

تأثیر تعاملی هشت هفته تمرین هوازی با مکمل‌دهی سیر بر مقادیر عامل نکروز دهنده تومور آلفا (TNF α) در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون

یونس خادمی^۱، سپیده شه‌دوست^۲، هادی پورحاجی^۳، مهدی پیروز^۴، آناهیتا یونسی رمدانی^۵

^۱گروه تربیت بدنی، واحد تفت، دانشگاه آزاد اسلامی، تفت، ایران، ^۲کمیتة تحقیقات دانشجویی، واحد تفت، دانشگاه آزاد اسلامی، تفت، ایران، ^۳گروه تربیت بدنی، واحد بم، دانشگاه آزاد اسلامی، بم، ایران، ^۴گروه تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان کرمان، کرمان، ایران، ^۵گروه کینزیولوژی، دانشگاه ایالتی اورگان، کورولیس، اورگان، ایالت متحده آمریکا

تاریخ وصول: ۱۴۰۳/۱۰/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: بیماری پارکینسون با بروز التهاب سیستمی در اعصاب همراه است. اگرچه نقش تمرین ورزشی و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی به تنهایی بر سلامت سیستم عصبی نشان داده شده است؛ با این حال اثر تعاملی آن‌ها به‌خوبی شناخته نشده است. بررسی تأثیر تعاملی تمرین هوازی و مکمل‌دهی سیر بر سطوح TNF α در موش‌های پارکینسونی، از آن جهت ضرورت دارد که التهاب عصبی نقش محوری در تخریب نورون‌های دوپامینرژیک ایفا می‌کند و شواهد نشان می‌دهد هر دو مداخله به‌طور مستقل دارای خواص ضدالتهابی هستند، اما سازوکارهای هم‌افزایی آنها ناشناخته باقی مانده است، لذا هدف از این پژوهش تعیین و تأثیر تعاملی هشت هفته تمرین هوازی با مکمل‌دهی سیر بر مقادیر عامل نکروز دهنده تومور آلفا (TNF α) در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی که با طرح پس‌آزمون همراه با گروه کنترل در سال ۱۴۰۲ انجام شد، تعداد ۲۴ سر موش صحرایی پارکینسونی شده با تزریق ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم رزپین به گروه‌های؛ ۱- کنترل بیمار ۲- مکمل سیر ۳- تمرین هوازی و ۴- تمرین هوازی + مکمل سیر تقسیم شدند. جهت بررسی اثرات القا پارکینسون بر TNF- α تعداد ۶ سر موش صحرایی در گروه کنترل سالم قرار داده شد. برنامه تمرین هوازی به مدت هشت هفته و به صورت سه جلسه در هفته بر روی نوارگردان مخصوص جوندگان اجرا شد. پروتکل تمرین به صورت تدریجی و فزاینده طراحی گردید، به طوری که مدت و شدت تمرین از ۱۵ دقیقه دویدن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه در هفته اول، به ۴۸ دقیقه دویدن با سرعت ۲۴ متر بر دقیقه در هفته پایانی افزایش یافت. گروه‌های دریافت‌کننده مکمل، روزانه و به مدت هشت هفته، عصاره آبی سیر را با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از طریق گاوژ (خوراکی اجباری) دریافت نمودند. در پایان دوره مداخله، سطوح پروتئین فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) در بافت هدف به عنوان شاخص التهاب سیستمیک مورد سنجش قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های تی مستقل، آنالیز واریانس دواراه و تست تعقیبی بونفرونی شاپیرو-ویلک، لون تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: مقادیر TNF- α در گروه کنترل بیمار به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل سالم است ($p=0/001$). بیان TNF- α در بافت مغز موش‌های صحرایی در گروه‌های تمرین ($p=0/04$) و مصرف مکمل ($p=0/03$) به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. هم‌چنین تمرین و مکمل سیر دارای اثر سینرژیستی بر کاهش TNF- α در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون می‌باشند ($p=0/002$).
نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین هوازی و مکمل سیر هم به تنهایی و هم به‌طور هم‌زمان از مسیرهای مشابهی می‌توانند اثر یکدیگر را در کاهش عوامل التهابی در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون کاهش دهند.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، مکمل سیر، عامل نکروز دهنده تومور آلفا، پارکینسون

* نویسنده مسئول: یونس خادمی، تفت، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تفت، گروه تربیت بدنی

Email: youneskhademi3@gmail.com

"نشریه علمی پژوهشی ارمغان دانش وابسته به دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یک نشریه با دسترسی آزاد است و تمامی مقالات منتشر شده در این نشریه به صورت دسترسی آزاد منتشر می‌شوند."

مقدمه

بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی پیش‌رونده که نورون‌های دوپامینی در مغز میانی و پروجکت‌های پوتامن و استریاتوم مغزی و قشر مغز را درگیر می‌سازد، که همراه با لرزش، سفتی و کندگی و همچنین علایمی از جمله؛ اختلالات اتونوم، اختلال در بویایی، اختلال در خواب، افسردگی و زوال عقل است. مسیرهای التهابی نقش مهمی در بروز و پیشرفت بیماری پارکینسون دارند (۱). دو عامل مهمی که در روند پیشرفت اکثر بیماری‌های مخرب عصبی دیده می‌شوند، استرس اکسیداتیو که ناشی از تولید گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن و التهاب عصبی که ناشی از فعالیت بیش از حد سلول‌های میکروگلیا و آستروگلیا در سیستم عصبی مرکزی (CNS) می‌باشند. از میان گلیال‌ها، آستروسیت‌ها و میکروگلیاها در پارکینسون نقش دارند. میکروگلیاها بسیار حساس‌تر هستند به طوری که با کوچک‌ترین اختلال در هم‌مستاز CNS در بیماری‌های انحطاط نورونی مانند پارکینسون به شدت فعال می‌شوند که نتیجه آن افزایش عوامل نوروتروفیک و سمیت عصبی و سایتوکین التهابی است (۲). ساینوکین‌ها بر اساس ساختار و عملکرد خود به انواع وسیعی از اینترلوکین‌ها، اینترفرون‌ها، عامل نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α)^(۱)، فاکتورهای رشد و کموکاین‌ها گروه‌بندی می‌شوند (۳). سایتوکاین‌ها به صورت پیش التهابی و ضدالتهابی نیز تقسیم‌بندی می‌گردند.

TNF- α جزء سایتوکاین‌های پیش التهابی است. یک سایتوکین پیش التهابی است که در انواع مختلفی از سلول‌های خون‌ساز و غیرخون‌ساز و بدخیم تولید می‌شود که این سلول‌ها به‌طور عمده شامل؛ ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های B، سلول‌های کشنده طبیعی، نوتروفیل‌ها، آستروسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ماهیچه صاف می‌باشند، ولی به طور عمده به وسیله ماکروفاژهای فعال شده تولید می‌شوند. به‌طور کلی، TNF- α سیستم‌های کنترلی درگیر در تکثیر سلولی، تمایزایی، التهاب، مرگ و تنظیم ایمنی را فعال می‌کند. اگرچه سطح طبیعی TNF- α برای تنظیم پاسخ‌های ایمنی بسیار مهم است، اما تداوم واکنش ایمنی که در اثر تولید نابه جا و بیش از حد آن ایجاد می‌شود، می‌تواند سبب بعضی از بیماری‌های التهابی یا خودایمنی شود. بنابراین خنثی‌سازی آن و یا بلوکه کردن گیرنده‌های آن با استفاده از مهارکننده‌های آن می‌تواند یک استراتژی درمانی مؤثر در کنترل و درمان چنین بیماری‌هایی باشد (۴).^۱ در مورد اثر دوره‌های مختلف ورزشی بر سطح استراحتی TNF- α یافته‌های متفاوتی شامل؛ افزایش، عدم تغییر و کاهش این سایتوکاین پیش التهابی گزارش شده است (۵). همچنین گزارش شده که تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی می‌تواند سطح TNF- α را کاهش دهد (۵). در این زمینه اعظمیان جزی و همکاران در مطالعه‌ای با

1-Tumor Necrosis Factor alpha(TNF- α)

هدف بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی منتخب با باند کشی (EBRT) بر سطوح سرمی FGF23، TNF- α و hsCRP در زنان سالمند، به این نتیجه رسیدن که ۱۲ هفته EBRT ممکن است با کاهش سطوح سرمی hsCRP و سایتوکاین پیش‌التهابی TNF- α تأثیر مطلوبی بر کاهش التهاب مزمن در سالمندان داشته باشد (۶). همچنین، مطالعه احمدی و همکاران به منظور مقایسه اثر تمرینات حاد استقامتی و مقاومتی در دو شدت مختلف بر سطح سرمی تروپونین قلبی T با حساسیت بالا (hs-cTnT) و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α) در مردان دهنده و بدنساز انجام شد. یافته‌ها حاکی از آن بود که سطح سرمی hs-cTnT و TNF- α ، متعاقب تمرین حاد دوییدن و مقاومتی با شدت‌های متوسط و زیاد افزایش آماری معنی‌داری یافت (۷)، ژانگ و همکاران نشان دادند پس از تمرین استقامتی بیان IL-1 β و MCP-۱ در مغز رت‌ها طی تمرینات شش روزه کاهش می‌یابد و در این مطالعه بیان TNF- α تغییری را نشان نداد (۸).

از طرفی دیگر، سیر و ترکیبات آن در غذا و به صورت دارویی از دیرباز در اغلب کشورها استفاده می‌شده است، به‌طوری که در مصر و یونان باستان به کارگران اهرام و سربازان و ورزشکاران برای کاهش خستگی و برگشت سریع به حالت اولیه به دنبال فعالیت جسمانی سنگین سیر می‌دادند (۹). به‌علاوه، در برخی پژوهش‌های حیوانی اشاره شده است که سیر تازه و عصاره سیر کهنه در افزایش زمان دوییدن موش‌های صحرایی روی نوارگردان

مؤثرند. همچنین محققین اعلام کردند که مصرف سیر (۱۰۰ میلی‌گرم در روز) باعث افزایش زمان شنا و افزایش استقامت هوازی در موش‌های دریافت‌کننده مکمل سیر می‌شود (۸). همچنین در پژوهشی که هدف آن، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین شنا به همراه مصرف سیر بر غلظت سرمی IL-10 و TNF- α موش‌های نر چاق بود، نتیجه‌گیری نمودند که اجرای هشت هفته تمرین شنا به همراه مصرف سیر می‌تواند با افزایش IL-10 و کاهش TNF- α تأثیر مثبت بر عوامل التهاب بگذارد (۱۰). لذا هدف از این پژوهش تعیین و تأثیر تعاملی هشت هفته تمرین هوازی با مکمل‌دهی سیر، بر مقادیر عامل نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α) در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون بود.

روش تحقیق

این یک مطالعه تجربی با طرح پس‌آزمون همراه با گروه کنترل در سال ۱۴۰۲ انجام شد. در پژوهش حاضر، نخست ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ - داوولی با وزن ۲۷۰-۲۵۰ گرم، مدت سن ۸ الی ۱۰ از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه شد. موش‌های صحرایی تهیه شده به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت منتقل شدند و به مدت یک هفته جهت سازگاری با محیط در این آزمایشگاه نگهداری شدند. این نکته قابل ذکر است که موش‌های صحرایی در تمام دوره تحقیق در شرایط

شدند و در ادامه برنامه تمرینات اصلی بر اساس پروتکل مرادی و همکاران طراحی شد. برای این منظور ابتدا موش‌های صحرایی برای ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه گرم کردند. در ادامه در هفته اول موش‌های صحرایی برای مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه دویدند. از هفته دوم تمرینات، سرعت نوار گردان ۲ متر بر دقیقه (برای هر هفته) و زمان ۴/۱ دقیقه برای هر هفته اضافه شد تا در هفته هشتم سرعت ۲۴ متر بر دقیقه برسد و زمان در هفته هشتم به ۴۸ دقیقه تمرین رسیدند (۱۱). جهت تهیه عصاره سیر ابتدا سیر از فروشگاه‌های میوه‌فروشی خریداری شد. برای آماده‌سازی آب سیر، حبه‌های سیر تازه به دقت پوست گرفته و شسته شد، سپس با استفاده از اسکالپل به قطعات ریزتر تقسیم شدند. در ادامه ۱۰۰ گرم سیر تازه با ۲۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر مخلوط و در دستگاه مخلوط‌کن قرار گرفت. تا مخلوطی یکنواخت و شیری رنگ به دست آید، سپس مخلوط به مدت ۴۸ ساعت در محیط آزمایشگاه نگهداری و پس از آن از پارچه‌های صافی گذشته و آب سیر حاصل در ظروف شیشه‌ای آزمایشگاهی پهن و تمیز ریخته و در انکوباتور با دمای ۳۸ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا آب همراه آن تبخیر گردد و ماده جامد در کف ظرف سفید رنگ باقی بماند سپس از این ماده سفید رنگ روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن موش‌های صحرایی به روش گاواژ خورانده شد. ۴۸ ساعت بعد از جلسه تمرینی نهایی و در وضعیت ۱۲ ساعت ناشتایی، موش‌های صحرایی به وسیله کتامین

استاندارد از نظر دما ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵ تا ۶۰ درصد، چرخه روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش‌های صحرایی نگهداری شدند. در ادامه در روز هشتم برای القای بیماری پارکینسون به ۲۴ سر موش صحرایی، ابتدا نمونه‌ها به وسیله کتامین و زایلوزین در وضعیت ۱۲ ساعت ناشتایی بی‌هوشی شدند. سپس ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم رزپین به صورت صفاقی به موش‌های صحرایی تزریق شد. در ادامه ۱۴ روز پس از تزریق برای اطمینان از القا بیماری بررسی‌های بالینی صورت گرفت و موش‌های صحرایی که دارای خونریزی پیرامون چشم، پرخاشگری، بی‌قراری، پیچ‌وتاب‌های دمی، بی‌نظمی در نحوه قدم نهادن، آزمون‌های چرخشی و غیره به عنوان نمونه آماری در نظر گرفته شدند. علاوه بر این تعداد ۶ سر موش صحرایی سالم نیز برای بررسی اثرات القا بیماری پارکینسون بر متغیر تحقیق در گروه کنترل سالم قرار داده شد. موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری پارکینسون به گروه‌های؛ کنترل پارکینسون، تمرین هوازی، مکمل سیر و تمرین هوازی+مکمل سیر تقسیم شدند. تعداد ۶ سر موش صحرایی سالم نیز برای بررسی اثرات القا بیماری پارکینسون بر متغیر تحقیق در گروه کنترل سالم قرار داده شد. تمرین هوازی در این تحقیق به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته انجام شد. در ابتدا موش‌های صحرایی به مدت یک هفته، پنج جلسه در هفته روزانه ۱۰ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه با نوار گردان آشنا

دستگاه مقادیر متغیر همراه با ژن کنترل داخلی بر اساس سیکل آستانه (Ct) ارزیابی شدند. در انتها برای کمی‌سازی داده‌ها از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ استفاده شد و توالی پرایمرهای تحقیق در جدول ۱ ارایه شده است. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری شاپیرو-ویلک، لون، تی مستقل، آنالیز واریانس دو طرفه و تعقیبی بونفرونی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نتایج آزمون آنالیز واریانس دوره نشان داد عامل تمرین ($p=0/04$, $F=4/84$ و اندازه اثر $0/19$) و مکمل سیر ($p=0/003$, $F=11/63$ و اندازه اثر $0/36$) اثر معنی‌داری بر تغییرات $TNF-\alpha$ در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری پارکینسون دارند. همچنین تعامل تمرین هوازی و مکمل سیر بر تغییرات $TNF-\alpha$ در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری پارکینسون معنی‌دار می‌باشد ($p=0/002$, $F=12/04$ و اندازه اثر $0/37$) (جدول ۲).

و زایلوزین بیهوش شدند و بافت مغز با روش جراحی استریل استخراج شد. نمونه‌ها بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد و در دمای -80°C درجه سانتی‌گراد جهت انجام آزمون‌های بیوشیمیایی نظیر سنجش سطح $TNF-\alpha$ نگهداری شدند. در این تحقیق مقادیر عامل نکروز دهنده تومور آلفا با استفاده از روش qReal Time PCR اندازه‌گیری شدند. بدین منظور ابتدا مقدار کمی از بافت هموژنیزه شده برای سنتز RNA مورد استفاده قرار گرفت، سنتز RNA در این تحقیق با استفاده از کیت ویژه آن ساخت شرکت کیاژن آلمان انجام شد. در ادامه برای ارزیابی درصد خلوص RNA از روش اسپکتوفتومتری با طول موج 260 نانومتر استفاده شد و در صورت مطلوب بودن غلظت آن نمونه‌ها برای سنتز cDNA با استفاده از کیت ویژه استخراج آن ساخت شرکت ROSH آلمان مورد استفاده قرار گرفت، سپس نمونه‌ها با پرایمرهای از پیش طراحی شده که البته قبلاً کارایی آن‌ها در سایت PUBMED ارزیابی شده بود ترکیب شدند. در ادامه نمونه‌ها در دستگاه Real Time PCR با نان Step One ساخت کشور ایتالیا قرار گرفتند. هنگام به اتمام رسیدن سیکل‌های مختلف دمایی و زمانی

جدول ۱: لیست پرایمر های استفاده شده در این مطالعه

Genes	Primer Sequences	Sizes (bp)
TNF- α	Forward: 5'- ATGGGCTCCCTCTCATCAGT-3'	106
	Reverse: 5'- GCTTGGTGGTTTGCTACGACG-3'	
TBP	Forward: 5'- GCGGGGTCATGAAATCCAGT-3'	147
	Reverse: 5'- AGTGATGTGGGGACAAAACGA -3'	

با توجه به معنی‌داری آماری اثر عامل تمرین بر تغییرات سطوح $TNF-\alpha$ ، جهت تعیین جهت و ماهیت این تأثیر، نتایج حاصل از آزمون بونفرونی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد که بیان $TNF-\alpha$ در بافت مغز موش‌های صحرایی گروه‌های تحت تمرین هوازی، در مقایسه با گروه‌های فاقد تمرین، کاهش معنی‌داری را تجربه کرده است ($P=0/04$) (جدول ۳ و ۴).

با توجه به معنی‌داری آماری اثر عامل مکمل سیر بر تغییرات سطوح $TNF-\alpha$ ، نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی (جدول ۵) نشان داد که بیان این فاکتور التهابی در بافت مغز موش‌های صحرایی دریافت‌کننده مکمل سیر، به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه‌های بدون مصرف مکمل کاهش یافته است ($P=0/003$) (جدول ۵).

بررسی اثر همزمان تمرین هوازی و مکمل سیر بر سطوح $TNF-\alpha$ در موش‌های پارکینسونی با استفاده از آزمون بونفرونی (جدول ۵) نشان داد که کمترین میزان این فاکتور التهابی در گروه مصرف‌کننده مکمل سیر ($0/93$) و سپس در گروه‌های تمرین هوازی ($1/11$) و ترکیب این دو مداخله ($1/12$) مشاهده شد. اگرچه تمرین هوازی اثر کاهشی مکمل سیر را تعدیل کرد، اما تحلیل آماری ($p=0/002$) تأثیر سینرژیستی معنی‌داری بین این دو عامل در کاهش $TNF-\alpha$ تأیید نمود. این نتایج، همراه با نمایش گرافیکی در نمودار ۱، فرضیه تعامل مثبت تمرین و سیر بر تعدیل التهاب عصبی در پارکینسون را پذیرفتنی می‌سازد.

جدول ۲: نتایج آزمون تحلیل واریانس دوره‌ای جهت بررسی اثر تمرین هوازی و مکمل سیر بر مقادیر $TNF-\alpha$ در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون

مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	سطح معنی‌داری	اندازه اثر
۰/۶۲۰	۱	۰/۶۲۰	۴/۸۴	۰/۰۴	۰/۱۹
۱/۴۸	۱	۱/۴۸	۱۱/۶۳	۰/۰۰۳	۰/۳۶
۱/۵۳	۱	۱/۵۳	۱۲/۰۴	۰/۰۰۲	۰/۳۷

جدول ۳: نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی جهت بررسی نوع اثر تمرین بر متغیرهای تحقیق

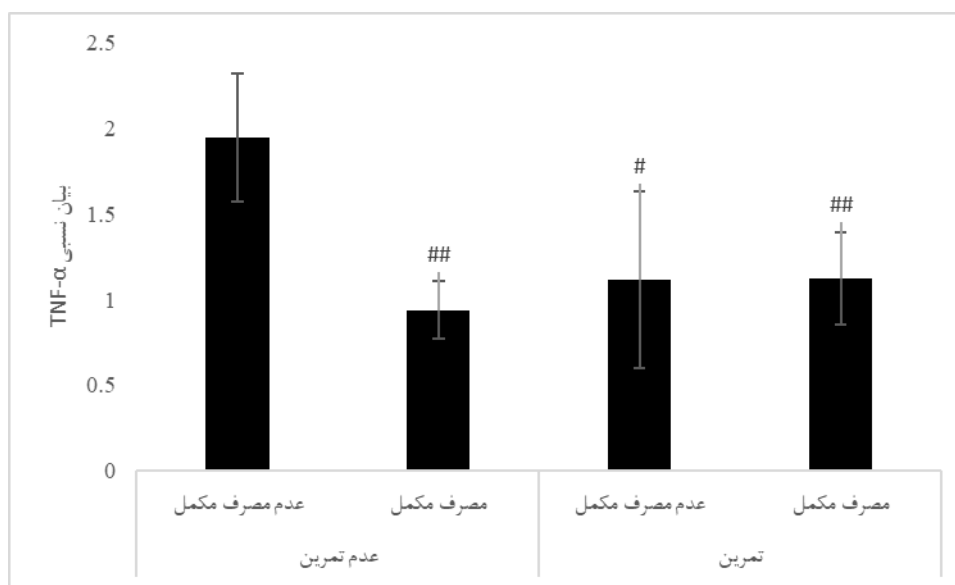
تفاوت میانگین	خطای انحراف معیار	سطح معنی‌داری
-۰/۳۲	۰/۱۴۶	۰/۰۴

جدول ۴: نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی جهت بررسی نوع اثر مکمل بر متغیرهای تحقیق

تفاوت میانگین	خطای انحراف معیار	سطح معنی‌داری
-۰/۴۹	۰/۱۴۱	۰/۰۰۳

جدول ۵: نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی برای بررسی اثر توأم تمرین هوازی و مکمل سیر بر مقادیر $TNF-\alpha$ در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون

مکمل (+)	مکمل (-)
تمرین (+) ۱/۱۲ (A)	۱/۱۱ (B)
تمرین (-) ۰/۹۳ (C)	۱/۹۴ (D)



نمودار ۱: مقادیر بیان ژنی $TNF-\alpha$ در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون
 ## ($p=0/01$) و # ($p=0/05$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه عدم مصرف مکمل و عدم تمرین (گروه کنترل بیمار)

بحث

بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی پیشرونده است که با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک و علایمی مانند: لرزش، سفتی و کندی حرکتی همراه است. بررسی‌ها نشان می‌دهند که التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در پیشرفت این بیماری ایفا می‌کنند. در این میان، سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) به عنوان یکی از عوامل مهم در ایجاد و تشدید التهاب عصبی شناخته شده‌اند (۱). از سوی دیگر، تمرینات ورزشی و استفاده از مکمل‌های طبیعی مانند سیر به عنوان

راهکارهای غیردارویی در تعدیل التهاب مورد توجه قرار گرفته‌اند. با این حال، نتایج بررسی‌ها در مورد تأثیر ورزش بر سطوح $TNF-\alpha$ متناقض است و برخی از پژوهش‌ها کاهش، برخی افزایش و برخی عدم تغییر در این شاخص را گزارش کرده‌اند. همچنین، اگرچه اثرات ضدالتهابی سیر در برخی بررسی‌ها نشان داده شده، اما تعامل بین تمرین هوازی و مکمل‌دهی سیر بر نشانگرهای التهابی در مدل‌های پارکینسون به طور کامل بررسی نشده است (۱۰، ۹، ۷). بنابراین، این پژوهش با هدف تعیین اثر تعاملی هشت هفته تمرین

پایه التهابی نمونه‌ها، دلیل اصلی این ناهمخوانی‌ها باشد (۲۰ و ۱۹). مکمل‌دهی سیر نیز به‌طور معنی‌داری سطوح $TNF-\alpha$ را کاهش داد که احتمالاً ناشی از ترکیبات زیست‌فعالی مانند؛ آلیسین، سولفورها و فلاونوئیدها است. این ترکیبات با مهار مسیر $NF-KB$ ، تعدیل عملکرد لنفوسیت‌های T، کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش آنتی‌اکسیدان‌های غیرآنزیمی (مانند گلوتاتیون)، التهاب عصبی را مهار می‌کنند (۲۲ و ۲۱). بررسی‌های پیشین نیز نشان داده‌اند که سیر با کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی ($IL-6$ ، $IL-1\beta$) و افزایش $IL-10$ (سیتوکین ضدالتهابی)، اثرات محافظتی خود را اعمال می‌کند (۱۰). نکته برجسته این پژوهش، شناسایی اثر سینرژیستی تمرین هوازی و مکمل سیر در کاهش $TNF-\alpha$ بود. اگرچه مکمل سیر به تنهایی بیشترین کاهش را نشان داد (۹۳/۰)، ترکیب آن با تمرین هوازی (۱۲/۱) نسبت به گروه کنترل (۱۱/۱) هم‌چنان تأثیر معنی‌داری داشت ($p=0/002$). این هم‌افزایی احتمالاً از طریق تقویت مکانیسم‌های مشترک ضدالتهابی (مانند مهار $NF-KB$ و کاهش ROS) و مکانیسم‌های مکمل (افزایش نوروتروفین‌ها به وسیله ورزش و بهبود عملکرد ایمنی به وسیله سیر) رخ می‌دهد. این یافته‌ها بر پتانسیل مداخلات غیردارویی ترکیبی (ورزش و سیر) در مدیریت التهاب عصبی پارکینسون تأکید می‌کنند. با این حال، تناقضات موجود در پژوهش‌های پیشین، لزوم استانداردسازی پروتکل‌های تمرینی (شدت، مدت) و دوز مکمل‌دهی سیر را آشکار می‌سازد. هم‌چنین،

هوازی و مکمل‌دهی سیر بر سطوح $TNF-\alpha$ در بافت مغز موش‌های صحرایی پارکینسونی طراحی شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد القای پارکینسون منجر به افزایش معنی‌دار سطوح $TNF-\alpha$ در بافت مغز موش‌های صحرایی می‌شود، در حالی که تمرین هوازی و مکمل‌دهی سیر به‌صورت مستقل و ترکیبی، این افزایش را مهار می‌کنند. این نتایج با شواهد موجود همسو است که نشان می‌دهند $TNF-\alpha$ و گیرنده آن در سلول‌های میکروگلیال، از طریق فعال‌سازی مسیر $NF-KB$ و زیرمجموعه‌های آن (مانند $\beta1$ و $\beta2$)، نقش کلیدی در آغاز و پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو مانند پارکینسون ایفا می‌کنند (۱۳ و ۱۲). التهاب عصبی مزمن در این بیماری با افزایش میانجی‌های پیش‌التهابی (نظیر؛ $IL-6$ ، $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$) و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) همراه است که از طریق تخریب نورون‌های دوپامینرژیک، پیشرفت بیماری را تسریع می‌کند (۱۳). مطالعه حاضر نشان داد تمرین هوازی با شدت کم تا متوسط و طول دوره هشت هفته، سطوح $TNF-\alpha$ را در مغز موش‌های پارکینسونی کاهش می‌دهد. این اثر احتمالاً از طریق مکانیسم‌هایی مانند افزایش نوروتروفین‌ها (مانند BDNF)، بهبود جریان خون مغزی، کاهش استرس اکسیداتیو و مهار مسیر $NF-KB$ محقق می‌شود (۱۵). اگرچه برخی بررسی‌ها با نتایج متناقض، افزایش $TNF-\alpha$ پس از تمرینات شدید یا کوتاه‌مدت را گزارش کرده‌اند (۱۸ و ۱۶)، اما به نظر می‌رسد تفاوت در پروتکل‌های تمرینی (شدت، مدت و فرکانس) و وضعیت

بررسی اثرات بلندمدت این مداخلات و تعامل احتمالی سیر با داروهای رایج پارکینسون (مانند لوودوپا) در پژوهش‌های آینده ضروری است. این مطالعه نشان داد که ترکیب هشت هفته تمرین هوازی با مکمل‌دهی سیر، از طریق مهار مسیرهای التهابی (به ویژه NF- κ B) و کاهش استرس اکسیداتیو، سطوح TNF- α را در بافت مغز موش‌های پارکینسونی به صورت سینرژیستی کاهش می‌دهد. اگرچه تناقضات در بررسی‌های پیشین عمدتاً ناشی از تفاوت در پروتکل‌های تمرینی و دوز مکمل‌هاست، یافته‌های حاضر، راهبردهای ترکیبی غیردارویی را به عنوان گزینه‌ای امیدوارکننده برای تعدیل التهاب عصبی در پارکینسون مطرح می‌کند. پژوهش‌های آینده باید بر واکاوی مکانیسم‌های مولکولی این تعامل و تطبیق آن بر مدل‌های انسانی متمرکز شوند.

محدودیت‌های پژوهش با وجود شباهت‌های فیزیولوژیکی، تعمیم نتایج به انسان نیازمند پژوهش‌های بالینی بیشتر است. نتایج تنها به دوز خاص مصرف شده از عصاره آبی سیر (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مربوط می‌شود و اثرات دوزهای دیگر یا اشکال مختلف سیر مورد بررسی قرار نگرفت. در این پژوهش تنها سطح TNF- α اندازه‌گیری شد، سایر شاخص‌های التهابی مهم در فرآیند نورودژنراتیو ارزیابی نشوند. بررسی دقیق‌تر مکانیسم‌های سیگنالینگ سلولی مربوط به اثرات مشاهده‌شده فراسوی اهداف این مطالعه بود. طرح تمرینی منتخب اگرچه استاندارد بود، اما اثرات سایر پروتکل‌های

تمرینی با شدت‌ها و مدت‌های مختلف آزمایش نشد، لذا پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آینده به بررسی مسیرهای سیگنالینگ (مانند NF- κ B یا MAPK) که تحت تأثیر هم‌زمان سیر و تمرین هوازی در کاهش TNF α می‌انجامد و همچنین طراحی کارآزمایی‌های بالینی با استفاده از پروتکل‌های مشابه (ترکیب ورزش و سیر) در بیماران پارکینسونی برای ارزیابی قابلیت انتقال نتایج به انسان و تعیین دوز بهینه مکمل سیر بپردازند.

نتیجه‌گیری

بر پایه یافته‌های این پژوهش، ترکیب هشت هفته تمرین هوازی با مکمل‌دهی سیر تأثیر سینرژیستی معنی‌داری در کاهش سطوح عامل نکروز دهنده‌ی تومور آلفا (TNF α) در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون نشان داد. اگرچه هر یک از مداخلات به صورت مستقل (تمرین هوازی و سیر) قادر به کاهش معنی‌دار این نشانگر التهابی بودند، اما اثر ترکیبی این دو عامل با وجود تعدیل جزئی تمرین بر عملکرد مکمل سیر، کاهش چشمگیرتری در TNF α ایجاد کرد. این نتایج بیانگر آن است که مکانیسم‌های ضدالتهابی سیر (نظیر؛ ترکیبات گوگردی مانند آلیسین) در کنار تأثیرات نوروپروتکتیو ناشی از تمرین هوازی، ممکن است مسیرهای التهابی مرتبط با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک را به صورت هم‌افزایی مهار نمایند. چنین یافته‌هایی، پتانسیل بالینی استفاده از راهبردهای غیردارویی ترکیبی (ورزش و مکمل‌های طبیعی) را در مدیریت التهاب عصبی پارکینسون

برجسته می‌سازد و لزوم بررسی دقیق‌تر مکانیسم‌های مولکولی این تعامل در پژوهش‌های آینده را ضروری می‌نماید.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول، یونس خادمی: طراحی مطالعه، اجرای عملی پژوهش (شامل مدل‌سازی حیوانی، اجرای پروتکل تمرینی و تجویز مکمل)، جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل اولیه داده‌ها، و تهیه پیش‌نویس اولیه مقاله. نویسنده دوم، سپیده شهدوست: مشارکت در اجرای آزمایش‌های بیوشیمیایی (مانند سنجش $TNF-\alpha$ ، ایده‌پردازی و طراحی کلی پژوهش، نظارت بر مراحل اجرایی و تحلیلی، تفسیر نتایج، بازبینی و ویرایش نهایی مقاله از نظر علمی و مفهومی و ارسال مقاله به مجله. نویسنده سوم، هادی پورحاجی: مشارکت در تحلیل داده‌ها و بازبینی انتقادی مقاله. نویسنده چهارم، مهدی پیروز: ارایه مشاوره آماری تخصصی، تجزیه و تحلیل نهایی داده‌ها و تأیید صحت نتایج آماری. کلیه نویسندگان در بازبینی پیش‌نویس مقاله مشارکت داشته و نسخه نهایی را پیش از ارسال تأیید نموده‌اند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مطالعه از مسئولین مرکز تحقیقات گیاهان دارویی برای و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی یاسوج که در انجام این پژوهش همکاری داشتند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

حمایت مالی

این پژوهش با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تفت انجام شده است. بدین وسیله از این نهاد حامی و همچنین کلیه افرادی که در اجرای این پروژه پژوهشی ما را یاری نمودند، قدردانی می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد تربیت‌بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تفت با کد اخلاق IR.IAU.M.REC.1403.543 دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت می‌باشد.

REFERENCES

1. Nikookalam Nazif N, Khosravi M, Ahmadi Ramesh A, Bananj M, Majd A. Neuroprotective effect of quercetin in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease model. *Shefa Khatam Neuroscience Journal* 2019; 8(1): 10-1.
2. Nikookalam Nazif N, Khosravi M, Ahmadi R, Bananj M, Majd A. Effect of ghrelin hormone on tumor necrosis factor-alpha levels and the expression of cytochrome b and interleukin-10 genes in the substantia nigra of a mouse model of Parkinson's disease. *Iranian Journal of Physiology and Pharmacology* 2019; 3(1): 63-73.
3. Makhija K, Karunakaran S. The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47(9): 828-39.
4. Farajzadeh D, Karimi Ghariq S, Dastmalchi S. Tumor necrosis factor and strategies to inhibit it: a review article. *Tehran University Medical Journal* 2017; 75(3): 159-71.
5. Bazayr Y, Rafei S, Hosseini A, Etemad-Moghadam M. The effects of endurance exercise and gallic acid on tumor necrosis factor-alpha in an Alzheimer disease animal model. *Shefa Khatam Neuroscience Journal* 2015; 3(3): 21-26.
6. Azamian Jazi A, Sarcheshmeh I, Fathi M. The effect of selected resistance training with elastic bands on serum levels of fibroblast growth factor 23, TNF- α , and hsCRP in overweight elderly women. *Iranian Journal of Women, Health, and Obstetrics* 2021; 24(1): 26-35.
7. Ahmadi A, Niknejad AK, Habibian M. Comparison of acute endurance and resistance exercise effects at two different intensities on cardiac troponin T and tumor necrosis factor-alpha levels in runners and bodybuilders. *Journal of Golestan University of Medical Sciences* 2020; 22(1): 53-61.
8. Zhang Y, Cao RY, Jia X, Li Q, Qiao L, Yan G, et al. Treadmill exercise promotes neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury via downregulation of pro-inflammatory mediators. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 3161-73.
9. Jafari A. Short-term supplementation of garlic extract on plasma lactate and total serum creatine kinase in healthy men after a single aerobic exercise. *Olympic Journal* 2011; 19(3): 81-93.
10. Farazandeh Nia D, Hosseini M, Riahi Malayeri S, Daneshju A. The effects of eight weeks of swimming training along with garlic consumption on serum concentrations of IL-10 and TNF- α in obese male rats. *Jundishapur Journal of Medical Sciences* 2017; 16(6): 665-71.
11. Moradi S, Habibi AH, Tabande MR, Shakerian S. Comparison of nitric oxide changes in hippocampal tissue and pain sensation in male rats Parkinson's model following 6 weeks of continuous and intermittent training. *JSSU* 2020; 28(3): 2502-14.
12. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood* 2012; 119(3): 651-65.
13. Bargi R, Salmani H, Asgharzadeh Yazdi F, Hosseini M. Inflammation and brain disorders: a review. *Shefa Khatam*. 2017; 5(3):68-82. Available from: <http://shefayekhatam.ir/article-1-1391-fa.html>.
14. Ahmadi R, Taheri Kalani A H. Changes in the expression of tumor necrosis factor-alpha gene in the hippocampus of rats following stroke and endurance training. *Fasa University of Medical Sciences Journal* 2019; 10(1): 1-8.
15. Akbari A, Mohabi H, Khalafi M, Moghadami K. The effect of two types of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on serum levels of TNF- α and IL-10 in obese male rats. *Applied Studies in Health and Sports Physiology* 2019; 6(1): 86-93.
16. Deminice R, Rosa FT, Franco GS, Jordao AA, de Freitas EC. Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans. *Nutrition* 2013; 29(9): 1127-32.
17. Zare M, Zar A, Edalatmanesh MA. The effect of eight weeks of endurance training on the hippocampal concentration of tumor necrosis factor alpha in female rats with Alzheimer's disease. *Paramedical Sciences and Military Health* 2015; 13(4): 57-62.
18. Taheri Chadorneshin H, Afzalpour ME, Foadoddini M, Abtahi H. The effects of high-intensity intermittent training on brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the brains of rats. *Sabzevar University of Medical Sciences Quarterly Journal* 2015; 22(1): 180-88.
19. Foadoddini M, Afzalpour ME, Taheri Chadorneshin H, Abtahi Eivary S. Effect of intensive exercise training and vitamin E supplementation on the content of brain-derived neurotrophic factors in rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2018; 20(2): e57298.

20. 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(1): 87-94.
21. Johura A, Tamara Y, Forbes-Hernández EG, et al. Potential health benefits of garlic based on human intervention studies: A brief overview. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(7): 619.
22. Chang-ling L, Xiao-hong L, Yun Q, Lu-ning N, Wenjing L, Ying-shan S, De-shan L, et al. Allicin alleviates inflammation of diabetic macroangiopathy via the Nrf2 and NF- κ B pathway. *Eur J Pharmacol* 2020; 876: 173052.

Interactive Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise with Garlic Supplementation on Tumor Necrosis Factor Alpha(TNF α) Levels in the Brain Tissue of Rats with Parkinson's Disease

Khademi Y¹, Shahdoost S², Pourhaji H³, Pirouz M⁴, Younesiramedani A⁵

¹Department of Physical Education, Taft Branch, Islamic Azad University, Taft, Iran, ²Student Research Committee, Taft Branch, Islamic Azad University, Taft, Iran, ³Department of Physical Education, Bam Branch, Islamic Azad University, Bam, Iran, ⁴Department of Physical Education, Farhangian University of Kerman, Kerman, Iran, ⁵Department of Kinesiology, Oregon State University, Corvallis, Oregon, USA

Received Date: 10 Jan 2025 Accepted Date: 10 May 2025

Abstract

Background & aim: Parkinson's disease is associated with systemic inflammation in the nerves. Although the role of exercise training and antioxidant supplements alone on nervous system health has been demonstrated, their interactive effect is not well understood. Investigating the interactive effect of aerobic exercise and garlic supplementation on TNF α levels in Parkinsonian rats is necessary because neuroinflammation plays a pivotal role in the destruction of dopaminergic neurons and evidence shows that both interventions independently have anti-inflammatory properties, but their synergistic mechanisms remain unknown. Therefore, the aim of this study was to determine the interactive effect of eight weeks of aerobic exercise with garlic supplementation on tumor necrosis factor alpha (TNF α) levels in the brain tissue of Parkinsonian rats.

Methods: In the present experimental study conducted with a post-test design with a control group in 2023, twenty-four Parkinsonian rats were divided into groups by injection of 2 mg/kg of reserpine; 1- patient control, 2- garlic supplement, 3- aerobic exercise, and 4- aerobic exercise + garlic supplement. To investigate the effects of Parkinson's induction on TNF- α , 6 rats were placed in the healthy control group. The aerobic exercise program was performed on a treadmill for rodents for eight weeks, three sessions per week. The exercise protocol was designed gradually and incrementally, so that the duration and intensity of the exercise increased from 15 minutes of running at a speed of 10 meters/minute in the first week to 48 minutes of running at a speed of 24 meters/minute in the final week. The groups receiving the supplement received garlic aqueous extract at a dose of 500 mg/kg of body weight via gavage (forced feeding) daily for eight weeks. At the end of the intervention period, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) protein levels in target tissues were measured as an indicator of systemic inflammation. The collected data were analyzed using independent t-tests, two-way ANOVA, and Bonferroni-Shapiro-Wilk, Levine post hoc tests.

Results: TNF- α levels in the patient control group were significantly higher than in the healthy control group ($p=0.001$). TNF- α expression in the brain tissue of rats in the exercise ($p=0.04$) and supplement groups ($p=0.003$) was significantly lower than in the control group. Moreover, exercise and garlic supplementation had a synergistic effect on reducing TNF- α in the brain tissue of rats with Parkinson's disease ($p=0.002$).

Conclusion: It appeared that aerobic exercise and garlic supplementation, both alone and simultaneously, through similar pathways can reduce each other's effects in reducing inflammatory factors in the brain tissue of rats with Parkinson's.

Keywords: Aerobic exercise, garlic supplementation, tumor necrosis factor-alpha, Parkinson's disease.

***Corresponding author:** Khademi Y, Department of Physical Education, Taft Branch, Islamic Azad University, Taft, Iran.

Email: youneskhademi3@gmail.com

Please cite this article as follows: Khademi Y, Shahdoost S, Pourhaji H, Pirouz M, Younesiramedani A. Interactive Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise with Garlic Supplementation on Tumor Necrosis Factor Alpha(TNF α) Levels in the Brain Tissue of Rats with Parkinson's Disease. Armaghane-danesh 2025; 30(3): 340-352.

The scientific research journal Armaghan Danesh, affiliated with Yasuj University of Medical Sciences, is an open-access publication. All articles published in this journal