

Effects of eight weeks of aerobic exercise and garlic supplementation on the gene expression of neuroinflammatory markers in a rat model of reserpine-Induced parkinson's disease

Rana Ahadi Agha hasanbeiglo ¹, Seyedeh Ommolbanin Ghasemian ^{2*}

1. Graduated of D.V.M, Department of Veterinary Medicine, Sho.C., Islamic Azad University, Shoushtar, Iran (orcid.org/0000-0000-3102-610X).

2.* Associated Professor at Department of Veterinary Medicine, Be.C., Islamic Azad University, Behbahan, Iran (orcid.org/0000-0002-4805-3553).

*Corresponding Author Address: Department of Veterinary Medicine, Be.C., Islamic Azad University, Behbahan, Iran Email: Ommolbanin.Ghasemian@iau.ac.ir

Extended Abstract

Background and Aim: Parkinson's disease (PD) is the second most common age-related neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. Experimental studies in animal models of PD indicate that regular aerobic training can improve motor performance, reduce neuronal damage, and decrease inflammatory cytokine expression in the brain. Dietary and herbal interventions have also been investigated for their anti-inflammatory and neuroprotective effects. Garlic (*Allium sativum*) is widely studied because of its bioactive compounds including allicin, diallyl sulfide, and S-allyl cysteine. Considering that exercise influences systemic immune regulation and neurotrophic signaling while garlic directly targets inflammatory pathways and oxidative stress, their combination may produce synergistic effects. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of 8 weeks of aerobic exercise combined with garlic supplementation on the expression of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-17, IL-23, IL-10, and IL-8) in the brain tissue of rats with experimentally induced Parkinson's disease.

Materials and Methods: This experimental study used a post-test control group design. Thirty male Sprague-Dawley rats (250–270 g, 8–10 weeks old) were obtained from the animal laboratory of Islamic Azad University, Marvdasht Branch. Animals were maintained under controlled conditions (22 ± 2°C, 50–60% humidity, and a 12-h light/dark cycle) with free access to food and water. After one week of acclimatization, rats were randomly assigned to five groups (n=6): healthy control, PD control, aerobic exercise, garlic supplementation, and aerobic exercise plus garlic supplementation. Parkinson's disease was induced using a reserpine-based protocol under Ketamine/Xylazine anesthesia to simulate dopaminergic depletion and PD-like symptoms. To confirm the development of a parkinsonian phenotype and evaluate the severity of reserpine-induced motor deficits, the following standardized behavioral tests were performed: the rotarod test, the rearing test, and the load test. The aerobic training protocol was adapted from Moradi et al. (2019). Rats performed treadmill running three sessions per week for eight weeks, including warm-up, moderate-intensity running, and cool-down periods with gradually increased duration and intensity. Animals in the garlic group received garlic extract by oral gavage at a dose of 500 mg/kg body weight daily for eight weeks. The combined group received both aerobic training and garlic supplementation. Forty-eight hours after the final training session, animals underwent a 12-hour fasting period. Rats were anesthetized with intraperitoneal ketamine (75 mg/kg) and xylazine (25 mg/kg). Brain tissues were collected and stored at -70 °C until analysis. The expression levels of IL-8, IL-10, IL-17, and IL-23 were measured using ELISA and quantitative real-time PCR

(qRT-PCR). Statistical analysis was performed using SPSS version 22. Group differences were assessed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test. A significance level of $p < 0.05$ was considered statistically significant. All procedures were approved by the Ethics Committee of Islamic Azad University, Behbahan Branch.

Findings: The results demonstrated that parkinsonian mice exhibited a significant impairment in motor performance compared with healthy control mice. Specifically, muscle strength and balance, as assessed by the rotarod test, as well as motor function and exploratory activity, as assessed by the rearing test, were significantly reduced in parkinsonian mice relative to the healthy control group ($p < 0.05$). Furthermore, the load test revealed a significant increase in muscular rigidity in parkinsonian mice compared with healthy controls ($p < 0.05$).

The mean \pm standard deviation values of IL-10, IL-23, IL-17, and IL-8 are presented in Table 3. The findings indicated significant differences among the study groups in IL-10 ($F = 109.04$, $p = 0.001$), IL-23 ($F = 1408.57$, $p = 0.001$), IL-17 ($F = 203.78$, $p = 0.001$), and IL-8 ($F = 215.24$, $p = 0.001$). Fold-change analysis demonstrated a 1.6-fold increase in IL-10 levels in the garlic supplementation group and a 1.9-fold increase in the exercise plus garlic supplementation group. For IL-23, the greatest reduction was observed in the exercise plus garlic supplementation group (0.35-fold). Similarly, the largest decrease in IL-17 was found in the exercise plus garlic supplementation group (0.42-fold), whereas IL-8 showed the greatest increase in the same group (2.36-fold).

Tukey's post hoc analysis revealed that IL-10 ($p = 0.035$), IL-23 ($p = 0.001$), IL-17 ($p = 0.001$), and IL-8 ($p = 0.001$) levels were significantly lower in the disease control group than in the healthy control group. In the garlic supplementation and exercise plus garlic supplementation groups, IL-8 levels were significantly higher than those observed in both the disease control and exercise-only groups ($p < 0.05$). Moreover, IL-10 concentrations in the exercise plus garlic supplementation group were significantly higher than those in the garlic supplementation group alone ($p = 0.002$).

IL-23 levels were significantly lower in the garlic supplementation ($p = 0.001$), exercise ($p = 0.004$), and exercise plus garlic supplementation ($p = 0.001$) groups compared with the disease control group. Likewise, IL-17 concentrations were significantly reduced in the garlic supplementation ($p = 0.001$), exercise ($p = 0.004$), and exercise plus garlic supplementation ($p = 0.001$) groups relative to the disease control group. Furthermore, IL-17 levels in the exercise plus garlic supplementation group were significantly lower than those in both the garlic supplementation group alone ($p = 0.004$) and the exercise-only group ($p = 0.001$).

Table 1. Comparison of the relative expression of IL-10, IL-23, IL-17, and IL-8 among groups

Variables	Groups	Mean \pm SD	Fold Change	F	p	Size effect(η^2)
IL-10 (pg/mL)	Healthy Control	1.00 \pm 0.06	1.30	109.04	0.001*	0.95
	Disease Control	0.75 \pm 0.03	1.00			
	Garlic	1.62 \pm 0.05	1.60			
	Exercise	0.58 \pm 0.03	0.80			
	Exercise + Garlic	1.97 \pm 0.29	1.90			
	Healthy Control	1.00 \pm 0.07	0.28	1408.57	0.001*	0.99
	Disease Control	3.55 \pm 0.08	1.00			

IL-23 (pg/mL)	Garlic	1.86 ± 0.09	0.52			
	Exercise	3.17 ± 0.06	0.89			
	Exercise + Garlic	1.23 ± 0.03	0.35			
IL-17 (pg/mL)	Healthy Control	0.97 ± 0.08	0.19	203.78	0.001*	0.97
	Disease Control	5.01 ± 0.23	1.00			
	Garlic	2.76 ± 0.13	0.55			
	Exercise	4.35 ± 0.21	0.87			
	Exercise + Garlic	2.10 ± 0.06	0.42			
IL-8 (pg/mL)	Healthy Control	19.08 ± 1.11	2.12	215.24	0.001*	0.97
	Disease Control	8.91 ± 0.70	1.00			
	Garlic	11.44 ± 0.91	1.28			
	Exercise	18.40 ± 1.00	2.06			
	Exercise + Garlic	21.05 ± 0.53	2.36			

*indicator of significance difference between groups at $p < 0.05$. IL-10: Interleukin-10; IL-23: Interleukin-23; IL-17: Interleukin-17; IL-8: Interleukin-8.

Conclusion: In this study, reserpine-induced PD models exhibited a pronounced dysregulation of inflammatory cytokines in brain tissue, characterized by elevated levels of the pro-inflammatory mediators IL-17 and IL-23 and reduced levels of the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-8. Both aerobic exercise and garlic supplementation significantly improved this inflammatory profile, underscoring their potential as effective non-pharmacological strategies for modulating PD-associated neuroinflammation. Importantly, the combined intervention produced greater improvements than either treatment alone, indicating a synergistic interaction between structured physical activity and targeted nutritional supplementation. These findings emphasize the therapeutic relevance of integrating lifestyle-based approaches to attenuate inflammation-driven mechanisms implicated in PD pathology. Collectively, the results support the combined use of aerobic exercise and garlic supplementation as a promising complementary strategy to reduce neuroinflammation and potentially enhance neuroprotective pathways in PD. Further experimental and clinical studies are required to elucidate the mechanisms involved and confirm translational applicability.

Keywords: Aerobic exercise, Garlic Supplement, Inflammation, Parkinson, Neuroprotection.

Ethical Considerations: The study was approved by the Ethics Committee of Islamic Azad University, Behbahan Branch (IR.IAU.BEHBAHAN.REC.1402.024).

Compliance with ethical guideline: In this study, compliance with ethical guidelines was ensured.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: Aerobic exercise, Garlic, Inflammation, Brain, Experimental Parkinson's disease model



بیماری پارکینسون از شایع‌ترین اختلالات تحلیل‌برنده دستگاه عصبی مرکزی است که عمدتاً با اختلال در عملکرد مسیرهای دوپامینرژیک و بروز علائم حرکتی پیشرونده شناخته می‌شود (۱، ۲). شیوع پارکینسون در افراد بالای ۶۰ سال حدود یک تا دو درصد گزارش شده است (۱). در ایالات متحده، از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر حدود ۲۰۰ نفر و در ایران از هر ۱۰۰۰۰ نفر حدود ۱۵ نفر مبتلا هستند. برآورد می‌شود بین ۱۵۰ تا ۱۶۰ هزار بیمار مبتلا به پارکینسون در کشور وجود داشته باشد (۲).

افزایش سایتوکین‌ها و فاکتورهای التهابی، در بسیاری از بیماری‌ها نورودژنراتیو مانند بیماری پارکینسون به اثبات رسیده است. اینترلوکین-۱۰ (IL-10) یک سایتوکاین ضدالتهابی است که از طریق جلوگیری بر واکنش‌های التهابی و خنثی‌سازی فاکتور هسته ای کاپایی^۲ (NF-κB) عمل کرده و پاسخ‌های التهابی ناشی از آسیب بافتی را محدود می‌کند (۳). نقش احتمالی اینترلوکین-۱۷ (IL-17) در بیماری‌های خودایمنی و التهابی به عنوان یک تنظیم‌کننده مرکزی پاسخ التهابی در مغز اثبات شده است (۴). از سوی دیگر، در بیماری پارکینسون، التهاب عصبی یکی از مکانیسم‌های کلیدی تخریب نورون‌های دوپامینرژیک محسوب می‌شود. اینترلوکین-۸ (IL-8) به عنوان یک جاذب شیمیایی نوتروفیل می‌تواند مهاجرت سلول‌های ایمنی به بافت مغز را تحریک کند. با این حال، مطالعات بالینی نتایج متناقضی در مورد سطح IL-8 در بیماران پارکینسون گزارش کرده‌اند؛ برخی پژوهش‌ها تفاوت معناداری با افراد سالم نشان نداده‌اند (۵)، در حالی که مطالعات ژنتیکی پلی‌مورفیسم‌های IL-8 را با افزایش خطر ابتلا به پارکینسون مرتبط دانسته‌اند (۶). همچنین، اینترلوکین-۲۳ (IL-23) نقش مهمی در محور التهابی IL-23/Th17 دارد و با تحریک تولید IL-17، پاسخ‌های التهابی مزمن را در مغز تشدید می‌کند (۶). بنابراین، IL-8 و IL-23 هر دو به عنوان نشانگرهای بالقوه التهاب در پارکینسون مطرح هستند، هر چند شواهد موجود درباره IL-8 همچنان بحث‌برانگیز است (۷).

در حال حاضر، درمان قطعی برای بیماری پارکینسون وجود ندارد و درمان‌های دارویی تنها قادرند علائم بیماری را کنترل کرده و کیفیت زندگی بیماران را تا حدی بهبود بخشند. این درمان‌ها عمدتاً بر بازگرداندن تعادل دوپامین و استیل‌کولین در مغز تمرکز دارند، اما در توقف روند تخریب نورونی مؤثر نیستند (۸). در این راستا، یکی از رویکردهای پیشنهادی فعالیت بدنی و ورزش است که مطالعات متعدد نشان داده‌اند می‌تواند با کاهش استرس اکسیداتیو، تعدیل فرآیندهای التهابی و بهبود عملکرد سیناپسی، اثرات محافظتی بر عملکرد حرکتی و شناختی بیماران داشته باشد (۹، ۱۰).

از سوی دیگر، سیر به عنوان یک ماده غذایی غنی از ترکیبات سولفوردار و آنتی‌اکسیدانی، خواص ضدالتهابی قابل توجهی دارد. مصرف سیر و ترکیبات فعال آن می‌تواند با کاهش شاخص‌های التهابی مانند IL-6، TNF-α، IL-1β و IL-17 و افزایش عوامل ضدالتهابی مانند IL-10، پاسخ التهابی را تعدیل کند. همچنین شواهد تجربی نشان داده‌اند که سیر از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و مهار فعال‌سازی مسیرهای التهابی، به‌ویژه NF-κB، می‌تواند اثرات محافظتی در بافت‌های عصبی و غیرعصبی داشته باشد (۱۱). در همین راستا، مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تمرینات هوازی و استقامتی منظم می‌تواند با بهبود عملکرد حرکتی، کاهش استرس اکسیداتیو و تعدیل پاسخ‌های التهابی، اثرات محافظتی در مدل‌های تجربی پارکینسون داشته باشند. همچنین گزارش شده است که فعالیت ورزشی منظم از طریق کاهش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و تقویت عوامل ضدالتهابی، می‌تواند در کاهش آسیب‌های نورونی و بهبود سازگاری‌های عصبی نقش داشته باشد (۱۲).

از سوی دیگر، سیر به عنوان یک ماده غذایی غنی از ترکیبات سولفوردار و آنتی‌اکسیدانی، خواص ضدالتهابی قابل توجهی دارد. آلیسین و سایر ترکیبات سولفوردار موجود در سیر می‌تواند با مهار مسیر NF-κB و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد، فرآیندهای

¹ Interleukin-10

² Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB)



التهابی و اکسیداتیو را تعدیل کنند. این گیاه همچنین با مهار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-17 و کاهش فعال‌سازی میکروگلیا، از شدت پاسخ‌های ایمنی مضر در مغز می‌کاهد. علاوه بر این، سیر با افزایش سایتوکاین‌های تنظیمی و ضدالتهابی مانند IL-10 و تحریک مسیر استرس اکسیداتیو، محیطی ضدالتهابی ایجاد کرده و به حفظ تعادل ایمنی کمک می‌کند. در مطالعات پیشین گزارش شده است که مصرف سیر و ترکیبات فعال آن می‌تواند با کاهش شاخص‌های التهابی مانند TNF- α ، IL-6، IL-1 β و IL-17 و افزایش عوامل ضدالتهابی مانند IL-10، پاسخ التهابی را تعدیل کند. همچنین شواهد تجربی نشان داده‌اند که سیر از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و مهار فعال‌سازی مسیرهای التهابی، به‌ویژه NF-KB، می‌تواند اثرات محافظتی در بافت‌های عصبی و غیرعصبی داشته باشد (۷).

در همین راستا، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مکمل سیر بر بیان ژنی نشانگرهای مرتبط با التهاب عصبی در مدل پارکینسون القاشده با رزپین در موش‌های صحرایی نژاد اسپراگ-داولی انجام شد. در این پژوهش، IL-10 به‌عنوان سایتوکاین ضدالتهابی، IL-17 و IL-23 به‌عنوان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، و IL-8 به‌عنوان کموکاین مرتبط با پاسخ التهابی مورد بررسی قرار گرفتند تا اثر تمرین هوازی، مکمل سیر و ترکیب این دو مداخله بر الگوی بیان ژنی این شاخص‌ها در بافت مغز ارزیابی شود.

روش تحقیق

مطالعه حاضر یک پژوهش تجربی با طرح پس‌آزمون همراه با گروه کنترل بود. در این مطالعه، ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ-داولی، با وزن ۲۵۰ تا ۲۷۰ گرم و سن هشت تا ۱۰ هفته، از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه و وارد مطالعه شدند.

تهیه نمونه و شرایط نگهداری: در ابتدا، ۳۰ سر موش صحرایی تهیه شده از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت، به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد این دانشگاه منتقل شدند و به مدت یک هفته جهت سازگاری با محیط در این آزمایشگاه نگهداری شدند حیوانات در طول مطالعه در قفس‌های استاندارد و در شرایط کنترل شده آزمایشگاهی شامل دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵ تا ۶۰ درصد و چرخه ۱۲ ساعته روشنایی/تاریکی نگهداری شدند و به آب و غذای مخصوص جوندگان دسترسی آزاد داشتند.

تقسیم بندی گروه‌ها: حجم نمونه بر اساس مطالعات پیشین با طراحی مشابه در مدل‌های تجربی بیماری پارکینسون و با رعایت اصل کاهش تعداد حیوانات آزمایشگاهی تعیین شد. بدین منظور، ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ-داولی انتخاب و به‌صورت تصادفی به پنج گروه شش تایی تقسیم شدند. شش سر موش صحرایی سالم در گروه کنترل سالم قرار گرفتند. در ۲۴ سر موش صحرایی دیگر، مدل پارکینسون با تزریق رزپین القا شد و سپس حیوانات به چهار گروه شش تایی شامل کنترل پارکینسون، تمرین هوازی، مکمل سیر و تمرین هوازی همراه با مکمل سیر تخصیص یافتند. در طول دوره مطالعه، هیچ موردی از مرگ‌ومیر یا خروج حیوانات از مطالعه مشاهده نشد و داده‌های نهایی بر اساس همان تعداد اولیه حیوانات در هر گروه تحلیل شدند.

القای پارکینسون: پس از گذشت هشت روز دوره سازگاری با محیط، ۲۴ سر موش صحرایی برای القای مدل پارکینسون، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، بی‌هوش شدند. برای بی‌هوشی، از کتامین و زایلازین ساخت شرکت Alfasan، هلند، به‌ترتیب با دوزهای ۷۵ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد. سپس رزپین ساخت شرکت Sigma-Aldrich با دوز دو میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت داخل‌صفاقی به موش‌های صحرایی تزریق گردید. دو هفته، معادل ۱۴ روز، پس از تزریق رزپین، برای اطمینان از القای مدل پارکینسون، ارزیابی‌های بالینی و رفتاری انجام شد. بروز حداقل سه علامت از علائم بالینی و حرکتی شامل خونریزی اطراف چشم، پرخاشگری، بی‌قراری، پیچ‌وتاب‌های دمی، بی‌نظمی در الگوی قدم‌برداری و اختلال در آزمون‌های چرخشی، به‌عنوان معیار



تأیید القای مدل پارکینسون در نظر گرفته شد. موش‌های صحرایی واجد این معیارها به‌عنوان نمونه‌های مبتلا به پارکینسون وارد مراحل بعدی مطالعه شدند (۱۲). همچنین، تعداد شش سر موش صحرایی سالم برای بررسی اثرات القای بیماری پارکینسون بر متغیر تحقیق در گروه کنترل سالم قرار داده شد.

ارزیابی‌های رفتاری: به منظور تأیید ایجاد فنوتیپ پارکینسونی و ارزیابی شدت ناتوانی حرکتی ناشی از رزپین، از آزمون‌های رفتاری استاندارد زیر استفاده شد:

آزمون چرخ درجا یا روتاراد^۱: جهت ارزیابی تعادل، هماهنگی حرکتی و توانایی حرکتی از دستگاه روتاراد استفاده شد. این آزمون جهت ارزیابی آسیب‌های عصبی در جوندگان صورت طراحی شده است. در این مطالعه، موش‌ها تحت یک برنامه آموزشی ۵ روزه قرار گرفتند تا به عملکرد ثابت برسند. قبل از القای پارکینسون و پس از آن، آزمون روتاراد انجام شد. زمان ماندگاری موش روی میله چرخان پیش از سقوط ارزیابی شد. کاهش زمان، بیانگر اختلال حرکتی ناشی از القای پارکینسون است (۱۳).

آزمایش ریرینگ^۲: جهت ارزیابی مهارت‌های حرکتی از آزمون ریرینگ استفاده شد. برای انجام این آزمایش هر یک از موش‌ها به مدت ۵ دقیقه و به طور جداگانه در یک استوانه شیشه‌ای قرار گرفتند. تعداد دفعاتی که موش روی دوپا بلند می‌شد و یک یا هر دو دست خود را بالاتر از سطح شانه‌ها قرار می‌داد، شمارش شد. عملکرد موش‌ها در محیطی آرام فیلمبرداری شد و پس از بازبینی فیلم‌ها نمره‌گذاری صورت گرفت (۱۴).

آزمایش بار^۳: این آزمایش جهت ارزیابی جمود عضلانی صورت گرفت. آزمایش به این صورت بود که دو اندام جلویی حیوان روی میله‌ای به ارتفاع ۱۰ سانتیمتر قرار داده شد و زمان سپری شده تا هنگامی که حیوان یک یا هر دو دستش را از روی میله برمی‌داشت، محاسبه شد. نهایت مدت زمان برای انجام این آزمایش ۱۸۰ ثانیه بود (۱۵).

تمرین هوایی: پروتکل تمرینی این مطالعه بر اساس برنامه استاندارد شده مرادی و همکاران (۲۰۱۹) با هدف اعمال تمرین با شدت متوسط^۴ طراحی شد (۱۲). در این تحقیق، از تست سرعت ماکزیمم^۵ استفاده نشد؛ در عوض، با توجه به وضعیت جسمانی حیوانات در مدل القای پارکینسون، شدت تمرین به‌گونه‌ای کالیبره شد که حیوانات بدون نیاز به محرک‌های استرس‌زا (مانند شوک الکتریکی) قادر به حفظ تعادل و دویدن باشند. تمرینات به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته اجرا شد. در ابتدا، موش‌های صحرایی به مدت یک هفته (سه جلسه) با نوارگردان سازگار شدند (۱۰ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه). برنامه تمرینی اصلی از هفته اول با شدت پایین (۱۰ متر بر دقیقه، ۱۵ دقیقه) آغاز شد تا از بروز استرس بیش‌از حد جلوگیری شود. در ادامه، سرعت و زمان تمرین به‌صورت تدریجی افزایش یافت تا در هفته هشتم به شدت هدف (۲۴ متر بر دقیقه، ۴۸ دقیقه) رسید. مشخصات دقیق پروتکل تمرینی در جدول ۱ ارائه شده است. تمرینات هوایی نمونه‌های مورد مطالعه روی دستگاه تردمیل مخصوص موش‌های آزمایشگاهی^۶ ساخت شرکت Borj Sanat Azma، مدل Treadmill for Rats and Mice انجام شد. پروتکل ورزشی در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت اجرا گردید.

جدول ۱. پروتکل تمرین هوایی برای موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون

هفته ها	مدت تمرین (دقیقه)	سرعت تمرین (متر بر دقیقه)	هفته ها	مدت تمرین (دقیقه)	سرعت تمرین (متر بر دقیقه)
---------	-------------------	---------------------------	---------	-------------------	---------------------------

¹ Rotarod test

² Rearing Test

³ Bar Test

⁴ Moderate intensity

⁵ VO2max

⁶ Mice Treadmill



۱۸	۳۵	پنجم	۱۰	۱۵	اول
۲۰	۴۰	ششم	۱۲	۲۰	دوم
۲۲	۴۵	هفتم	۱۴	۲۵	سوم
۲۴	۴۸	هشتم	۱۶	۳۰	چهارم

تهیه مکمل عصاره سیر: در این مطالعه، سیر از فروشگاه های میوه فروشی خریداری شد. برای آماده سازی آب سیر، حبه های سیر تازه پوست گرفته و شسته شد، سپس با استفاده از اسکالپل به قطعات ریز تر تقسیم شدند. در ادامه ۱۰۰ گرم سیر تازه با ۲۰۰ میلی لیتر آب مقطر مخلوط و در دستگاه مخلوط کن 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 پارچه های صافی گذشته و آب سیر حاصل در ظروف شیشه ای آزمایشگاهی بهن و تمیز ریخته و در انکوباتور با دمای ۳۸ درجه سانتی گراد قرار گرفت تا آب همراه آن تبخیر گردد و ماده جامد در کف ظرف سفید رنگ باقی بماند. در نهایت، فراورده سیر بصورت روزانه ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم از وزن بدن موش های صحرایی به روش گاوآژ به مدت ۸ هفته به موش ها خورانده شد. لازم به ذکر است که عصاره سیر تهیه شده در این پژوهش به صورت خانگی آماده شد و غلظت ترکیبات فعال زیستی آن (مانند آلیسین) استانداردسازی و اندازه گیری نشد. با این حال، تلاش شد با استفاده از روش یکنواخت سازی و دوز ثابت بر اساس وزن بدن حیوانات، شرایط تا حد امکان کنترل شود.

تشریح و نمونه برداری: ۴۸ ساعت بعد از جلسه تمرینی نهایی و در وضعیت ۱۲ ساعت ناشتایی، موش های صحرایی تمام گروه های مورد مطالعه و همچنین گروه کنترل توسط کتامین ۱۰ درصد (شرکت الفاسان هلند) و زایلوزین دو درصد (شرکت الفاسان هلند) (۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم کتامین؛ ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم زایلوزین) بیهوش شدند. بعد از اطمینان از بیهوشی، بافت مغز موش های صحرایی به دقت توسط متخصصین استخراج شد. برای جلوگیری از تخریب احتمالی سایتوکاين ها، نمونه ها بلافاصله پس از استخراج با مهارکننده های پروتئاز تیمار شدند و سپس در شرایط استاندارد در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد ذخیره گردیدند.

روش اجرا: پس از القای پارکینسون و اجرای برنامه مداخله شامل تمرین هوازی و درمان با مکمل سیر به مدت هشت هفته، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و به منظور جلوگیری از اثرات حاد فعالیت بدنی و اطمینان از بروز سازگاری های مزمن، از موش های صحرایی نمونه بافت مغز بدست آمد و جهت ارزیابی متغیرهای مورد نظر به آزمایشگاه ارسال شد. برای کاهش سوگیری، مراحل تزریق دارو، اجرای تمرینات، برداشت بافت و اندازه گیری های آزمایشگاهی تا حد امکان به صورت کورسازی انجام شد؛ به گونه ای که پژوهشگران مسئول تحلیل داده ها از تخصیص گروه ها اطلاع نداشتند. برای اندازه گیری IL-8 از کیت الایزا ساخت شرکت MyBiosorce کشور چین با شماره کاتالوگ MBS8579416 با مقیاس pg/ml استفاده شد. همچنین، مقادیر IL-17، IL-23، IL-10 با استفاده از روش qReal Time PCR انجام 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 ۲۶۰ نانومتر استفاده شد و در صورت مطلوب بودن غلظت آن نمونه ها برای سنتز cDNA با استفاده از کیت ویژه استخراج آن ساخت شرکت ROSH آلمان مورد استفاده قرار گرفت؛ سپس نمونه ها با پرایمرهای از پیش طراحی شده که البته قبلا کارایی آنها در سایت PUBMED ارزیابی شده بود ترکیب شدند. در ادامه نمونه ها در دستگاه Real Time PCR با نان Step One ساخت کشور ایتالیا قرار گرفتند. هنگام به اتمام رسیدن سیکل های



مختلف دمایی و زمانی دستگاه مقادیر متغیر همراه با ژن کنترل داخلی بر اساس سیکل آستانه (Ct) ارزیابی شدند. در انتها برای کمی سازی داده ها از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ استفاده شد (۱۶). توالی پرایمر های تحقیق در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. لیست پرایمرهای مورد استفاده

Genes	Primer Sequences	Sizes (bp)
TBP	Forward: 5'- GCGGGGTCATGAAATCCAGT-3'	147
	Reverse: 5'- AGTGATGTGGGACAAAACGA -3'	
IL-10	Forward: 5'- GTAGAAAGTGATGCCCCAGGC -3'	124
	Reverse: 5'- CACAGGGGAGAAATCGATGACAG -3'	
IL-17	Forward: 5'- CTGAAAGTCCTCAACTCCCTTAG -3'	99
	Reverse: 5'- CTCATTGCGGCTCAGAGT -3'	
IL-23	Forward: 5'- ATCCGCCAAGGTCTGGTGTT -3'	148
	Reverse: 5'- AGTGGTGATCCTCTGGCTGGA -3'	

TBP: TATA-binding protein; IL-10: Interleukin-10; IL-17: Interleukin-17; IL-23: Interleukin-23.

ملاحظات اخلاقی: تمامی پروتکل های محتوی مداخلات درمانی بر روی حیوانات آزمایشگاهی مطابق با دستورالعمل های انستیتوی بین المللی سلامت و ضوابط اخلاق مطالعه، با رعایت اصول اعلامیه هلسینکی منطبق بر اصول اخلاق زیستی صورت گرفت. پروپوزال این طرح با کد IR.IAU.BEHBAHAN.REG 1402.024 در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بهبهان تایید شده است.

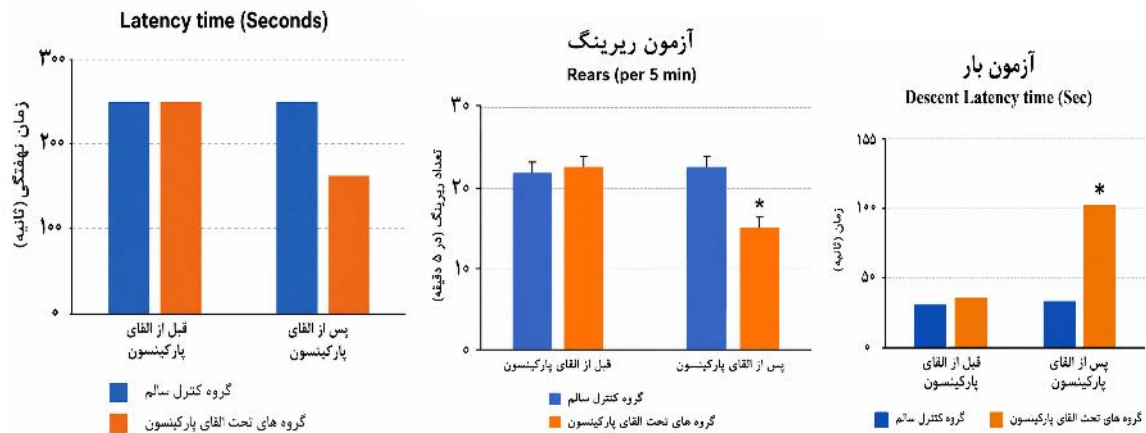
تجزیه و تحلیل آماری: در تحقیق حاضر، هر آزمایش برای هر نمونه با سه تکرار تکنیکی انجام شد تا از دقت و قابلیت اعتماد نتایج اطمینان حاصل شود. جهت تحلیل داده ها از نرم افزار بسته آماری علوم اجتماعی (SPSS) نسخه ۲۲ استفاده شد. جهت توصیف داده ها از میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. همچنین برای بررسی نحوه توزیع داده ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شده است. نتایج این آزمون نشان داد که توزیع تمامی متغیرها نرمال بوده و مقدار p در همه موارد بیشتر از ۰/۰۵ به دست آمد. در ادامه، با توجه به نرمال بودن توزیع داده ها، برای بررسی تفاوت بین گروه ها از آزمون آنالیز واریانس یک راهه و برای تعیین محل تفاوت بین گروه ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی داری داده ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. همچنین به منظور بررسی ارتباط بین سطوح سایتوکاین های مختلف از آنالیز همبستگی پیرسون استفاده شد.

یافته ها

در شکل ۱، عملکرد حرکتی موش های صحرائی سالم و موش های صحرائی مبتلا به پارکینسون القا شده با رزپین در آزمون های روتارود، ریرینگ و بار مقایسه شده است. نتایج نشان داد که موش های پارکینسونی در مقایسه با موش های گروه کنترل سالم، دچار افت معنی دار عملکرد حرکتی شدند. به طور مشخص، در آزمون روتارود، قدرت عضلانی و تعادل موش های پارکینسونی نسبت به گروه کنترل سالم به طور معنی داری کاهش یافتند ($p < 0/05$). همچنین، در آزمون ریرینگ، عملکرد حرکتی و فعالیت اکتشافی موش های پارکینسونی در مقایسه با موش های سالم کاهش معنی داری نشان داد ($p < 0/05$). نتایج آزمون بار نیز حاکی از افزایش معنی دار جمود عضلانی در موش های پارکینسونی نسبت به گروه کنترل سالم بود ($p < 0/05$).



آزمون روتارد



شکل ۱. مقایسه عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی سالم و موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون القاشده با رزپین در آزمون‌های روتارد، ریرینگ و بار. * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه پارکینسونی القاشده با رزپین و گروه کنترل سالم است ($p < 0.05$).

مقایسه میانگین و انحراف استاندارد متغیر IL-10، IL-23، IL-17 و IL-8 در جدول ۳ نمایش داده شده است. یافته‌ها حاکی از وجود تفاوت معنی‌داری در مقادیر IL-10 ($F=109/04$ و $p=0/001$)، IL-23 ($F=1408/57$ و $p=0/001$)، IL-17 ($F=203/78$ و $p=0/001$) و IL-8 ($F=215/24$ و $p=0/001$) بین گروه‌های مورد مطالعه بود. به منظور کنترل Variability و حذف داده‌های مشکوک، مقادیر با SD غیرواقعی بازبینی و از تحلیل نهایی کنار گذاشته شدند. علاوه بر این، میزان تغییر نسبی (Fold change) نسبت به گروه کنترل بیمار محاسبه شد که نشان‌دهنده افزایش ۱/۶ برابری در گروه سیر و ۱/۹ برابری در گروه تمرین به همراه سیر برای شاخص IL-10 بود. برای شاخص IL-23 بیشترین کاهش در گروه تمرین+سیر (۰/۳۵ برابر)، برای شاخص IL-17 بیشترین کاهش در گروه تمرین+سیر (۰/۴۲ برابر) و برای IL-8 بیشترین افزایش در گروه تمرین+سیر (۲/۳۶ برابر) مشاهده شد.

جدول ۳. مقایسه میانگین و انحراف استاندارد بیان نسبی IL-10، IL-23، IL-17 و IL-8 بین گروه‌ها

متغیرها	گروه‌ها	میانگین \pm SD	Fold change (نسبت به کنترل بیمار)	آماره آزمون*	سطح معنی‌داری	اندازه اثر η^2
IL-10 (پیکوگرم در میلی لیتر)	کنترل سالم	1100 ± 106	۱/۳	۱۰۹/۰۴	۰/۰۰۱*	۰/۹۵
	کنترل بیمار	75 ± 103	۱/۰			
	سیر	162 ± 105	۱/۶			
	تمرین	58 ± 103	۰/۸			
	تمرین + سیر	97 ± 29	۱/۹			
IL-23 (پیکوگرم در میلی لیتر)	کنترل سالم	100 ± 107	۰/۲۸	۱۴۰۸/۵۷	۰/۰۰۱*	۰/۹۹
	کنترل بیمار	355 ± 108	۱			
	سیر	186 ± 109	۰/۵۲			
	تمرین	317 ± 106	۰/۸۹			
	تمرین + سیر	23 ± 103	۰/۳۵			
IL-17 (پیکوگرم در میلی لیتر)	کنترل سالم	97 ± 108	۰/۱۹	۲۰۳/۷۸	۰/۰۰۱*	۰/۹۷
	کنترل بیمار	501 ± 123	۱			
	سیر	276 ± 113	۰/۵۵			
	تمرین	435 ± 121	۰/۸۷			



مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش

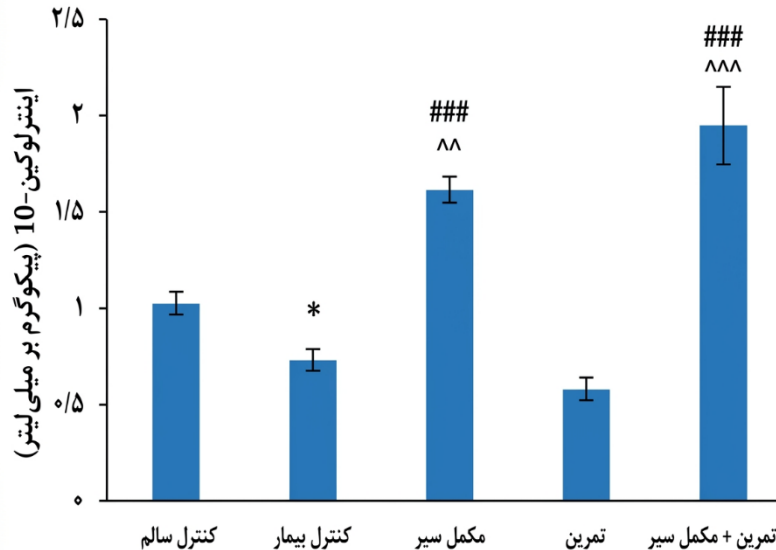


			۰/۴۲	$2/10 \pm 0/06^*$	تمرین + سیر	IL-8 (پیکوگرم در میلی لیتر)
۰/۹۷	$0/001^*$	۲۱۵/۲۴	۲/۱۲	$19/08 \pm 1/11^*$	کنترل سالم	
			۱	$8/91 \pm 0/70$	کنترل بیمار	
			۱/۲۸	$11/44 \pm 0/91^*$	سیر	
			۲/۰۶	$18/40 \pm 1/00^*$	تمرین	
			۲/۳۶	$21/05 \pm 0/53^*$	تمرین + سیر	

* نشانه تفاوت معنی دار بین گروه ها در سطح $p < 0/05$ ؛ IL-10 : اینترلوکین-۱۰؛ IL-23 اینترلوکین-۲۳؛ IL-8 : اینترلوکین-۸؛ IL-17 : اینترلوکین-۱۷. (۱۷)

در ادامه، برای تعیین محل تفاوت بین گروه ها از نظر متغیر IL-10 از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. نتایج این آزمون نشان داد مقادیر IL-10 در گروه کنترل بیمار به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل سالم بود ($p = 0/035$).

ارزیابی اثر مداخله نشان داد که در گروه های مکمل سیر ($P = 0/001$) و تمرین + مکمل سیر ($p = 0/001$) مقادیر IL-10 به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بیمار بود. با این حال، بین گروه کنترل بیمار و تمرین هوازی به تنهایی تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P = 0/22$). همچنین، مقادیر IL-10 در گروه های مکمل سیر ($p = 0/001$) و تمرین + مکمل سیر ($p = 0/001$) به طور معنی داری بیشتر از گروه تمرین بود. علاوه بر این، مقادیر IL-10 در گروه تمرین + مکمل سیر نیز به طور معنی داری بیشتر از گروه های مکمل سیر به تنهایی بود ($p = 0/002$). شکل ۱ اثر بخشی تمرین و مکمل سیر به طور همزمان را بر مقادیر IL-10 نمایش می دهد.

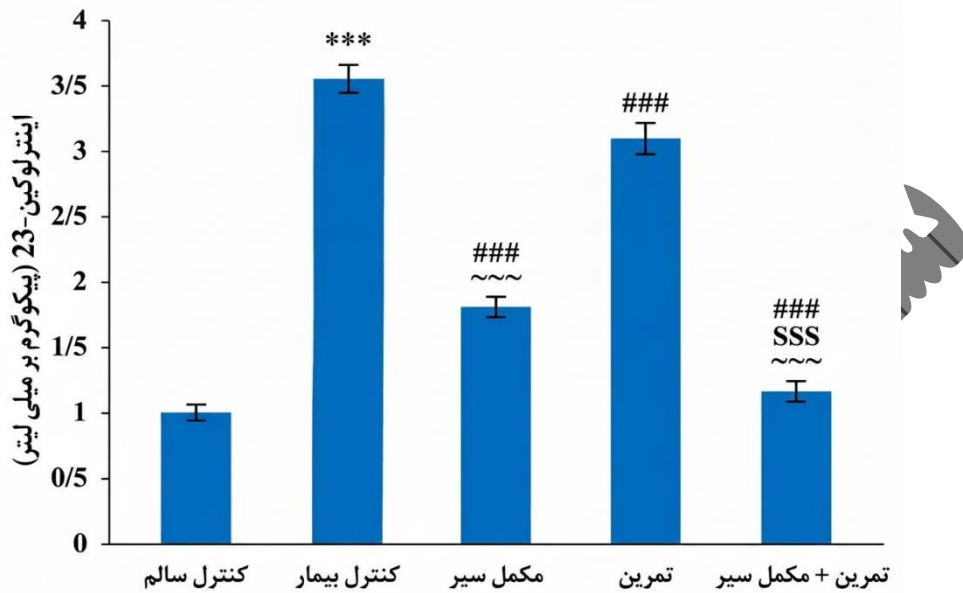


شکل ۲. مقایسه بیان ژن اینترلوکین-۱۰ در بافت مغز در گروه های مورد مطالعه. * ($p = 0/05$) کاهش معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم؛

($p = 0/001$) افزایش معنی دار نسبت به گروه کنترل بیمار؛ ^^ ($p = 0/001$) افزایش معنی دار نسبت به گروه تمرین.

مقایسه دو به دو گروه ها نشان داد مقادیر IL-23 در گروه کنترل بیمار به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل سالم می باشد ($p = 0/001$). ارزیابی اثر مداخله بر IL-23 نشان داد که این میزان در گروه های مکمل سیر ($p = 0/001$)، تمرین ($p = 0/004$) و تمرین + مکمل سیر ($p = 0/001$) به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بیمار بود. همچنین در گروه های مکمل سیر، مقادیر IL-23 به طور معنی داری کمتر از گروه تمرین بود ($p = 0/001$). همچنین، IL-23 در گروه تمرین + مکمل سیر به طور معنی داری

کمتراز گروه مکمل سیر بود ($p=0/001$) و گروه تمرین ($p=0/001$) بود. اثر بخشی تمرین و مکمل سیر به طور همزمان بر مقادیر IL-23 در شکل ۲ نمایش داده شده است.



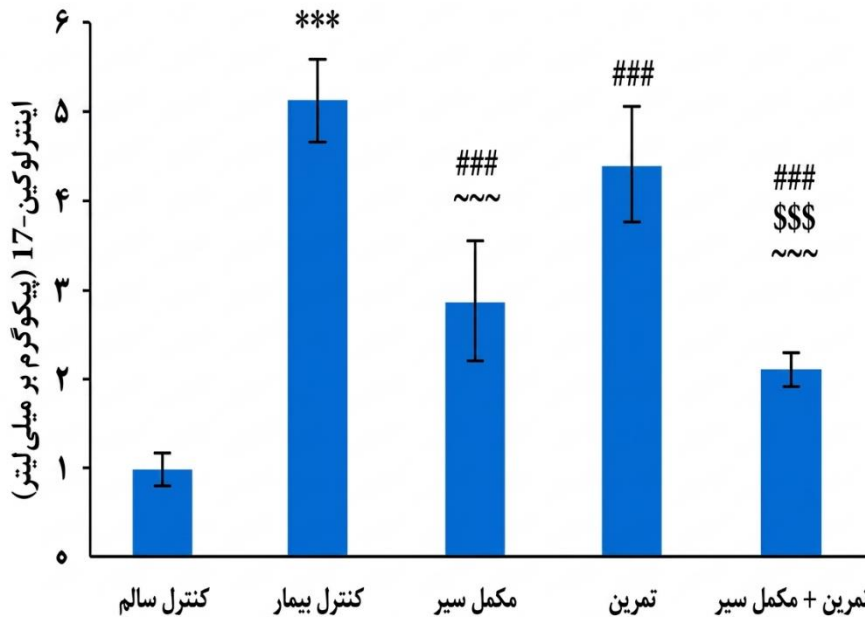
شکل ۳. مقایسه بیان ژن اینترلوکین-۲۳ در گروه‌های مورد مطالعه. *** ($p=0/001$) افزایش معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم؛

($p=0/001$) کاهش معنی دار نسبت به گروه کنترل بیمار؛ \$\$\$ ($p=0/001$) کاهش معنی دار نسبت به گروه سیر؛ ^^^ ($p=0/001$)

کاهش معنی دار نسبت به گروه تمرین

مقایسه دو به دو گروه‌ها از نظر متغیر IL-17 نشان داد که بین دو گروه کنترل بیمار و کنترل سالم تفاوت معنی‌داری وجود دارد، به طوری که این میزان در گروه کنترل بیمار بیشتر از گروه کنترل سالم بود ($p=0/001$). ارزیابی اثر مداخله بر IL-17 نشان داد که این میزان در گروه‌های مکمل سیر ($p=0/001$)، تمرین ($p=0/004$) و تمرین + مکمل سیر ($p=0/001$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بیمار بود. همچنین، در گروه‌های مکمل سیر به طور معنی‌داری کمتر از گروه تمرین بود ($p=0/001$).

علاوه بر این؛ مقادیر IL-17 در گروه تمرین + مکمل سیر به طور معنی‌داری کمتر از گروه مکمل سیر به تنهایی بود ($p=0/004$) و گروه تمرین به تنهایی بود ($p=0/001$). اثر بخشی تمرین و مکمل سیر به طور همزمان بر مقادیر IL-17 در شکل ۳ نمایش داده شده است.



شکل ۴. مقایسه بیان ژن اینترلوکین-۱۷ مغز در گروه های مورد مطالعه. *** ($p=0/001$) افزایش معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم؛ ### ($p=0/001$) و ## ($p=0/01$) کاهش معنی دار نسبت به گروه کنترل بیمار؛ \$\$\$ ($p=0/001$) کاهش معنی دار نسبت به گروه سیر؛ ^^^ ($p=0/001$) کاهش معنی دار نسبت به گروه تمرین

مقایسه دو به دو گروهها نشان داد که مقادیر IL-8 در گروه کنترل بیمار به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل سالم می باشد ($p=0/001$). ارزیابی اثر مداخله بر IL-8 نشان داد که این میزان در گروه های مکمل سیر ($p=0/001$)، تمرین ($p=0/001$) و تمرین + مکمل سیر ($p=0/001$) به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بیمار بود. همچنین، در گروه های تمرین ($p=0/001$) و تمرین + مکمل سیر ($p=0/001$) به طور معنی داری بیشتر از گروه سیر بود. علاوه بر این در گروه تمرین + مکمل سیر نیز به طور معنی داری بیشتر از گروه تمرین بود ($p=0/001$). اثر بخشی تمرین و مکمل سیر به طور همزمان بر مقادیر IL-8 در شکل ۴ نمایش داده شده است.

پایان یافته نشده



نمودار ۵. مقایسه بیان ژن اینترلوکین-۸ در بافت مغز در گروه های مورد مطالعه. *** ($p=0/001$) کاهش معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم؛ ### ($p=0/001$) افزایش معنی دار نسبت به گروه کنترل بیمار؛ \$\$\$ ($p=0/001$) افزایش معنی دار نسبت به گروه سیر؛ ^^^ ($p=0/001$) افزایش معنی دار نسبت به گروه تمرین

به منظور بررسی ارتباط بین سطوح سایتوکاین های مختلف، آنالیز همبستگی پیرسون انجام شد. نتایج نشان داد که بین IL-10 و IL-17 همبستگی منفی و معنی دار وجود داشت ($r=0/62$, $p=0/004$) و همچنین بین IL-10 و IL-23 نیز همبستگی منفی معنادار مشاهده شد ($r=0/58$, $p=0/007$). در مقابل، بین IL-17 و IL-23 همبستگی مثبت و معنی دار گزارش گردید ($p=0/002$). تغییرات IL-8 با سایر سایتوکاین ها همبستگی معنی داری نشان نداد ($p=0/173$). این یافته ها بیانگر آن است که تغییرات سایتوکاین های ضدالتهابی و پیش التهابی در مطالعه حاضر به طور هماهنگ رخ داده و اثرات تمرین و مکمل سیر بر تعدیل شبکه سایتوکاینی قابل توجه بوده است.

بحث

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که القای بیماری پارکینسون موجب افزایش مقادیر IL-17، IL-23، کاهش IL-10 و IL-8 در بافت مغز موش های صحرایی مبتلا به بیماری پارکینسون می گردد. هر سه مداخله منجر به کاهش مقادیر IL-23 و IL-17 و افزایش مقادیر افزایش IL-8 گردید. بیشترین کاهش در مقادیر IL-23 و IL-17 و افزایش در میزان IL-10 در گروه تمرین + مکمل سیر و پس از آن در گروه دریافت مکمل سیر به تنهایی مشاهده شد. با این حال، ترکیب تمرین و مکمل سیر و تمرین به تنهایی بیشتر از مکمل سیر بر میزان IL-8 تاثیر گذار بود.

آزاد شدن سایتوکاین ها به درون جریان خون بر اثر فعالیت ورزشی به عنوان یکی از مکانیسم های احتمالی آثار سیستمیک فعالیت ورزشی، از جمله محافظت عصبی معرفی شده است (۱۷). بیماری پارکینسون به دلیل نقص در سیستم دوپامینرژیک و سروتونرژیک بوجود می آید و اصلی ترین نشانگر آن آلفا سینوکلین است که در پیشبرد استرس اکسایشی و التهاب نقش مهمی دارد. فعال سازی ماکروفاژهای محرک کلونی نوع M1 و M2 در بیماری پارکینسون مختل می شود که منجر به بیش فعالی ماکروفاژ های نوع M1 و مهار ماکروفاژ های نوع M2 می شود. این امر منجر به کاهش عوامل ضد التهابی مانند IL-8 و IL-10 شده و باعث افزایش IL-23 و IL-17 می گردد (۱۸).



یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تمرین موجب کاهش IL-17 و IL-23 و افزایش IL-8 نسبت به گروه کنترل بیمار شد، اما این نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند و صرفاً به عنوان شواهد اولیه در مدل حیوانی در نظر گرفته شوند. برخلاف برخی مطالعات که افزایش IL-17 را پس از فعالیت‌های شدید گزارش کرده‌اند، در مطالعه حاضر تمرین هوازی با شدت متوسط موجب کاهش IL-17 نسبت به گروه کنترل بیمار شد. این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت در شدت تمرین، نوع مدل حیوانی، مدت مداخله و وضعیت التهابی پایه باشد (۱۹، ۲۰). همچنین، برخی یافته‌ها اثر افزایشی تمرین را بر مقادیر IL-8 تایید نموده‌اند (۲۱، ۲۲). در مورد IL-8، شواهد نشان می‌دهد که ورزش می‌تواند بیان این کموکاین را افزایش دهد و از طریق جذب نوتروفیل‌ها و تعدیل پاسخ‌های ایمنی، نقش دوگانه‌ای در التهاب و احتمالاً محافظت عصبی ایفا کند. مکانیسم احتمالی شامل افزایش جریان خون مغزی، تغییر در فعالیت میکروگلیا و تعدیل مسیرهای NF- κ B است (۲۳). باید تأکید شود که IL-8 یک کموکاین جذب‌کننده نوتروفیل است و عمدتاً نقش پیش‌التهابی دارد، نه ضدالتهابی. با این حال، برخی مطالعات نشان داده‌اند که افزایش IL-8 در شرایط خاص می‌تواند با جذب سلول‌های ایمنی و تعدیل پاسخ‌های التهابی، اثرات محافظت عصبی غیرمستقیم داشته باشد، هرچند این نقش پیچیده و وابسته به زمینه بیماری است (۲۴). بنابراین، افزایش IL-8 در مطالعه حاضر نباید به عنوان یک پاسخ ضدالتهابی ساده تفسیر شود، بلکه می‌تواند بازتابی از فعال‌سازی مسیرهای ایمنی مرتبط با ورزش باشد. سیستم بیولوژی بدن می‌تواند واکنش‌های چندگانه‌ای را به فعالیت ورزشی نشان دهد؛ به گونه‌ای که در نتیجه فعالیت‌های ورزشی با شدت بالا، وضعیت استرس اکسیداتیو و هورمون‌های استرس تغییر می‌کنند. بطوری‌که سطوح فعالیت سیستم ایمنی، مقاومت بدن در نتیجه ورزش شدید در برابر عفونت افزایش می‌یابد (۲۵). با این حال، این مطالعات متمرکز بر بیماری پارکینسون نبودند و قابل قیاس با مطالعه حاضر نیستند. در خصوص ارتباط ورزش با مقادیر IL-23 در پارکینسون مطالعه مشابهی در ادبیات علمی یافت نشد. بنابراین انجام مطالعات بیشتر جهت رد یا تایید اثر تمرین بر این فاکتورها در پارکینسون مورد توصیه است.

یکی از یافته‌های قابل توجه مطالعات پیشین آن است که تمرین منظم می‌تواند الگوی پاسخ ایمنی را از وضعیت غالباً پیش‌التهابی به سمت وضعیت تنظیمی‌تر سوق دهد. در این زمینه، افزایش IL-10 به عنوان یکی از مسیرهای احتمالی کاهش التهاب عصبی پس از تمرین مطرح شده است (۲۶-۲۹). افزایش IL-10 از طریق مهار تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، کاهش فعال‌سازی میکروگلیا و تعدیل مسیرهای مرتبط با التهاب عصبی می‌تواند یکی از سازوکارهای احتمالی اثرات محافظت عصبی فعالیت بدنی در بیماری پارکینسون باشد. اثر تمرین شنا بر سطوح التهاب هیپوکامپ در مطالعه شکرچیان و دیگران در سال ۲۰۲۳ نشان داد که موش‌هایی که ورزش شنا داشتند سطح بالاتری از سایتوکاین IL-10 را در هیپوکامپ خود نسبت به گروه کنترل نشان دادند (۳۰). اگرچه برخی مطالعات افزایش IL-10 پس از تمرین را به کاهش توده چربی و تغییر فنوتیپ ماکروفاژها نسبت داده‌اند، اما در مطالعه حاضر شاخص‌های مرتبط با ترکیب بدنی، اکسیداسیون چربی و فعالیت ماکروفاژها اندازه‌گیری نشدند. بنابراین، به نظر می‌رسد تبیین نتایج بر اساس افزایش مصرف انرژی، بهبود تنظیم متابولیکی، کاهش استرس اکسیداتیو و تعدیل مسیرهای التهاب عصبی منطقی‌تر باشد. فعالیت بدنی ممکن است از طریق کاهش فعال‌سازی میکروگلیا و مهار مسیرهای پیش‌التهابی مانند NF- κ B، بیان سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 را افزایش داده و در کاهش التهاب عصبی نقش داشته باشد (۲۶).

مصرف مکمل سیر نیز در مطالعه حاضر موجب کاهش IL-17 و IL-23 و افزایش IL-10 شد. تاثیر تمرین مقاومتی همراه با مصرف سیر بر بهبود وضعیت شاخص التهابی در دیگر مطالعات نیز مورد تایید قرار گرفته است و اثربخشی استفاده از سیر را بر تحریک تولید IL-10 به عنوان یک سایتوکاین ضد التهابی تایید شده است (۳۱). یافته‌های یک مطالعه، اثر کاهشی مصرف سیر بر IL-17 و تعدیل التهاب در موش‌های مدل سندروم تخمدان پلی کیستیک را تایید نموده است (۳۲). همچنین یافته‌های پیشین نشان داده‌اند که مصرف سیر می‌تواند سطح IL-23 را کاهش دهد و تولید IL-10 را افزایش دهد (۳۳، ۳۴). این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر همسو بود، زیرا مصرف سیر به طور معنی‌داری موجب افزایش IL-10 و کاهش IL-17 و IL-23 شد. ترکیبات گوگردار موجود در سیر، به‌ویژه آلیسین و مشتقات آن، از طریق اثرگذاری بر مسیرهای تنظیم‌کننده التهاب و استرس اکسیداتیو می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را تعدیل کنند. مهار سیگنالینگ NF- κ B و کاهش فعالیت مسیرهای وابسته به TLR از جمله مکانیسم‌هایی است



که برای اثرات ضدالتهابی سیر مطرح شده است (۳۵). مسیر NF-KB به عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی پاسخ‌های التهابی شناخته می‌شود و فعال‌سازی آن منجر به افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌گردد. شواهد نشان داده‌اند که تمرین ورزشی و ترکیبات فعال سیر (مانند آلیسین) می‌توانند با مهار فسفوریلاسیون NF-KB، بیان این سایتوکاین‌ها را کاهش دهند و در نتیجه اثرات ضدالتهابی و محافظت عصبی ایجاد کنند (۳۶). از سوی دیگر NLRP3 inflammasome یکی از مسیرهای کلیدی التهاب عصبی در پارکینسون است که با فعال‌سازی کاسپاز-۱ و تولید IL-1 β نقش مهمی در تخریب سلول‌های دوپامینرژیک دارد. مهار این مسیر می‌تواند التهاب را کاهش داده و از نوروپاتی‌ها محافظت کند؛ کاهش IL-17 و IL-23 در مطالعه حاضر ممکن است بازتاب همین مکانیسم باشد (۳۷).

در خصوص IL-8، یافته‌ها نشان می‌دهد که ترکیبات فعال سیر مانند آلیسین می‌توانند مسیر NF-KB و TLR را مهار کنند و از این طریق بیان IL-8 را تعدیل نمایند، نه اینکه آن را به طور مستقیم به عنوان یک عامل ضدالتهابی افزایش دهند (۲۴). این اثر ممکن است به تنظیم متوازن تر پاسخ‌های ایمنی و کاهش التهاب مزمن منجر شود. از سوی دیگر، تمرین ورزشی نیز اثرات قابل توجهی بر سیستم ایمنی دارد. ورزش با کاهش استرس اکسیداتیو، مهار فعالیت ماکروفاژهای M1، تقویت سد خونی مغزی، افزایش بیان نوروتروفین‌ها و بهبود متابولیسم مغز، می‌تواند التهاب و آپوپتوز را کاهش دهد (۳۷). یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تمرین موجب کاهش IL-17 و IL-23 و افزایش IL-8 شد.

در مقایسه اثرات مداخلات، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مکمل سیر اثر مطلوب‌تری بر افزایش بیان IL-10 و کاهش بیان IL-17 و IL-23 داشت، در حالی که تمرین هوازی به‌تنهایی بیشترین تأثیر را بر افزایش بیان IL-8 نشان داد. با این حال، تفسیر افزایش IL-8 باید با احتیاط انجام شود؛ زیرا IL-8 علاوه بر نقش آن در پاسخ‌های التهابی، یک کموکاین تنظیمی است که عملکرد آن به شرایط فیزیولوژیک، نوع بافت، شدت بیماری و ماهیت مداخله وابسته است. در زمینه تمرین ورزشی، افزایش IL-8 الزاماً به معنای تشدید التهاب نیست، بلکه می‌تواند بخشی از پاسخ سازشی بدن به فعالیت بدنی باشد. مطالعات نشان داده‌اند که تمرین می‌تواند از طریق افزایش مصرف انرژی، بهبود تنظیم متابولیکی، تعدیل عملکرد میتوکندری، کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم پاسخ‌های ایمنی، بر بیان کموکاین‌هایی مانند IL-8 اثر بگذارد. همچنین، IL-8 در برخی شرایط با فرایندهایی مانند جذب کنترل‌شده سلول‌های ایمنی، بازسازی بافتی، آنژیوژنز و پاسخ‌های ترمیمی مرتبط دانسته شده است. بنابراین، افزایش IL-8 در گروه تمرین هوازی در مطالعه حاضر نباید به‌صورت قطعی به‌عنوان افزایش التهاب تفسیر شود، بلکه می‌تواند نشان‌دهنده فعال شدن پاسخ‌های سازشی و تنظیمی ناشی از تمرین در مدل پارکینسون القا شده با رزپین باشد. با این حال باید به این نکته توجه داشت که مدل القای پارکینسون در مطالعه حاضر با رزپین است. هرچند این روش برای ایجاد آکینزی و اختلالات حرکتی رایج است، اما مدل کلاسیک نورودژنراتیو محسوب نمی‌شود و بازنمایی کامل تخریب سلول‌های دوپامینرژیک را ندارد؛ در حالی که مدل‌های نوروتوکسیک مانند OHDA-6 یا مدل‌های ژنتیکی اعتبار بیشتری دارند (۳۸).

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر، استفاده از مدل رزپین برای القای علائم شبه پارکینسونی بود. اگرچه رزپین به‌عنوان یک روش رایج برای ایجاد آکینزی، کاتالپسی و اختلالات حرکتی مرتبط با پارکینسون در حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود، اما این مدل عمدتاً از طریق تخلیه مونوآمین‌ها، به‌ویژه دوپامین، اثر می‌گذارد و مدل کلاسیک تخریب نورونی محسوب نمی‌شود. بنابراین، برخلاف مدل‌های نوروتوکسیک مانند OHDA-6 و MPTP یا مدل‌های ژنتیکی، بازنمایی کاملی از تخریب پیشرونده نوروپاتی دوپامینرژیک مسیر نیگروستریاتال ارائه نمی‌دهد. بر این اساس، تعمیم نتایج مطالعه حاضر به همه جنبه‌های پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون باید با احتیاط انجام شود. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، اثر تمرین هوازی و مکمل سیر بر نشانگرهای التهاب عصبی در مدل‌های نورودژنراتیو معتبرتر نیز بررسی شود. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم انجام ارزیابی هیستوپاتولوژیک و بررسی نشانگر α -synuclein اشاره کرد که می‌تواند در مطالعات آینده برای درک دقیق‌تر تغییرات پاتولوژیک مدل پارکینسون مورد بررسی قرار گیرد. از دیگر محدودیت‌ها، عدم ثبت منظم داده‌های رفتاری و وزن بدن موش‌ها



در طول تمرین بود. اگرچه حیوانات روزانه از نظر وضعیت عمومی پایش شدند و کاهش فعالیت یا مرگومیر مشاهده نشد، اما داده‌های کمی ارائه نگردید. این اطلاعات می‌توانست در تفسیر اثرات تمرین و مکمل سیر مفید باشد. همچنین، استفاده از کتامین/ایلوزین برای بیهوشی ممکن است بر سطح سایتوکاين‌ها و پاسخ‌های ایمنی اثر گذاشته باشد. هرچند همه گروه‌ها تحت شرایط مشابه بیهوش شدند، این عامل می‌تواند نتایج را محدود کند. در مجموع، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده علاوه بر استفاده از مدل‌های معتبرتر، پایش دقیق رفتار و وزن حیوانات انجام شود، از روش‌های بیهوشی با اثرات کمتر بر سیستم ایمنی بهره گرفته شود، تا نتایج با دقت و قابلیت تعمیم بیشتری ارائه شوند.

نتیجه گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تمرین ورزشی و مصرف سیر می‌توانند تغییراتی در شبکه سایتوکايني بافت مغزی موش‌های مدل پارکینسون ایجاد کنند، از جمله کاهش IL-17 و IL-23 و افزایش IL-10 و IL-8. با این حال، این نتایج محدود به شرایط آزمایشگاهی و مدل حیوانی هستند و نباید به طور مستقیم به بیماران انسانی تعمیم داده شوند. بنابراین، نتایج فعلی صرفاً به عنوان شواهد مقدماتی مطرح می‌شوند و نیازمند تأیید در مطالعات آینده با حجم نمونه بیشتر، مدل‌های معتبرتر و آزمون‌های رفتاری تکمیلی هستند.

تعارض منافع: نویسندگان هیچ گونه تعارض احتمالی منافع مثل دریافت وجه در قبال مقاله، یا به دست آوردن موجودی یا سهم را که ممکن است از طریق انتشار مقاله به دست بیاید و یا از دست برود، ندارند.

قدردانی و تشکر: از کلیه‌ی کادر حیوان خانۀ دانشگاه آزاد مرودشت جناب آقای دکتر حسینی، دکتر صالحی که در کار تکنیکی همکاری نموده‌اند، تشکر به عمل آید. از ابزارهای هوش مصنوعی هیچ گونه استفاده‌ای توسط نویسندگان نشده است.

انتشار ویدئو پیش نشده

1. Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinson's disease*. 2018;4(1):21. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>
2. Hosseinzadeh A, Baneshi MR, Sedighi B, Kermanchi J, Haghdoost AAJJoMUoMS. Estimation of Parkinson's disease prevalence and its geographical variation in Iran. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2021;31(200):113-24.
3. Ulhaq ZS, Garcia CPJEJoMHG. Inflammation-related gene polymorphisms associated with Parkinson's disease: an updated meta-analysis. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2020;21(1):14. <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00055-6>
4. Mohamed YT, Salama A, Rabie MA, Abd El Fattah MAJII. Neuroprotective effect of secukinumab against rotenone induced Parkinson's disease in rat model: Involvement of IL-17, HMGB-1/TLR4 axis and BDNF/TrkB cascade. *International Immunopharmacology*. 2023;114:109571. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109571>
5. Fu J, Chen S, Liu J, Yang J, Ou R, Zhang L, et al. Serum inflammatory cytokines levels and the correlation analyses in Parkinson's disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2023;11:1104393. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1104393>
6. Liu T-W, Wu Y-R, Chen Y-C, Fung H-C, Chen C-MJBS. Polymorphisms of interleukin-6 and interleukin-8 are not associated with Parkinson's disease in Taiwan. *Brain Sciences*. 2021;11(6):768. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060768>
7. Liu T-W, Chen C-M, Chang K-H. Biomarker of neuroinflammation in Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(8):4148. <https://doi.org/10.3390/ijms23084148>
8. Lee TK, Yankee EL. A review on Parkinson's disease treatment. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*. 2021;8:N/A-N/A. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2020.58>
9. Khalil MH. The BDNF-interactive model for sustainable hippocampal neurogenesis in humans: Synergistic effects of environmentally-mediated physical activity, cognitive stimulation, and mindfulness. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(23):12924. <https://doi.org/10.3390/ijms252312924>
10. Curtis R, Blades A, Moris JM, Koh Y. Changes in brain-derived neurotrophic factor following aerobic exercise. *Sport Sciences for Health*. 2024;20(4):1153-67. <https://doi.org/10.1007/s11332-024-01211-1>
11. Khan Mahar S, Pathan A, Chishti MA. Review on Effects of Garlic on cells of immune system and inflammatory disorders. *RADS Journal of Pharmacy and Allied Health Sciences*. 2025;3(1):72-84. <https://doi.org/10.37962/jphs.v3i1.91>
12. Moradi S, Moradi M, Habibi A, Tabande M, SHAKERIAN S. Comparison of the Effect of 6 Weeks of Continuous and Interval Aerobic Training on Hippocampal Nerve Growth Factor and Catalase Enzyme in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Journal Of Ilam University Of Medical Sciences*. 2019;27: 47-57. <https://doi.org/10.29252/jbums.27.4.47>
13. Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, Funayama M, Takamatsu Y, Ikeda K, et al. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *Journal of neuroscience methods* 2010;189(2):180-5. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.03.026>.
14. Sturman O, Germain P-L, Bohacek JJS. Exploratory rearing: a context-and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. *Stress*. 2018;21(5):443-52. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1438405>
15. Gary G. Testing with bars from dynamic to quasi-static. *Constitutive Relations under Impact Loadings: Experiments, Theoretical and Numerical Aspects*: Springer; 2014. p. 1-58.
16. Livak KJ, Schmittgen TDJm. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods* 2001;25(4):402-8.
17. Peake J, Della Gatta P, Suzuki K, Nieman DJEir. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exercise immunology review*. 2015;21:8-25.

18. da Silva IJS, da Silva MF, de Assis Dutra TS, de Souza SO, de Araújo-Júnior JX, Leite ACR, et al. Alpha-synuclein aggregation in Parkinson's disease. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2025;146:35-75. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2024.08.002>
19. Alizadeh H, Daryanoosh F, Moatari M, Hoseinzadeh KJMjotIRol. Effects of aerobic and anaerobic training programs together with omega-3 supplement on interleukin-17 and CRP plasma levels in male mice. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2015;29:236.
20. Jalili A, Ravasi AA, Choobineh S, Alidadi A, Soori R. Serum Interleukin-17 Alterations in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Eight Weeks of Aerobic Training. *Int J Basic Sci Med*. 2021;6(2):69-73. <https://doi.org/10.34172/ijbms.2021.12>
21. Dorneles GP, Haddad DO, Fagundes VO, Vargas BK, Kloecker A, Romão PR, et al. High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals. *Cytokine*. 2016;77:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.10.003>
22. Lagzdina R, Rumaka M, Gersone G, Tretjakovs PJIjoms. Circulating levels of IL-8 and MCP-1 in healthy adults: changes after an acute aerobic exercise and association with body composition and energy metabolism. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(19):14725. <https://doi.org/10.3390/ijms241914725>
23. Jamshidi A, Rahimi M. The Role of IL-2 and IL-8 Gene Polymorphisms in Parkinson's Disease Susceptibility. *Thrita Journal of Neuron*. 2024;13(13). , <https://doi.org/10.5812/thrita-161592>
24. Castillo-Rangel C, Marin G, Hernandez-Contreras KA, Vichi-Ramirez MM, Zarate-Calderon C, Torres-Pineda O, et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease: from gene to clinic: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5792. <https://doi.org/10.3390/ijms24065792>
25. Ringleb M, Javelle F, Haunhorst S, Bloch W, Fennen L, Baumgart S, et al. Acute resistance exercise-induced changes in IL-6, IL-10, and IL-1ra in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2023:2023.05.10.23289790. <https://doi.org/10.1101/2023.05.10.23289790>
26. Islam H, Neudorf H, Mui AL, Little JPJTJop. Interpreting 'anti-inflammatory' cytokine responses to exercise: focus on interleukin-10. *The Journal of physiology*. 2021;599(23):5163-77. <https://doi.org/10.1113/JP280451>
27. Calegari L, Nunes RB, Mozzaquattro BB, Rossato DD, Dal Lago PJBjopt. Exercise training improves the IL-10/TNF- α cytokine balance in the gastrocnemius of rats with heart failure. *Brazilian journal of physical therapy*. 2018;22(2):154-60. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.09.006>
28. Cabral-Santos C, de Lima Junior EA, Fernandes IMdC, Pinto RZ, Rosa-Neto JC, Bishop NC, et al. Interleukin-10 responses from acute exercise in healthy subjects: A systematic review. *Journal of cellular physiology* 2019;234(7):9956-65. <https://doi.org/10.1002/jcp.27920>
29. Turoń-Skrzypińska A, Rotter I, Przybyciński J, Szylińska A, Mińko A, Ciechanowski K, et al. Does exercising with the use of virtual reality during haemodialysis have an impact on plasma levels of interleukin 1 β , interleukin 6, and interleukin 8? *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(16):5358. <https://doi.org/10.3390/nu15122718>
30. Shekarchian M, Peeri M, Azarbaijani MA. The Effect of Swimming Training on Spatial Memory and Reduction of Hippocampal Inflammation in Rats. *Razi journal of medical sciences*. 2023;29(11):318-27.
31. Mohammadi Sarableh N, Tahmasebi W, Azizi M, Abdullahzad HJJoS, Physiology E. The effect of eight weeks of progressive resistance training with garlic supplementation on serum levels of C-reactive protein and insulin resistance in overweight women. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2022;15(3):46-56.
32. Soori R, Vahdat H, Shabkhiz F, Ababzadeh S, Eslami Farsani MJQUoMSJ. Effects of Aerobic Exercise and Rosemary Extracts on Inflammatory Factors in Cerebellar of Male Old Rats. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2020;14(4):11-21. <https://doi.org/10.2147/JIR.S258226>
33. Kalarikkal SP, Kumar MN, Rajendran S, Bethi CM, Ravilla J, Narayanan J, et al. Natural plant-derived nanovesicles for effective psoriasis therapy via dual modulation of IL-17 and NRF2 pathway. *Iscience* 2025;28(6). <https://doi.org/10.1016/j.nano.2024.102831>

34. Makris A, Thornton C, Xu B, Hennessy AJP. Garlic increases IL-10 and inhibits TNF α and IL-6 production in endotoxin-stimulated human placental explants. *Placenta* 2005;26(10):828-34. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.10.012>
35. Lorenzatti AJ, Servato MLJCOiC. New evidence on the role of inflammation in CVD risk. *Current Opinion in Cardiology* 2019;34(4):418-23.
36. Miki S, Takashima M, Suzuki J-I. Anti-atherosclerotic effect of aged garlic extract: Mode of action and therapeutic benefits. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2025;29(5):104. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000632>
37. Tahvili F, Ahmadi M. The Effect of Endurance Training and Saffron Extract on Plasma Levels of Interleukin 17 and 18 in Alzheimer's Rats by Trimethyltin Chloride. *Complementary Medicine Journal*. 2020;10(2):148-59. <https://doi.org/10.32598/cmja.10.2.863.1>
38. Li Y, Yin Q, Wang B, Shen T, Luo W, Liu T. Preclinical reserpine models recapitulating motor and non-motor features of Parkinson's disease: Roles of epigenetic upregulation of alpha-synuclein and autophagy impairment. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13:944376. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.944376>

نشریه علمی پژوهشی دانشدین و ورزش