. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2009.10.011>
20. Pan Y, Gao J, Gu R, Song W, Li H, Wang J, et al. Effect of injection of different doses of isoproterenol on the hearts of mice. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(409). <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02852-x>
21. Hoydal MA, Wisloff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007;14(6):753–60. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3281eacef1>
22. Freitas DA, Rocha-Vieira E, Soares BA, Nonato LF, Fonseca SR, et al. High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiology & Behavior*. 2018;184:6–11. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.10.027>
23. Malczynska-Sims P, Chalimoniuk M, Wronski Z, Marusiak J, Sulek A, et al. High-intensity interval training modulates inflammatory response in Parkinson's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2022;34:2165–76. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02153-5>
24. Landers MR, Navalta JW, Murtishaw AS, Kinney JW, Pirio Richardson S, et al. A high-intensity exercise boot camp for persons with Parkinson disease: A phase II, pragmatic, randomized clinical trial of feasibility, safety, signal of efficacy, and disease mechanisms. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2019;43(1):12–25. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000249>
25. Szymura J, Kubica J, Wiecek M, Pera. The immunomodulatory effects of systematic exercise in older adults and people with Parkinson's disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1):184. <https://doi.org/10.3390/jcm9010184>
26. Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Research Bulletin*. 2016;125:19–29. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.03.012>
27. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Aerobic exercise modulates cytokine profile and sleep quality in elderly. *African Health Sciences*. 2019;19(2):2198–207. <https://dx.doi.org/10.4314/ahs.v19i2.45>
28. Nunes, R. B., Alves, J. P., Kessler, L. P., & Dal Lago, P. Aerobic exercise improves the inflammatory profile correlated with cardiac remodeling and function in chronic heart failure rats. *Clinics*. 2013;68(6):876–82. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(06\)24](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(06)24)
29. Kohman, R. A., DeYoung, E. K., Bhattacharya, T. K., Peterson, L. N., & Rhodes, J. S. Wheel running attenuates microglia proliferation and increases expression of a proneurogenic phenotype in the hippocampus of aged mice. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012;26(5):803–10. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.10.006>
30. Libardi CA, Souza GV, Gáspari AF, Dos Santos CF, Leite ST, et al. Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- α , IL-6, and CRP. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2012;44(1):50–6. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318229d2e9>
31. Abd El-Kader SM, Al-Shreef FM. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. *Afr Health Sci*. 2018;18:120–31. <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i1.16>
32. Rall LC, Roubenoff R, Cannon JG, Abad LW, Dinarello CA, et al. Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1996;28(11):1356–65. <https://doi.org/10.1097/00005768-199611000-00003>

33. Barry JC, Simtchouk S, Durrer C, Jung ME, Mui AL, Little JP. Short-term exercise training reduces anti-inflammatory action of interleukin-10 in adults with obesity. *Cytokine*. 2018;111:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.05.035>
34. Garneau L, Terada T, Mistura M, Mulvihill EE, Reed JL, Aguer C. Exercise training reduces circulating cytokines in male patients with coronary artery disease and type 2 diabetes: A pilot study. *Physiological Reports*. 2023;11(5):e15634. <http://doi.org/2010.14814/phy2.15634>
35. Tóth K, Oroszi T, van der Zee EA, Nyakas C, Schoemaker RG. The effects of exercise training on heart, brain and behavior, in the isoproterenol-induced cardiac infarct model in middle-aged female rats. *Scientific Reports*. 2022;12:10095. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14168-z>
36. Wang S, Zhou Y, Wu Y, Lang X, Mao Z, Pan X, Gao Y. Long-term aerobic exercise improves learning memory capacity and effects on oxidative stress levels and Keap1/Nrf2/GPX4 pathway in the hippocampus of APP/PS1 mice. *Frontiers in Neuroscience*. 2024;18:1505650. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1505650>
37. Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. *Molecular Medicine Reports*. 2015;12(2):2374–82. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3669>
38. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of physical activity/exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022(15);8713. <https://doi.org/10.3390/ijms23158713>
39. Ebrahimnezhad N, Nayebifar S, Soltani Z, Khoramipour K. High-intensity interval training reduced oxidative stress and apoptosis in the hippocampus of male rats with type 2 diabetes: the role of the PGC1 α -Keap1-Nrf2 signaling pathway. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2023;26(12):1313–9. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2023.70833.153872>

