Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 24, No. 1, Spring 2024, Pages: 92-106

Original article

# The Effect of Physical Activity on Stress and Inflammation in Mice with Rheumatoid Arthritis

Sheida Payamipour, Maghsoud Peeri *, Mohammad Ali Azarbayjani, Forouzan Fattahi Masrour

Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
***Corresponding author.** Tel: +982165225439, Fax: +98216522543, E-mail: m.peeri@iauctb.ac.ir

**Article info**

**Article history:**
Received: Apr 26, 2024
Accepted: Jul 13, 2024

**Keywords:**
Exercise
Stress
Rheumatoid Arthritis
Inflammation

**ABSTRACT**

***Background:*** Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that gradually destroys the synovial joints and leads to chronic inflammation. This autoimmune disorder is associated with an increase in stress-related symptoms, including anxiety and depression, and a decrease in social behaviors, which severely reduces the patient's quality of life. Previous studies show that higher physical activity during adolescence may lead to a decrease in neurobehavioral disorders in adulthood. This study was conducted with the aim of evaluating the increase of physical activity from early adolescence on stress-related behaviors and inflammation in mice with rheumatoid arthritis.

***Methods:*** Male mice were randomly exposed to a running wheel from early adolescence to adulthood, and then rheumatoid arthritis was induced. Stress-related behaviors, including anxiety, depression and social behavior were investigated in animals. The level of interleukin 17 (IL-17) and interferon gamma (IFN-γ) were also measured as important inflammatory markers in the serum.

***Results:*** The results showed that physical activity from early adolescence significantly resulted in decreased stress in mice with rheumatoid arthritis. In addition, the running wheel led to a decrease in the levels of (IL-17) and (IFN-γ) in rheumatoid arthritis-induced mice as two important indicators of inflammation.

***Conclusion:*** This study shows that increased physical activity during adolescence to adulthood may make mice resistant to increased stress and inflammation caused by rheumatic arthritis.

How to cite this article: Payamipour S, Peeri M, Azarbayjani MA, Fattahi Masrour F. The Effect of Physical Activity on Stress and Inflammation in Mice with Rheumatoid Arthritis. J Ardabil Univ Med Sci. 2024;24(1): 92-106.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]

[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

# Extended Abstract

***Background:*** Rheumatoid arthritis is one of the most common chronic autoimmune inflammatory diseases. Due to its chronic, painful and debilitating nature, this disease has profound effects on quality of life. Rheumatoid arthritis is associated with stress-related disorders such as anxiety and depression, with an estimated prevalence of 14% for anxiety and 16.8%–38.8% for depression. Inflammatory factors such as interleukin 17 (IL-17) and interferon- gamma (IFN-γ) play a key role in the pathogenesis and progression of rheumatoid arthritis. On the other hand, there is a close relationship between increased levels of IL-17 and IFN-γ and stress-related disorders. During the last few years, studies have shown that physical activity and exercise as a non-pharmacological solution to reduce stress in humans and animals. However, their effects on the condition of rheumatism have not been fully determined. In this study, we aimed to investigate the effect of physical activity during adolescence to adulthood, which is a very important period in brain development, on the vulnerability of animals to stress-related disorders and inflammation in mice with rheumatoid arthritis.

***Methods:*** Male BALB/c mice weighing 10-11 grams (age 21 days) were kept in a quiet room with a light-dark cycle of 12.12 hours and standard conditions (temperature: 23.5±0.5 °C, humidity: 50-40%) and had free access to food and water. Forty adolescent mice were divided into 4 groups: healthy; rheumatoid arthritis, exercise, and rheumatoid arthritis+exercise. There were 10 mice in each group. To perform physical activity, exercise groups were exposed to a running wheel from the age of 21 to 90 days. Two adolescent male mice were housed in a partitioned cage without physical contact, and each animal had free access to a running wheel. To induce rheumatoid arthritis, ten days after stopping exercise, at the age of 100 and subsequently at 113 days, the animals received type II collagen emulsion and adjuvant subcutaneously. Healthy groups received only vehicle. From the 10th day after the first immunization, the development of clinical symptoms was confirmed through the increase in the thickness of the paw and the joint of the right hind leg. The animals did not exercise after inducing the disease. To measure stress-related disorders, animals were exposed to three behavioral tests including an elevated plus maze (at the age of 127), a social interaction test (at the age of 129), and a forced swimming test (at the age of 132). After completing the behavioral tests, the mice were deeply anesthetized by a combination of ketamine and xylazine. Then blood was taken from the heart and the serum was collected to measure IL-17 and IFN-γ using the ELISA technique. Data were analyzed using SPSS software version 26 under two-way analysis of variance. Tukey's post hoc test was used for multiple comparisons. The data are presented as mean±standard error of the mean and $p<0.05$ was considered significant.

***Results:*** Elevated plus maze, for the time spent in the open arm, the analysis showed a main effect of exercise ($p=0.019$) and rheumatism ($p<0.001$), there was also a significant interaction ($p=0.004$) between exercise and rheumatism. In addition, for the number of open arm entries, the analysis showed a main effect of exercise ($p=0.033$) and rheumatism ($p<0.001$), there was also a significant interaction ($p=0.004$) between exercise and rheumatism. Tukey's post hoc test revealed that the induction of rheumatism led to a decrease in the amount of time spent ($p<0.001$) and the number of entries ($p<0.001$) in the open arm compared to the healthy mice. In addition, exercise in mice with rheumatism led to a reduction in stress by increasing the amount of time spent ($p<0.001$) and the number of entries ($p<0.001$) in the open arm compared to the rheumatism group. Social behavior test, the analysis showed a main effect of exercise ($p=0.037$) and rheumatism ($p<0.001$), and an interaction between exercise and rheumatism ($p=0.02$) in the social interaction test. Tukey's post hoc test showed that the induction of rheumatism decreased the interaction time

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]

[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

($p$<0.001) in mice compared to the healthy group. In addition, exercise increased social behavior by increasing the interaction time ($p$<0.001) in mice with rheumatism compared to the rheumatism group. Forced swimming test, the analysis revealed a main effect of exercise ($p$=0.009) and rheumatism ($p$<0.001). However, there was no significant interaction between exercise and rheumatism ($p$<0.05). Tukey's post hoc test indicated that the induction of rheumatism increased immobility time ($p$<0.01) in mice compared to the healthy group. On the other hand, exercise increased the level of immobility time ($p$<0.05) and decreased stress in mice with rheumatism compared to the rheumatism group. These findings mean that exercise from early adolescence can increase the resistance of adult mice against stress-related behaviors induced by rheumatism. Statistical analysis of cytokine results showed a main effect of exercise ($p$=0.011) and rheumatism ($p$=0.001), and also a significant interaction between exercise and rheumatism ($p$=0.001) for IL-17. In addition, for IFN-γ, the analysis revealed a main effect of exercise ($p$<0.001) and rheumatism ($p$<0.001), there was also a significant interaction between exercise and rheumatism ($p$<0.001). Tukey's post hoc test showed that the induction of rheumatism resulted in a significant increase in both cytokines IL-17 ($p$<0.001) and IFN-γ ($p$<0.001) in serum compared to the healthy mice. In addition, exercise decreased inflammation in mice with rheumatism by decreasing the amount of IL-17 ($p$<0.01) and IFN-γ ($p$<0.001) in the serum compared to the rheumatism group. This means that exercise from early adolescence can increase the resistance of adult mice against the increase of inflammation caused by the induction of rheumatism.

***Conclusion:*** In the present study, the findings showed that increasing physical activity as an exercise strategy may play a role in reducing the level of stress-related disorders in mice suffering from rheumatism by reducing the level of IL-17 and IFN-γ. Considering this point that recent studies have shown that exercise has beneficial effects on rheumatism symptoms, these results can be approached as an initial step to start clinical studies in the future.

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]

[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

مجله دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دوره بیست و چهارم، شماره اول، بهار ۱۴۰۳

مقاله اصیل

# تأثیر فعالیت فیزیکی بر استرس و میزان التهاب در موش‌های مبتلا به روماتیسم مفصلی

*شیدا پیامی پور، مقصود پیری*، محمدعلی آذربایجانی، فروزان فتاحی مسرور*

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۱۶۵۲۲۵۴۳۹ فاکس: ۰۲۱۶۵۲۲۵۴۳۹ پست الکترونیک: m.peeri@iauctb.ac.ir

## چکیده

**زمینه و هدف:** روماتیسم مفصلی یک بیماری خودایمنی است که به تدریج مفاصل زلاله‌ای را از بین می‌برد و منجر به التهاب مزمن می‌شود. این اختلال خود ایمنی با افزایش علائم مرتبط با استرس شامل اضطراب و افسردگی و کاهش رفتارهای اجتماعی همراه است که کیفیت زندگی بیمار را به شدت کاهش می‌دهد. مطالعات گذشته نشان می‌دهند که افزایش فعالیت فیزیکی در دوران نوجوانی ممکن است منجر به کاهش اختلالات عصبی- رفتاری در بزرگسالی شود. این مطالعه با هدف ارزیابی افزایش فعالیت فیزیکی از اوایل دوران نوجوانی بر روی رفتارهای مرتبط با استرس و التهاب در موش‌های مبتلا به روماتیسم مفصلی انجام شده است.

**روش کار:** موش‌های نر از اوایل نوجوانی تا بزرگسالی در معرض چرخ دوار به صورت تصادفی قرار گرفتند و سپس به روماتیسم مفصلی مبتلا شدند. رفتارهای مرتبط با استرس شامل اضطراب، افسردگی و رفتار اجتماعی در حیوانات بررسی شد. سطح اینترلوکین ۱۷ و اینترفرون گاما هم به عنوان مارکرهای مهم التهابی در سرم سنجیده شدند.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که افزایش فعالیت بدنی از اوایل دوران نوجوانی به طور قابل توجهی منجر به کاهش استرس در موش‌های مبتلا به روماتیسم مفصلی می‌شود. علاوه بر آن، چرخ دوار منجر به کاهش سطح اینترلوکین ۱۷ و اینترفرون گاما به عنوان دو شاخص مهم التهاب در موش‌های مبتلا به روماتیسم مفصلی شد.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که افزایش فعالیت بدنی در دوران نوجوانی تا بزرگسالی ممکن است از افزایش میزان التهاب و استرس ناشی از بیماری روماتیسم جلوگیری کند.

**واژه‌های کلیدی:** ورزش، استرس، روماتیسم مفصلی، التهاب

**دریافت:** ۱۴۰۳/۲/۷ **پذیرش:** ۱۴۰۳/۴/۲۳

## مقدمه

روماتیسم مفصلی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های التهابی خودایمن مزمن با منشاءِ نامعلوم است. این بیماری مسبب ناتوانی‌های فیزیکی بسیاری در بیماران می‌باشد که از طریق اختلال در عملکرد مفاصل در سنین بزرگسالی خود را نشان می‌دهد [۱]. التهاب مفاصل ممکن است گذرا باشد ولی معمولاً مزمن شده و دیر یا زود منجر به تخریب مفاصل می‌شود. شیوع روماتیسم مفصلی تقریباً تا ۲ درصد کل جمعیت دنیا را شامل می‌گردد و زنان سه برابر مردان به این

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]

[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

این مقاله تحت شرایط Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License قابل بازنشر است.

بیماری مبتلا می‌شوند [۲]. این بیماری به دلیل ماهیت مزمن، دردناک و ناتوان کننده‌آن، تأثیرات عمیقی بر کیفیت زندگی دارد. بررسی چند بعدی کیفیت زندگی نشان داده است که این وضعیت تنها منجر به محدودیت فیزیکی نمی‌شود بلکه بر جنبه‌های دیگر کیفیت زندگی همانند عملکرد روانشناختی و اجتماعی موثر است. به عبارت دیگر، این بیماران به علت درد، خستگی، محدودیت حرکت و فعالیت روزانه دچار اختلال در عملکرد جسمانی، روانی و احساسات می‌شوند، در نتیجه در کیفیت زندگیشان اختلال معنی‌داری به وجود می‌آید [۳].

روماتیسم مفصلی با اختلالات مرتبط با استرس مانند اضطراب و افسردگی همراه است، با شیوع تخمینی ۱۴ درصد برای اضطراب و ۳۸/۸-۱۶/۸ درصد برای افسردگی. این اختلالات عصبی روانی اغلب در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی به صورت ناشناخته باقی مانده و تحت درمان قرار نمی‌گیرند [٤]. این اختلالات مرتبط با استرس در تداوم و پیشرفت روماتیسم مفصلی مؤثر است و یکی از علائم این بیماری و پیامد بالینی آن می‌باشد که شامل دو بخش روانشناختی و زیست شناختی است. وقوع این اختلالات عصبی-رفتاری در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی یکی از عوامل تشدید علائم بالینی این بیماری می‌باشد. با توجه به اینکه در این بیماری سطح التهاب بدن بالا می‌رود و رابطه نزدیکی بین افزایش اضطراب و افسردگی و افزایش التهاب در بدن وجود دارد، یکی از مهمترین مکانیسم‌های درگیر در بروز این اختلالات استرسی در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی می‌تواند افزایش سطح التهاب باشد [۵].

در پیشرفت و توسعه بیماری روماتیسم مفصلی عوامل التهابی نقش اساسی دارند. به عنوان نمونه، اینترلوکین ۱۷[1] یک سیتوکین پیش‌التهابی است که در پاتوژنز چندین بیماری خودایمنی و التهابی نقش دارد [۶].

مطالعات آزمایشگاهی اثرات اینترلوکین ۱۷ را بر انواع سلول‌های مختلف شناسایی کرده‌اند که نقش آن را در مراحل القایی اولیه و اواخر مراحل مزمن بسیاری از بیماری‌های خودایمن نشان می‌دهد [۷]. علاوه بر این، در روماتیسم مفصلی به عنوان شایع‌ترین بیماری خودایمن التهابی مزمن، اینترلوکین ۱۷ به تخریب مفاصل زلاله‌ای کمک می‌کند و می‌تواند منجر به آسیب ساختاری غضروف و فرسایش استخوان شود [۸]. اینترلوکین ۱۷ با افزایش تولید سیتوکین‌های دیگر التهابی، به ویژه اینترفرون گاما[2] باعث التهاب غشاءِ زلاله‌ای می‌شود [۹]. از سوی دیگر ارتباط نزدیکی بین افزایش سطح اینترلوکین ۱۷ و اینترفرون گاما با اضطراب و افسردگی مشاهده شده است [۱۰،۱۱].

مطالعات جدید نشان داده است که به منظور کاهش سطح التهاب و بهبود وضعیت بیماری روماتیسم مفصلی، استفاده از روش‌های درمانی دارویی و ورزشی اهمیت دارد، به طوری که انجام فعالیت ورزشی منجر به بهبود وضعیت این بیماری در بیماران می‌گردد [۱۲،۱۳]. طی چند سال اخیر، محققین این مطالعه و همکاران نشان دادند که فعالیت بدنی و ورزش به عنوان یک راهکار غیردارویی برای کاهش سطح استرس مورد توجه مطالعات انسانی و حیوانی متعدد قرار گرفته است [۲۲-۱٤]. با این حال اثرات آنها در شرایط بیماری روماتیسم مفصلی به طور کامل مشخص نشده است. در این مطالعه به منظور افزایش فعالیت فیزیکی در دوران نوجوانی تا بزرگسالی که دوره بسیار مهمی در توسعه مغز می‌باشد، از چرخ دوار استفاده شده است تا آسیب‌پذیری حیوانات به اختلالات استرسی و التهاب ناشی از بیماری روماتیسم مفصلی در بزرگسالی بررسی شود.

[1] Interleukin 17

[2] Interferon Gamma

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]

[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

## روش کار

### حیوانات

پژوهش حاضر از نوع مطالعات بنیادی و نوع تجربی می‌باشد. به منظور اجرای پژوهش حاضر، ابتدا موش‌های نر نژاد Balbc با وزن ۱۱-۱۰ گرم (سن ۲۱ روزگی) از خانه حیوانات «موسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری (SICBD)» تهیه شدند و تمام آزمایش‌ها در این مؤسسه انجام شد. حیوانات در یک اتاق ساکت با چرخه نور- تاریکی ۱۲/۱۲ ساعت و شرایط استاندارد (دما: ۰/۵±۲۳/۵ درجه سانتیگراد، رطوبت: ٤٠-٥٠٪) نگهداری شدند و دسترسی آزاد به غذا و آب داشتند [١٤]. در این مطالعه موش‌های نر که حساسیت بهتری برای القاءِ روماتیسم مفصلی دارند استفاده شدند. کلیه مراحل مورد تایید کمیته پژوهش و اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری با کد اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1401.183 قرار گرفت.

### گروه‌بندی حیوانات

در این مطالعه تعداد ٤٠ سر موش نوجوان به ٤ گروه تقسیم شدند: گروه اول: ورزش نمی‌کنند و حلال دریافت می‌کنند (سالم)؛ گروه دوم: ورزش نمی‌کنند و مبتلا به روماتیسم مفصلی می‌شوند (روماتیسم)؛ گروه سوم: ورزش می‌کنند و حلال دریافت می‌کنند (ورزش)؛ گروه چهارم: ورزش می‌کنند و مبتلا به روماتیسم مفصلی می‌شوند (ورزش+ روماتیسم). در هر گروه تعداد ۱۰ سر موش قرار دارد.

### فعالیت فیزیکی

جهت افزایش فعالیت فیزیکی بالا، گروه‌های ورزشی، از سن ۲۱ تا ۹۰ روزگی در معرض چرخ دوار قرار گرفتند [۱۷]. به طور خلاصه، دو موش نوجوان نر در یک قفس پارتیشن‌بندی‌شده (پلی کربنات، ۲۰×۳۸×۵۸ سانتی‌متر) بدون تماس فیزیکی قرار داده شدند و هر موش دسترسی آزاد به یک چرخ دوار (قطر: ١٤ سانتی متر؛ عرض: ۵ سانتی متر) داشت. گروهی که ورزش نکرده بودند در معرض قفس‌هایی با چرخ‌های دوار قفل شده قرار گرفتند.

### القای روماتیسم مفصلی

جهت القای روماتیسم مفصلی، ده روز پس از توقف ورزش، در سن ۱۰۰ و متعاقبا در ۱۱۳ روزگی، حیوانات امولسیون کلاژن و ادجوانت را به صورت زیرجلدی دریافت کردند. ترکیب امولسیون از کلاژن نوع II (Chondrex، ایالات متحده) و ادجوانت کامل (Sigma Co، ایالات متحده) تشکیل شده بود. تزریق زیرجلدی امولسیون در سه ناحیه در پایه دم حیوانات انجام شد [۲۳]. کلاژن در ۰/۱ مولار اسید استیک حل و با حجم مساوی از ادجوانت کامل ترکیب شد و هر موش ۱۰۰ میکرولیتر از این امولسیون را دریافت کرد. گروه حیوانات سالم فقط ۱۰۰ میکرولیتر اسید استیک (۰/۱ مولار) به عنوان حلال دریافت کردند. از روز دهم پس از اولین تحریک سیستم ایمنی بوسیله امولسیون کلاژن و ادجوانت، پیشرفت علائم بالینی از طریق افزایش ضخامت پنجه و مفصل پای عقب راست مورد تایید قرار گرفت. حیوانات پس از ابتلا به بیماری ورزش نکرده‌اند.

### سنجش استرس در حیوانات

**تست ماز مرتفع بعلاوه‌ای‌شکل[1]:** بیست و هفت روز پس از القای روماتیسم مفصلی، حیوانات در سن ۱۲۷ روزگی مورد سنجش سطح اضطراب توسط تست ماز مرتفع بعلاوه‌ای‌شکل قرار گرفتند. این دستگاه دارای چهار بازو، شامل دو تا بازوی باز و دو تا بازوی بسته به شکل علامت مثبت (+) است. ابعاد بازوها ۵×۳۰ سانتی‌متر بوده و بازوهای بسته دارای دیواره‌ای به بلندی ۱۵ سانتی متر بوده در حالیکه بازوهای باز برای جلوگیری از افتادن موش دارای لبه‌ای به ارتفاع ۱ سانتی‌متر بودند. چهار راهرو به یک محدوده مرکزی به ابعاد ۵×۵ سانتی متر منتهی می‌شوند. ارتفاع ماز از زمین ۵۰ سانتی متر بود. موش‌ها درون محدوده

[1] Elevated Plus Maze

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]
[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

مرکزی ماز قرار داده شدند. نور مناسب توسط یک لامپ ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی‌متری از مرکز ماز قرار دارد، تامین شد. مدت زمان و تعداد دفعات حضور موش در بازوهای باز در مدت ۵ دقیقه به عنوان شاخص کاهش استرس در نظر گرفته شد [۲۴].

**تست تعامل اجتماعی[1]:** این رفتار یک شاخص مهم برای ارزیابی اضطراب و افسردگی می‌باشد. حیوانات در سن ۱۲۹ روزگی، ۲۹ روز پس از القای روماتیسم مفصلی مورد سنجش سطح رفتار اجتماعی قرار گرفتند. روش کار بدین صورت بود که در یک جعبه مربع ۵۰×۸۰×۸۰ سانتیمتر هر حیوان در معرض یک موش ناآشنا قرار می‌گیرد و به مدت ۷ دقیقه مقدار زمانی که حیوانات در تعامل با یکدیگر وقت گذرانده‌اند شامل بوییدن، تعقیب، لمس، روی هم پریدن یکدیگر به عنوان شاخص رفتار اجتماعی در نظر گرفته شد. پایین بودن زمان تعامل نشان‌دهنده کاهش استرس بود [۱۵].

**تست شنای اجباری[2]:** حیوانات در سن ۱۳۲ روزگی، ۳۲ روز پس از القای روماتیسم مفصلی مورد سنجش سطح رفتار افسردگی قرار گرفتند. این تست در یک جلسه ۶ دقیقه‌ای انجام شد. یک استوانه شیشه‌ای به قطر ۱۰ سانتی متر وارتفاع ۲۵ سانتی‌متر به عمق ۱۵ سانتی‌متر آب با دمای ۲۵ درجه سانتیگراد به عنوان محل شنای حیوان مورد استفاده قرار گرفت. حیوان به آرامی داخل ظرف آزمون قرار داده شد و مدت‌زمان بی حرکتی حیوان در ٤ دقیقه انتهایی ثبت شد. بی حرکتی به این صورت تعریف می‌شود که حیوان در آب، در یک وضعیت عمود معلق می‌شود و هیچ حرکت اضافی مشاهده نشود. هرچه این مدت زمان کمتر باشد نشان‌دهنده این است که حیوان استرس کمتری دارد [۲۵].

[1] Social Interaction Test
[2] Forsed Swim Test

**خونگیری و سنجش سیتوکین‌های التهابی**

پس از تکمیل تست‌های رفتاری، موش‌ها توسط ترکیب کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوشی عمیق داده شدند. سپس خون از قلب گرفته و در میکروتیوب استریل به مدت ۲۰ دقیقه قرار داده شد. سپس با استفاده از سانتریفیوژ با دور ۸۰۰۰ دور در دقیقه سرم جداسازی و به منظور سنجش اینترلوکین ۱۷ و اینترفرون گاما با استفاده از تکنیک نورسنجی الایزا مورد استفاده قرار گرفت. دستور العمل سنجش سیتوکین‌ها بر اساس کیت‌های ساخت شرکت Abcam انجام شد. بدین صورت که، تمام نمونه‌ها به صورت دو نمونه تکراری[3] مورد استفاده قرار گرفتند. ابتدا تمامی معرف‌ها، استانداردها، و نمونه‌های سرم جهت استفاده آماده شدند. در مرحله بعد، ۵۰ میکرولیتر از نمونه‌ها و استانداردها به چاهک‌های میکروپلیت اضافه شده و مقدار ۵۰ میکرولیتر کوکتل آنتی‌بادی اینترلوکین ۱۷ یا اینترفرون گاما به هر چاهک اضافه شد. در این مرحله، میکروپلیت به‌مدت یک ساعت در دمای اتاق روی یک شیکر با ٤۰۰ دور چرخش در دقیقه قرار داده شد. سپس تمام چاهک‌ها سه مرتبه بوسیله ۳۵۰ میکرولیتر بافر PT[4] شستشو داده شد. بعد از این مرحله، مقدار ۱۰۰ میکرولیتر حلال TMB[5] به هر چاهک اضافه و به مدت ۱۰ دقیقه در یک محیط تاریک بر روی شیکر با ٤۰۰ دور چرخش در دقیقه قرار داده و سپس مقدار ۱۰۰ میکرولیتر محلول متوقف‌کننده به هر چاهک اضافه گردید. در مرحله انتهایی، پس از یک دقیقه میکروپلیت در طول موج ٤۵۰ نانو متر قرائت شد.

**تحلیل داده‌ها**

در این مطالعه با استفاده از نرم افزار SPSS-26 داده‌ها تحت آنالیز واریانس دو طرفه تجزیه و تحلیل

[3] Duplicate
[4] Prothrombin Time
[5] 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]
[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

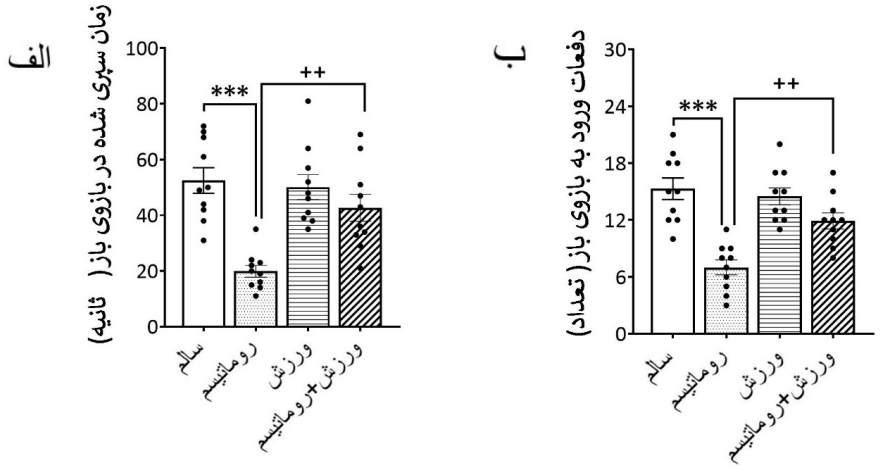
شدند. آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه‌های چندگانه استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین ارائه شده و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

### تست مازه بعلاوه‌ای شکل

برای زمان سپری شدن در بازوی باز، آزمون دو طرفه نشان می‌دهد که علاوه بر اثرات اصلی ورزش ($p=۰/۰۱۹$) و روماتیسم مفصلی ($p<۰/۰۰۱$)، بین ورزش و روماتیسم مفصلی اثر معنی‌دار تعاملی ($p=۰/۰۰٤$) وجود دارد. علاوه بر آن، برای تعداد دفعات ورود به بازوی باز، آزمون دو طرفه نشان داد که علاوه بر اثرات اصلی ورزش ($p=۰/۰۳۳$) و روماتیسم مفصلی ($p<۰/۰۰۱$)، بین ورزش و روماتیسم مفصلی اثر معنی‌دار تعاملی ($p=۰/۰۰٤$) وجود دارد.

به منظور مقایسه زوجی بین گروه‌ها مورد مطالعه در ارتباط با میزان استرس در تست ماز بعلاوه‌ای شکل برای دو پارامتر میزان زمان سپری شده و تعداد دفعات ورود به بازوهای باز از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد (نمودار ۱). نمودار ۱ نشان می‌دهد که القای روماتیسم مفصلی منجر به کاهش میزان زمان سپری شده ($p<۰/۰۰۱$) و تعداد دفعات ورود ($p<۰/۰۰۱$) به بازوی باز در مقایسه با موش‌های سالم شده است. علاوه بر این، ورزش در موش‌های مبتلا به روماتیسم مفصلی با افزایش میزان زمان سپری شده ($p<۰/۰۰۱$) و تعداد دفعات ورود ($p<۰/۰۰۱$) به بازوی باز در مقایسه با گروه روماتیسم منجر به کاهش استرس شده است. این بدان معنی است که ورزش از اوایل نوجوانی می‌تواند مقاومت موش‌های بالغ را در برابر استرس ناشی از القای بیماری روماتیسم مفصلی افزایش دهد.




**نمودار ۱. تغییرات مقادیر استرس در تست ماز مرتفع بعلاوه‌ایی شکل، "الف" نشان دهنده زمان سپری شدن در بازوی باز و "ب" نشان دهنده تعداد دفعات ورود به بازوی باز. یک علامت برابر است با P<۰/۰۵؛ دو علامت برابر است با P<۰/۰۱؛ سه علامت برابر است با P<۰/۰۰۱**

### تست رفتار اجتماعی

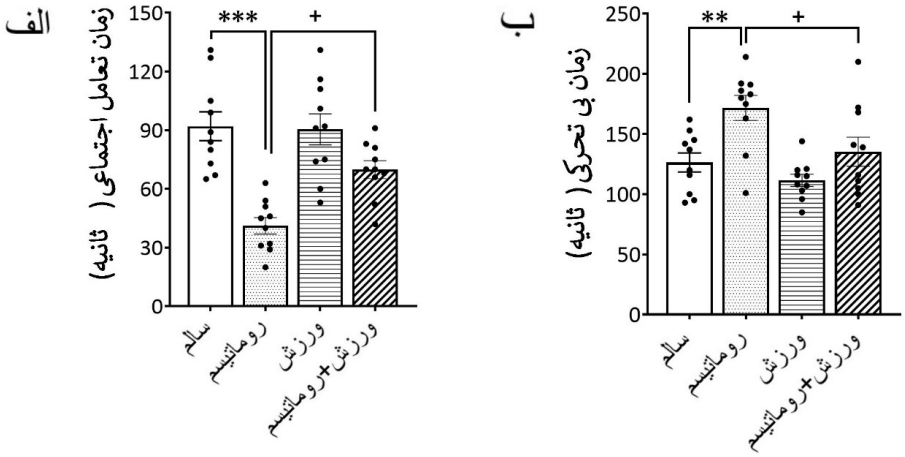
آزمون دو طرفه نشان داد که علاوه بر اثرات اصلی ورزش ($p=۰/۰۳۷$) و روماتیسم مفصلی ($p<۰/۰۰۱$)، بین ورزش و روماتیسم مفصلی اثر معنی‌دار تعاملی ($p=۰/۰۲$) در تست تعامل اجتماعی وجود دارد. به‌منظور مقایسه زوجی بین گروه‌ها، آزمون تعقیبی توکی (نمودار ۲ الف) نشان داد که القای روماتیسم مفصلی منجر به کاهش زمان تعامل رفتاری ($p<۰/۰۰۱$) در مقایسه با موش‌های سالم شده است. مضافاً، ورزش با افزایش زمان تعامل رفتاری ($p<۰/۰۰۱$) در موش‌های مبتلا به روماتیسم مفصلی در مقایسه با گروه روماتیسم منجر به افزایش رفتار

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]
[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

اجتماعی شد. این بدان معنی است که ورزش از اوایل نوجوانی می‌تواند مقاومت موش‌های بالغ را در برابر افزایش استرس ناشی از القای بیماری روماتیسم مفصلی افزایش دهد.

### تست شنای اجباری

آزمون دو طرفه نشان داد که اگر چه اثرات اصلی ورزش ($p$=۰/۰۰۹) و روماتیسم مفصلی ($p$<۰/۰۰۱) وجود دارد، با این حال بین ورزش و روماتیسم مفصلی اثر معنی‌دار تعاملی وجود نداشته است. به منظور مقایسه زوجی بین گروه‌ها، آزمون تعقیبی توکی (نمودار ۲ ب) نشان داد که القای روماتیسم مفصلی منجر به افزایش زمان بی‌حرکتی ($p$<۰/۰۱) در مقایسه با موش‌های سالم شده است. در سوی دیگر، ورزش در موش‌های مبتلا به روماتیسم مفصلی با کاهش زمان بی‌تحرکی ($p$<۰/۰۵) در مقایسه با گروه روماتیسم منجر به افزایش سطح امید و کاهش استرس شده است. این بدان معنی است که ورزش از اوایل نوجوانی می‌تواند مقاومت موش‌های بالغ را در برابر افزایش استرس ناشی از القای بیماری روماتیسم مفصلی افزایش دهد.



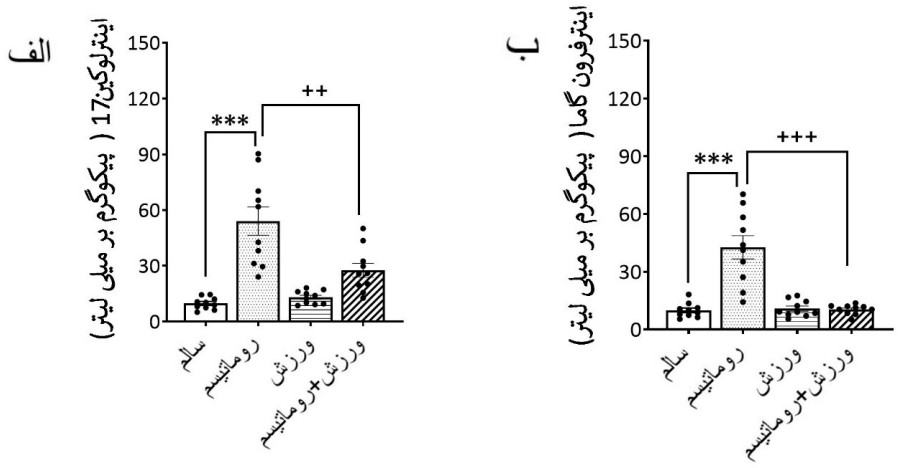

**نمودار ۲. تغییرات مقادیر رفتار اجتماعی (الف) و استرس در تست شنای اجباری (ب). یک علامت برابر است با P<۰/۰۵؛ دو علامت برابر است با P<۰/۰۱؛ سه علامت برابر است با P<۰/۰۰۱**

### سیتوکین‌ها

برای اینترلوکین ۱۷، آزمون دو طرفه نشان داد که علاوه بر اثرات اصلی ورزش ($p$=۰/۰۱۱) و روماتیسم مفصلی ($p$=۰/۰۰۱)، بین ورزش و روماتیسم مفصلی اثر معنی‌دار تعاملی ($p$=۰/۰۰۱) وجود دارد. علاوه بر آن، برای اینترفرون گاما، آزمون دو طرفه نشان داد که علاوه بر اثرات اصلی ورزش ($p$<۰/۰۰۱) و روماتیسم مفصلی ($p$<۰/۰۰۱)، بین ورزش و روماتیسم مفصلی اثر معنی‌دار تعاملی ($p$<۰/۰۰۱) وجود دارد.

به منظور مقایسه زوجی بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد (نمودار ۳). نمودار ۳ نشان می‌دهد که القای روماتیسم مفصلی منجر به افزایش هر دو سیتوکین اینترلوکین ۱۷ ($p$<۰/۰۰۱) و اینترفرون گاما ($p$<۰/۰۰۱) در سرم در مقایسه با موش‌های سالم شده است. علاوه بر این، ورزش در موش‌های مبتلا به روماتیسم مفصلی با کاهش میزان سیتوکین اینترلوکین ۱۷ ($p$<۰/۰۱) و اینترفرون گاما ($p$<۰/۰۰۱) در سرم در مقایسه با گروه روماتیسم منجر به کاهش التهاب شده است. این بدان معنی است که ورزش از اوایل نوجوانی می‌تواند مقاومت موش‌های بالغ را در برابر افزایش التهاب ناشی از القای بیماری روماتیسم مفصلی افزایش دهد.

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]
[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]




**نمودار ۳. تغییرات مقادیر اینترلوکین ۱۷ (الف) و اینترفرون گاما (ب). یک علامت برابر است با P<۰/۰۵ ؛ دو علامت برابر است با P<۰/۰۱ ؛ سه علامت برابر است با P<۰/۰۰۱**

## بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که القای روماتیسم مفصلی منجر به افزایش معنی‌دار استرس در موش‌ها شد. علاوه بر این، این نتایج نشان داد که ورزش از دوران نوجوانی تا بزرگسالی منجر به کاهش آسیب پذیری موش‌های مبتلا به روماتیسم مفصلی به افزایش استرس ناشی از بیماری شده است. به عبارت دیگر فعالیت فیزیکی در دوران نوجوانی باعث کاهش معنی‌دار سطح استرس موش‌های مبتلا به روماتیسم شد. یکی از نکات مهم در این مطالعه این است که نتایج مشابهی با استفاده از سه تست متفاوت سنجش استرس بدست آمد.

اختلالات استرسی مانند اضطراب و افسردگی در بین بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی که یکی از دلایل افزایش شدت بیماری نیز می‌تواند باشد، منجر به کاهش کیفیت زندگی در این بیماران می‌شود [٤]. اگرچه، مطالعه حیوانی منسجمی در رابطه با بررسی تاثیر ورزش بر روی اختلالات استرسی مثل اضطراب و افسردگی وجود ندارد، با این حال شواهد انسانی وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش فعالیت بدنی و ورزش ممکن است در کاهش این اختلالات عصبی نقش داشته باشد. به عنوان نمونه، پیاده‌روی هوازی و ورزش در آب به مدت دوازده هفته باعث بهبود اضطراب و افسردگی و فعالیت بدنی در افراد مبتلا به روماتیسم مفصلی یا استئوآرتریت شده است [۲۶]. علاوه بر این، مطالعه‌ای دیگر نشان داده که ورزش به مدت بیست هفته با شدت متوسط تا زیاد، خستگی جسمی و ذهنی و علائم افسردگی را در افراد مسن مبتلا به روماتیسم مفصلی کاهش داده است [۲۷]. در مطالعه دیگری، مشخص شد که تمرینات تای‌چی[1] باعث کاهش اضطراب و افسردگی و افزایش عزت نفس و انگیزه در بیماران مبتلا به روماتیسم می‌شود [۲۸]. در حمایت از یافته‌های مطالعه حاضر، حجم وسیع و رو به رشدی از مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت فیزیکی بالا از طریق روش‌های ورزشی متفاوت می‌تواند به عنوان یک استراتژی درمانی غیردارویی برای اختلالات عصبی اضطراب و افسردگی باشد [۲۲-۲۱]. بنابراین، فعالیت بدنی بالاتر از اوایل نوجوانی ممکن است به عنوان یک استراتژی سبک زندگی برای کاهش آسیب پذیری نسبت به استرس ناشی از بیماری روماتیسم مفصلی در آینده در نظر گرفته شود.

[1] Tai Chi

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]
[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

در قسمت دیگر این مطالعه، یافته‌ها نشان داد که القای رماتیسم مفصلی منجر به افزایش التهاب از طریق افزایش سطح اینتربوکین ۱۷ و اینترفرون گاما شده که فعالیت فیزیکی بالا در موش‌های مبتلا به روماتیسم این میزان را به شکل معنی‌داری کاهش داده است. به عبارت دیگر ورزش چرخ دوار در دوران نوجوانی تا بزرگسالی از پاسخ التهابی ناشی از القای روماتیسم در موش‌ها به شدت جلوگیری کرده است.

التهاب زمینه‌ای از آسیب سیستم ایمنی و بافتی با یک تعامل پیچیده بین چند واسطه بیوشیمیایی است. سیتوکین‌ها واسطه‌های مهم سیستم ایمنی هستند که آبشاری از واکنش‌های التهابی را تحریک و آغاز می‌کنند که می‌تواند منجر به آسیب پروتئولیتیک به بافت‌ها را هدایت کند [۲۹]. اکنون نشان داده شده است که اینترلوکین ۱۷ یک سیتوکین محوری در بسیاری از بیماری‌های خودایمنی است [۷]. همچنین، نقش دوگانه اینترفرون گاما پیچیدگی‌های جدیدی را در زیست‌شناسی سیتوکین‌ها آشکار کرده است. با استفاده از یک مدل تجربی التهاب روماتیسم، نشان داده شده است که بین آزادسازی سطح اینترلوکین۱۷ و اینترفرون گاما رابطه مستقیمی وجود دارد [۹]. بالچین[1] و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند که تمرین هوازی باعث بهبود وضعیت سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱۷ می‌گردد [۳۰]. در حالیکه دوزووا[2] و همکاران نشان داند که یک جلسه ورزش شدید سطح سرمی اینترلوکین ۱۷ را در موش‌ها افزایش می‌دهد در حالی که یک جلسه ورزش متوسط تولید آن را در موش‌های تمرین‌دیده تغییر نمی‌دهد. آنها گزارش کردند که سطح اینترلوکین ۱۷ سرم یا پلاسما ممکن است یک نشانگر بیوشیمیایی مفید برای تعیین التهاب حاد در ماهیچه‌های اسکلتی باشد [۳۱]. همچنین گارسیا[3] و همکاران گزارش دادند که یک جلسه ورزش (یک ساعته) بر غلظت گردش خون اینترلوکین ۱۷ تأثیری نداشت [۳۲]. تفاوت بین مطالعات این محققان در مقابل تحقیق حاضر، می‌تواند ناشی از نوع تمرین و نوع وضعیت بیماری باشد. نکاتی مانند طول دوره ورزش، سن انجام تمرینات ورزشی، و شدت و اختیاری یا اجباری بودن آن نقش بسزایی می‌تواند در نتایج داشته باشد. به طوری که در مطالعه دوزووا و همکاران نوع تمرین هوازی با شدت متوسط بوده [۳۱] و نیز در مطالعه گارسیا[4] و همکاران نوع وضعیت بیماری افراد بی‌تحرک ناشی از بیماری روماتیسم بود [۳۲]. مطالعات روی ورزش و ایمنی‌شناسی پتانسیل ورزش منظم را به عنوان یک درمان ضدالتهابی برای بیماران مبتلا به بیماری التهابی مزمن نشان می‌دهد، لذا تمرین ورزشی ممکن است پتانسیل درمانی برای درمان بیماری‌های عصبی التهابی داشته باشد. بسیاری از مطالعات نشان دادند که افزایش اینترلوکین ۱۷ در افراد مبتلا به روماتیسم فعال می‌شود [۸-۶]؛ بنابراین، ترشح این سیتوکین معیار بالینی فعالیت بیماری روماتیسم می‌تواند باشد. فعالیت ورزش حاد و مزمن تأثیر متفاوتی بر تولید سیتوکین دارد. کاستل لانو و همکاران نشان داده‌اند که پس از ورزش حاد (۳۰ دقیقه، سه بار در هفته) اینترفرون گاما پلاسما در طول ۳ ساعت پس از ورزش از سطح پایه کاهش یافته است، اما پس از تمرین مزمن (۸ هفته تمرین هوازی) سطح اینترلوکین ۱۷ پلاسما کاهش یافته است [۳۳].

مطالعات گذشته نشان داده‌اند که استرس مزمن منجر به افزایش سطح سرمی سیتوکین التهابی اینترلوکین ۱۷ در هیپوکامپ، آمیگدال و پرفرونتال کورتکس در موش‌ها می‌شود که متعاقبا منجر به افزایش سطح افسردگی در این حیوانات شده است. مهار این سیتوکین نیز نشان‌دهنده کاهش سطح افسردگی در موش‌های مواجه داده شده با استرس

[1] Balchin
[2] Duzova
[3] García
[4] García

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]
[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

شده است. این نواحی به عنوان سه ناحیه مهم درگیر اضطراب و افسردگی شناخته می‌شود [۳٤]. در مطالعات بالینی، بیماران بزرگسال مبتلا به افسردگی سطوح اینترلوکین ۱۷ بالاتری را در سرم نسبت به افراد سالم نشان دادند. علاوه بر آن، مطالعات کلینیکی مؤید نقش اینترلوکین ۱۷ در بروز افسردگی در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی می‌باشد [۳۵]. مطالعه ایی دیگر نیزرابطه معنی‌دار مثبتی بین افزایش سطح سرم اینترلوکین ۱۷ و شدت علائم اضطراب در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی در مقایسه با افراد سالم پیدا کرده‌اند. در همین حال، سطح این سیتوکین در سرم بیماران روماتیسم مفصلی با اضطراب به طور قابل توجهی بالاتر از افراد بدون اضطراب بوده است [۱۱]. در سویی دیگر، شواهد آزمایشگاهی نشان داده-اند که تزریق مستقیم اینترفرون گاما به بطن‌های جانبی مغز منجر به اختلال در نورون‌زایی هیپوکامپ و بروز رفتار افسردگی در موش‌ها می‌شود [۳۶]. افزایش سرمی این سیتوکین با افسردگی در افراد مبتلا به روماتیسم مفصلی مشاهده شده است [۳۷]. داده‌های ما کاهش معنی‌دار غلظت اینترفرون گاما در پلاسما را پس از یک دوره تمرین نشان می‌دهد. با توجه به اثر التهابی اینترفرون گاما، این برنامه تمرینی تأثیر مفیدی بر روی وضعیت بیماری روماتیسم مفصلی داشته است، به ویژه اگر تغییر سیتوکین اینترفرون گاما برای مدت طولانی باقی بماند. استینسبرگ[1] و همکاران نشان داند که پس از ورزش طولانی مدت، سطح اینترلوکین ۱۷ و اینترفرون گاما کاهش می‌یابد [۳۸]. بالچین[2] و همکاران تاثیر مفید فعالیت بدنی بر آمادگی بیماران روماتیسم مفصلی را نشان داده‌اند [۳۰]. در مطالعه حاضر، به تأثیر مفید تمرین هوازی بر کاهش سطح فاکتورهای التهابی اینترلوکین ۱۷ و اینترفرون گاما در وضعیت بیماری روماتیسم مفصلی اذعان گردید. این تغییر باعث بهبود کیفیت زندگی بیماران می‌شود. علاوه بر کاهش سیتوکین‌های التهابی، کاهش رفتارهای مرتبط با استرس، عملکرد تمرین هوازی را به عنوان یک برنامه ورزشی نشان می‌دهد. با این حال این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بود. اولین محدودیت این مطالعه این بود که نقش جنسیت در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت که ممکن است عامل تاثیرگذاری باشد. محدودیت دوم در این مطالعه این بود که حیوانات به‌صورت اختیاری ورزش کردند نه اجباری، این احتمال وجود دارد در صورتی که حیوانات اجباری ورزش می‌کردند اثر متفاوتی دیده می‌شد. بنابراین، نتایج این مطالعه در صورت استفاده از هر دو جنسیت و اجرای مقایسه‌ای دو روش ورزشی اختیاری و اجباری می‌توانست منجر به نتیجه‌گیری کامل‌تری شود.

## نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج مطالعه به عنوان اولین مطالعه منسجم بر روی مدل حیوانی روماتیسم مفصلی نشان داد که افزایش فعالیت فیزیکی ممکن است از طریق کاهش سطح اینترلوکین ۱۷ و اینترفرون گاما نقشی در کاهش سطح استرس در موش‌های مبتلا به این بیماری داشته باشد. این نتایج می‌تواند به عنون گامی اولیه برای شروع مطالعات کلینیکی در آینده نزدیک شود.

## حامی مالی

این مطالعه حمایت مالی نداشته است.

## تعارض منافع

گزارش نشده است.

## تشکر و قدردانی

از موسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری برای همکاری در تولید مدل حیوانی و انجام آزمون‌های رفتاری قدردانی می‌شود. این مقاله حاصل کار

[1] Steensberg
[2] Balchin

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]
[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

پایان‌نامه مقطع دکترای تخصصی تحت عنوان «تاثیر ورزش اختیاری چرخ دوار در دوران نوجوانی تا بزرگسالی بر روی رفتارهای اضطرابی و افسردگی در مدل بیماری آرتریت روماتوئید در مدل موشی» و دارای کد اخلاق به شماره IR.IAU.SARI.REC.1401.183 می‌باشد.

## *References*


1- Gerosa M, De Angelis V, Riboldi P, Meroni PL. Rheumatoid arthritis: a female challenge. Women's Health. 2008;4(2):195–201.

2- Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. The prevalence of rheumatoid arthritis: a systematic review of population-based studies. J Rheumatol. 2021;48(5):669–676.

3- Covic T, Cumming SR, Pallant JF, Manolios N, Emery P, Conaghan PG, et al. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). BMC Psychiatry. 2012;12(1):1–10.

4- Beşirli A, Alptekin JÖ, Kaymak D, Özer ÖA. The relationship between anxiety, depression, suicidal ideation and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Psychiatr Q. 2020;91:53–64.

5- Enayati M, Solati J, Hosseini MH, Shahi HR, Saki G, Salari AA. Maternal infection during late pregnancy increases anxiety- and depression-like behaviors with increasing age in male offspring. Brain Res Bull. 2012;87(2–3):295–302.

6- Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. Eur J Immunol. 2014;44(2):339–347.

7- Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. Mediators Inflamm. 2017; 3908061.

8- Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. Clin Rheumatol. 2011;30(9):1201–1207.

9- Sarkar S, Cooney LA, White P, Dunlop DB, Endres J, Jorns JM, et al. Regulation of pathogenic IL-17 responses in collagen-induced arthritis: roles of endogenous interferon-gamma and IL-4. Arthritis Res Ther. 2009;11(5):1–15.

10- Ren H, Lin F, Wu L, Tan L, Lu L, Xie X, et al. The prevalence and the effect of interferon-γ in the comorbidity of rheumatoid arthritis and depression. Behav Brain Res. 2023;439:114237.

11- Liu Y, HO RC, Mak A. The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2012;15(2):183–187.

12- Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: effectiveness, mechanisms and implementation. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32(5):669–682.

13- Cooney JK, Law RJ, Matschke V, Lemmey AB, Moore JP, Ahmad Y, et al. Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. J Aging Res. 2011; 681640.

14- Ebrahimian F, Najdi N, Masrour FF, Salari AA. Swimming exercise strain-dependently affects maternal care and depression-related behaviors through gestational corticosterone and brain serotonin in postpartum dams. Brain Res Bull. 2022;188:122–130.

15- Barzegari A, Mahdirejei HA, Hanani M, Esmaeili MH, Salari AA. Adolescent swimming exercise following maternal valproic acid treatment improves cognition and reduces stress-related symptoms in offspring mice: Role of sex and brain cytokines. Physiol Behav. 2023;114264.

16- Naghibi S, Shariatzadeh M, Barzegari A, Davoodabadi A, Ebrahimi A, Eghdami E, et al. Treadmill exercise sex-dependently alters susceptibility to depression-like behaviour, cytokines and BDNF in the hippocampus and prefrontal cortex of rats with sporadic Alzheimer-like disease. Physiol Behav. 2021;113595.

17- Naghibi S, Barzegari A, Shariatzadeh M, Vatandoost M, Ahmadi M, Mahdinia E, et al. Voluntary physical activity increases maternal care and reduces anxiety-and depression-related behaviours during the postpartum period in mice. Brain Res. 2022;147880.


[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]

[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

18- Shekarchian M, Peeri M, Azarbayjani MA. Physical activity in a swimming pool attenuates memory impairment by reducing glutamate and inflammatory cytokines and increasing BDNF in the brain of mice with type 2 diabetes. Brain Res Bull. 2023;201:110725.
19- Gilak-Dalasm M, Peeri M, Azarbayjani MA. Swimming exercise decreases depression-like behaviour and inflammatory cytokines in a mouse model of type 2 diabetes. Exp Physiol. 2021;106(9):1981–1991.
20- Matinfar P, Peeri M, Azarbayjani MA. Swimming exercise attenuates anxiety-like behavior by reducing brain oxidative stress in type 2 diabetic mice. Physiol Behav. 2021;237:113449.
21- Sadeghi M, Peeri M, Hosseini MJ. Adolescent voluntary exercise attenuated hippocampal innate immunity responses and depressive-like behaviors following maternal separation stress in male rats. Physiol Behav. 2016;163:177–183.
22- Zolfaghari FS, Pirri F, Gauvin E, Peeri M, Amiri S. Exercise and fluoxetine treatment during adolescence protect against early life stress-induced behavioral abnormalities in adult rats. Pharmacol Biochem Behav. 2021;205:173190.
23- Yang K, Tong L, Chen C, Zhang P, Pi H, Ruan H, et al. Therapeutic effects of extracts from Radix Toddaliae Asiaticae on collagen-induced arthritis in Balb/c mice. J Ethnopharmacol. 2013;146(1):355–362.
24- Salari AA, Bakhtiari A, Homberg JR. Activation of GABA-A receptors during postnatal brain development increases anxiety- and depression-related behaviors in a time- and dose-dependent manner in adult mice. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25(8):1260–1274.
25- Babri S, Doosti MH, Salari AA. Strain-dependent effects of prenatal maternal immune activation on anxiety- and depression-like behaviors in offspring. Brain Behav Immun. 2014;37:164–176.
26- Minor MA, Webel RR, Kay DR, Hewett JE, Anderson SK. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthritis Rheumatol. 1989;32(11):1396–1405.
27- Kucharski D, Lange E, Ross AB, Svedlund S, Feldthusen C, Önnheim K, et al. Moderate-to-high intensity exercise with person-centered guidance influences fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2019;39(9):1585–1594.
28- Waite-Jones JM, Hale CA, Lee H. Psychosocial effects of T ai C hi exercise on people with rheumatoid arthritis. J Clin Nurs. 2013;22(21–22):3053–3061.
29- Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. Int J Mol Sci. 2019;20(23):6008.
30- Balchin C, Tan AL, Golding J, Bissell LA, Wilson OJ, McKenna J, et al. Acute effects of exercise on pain symptoms, clinical inflammatory markers and inflammatory cytokines in people with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022;14:1759720X221114104.
31- Duzova H, Karakoc Y, Emre MH, Dogan ZY, Kilinc E. Effects of acute moderate and strenuous exercise bouts on IL-17 production and inflammatory response in trained rats. J Sports Sci Med. 2009;8(2):219-224.
32- García JJ, Bote E, Hinchado MD, Ortega E. A single session of intense exercise improves the inflammatory response in healthy sedentary women. J Physiol Biochem. 2011;67:87–94.
33- Castellano V, Patel DI, White LJ. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. J Appl Physiol. 2008;104(6):1697–1702.
34- Kim J, Suh YH, Chang KA. Interleukin-17 induced by cumulative mild stress promoted depression-like behaviors in young adult mice. Mol Brain. 2021;14:1–13.
35- Li Y, Chou Y, Chen H, Lu C, Chang D. Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2019;22(6):980–985.
36- Zhang J, He H, Qiao Y, Zhou T, He H, Yi S, et al. Priming of microglia with IFN-γ impairs adult hippocampal neurogenesis and leads to depression-like behaviors and cognitive defects. Glia. 2020;68(12):2674–2692.
37- Ren H, Lin F, Wu L, Tan L, Lu L, Xie X, et al. The prevalence and the effect of interferon-γ in the comorbidity of rheumatoid arthritis and depression. Behav Brain Res. 2023;439:114237.

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]

[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]

38- Steensberg A, Toft AD, Bruunsgaard H, Sandmand M, Halkjær-Kristensen J, Pedersen BK. Strenuous exercise decreases the percentage of type 1 T cells in the circulation. J Appl Physiol. 2001;91(4):1708–1712.

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08 ]

[ DOI: 10.61186/jarums.24.1.92 ]