

## مقاله اصلی

# تأثیر ۶ هفته تمرین هوازی و مصرف ژل خوراکی رویال بر فاکتورهای التهابی بیماران مالتیپل اسکلروزیس

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۷/۰۵ - تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۸/۱۸

### خلاصه

#### مقدمه

پاتورژن MS شامل التهاب و فاز تخریب اعصاب است. MS با یک التهاب اتوایمیون به غلاف میلین و اغلب با یک حمله ناگهانی آغاز می‌شود؛ سپس وارد مرحله بهبود می‌شود که چند ماه تا چندین سال به طول می‌انجامد. پژوهش حاضر به منظور بررسی شش هفته تمرین هوازی و مصرف ژل رویال بر فاکتورهای التهابی  $TNF-\alpha$ ، hs-CRP و نوتروفیل در بیماران MS انجام شد.

#### روش کار

در این پژوهش نیمه تجربی، ۴۲ نفر بیمار مبتلا به MS شرکت کردند. آزمودنی‌ها به صورت هدفمند انتخاب و به صورت تصادفی در ۴ گروه ۱- «ورزش+ژل رویال» (۱۰ نفر)، ۲- «ورزش+دارونما» (۱۰ نفر)، ۳- «ژل رویال» (۱۱ نفر) و ۴- «دارونما» (۱۱ نفر) تقسیم شدند. تمرین به مدت ۶ هفته، هر هفته ۳ جلسه روی چرخ کارسنج و با شدت ۶۰٪ HRmax انجام شد. سپس به صورت پلکانی افزایش یافت و در هفته ششم به ۸۰٪ HRmax رسید. دوز مصرف روزانه ژل رویال ۱۰۰۰ میلی گرم بود. غلظت پلاسمایی فاکتورهای التهابی پیش و پس از پژوهش اندازه گیری شد.

#### نتایج

یافته‌ها نشان داد مقدار  $TNF-\alpha$  در گروه‌های «ورزش+ژل رویال» ( $P=0/039$ )، «ورزش+دارونما» ( $P=0/049$ ) و «ژل رویال» ( $P=0/015$ ) کاهش معنی‌داری داشته، اما در گروه «دارونما» معنی‌دار نبود ( $P=0/364$ ). مقادیر hs-CRP در گروه‌های «ورزش+ژل رویال» ( $P=0/002$ )، «ورزش+دارونما» ( $P=0/047$ ) و «ژل رویال» ( $P=0/028$ ) تفاوت معنی‌داری داشت. نوتروفیل در گروه‌های «ورزش+ژل رویال» ( $P=0/028$ ) و «ورزش+دارونما» ( $P=0/010$ ) کاهش معنی‌داری داشت؛ این میزان در گروه‌های «ژل رویال» ( $P=0/252$ ) و «دارونما» ( $P=0/365$ ) معنی‌دار نبود.

#### نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان داد تمرین هوازی و مصرف ژل رویال باعث بهبود  $TNF-\alpha$ ، hs-CRP و نوتروفیل در بیماران MS می‌شود.

#### کلمات کلیدی

تمرین هوازی، ژل رویال، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا، پروتئین واکنشگر C، نوتروفیل، مالتیپل اسکلروزیس

پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

رحمت اله مولایی<sup>۱</sup>

مجید وحیدیان رضازاده<sup>۲\*</sup>

علی مقتدری<sup>۳</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی،

دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

۲- استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه سیستان و

بلوچستان، زاهدان، ایران

۳- استاد دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

زاهدان، زاهدان، ایران

\*زاهدان، دانشگاه سیستان و بلوچستان، گروه علوم

ورزشی

تلفن: ۰۵۴۳۱۱۳۲۵۴۷

Email: vahidian@ped.usb.ac.ir

## مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس (MS) بیماری عصبی، پیش‌رونده و اغلب ناتوان‌کننده بوده و بیشتر افراد بالغ جوان را مبتلا می‌سازد. علائم MS خستگی، ضعف، علائم نوریت بینایی، صدمات عصبی و آتاکسی می‌باشد (۱). همه پروتکل‌های محرک خون، شواهد غیرمستقیمی از نقش سایتوکاین‌ها در بروز بیماری MS نشان داده است. سایتوکاین‌ها پروتئین‌های محلولی هستند که در رشد، تکامل، تمایز و همچنین بازسازی سلول‌ها شرکت می‌کنند (۲). سایتوکاین‌ها در غلظت خیلی بالا در اطراف نورون دمیلینه شده مبتلایان به MS مشاهده شده و عقیده بر آن است که این عوامل بر فرآیند بیماری تأثیرگذار هستند؛ به طوری که تعادل بین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی<sup>۱</sup> ( $TNF-\alpha$ ,  $IL-2$ ،  $IFN-\gamma$ ،  $hs-CRP$ ،  $IL-13$ ،  $IL-10$  و ...) در مبتلایان به MS به هم می‌خورد. افزایش ترشح سایتوکاین‌های ضدالتهابی منجر به بهبود بیماری می‌شود و در مقابل، افزایش ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نقش کلیدی در عود بیماری ایفا می‌کند. برای مثال فاکتور  $TNF-\alpha$  تولیدشده در مغز ممکن است منجر به افزایش نشت مایع از سد خونی- مغزی و القای سلول‌های چسبان به عروق مغز، آسیب به میلین و الیگودندروسیت‌ها<sup>۴</sup> و همچنین افزایش ترشح سایر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی شود. در مقابل سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند  $IL-10$  و  $IL-4$  ممکن است پیشرفت بیماری را کند کنند (۳). آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی<sup>۵</sup> (EAE)، به عنوان یک مدل از بیماری MS مورد مطالعه قرار گرفته است. سلول‌های T کمکی<sup>۶</sup> ( $Th1$ ) نقش مهمی در پاتوژنز EAE به وسیله تولید سایتوکاین‌هایی مانند  $IFN-\gamma$  و  $TNF-\alpha$  دارد (۴) و در مرگ سلولی الیگودندروسیت‌ها دخیل است. در بیماری MS میزان  $TNF-\alpha$  بیشتر شده و ممکن است ارتباطی بین سطح  $TNF-\alpha$  و فعالیت بیماری دمیلینی وجود

داشته باشد (۷-۴). تحقیقات نشان داده که نوتروفیل‌ها<sup>۷</sup> نیز در بیماران مبتلا به MS بیشتر هستند. نوتروفیل‌ها با یک پروتئین غیر قابل انعطاف، مجهز می‌شوند و به این ترتیب آسیب بافت را به حداقل می‌رسانند. محیط التهابی مزمن در MS احتمالاً مسبب این واکنش نوتروفیلی است که ممکن است باعث افزایش فعالیت نوتروفیل در دوران عفونت شود (۸). سطوح بالای نوتروفیل‌ها در سرم ممکن است به دلیل التهاب مزمن و عواملی مانند عفونت‌هایی که با عود بیماری MS ارتباط دارند، باشد (۹). از دیگر عوامل التهابی مهم می‌توان به  $hs-CRP$  اشاره کرد.  $hs-CRP$  یکی از پروتئین‌های مهم مرحله حاد است که توسط کبد ترشح می‌شود (۱۰). برخی پژوهش‌ها نشان داده که میزان  $hs-CRP$  در بیماران MS افزایش می‌یابد (۶ و ۱۱).

امروزه برای درمان بیماران مبتلا به MS علاوه بر دارو از روش‌های غیر دارویی نیز استفاده می‌شود (۱۲). در حال حاضر تجویز ورزش به عنوان راهکار درمانی مفید در بیماری‌های مزمن مطرح است (۱۳). در پژوهش‌های بسیاری عنوان شده که ورزش با شدت پایین تا متوسط در بیماران MS مزایای جسمانی و روانی مشابه با گروه کنترل سالم دارد. همچنین ورزش می‌تواند نتایج درمانی متعددی مانند بهبود عملکرد قلبی- تنفسی (۱۴) و عضله (۱۵)، کاهش افسردگی (۱۶) و خستگی (۱۵) را در پی داشته باشد. از طرفی، پژوهش‌های مختلفی اثبات کردند که فعالیت بدنی تغییرات فیزیولوژیکی زیادی را در سیستم ایمنی ایجاد می‌کند. ورزش پاسخ‌های ایمنی را از طریق تولید سایتوکاین‌های گوناگون تنظیم می‌کند (۱۵). سطوح پایین تر  $IL$  و  $TNF-\alpha$ ، با حجم تمرین/تکرار بالاتر و با سطوح آمادگی هوازی بالاتر همراه است. برای مثال در افراد جوان و مسن تکرار بیشتر فعالیت جسمانی با سطوح پایین تر  $IL-6$ ،  $TNF-\alpha$  و  $hs-CRP$  و گیرنده‌های محلول  $TNF-\alpha$  همراه بود (۱۷). تمرین ورزشی در کاهش  $TNF-\alpha$ ، گیرنده‌های محلول آن و مولکول‌های چسبنده در افراد بیمار مؤثر است و این کاهش‌ها با بهبود آمادگی هوازی همراه است. تمرین کوتاه مدت ۱۲

1. Pro-Inflammatory Cytokine

2. High Sensitivity C-reactive protein

3. Anti-Inflammatory Cytokine

4. Oligodendrocytes

5. Experimental autoimmune encephalomyelitis

6. T helper 1

7. Neutrophils

نتیجه رسیدند که ژل رویال باعث کاهش معنی داری در سطوح hs-CRP زنان غیرفعال شد که می تواند در پیشگیری از بیماری های قلبی - عروقی مؤثر واقع شود (۲۵). همچنین در پژوهش دیگری ال آیدی و همکاران<sup>۲</sup> (۲۰۱۵) تأثیر ژل رویال را بر میزان نوتروفیل ها در بیماران مبتلابه آسم موردبررسی قراردادند که در این پژوهش در اثر مصرف ژل رویال تعداد نوتروفیل ها افزایش داشت (۲۶).

با توجه به گسترش روزافزون این بیماری و عوارض ناشی از آن و تأثیر مثبت فعالیت های ورزشی در بهبود کیفیت زندگی بیماران MS و همچنین عدم وجود درمان قطعی و نیز خواص درمانی ژل رویال، نیاز به پژوهش بیشتر در این زمینه احساس شد. بدین منظور پژوهش حاضر به دنبال پاسخ این سؤال است که آیا تمرینات هوازی و مصرف ژل رویال می تواند اثر مثبتی بر فاکتورهای التهابی بیماران مبتلابه MS داشته باشد؟

### روش کار

مطالعه حاضر به صورت نیمه تجربی و یک سویه کور انجام شد. این پژوهش توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان با کد IR.ZAUMS.REC.1397.217 تأیید شد. همچنین این مطالعه در مرکز ثبت کار آزمایشی بالینی ایران با کد IRCT20180612040073N2 ثبت شده است. جامعه آماری شامل تمام بیماران مبتلابه مالتیپل اسکلروزیس شهر زاهدان بود. نمونه های آماری این پژوهش شامل ۴۲ نفر زن و مرد بین سنین ۲۰ تا ۵۸ ساله این جامعه بود. معیارهای ورود شامل بیماران مبتلابه مالتیپل اسکلروزیس با مقیاس وضعیت ناتوانی گسترش یافته (EDSS)<sup>۳</sup> بین ۴-۰ در ۶ ماه گذشته (۲۷)، عدم ابتلا به بیماری قلبی - عروقی و عدم مصرف هرگونه مکمل بود. نمونه ها به جز فعالیت های جسمانی روزمره، فعالیت ورزشی دیگری نداشتند. این شرکت کنندگان به صورت تصادفی به چهار گروه «ورزش + ژل رویال» (۱۰ نفر)، «ورزش + دارونما» (۱۰ نفر)، «ژل رویال» (۱۱ نفر) و «دارونما» (۱۱ نفر) تقسیم شدند. همه افراد شرکت کننده در پژوهش از اینترنترون بتا

هفته ای، با شدت کم تا متوسط، سطوح TNF- $\alpha$  و hs-CRP را در دختران و زنان چاق تغییر نداد. باین حال تمرین بلندمدت در شدت و تکرار بالاتر، وزن، چربی بدن TNF- $\alpha$  و hs-CRP را در زنان چاق جوان کاهش داد (۱۸). تناقض های زیادی در زمینه اثر ورزش بر فاکتورهای التهابی وجود دارد. فعالیت ورزشی می تواند با افزایش مکانیسم های ضدالتهابی در بیماران MS موجب تعادل نسبت Th1/Th2 شود و در واقع ورزش اثرات ضدالتهابی دارد و لذا تمرین ورزشی، سایتوکاین های پیش التهابی را کاهش داده و سایتوکاین های ضدالتهابی را افزایش می دهد؛ بنابراین تمرین ورزشی تعدیل کننده ی مهم تعادل سایتوکاین و بیماری MS است (۱۹). برخی محققان در تحقیقات خود گزارش کرده اند فعالیت هوازی میزان hs-CRP را کاهش می دهد (۲۰). همچنین نتایج برخی تحقیقات نشان داد تمرینات هوازی تأثیری بر میزان hs-CRP ندارد (۲۱). بیشتر سلول های سیستم ایمنی در هنگام فعالیت ورزشی افزایش می یابند. به طور معمول بلافاصله پس از فعالیت ورزشی، تعداد لوکوسیت ها شروع به بازگشت به مقادیر استراحتی می کنند. نشان داده شد که جمعیت نوتروفیل های بسیج شده به سوی گردش خون مستقیماً در پاسخ به ورزش افزایش می یابد (۲۲). البته باید به این نکته توجه کرد که این افزایش در حین ورزش ایجاد می شود و پس از اتمام فعالیت سطح آن به تدریج به مقادیر استراحتی قبل از ورزش می رسد. به نظر می رسد یکی دیگر از روش های کنترل و بهبود نسبی بیماری MS، استفاده از مکمل هایی نظیر ژل رویال است. در پژوهشی سیموت و همکاران<sup>۱</sup> (۲۰۰۴) دریافتند که پروتئین های عمده ی ژل رویال، باعث تحریک ماکروفاژهای موش نسبت به انتشار TNF- $\alpha$  می شوند که نشان می دهد پروتئین های فعال فیزیولوژیک عسل می توانند برای ارزیابی بیولوژیکی آن مورد استفاده قرار گیرند (۲۳). در پژوهشی محققین دریافتند که مکمل ژل رویال باعث کاهش ناچیز hs-CRP می شود. مکمل ژل رویال باعث بهبود سطح TC, TG و hs-CRP ناشتا در بیماران مبتلابه دیابت نوع ۲ شد (۲۴)؛ در مطالعه ای دیگر پناهی و همکاران (۲۰۱۶) به این

<sup>2</sup> - El-Aidy et al

<sup>3</sup> - Expanded Disability Status Scale

<sup>1</sup> - Simuth et al

باعث تشدید علائم بیماری در فرد مبتلا به مالتیپل اسکروز می شود (۲۷). از آزمودنی‌ها خواسته شد تا دو روز قبل از شروع پروتکل، فعالیت جسمی سختی را انجام ندهند. همچنین طی فرآیند تحقیق، از انجام فعالیت‌های بدنی بیشتر خودداری نمایند. دمای محیط برابر با  $24 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد توسط محقق کنترل شد. از آزمودنی‌ها در حالت ناشتا ۲۴ ساعت قبل از اولین و ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین برای اندازه‌گیری سطح سرمی فاکتورهای  $TNF-\alpha$ ، hs-CRP و نوتروفیل نمونه خون گرفته شد. برای جداسازی سرم، خون در دمای آزمایشگاهی به مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفت تا لخته ایجاد شود. سپس لخته به آرامی از دیواره لوله آزمایش خارج شد. مایع باقی مانده به مدت ۱۰ دقیقه و ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سرم به دست آمده به میکروتیوب‌ها منتقل و در دمای  $-80$  درجه سانتی‌گراد منجمد شد. برای اندازه‌گیری مقادیر فاکتور hs-CRP از کیت شرکت ZellBio ساخت کشور آلمان با حساسیت  $10 \text{ ng/ml}$  و برای اندازه‌گیری فاکتور  $TNF-\alpha$  از کیت شرکت Diaclone ساخت کشور فرانسه با حساسیت  $8 \text{ pg/ml}$  به روش الایزا و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل یافته‌ها و استخراج نتایج، ابتدا با استفاده از روش کولموگروف - اسمیرنوف توزیع طبیعی داده‌ها بررسی شد. برای مقایسه تفاوت میانگین درون گروهی از روش آماری تی وابسته و به منظور مقایسه بین گروهی پس از محاسبه تفاوت مقادیر پس از آزمون با پیش از آزمون در گروه‌های تحقیق، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ۶ هفته تمرین هوازی و مصرف ژل رویال بر متغیرهای پژوهش استفاده گردید. کلیه عملیات آماری با نسخه ۲۰ نرم‌افزار IBM انجام شد. سطح معنی‌داری  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

بر اساس تجویز متخصص نورولوژی استفاده می‌کردند. از آزمودنی‌های گروه‌های مصرف‌کننده ژل رویال، خواسته شد که به مدت ۶ هفته با حفظ رژیم غذایی ثابت، روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم ژل خوراکی رویال ساخت کمپانی داروسازی Martine Nieto S.A کشور اسپانیا را در یک نوبت مصرف کنند. همچنین از کپسول و رنگ خوراکی مجاز مشابه کپسول خوراکی ژل رویال برای دارونما استفاده شد. برای اجرای تمرین از ارگومتر مدل BC7260G، تولید شرکت Body Sculpture، انگلستان استفاده شد.

پروتکل تمرینی، در هفته اول و دوم شدت ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه و به مدت ۱۰-۱۵ دقیقه، در هفته سوم با شدت ۶۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه و به مدت ۲۰ دقیقه، در هفته چهارم با شدت ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه و به مدت ۲۳ دقیقه، در هفته پنجم با شدت ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه و به مدت ۲۶ دقیقه و در هفته ششم با شدت ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه و به مدت ۳۰ دقیقه، اجرا گردید. برای کنترل ضربان قلب در طی تمرین، از ضربان سنج مچی دیجیتال مدل PM80 ساخت شرکت Beurer آلمان استفاده گردید. در صورت تغییر ضربان قلب نسبت به ضربان قلب هدف، شدت کار بر روی ارگومتر تغییر داده می‌شد تا آزمودنی به ضربان قلب هدف برسد. ضربان قلب بیشینه بر اساس فرمول زیر تعیین شد (۲۸):

$$\text{بیشینه} = (208 - 0.7 \times \text{سن}) = \text{ضربان قلب بیشینه}$$

برای گروه‌های تمرینی، ۲ تا ۳ دقیقه گرم کردن با حرکات کششی و جنبشی ساده، قبل از شروع هر جلسه تمرین و ۲ تا ۳ دقیقه سرد کردن بعد از اتمام هر جلسه در نظر گرفته شد. در این پروتکل تمرینی، اصراری بر افزایش فشار کار بیشتر از توان آزمودنی‌ها نبود؛ زیرا دو عامل خستگی و افزایش دمای بدن

جدول ۱- پروتکل شش هفته‌ای تمرین هوازی

زمان (دقیقه)	جلسه	شدت فعالیت (HR max)	هفته
۱۰-۱۴	۱-۳	٪۶۰	اول
۱۵-۱۹	۴-۶	٪۶۰	دوم
۲۰-۲۲	۷-۹	٪۶۵	سوم
۲۳-۲۵	۱۰-۱۲	٪۷۰	چهارم

۲۶-۲۸	۱۳-۱۵	٪۷۵	پنجم
۲۹-۳۰	۱۶-۱۸	٪۸۰	ششم

**نتایج**

مشخصات فردی آزمودنی‌ها به تفکیک در جدول ۲ آورده شده است. در این جدول ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها مانند سن، قد و وزن و شاخص توده بدن قابل مشاهده است. بر اساس

اطلاعات جدول ۲ تعداد ۲۸ زن (با میانگین سن ۳۶/۶۱±۹/۱۹) و ۱۴ مرد (با میانگین سن ۳۷/۵±۱۰/۰۵) در این پژوهش شرکت کردند. شاخص توده بدن (BMI) آزمودنی‌های زن برابر با ۲۵/۴ و در مردان این مقدار برابر با ۲۳/۹۶ بود.

**جدول ۲- مشخصات آزمودنی‌ها**

تعداد	میانگین	انحراف معیار		
۲۸	۳۸/۶۱	۹/۱۹	زن	سن (سال)
۱۴	۳۷/۵	۱۰/۰۵	مرد	
۴۲	۳۸/۲۴	۹/۳۸	جمع	
۲۸	۱۶۱/۴۳	۵/۱۵	زن	قد (سانتی‌متر)
۱۴	۱۷۳/۴۳	۸/۱۱	مرد	
۴۲	۱۶۵/۴۳	۸/۴۳	جمع	
۲۸	۶۵/۸۴	۱۰/۹۴	زن	وزن (کیلوگرم)
۱۴	۷۱/۷۱	۱۴/۶۲	مرد	
۴۲	۶۸/۴۶	۱۲/۶۷	جمع	
۲۸	۲۵/۴		زن	BMI
۱۴	۲۳/۹۶		مرد	
۴۲	۲۵/۱		کل	

سطح معنی داری آزمون کولموگروف اسمیرنوف برای هر سه متغیر و در هر دو مرحله، بیش از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد ( $p > 0.05$ )؛ که مقادیر  $TNF-\alpha$  در پیش‌آزمون ( $p = 0.126$ ) و پس‌آزمون ( $p = 0.129$ ) و میزان  $hs-CRP$  در پیش‌آزمون ( $p = 0.149$ ) و در پس‌آزمون ( $p = 0.075$ ) و همچنین این میزان در نوتروفیل در پیش‌آزمون ( $p = 0.927$ ) و در

پس‌آزمون ( $p = 0.945$ ) بود. بنابراین توزیع داده‌ها نرمال و طبیعی می‌باشد. از این رو می‌توان گفت توزیع تمامی متغیرها طبیعی است. به منظور بررسی همگونی واریانس‌ها نیز آزمون لون مورد استفاده قرار گرفت که این میزان در مقادیر  $TNF-\alpha$  ( $p = 0.221$ ) و در  $hs-CRP$  ( $p = 0.052$ ) و در میزان نوتروفیل برابر ( $p = 0.202$ ) بود.

**جدول ۳- مقایسه مقادیر پیش‌آزمون و پس‌آزمون میانگین  $hs-CRP$ ،  $TNF-\alpha$  و نوتروفیل در گروه‌های پژوهش**

مقدار P	نوتروفیل	مقدار P	$hs-CRP$	مقدار P	$TNF-\alpha$	مقادیر	گروه‌های تحقیق
۰/۰۲۸*	۵۷/۹۷	۰/۰۰۲**	۵۹۸۳/۷۸	۰/۰۳۹*	۲۳/۷۲	پیش‌آزمون	ورزش+ژل رویال
	۵۱/۲۶		۲۵۳۷/۴۶		۱۵/۲۲	پس‌آزمون	
۰/۰۱*	۵۹/۹۳	۰/۰۴۷*	۶۱۶۳/۸	۰/۰۴۹*	۲۶/۲۵	پیش‌آزمون	ورزش+ دارونما
	۵۴/۲۳		۲۹۳۳/۱۱		۱۸/۵۶	پس‌آزمون	
۰/۲۵۲	۵۹/۳۹	۰/۰۴۲*	۴۱۴۵/۹۴	۰/۰۱۵*	۱۸/۷۷	پیش‌آزمون	ژل رویال
	۵۵/۴		۲۶۶۵/۷		۱۲/۵۸	پس‌آزمون	
۰/۳۶۵	۵۴/۵۹	۰/۴۱۱	۳۶۳۸/۲۴	۰/۳۶۴	۱۹/۳۲	پیش‌آزمون	دارونما

\* $p < 0.05$ \*\* $p < 0.01$ 

نتایج جدول ۳ نشان داد مقدار  $TNF-\alpha$  در گروه‌های «ورزش + ژل رویال» ( $P=0/039$ )، «ورزش + دارونما» ( $P=0/049$ ) و «ژل رویال» ( $P=0/015$ ) کاهش معنی‌داری داشته، اما میزان آن در گروه «دارونما» معنی‌دار نبود ( $P=0/364$ ). مقادیر hs-CRP در گروه‌های «ورزش + ژل رویال» ( $P=0/002$ )، «ورزش + دارونما» ( $P=0/047$ ) و «ژل رویال»

( $P=0/042$ ) تفاوت معنی‌داری داشته، اما این میزان در گروه «دارونما» ( $P=0/411$ ) معنی‌دار نبود. همچنین میزان نوتروفیل در گروه‌های «ورزش + ژل رویال» ( $P=0/028$ ) و «ورزش + دارونما» ( $P=0/010$ ) کاهش معنی‌داری داشت، اما این میزان در گروه «ژل رویال» ( $P=0/252$ ) و گروه «دارونما» ( $P=0/365$ ) معنی‌دار نبود.

#### جدول ۴- بررسی اختلاف میانگین سطوح سرمی $TNF-\alpha$ ، hs-CRP و نوتروفیل بین گروه‌های پژوهش

مقدار P	نوتروفیل	مقدار P	hs-CRP	مقدار P	$TNF-\alpha$	گروه‌ها
۰/۷۹۲	-۱/۰۱	۰/۸۶۷	-۲۱۵/۶۳	۰/۸۴۲	-۰/۸۰۲	ورزش + دارونما
۰/۴۶۸	-۲/۷۱۹	۰/۱۲۳	-۱۹۶۶/۰۸۴	۰/۵۵۹	-۲/۳۰۵	ژل رویال
۰/۰۱۹*	-۹/۰۶۴	۰/۰۲۱*	-۲۹۹۰/۲۷۴	۰/۰۱۲*	-۱۰/۳۳۶	دارونما
۰/۶۴۷	-۱/۷۰۹	۰/۱۶۸	-۱۷۵۰/۴۵۴	۰/۷۰۳	-۱/۵۰۳	ژل رویال
۰/۰۳۶*	-۸/۰۵۴	۰/۰۳۲*	-۲۷۷۴/۶۴۴	۰/۰۱۹*	-۹/۵۳۴	دارونما
۰/۰۸۷	-۶/۳۴۵	۰/۴۰۵	-۱۰۲۴/۱۹۰۹۱	۰/۰۴۲*	-۸/۰۳۱	دارونما

\* $p < 0.05$ 

با توجه به نتایج حاصل از جدول ۴-۱۱ سطوح سرمی  $TNF-\alpha$  در گروه «ورزش + ژل رویال» نسبت به گروه «ورزش + دارونما» ( $p=0/842$ ) تفاوت معنی‌داری نداشت و این میزان در گروه «ورزش + ژل رویال» نسبت به گروه «ژل رویال» ( $p=0/559$ ) نیز تفاوت معنی‌داری نداشت؛ اما این میزان در گروه «ورزش + ژل رویال» کاهش معنی‌داری را به نفع گروه «ورزش + ژل رویال» نشان داد. همچنین میزان این فاکتور در گروه «ورزش + دارونما» نسبت به گروه «ژل رویال» ( $p=0/703$ ) تفاوت معنی‌داری نداشت و این میزان در گروه «ورزش + دارونما» نسبت به گروه «دارونما» ( $p=0/019$ ) کاهش معنی‌داری داشت. در مقایسه گروه «ژل رویال» با «دارونما» ( $p=0/042$ ) کاهش معنی‌داری به نفع گروه «ژل رویال» مشاهده شد.

با توجه به نتایجی که بر اساس آزمون تعقیبی LSD طی ۱۸ جلسه تمرین هوازی در مقادیر hs-CRP از مقایسه‌ی گروه‌های پژوهش با یکدیگر، نتایج در مقایسه گروه «ورزش +

ژل رویال» با گروه «ورزش + دارونما» تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد ( $p=0/867$ )، در مقایسه‌ی گروه «ورزش + ژل رویال» با گروه «ژل رویال» تفاوت آماری معنی‌داری نداشت ( $p=0/123$ ) و در مقایسه گروه «ورزش + ژل رویال» با گروه «دارونما» تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد ( $p=0/021$ ) که به نفع گروه «ورزش + ژل رویال» بود. در مقایسه گروه «ورزش + دارونما» با «ژل رویال» تفاوت آماری معنی‌داری نداشت ( $p=0/168$ ). همچنین در مقایسه‌ی گروه «ورزش + دارونما» با گروه «دارونما» تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد ( $p=0/032$ ). در مقایسه گروه «ژل رویال» با «دارونما» تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد ( $p=0/405$ ). نتایج در میزان نوتروفیل نشان داد که مقایسه گروه «ورزش + ژل رویال» با گروه ورزش + دارونما تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد ( $p=0/792$ )، در مقایسه‌ی گروه «ورزش + ژل رویال» با گروه «ژل رویال» تفاوت آماری معنی‌داری نداشت ( $p=0/468$ ) و در مقایسه گروه «ورزش + ژل رویال» با گروه «دارونما» تفاوت

نقش حفاظتی روی اعصاب از طریق افزایش تکثیر لیگوندروسیت ها و تحریک بازسازی میلین دارد (۳۷). یک توضیح احتمالی می تواند وجود دو راه سیگنالینگ متفاوت توسط دو گیرنده  $TNF-\alpha$  باشد (P۵۵, P۷۵). احتمال دارد ورزش موجب القای فعالیت خوب التهابی گیرنده  $TNF-\alpha$  p۷۵ شود که از این طریق رشد و تکثیر سلول القا می شود. سازوکارهای احتمالی عمل حمایت کننده نورونی  $TNF-\alpha$  از طریق القای سوپراکسیداز محافظت نورون ها از گونه های اکسیژن واکنشی و پایداری پروتئین انتقال دهنده کالیندین است (۳۷).

سطوح hs-CRP در پژوهش حاضر کاهش معنی داری را در سه گروه «ورزش + ژل رویال»، «ورزش + دارونما» و «ژل رویال» نشان داد. سطوح سرمی hs-CRP منعکس کننده فعالیت عمومی التهابی با درجه ی خفیف است (۳۸). hs-CRP پروتئین فاز حادی است که در کبد سنتز و از طریق سایتوکاین هایی مثل  $IL-1$ ,  $IL-6$  و هم تولید می شود. سطوح سرمی hs-CRP در بیماران نوع عود کننده - فروکش کننده 'مالتیپل اسکلروزیس (RRMS) و گروه کنترل سالم مشابه است اما در طول فاز تشدید بالینی MS افزایش می یابد. افزایش سطوح سرمی hs-CRP با افزایش خطر ناتوانی و پیشرفت در RRMS همراه است. hs-CRP به عنوان شاخص بالقوه فعالیت التهابی غیر قابل تشخیص و پیش آگهی در MS تعبیر می شود (۳۹). یافته های این پژوهش با نتایج و کیلی و همکاران (۱۳۹۴) همسو می باشد. و کیلی به بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف چای سبز بر برخی عوامل خطر زای قلبی و عروقی زنان چاق پرداخت. در پایان بین مقادیر hs-CRP گروه های تحقیق تفاوت معنی داری مشاهده شد؛ به گونه ای که مقدار آن در گروه تمرین + چای سبز نسبت به سه گروه دیگر به طور معنی داری پایین تر بود (۴۰). همچنین با یافته های استوارت و همکاران (۲۰۰۷) که در بررسی اثر دوازده هفته فعالیت بدنی در زنان جوان و مسن نشان دادند، hs-CRP سرم طی دوازده هفته فعالیت بدنی کاهش یافت همسو می باشد

آماري معنی داری مشاهده شد ( $p=0/019$ ) که به نفع گروه «ورزش + ژل رویال» بود. در مقایسه گروه «ورزش + دارونما» با «ژل رویال» تفاوت آماری معنی داری نداشت ( $p=0/647$ ). همچنین در مقایسه ی گروه «ورزش + دارونما» با گروه «دارونما» تفاوت آماری معنی داری مشاهده شد ( $p=0/036$ )، که این میزان به نفع گروه «ورزش + دارونما» بود. در مقایسه گروه «ژل رویال» با «دارونما» تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد ( $p=0/087$ ).

### بحث

یافته های پژوهش حاضر نشان داد سطوح سرمی  $TNF-\alpha$  در گروه های «ورزش + ژل رویال»، «ورزش + دارونما» و «ژل رویال» کاهش معنی داری داشت که این نتایج با یافته های برخی مطالعات همسو (اولیری و همکاران، ۲۰۰۶) (۲۹)؛ استوارت و همکاران (۲۰۰۷) (۳۰)؛ گله داری و آذربایجانی (۲۰۱۵) (۳۱) و با برخی دیگر از جمله کیم و همکاران (۲۰۰۷) (۳۲)؛ تسوکی و همکاران (۲۰۰۰) (۳۳)؛ بوتچر و همکاران (۲۰۰۸) (۳۴)، استنسولد و همکاران (۲۰۱۲) (۳۵) نا همسو است. یافته های موجود در خصوص سایتوکاین ها به ویژه  $TNF-\alpha$ ، نشان از پیچیدگی مربوط به اثرات متفاوت تمرین با شدت و مدت زمان متفاوت دارد؛ به طوری که نشان داده شده است بعد از یک مسابقه دوی ماراتون، میزان  $TNF-\alpha$  سه برابر افزایش یافت. در مقابل به دنبال سه ساعت دوچرخه سواری با شدت ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، مقدار آن به طور معنی داری کاهش یافته است (۳۶). بوتچر و همکاران (۲۰۰۸)، در همین ارتباط نشان داده اند که در یک تمرین دوچرخه سواری ۳۰ دقیقه ای با شدت ۴۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، میزان  $TNF-\alpha$  افزایش یافت.

به طور کلی اعتقاد بر این است که تمرین از طریق سه مکانیسم عمده، یعنی کاهش چربی های احشایی، افزایش و تولید سایتوکاین های ضد التهابی و کاهش سایتوکاین های التهابی، در کنترل و تعدیل بیماری های التهابی نقش دارد (۳۴).  $TNF-\alpha$  در بیماران MS نقش دوگانه ای دارد، زیرا از یک طرف افزایش آن با تخریب میلین همراه است و از طرف دیگر، این عامل

زیر رده‌های آن‌ها مانند لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها در هنگام تمرینات شدید و بلندمدت به عوامل متعددی از جمله زمان، شدت و دوره تمرینی و رژیم غذایی، آب‌زدایی، تراکم هورمون‌ها و سایتوکاین‌ها، تغییرات دمایی بدن و فراخوانی سلول‌ها به داخل گردش خون که بخشی از این فراخوانی به داخل، از طریق هورمون‌های استرس مثل کورتیکو استروئیدها و کاتکولامین‌ها انجام می‌گیرد و تغییراتی که در نحوه توزیع گلبول‌های سفید ایجاد می‌شود، به آزاد شدن هورمون‌هایی مثل کاتکولامین‌ها و کورتیکواستروئیدها و برخی سایتوکاین‌ها مثل IL-1 نسبت داده می‌شود. مجموعه‌ی این هورمون‌ها و سایتوکاین‌ها از طریق تأثیری که بر بازده قلبی، جریان خون، رها شدن سلول‌ها از طحال و چسبندگی گلبول‌های سفید به دیواره‌ی عروق ایجاد می‌کنند، باعث تنظیم توزیع گلبول‌های سفید عروق می‌شوند. با این حال حتی در ورزش‌های کوتاه‌مدت (مثلاً یک دقیقه) ممکن است افزایش تعداد گلبول‌های سفید و زیرمجموعه‌های آن‌ها و تکثیر لنفوسیت‌ها عموماً زودگذر باشد. در اغلب موارد به‌استثنای تمرینات شدید و طولانی‌مدت که ممکن است تغییراتی را در تعداد سلول‌ها ایجاد کند (طی ۲۴ ساعت) معمولاً تعداد گلبول‌های سفید در عرض چند ساعت به میزان اولیه‌ی خود بازمی‌گردد و اینکه آیا عملکرد ایمنی، تحت تأثیر این گونه تغییرات واقع می‌شوند یا خیر، نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه دارد (۴۴).

همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مصرف روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم ژل رویال در بیماران MS باعث کاهش معنی‌داری در مقادیر TNF- $\alpha$  و hs-CRP در بیماران شد اما در میزان نوتروفیل، این مقادیر معنی‌دار نبود. تحقیقات نشان داده‌اند ژل رویال دارای فعالیت ضد میکروبی است. توانایی ویژگی ضد باکتریایی ژل رویال می‌تواند از اسید چرب منحصربه‌فرد آن باشد. HDA-10 دارای فعالیت ضد باکتریایی بالا نسبت به پاتوژن‌های حیوانی و انسان است. گزارش شده است که HDA-10 به علت خاصیت ضد توموری، مهار آنژیوژنز و فعالیت‌های ایمنوژنتیک، به‌طور بالقوه عملکردهای دارویی دارد. سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$ ،

(۳۰). در مقابل حقیقی و همکاران (۲۰۱۰) در تحقیق خود گزارش کرد تمرینات هوازی تأثیری بر میزان hs-CRP ندارد؛ عدم کاهش میزان hs-CRP به دلیل عدم تغییر در بافت چربی و مدت زمان ناکافی تمرینات برای تغییر میزان hs-CRP بوده است. از دلایل دیگر تناقضات نتایج پژوهش‌های دیگر با این مطالعه می‌توان به تفاوت گروه‌های پژوهش، جنسیت و به‌خصوص مدت‌زمان تمرین اشاره کرد (۲۱). همچنین در پژوهشی مددی جابری و همکاران (۱۳۹۵) فعالیت ورزشی به مدت ۲۰ دقیقه با شدت ۶۵ الی ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، رکاب زدن روی چرخ کارسنج را موردبررسی قرار دادند که نتایج نشان از کاهش معنی‌دار مقادیر hs-CRP در گروه‌های تجربی داشت (۱۰).

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد سطوح نوتروفیل در گروه «ورزش + ژل رویال» و «ورزش + دارونما» به‌طور معنی‌داری کاهش و در گروه «ژل رویال» و «دارونما» این کاهش معنی‌دار نبود؛ عبدالصالح و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند تمرین استقامتی متوسط موجب افزایش معنی‌داری در سطوح نوتروفیل‌ها می‌شود. تعداد کل لوکوسیت و پلاکت‌ها در آزمودنی‌ها بلافاصله پس از تمرین، نسبت به قبل از تمرین ۷۹ درصد افزایش یافت و یک ساعت پس از تمرین نسبت به قبل از تمرین نیز ۷ درصد بالاتر بود (۴۱). گلیسون (۲۰۱۱) گزارش کرد که اختلاف معنی‌داری در شمارش لوکوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها بین دوره‌های تمرینی شدید و کم‌شدت در شناگران نخبه و دوچرخه‌سواران به ترتیب وجود ندارد (۴۲). تحقیقات نشان دادند فعالیت هوازی بیماران آرتریت روماتوئید می‌تواند بر سطوح ایمونوگلوبولین و TNF- $\alpha$  تأثیر معنی‌داری بگذارد. اگرچه شمارش لوکوسیت‌ها ممکن است به میزان زیادی بعد از تمرین افزایش یابد، تمرین‌های استقامتی ممکن است تأثیر ناپایداری بر تعداد سلول‌های گردش خون بگذارد (۴۳). تحقیقات به این نکته اشاره دارند که افزایش تعداد گلبول‌های سفید و زیرمجموعه‌های آن با شدت و مدت تمرین رابطه‌ی مستقیم دارد، ولی با میزان آمادگی افراد نسبت معکوس دارند (۴۴). تغییرات گلبول‌های سفید (WBC)، لوکوسیت‌ها و



تولید گلبول‌های سفید در خون می‌شود. برخی از پروتئین‌های ژل رویال، رشد سلول‌های لنفوسیت انسان را در سرم و تکثیر مونوسیت‌ها را تحریک می‌کند (۴۷). به نظر می‌رسد با توجه به نتایج پژوهش حاضر و همچنین مطالعات انجام شده می‌توان این‌طور استنباط کرد که تمرین هوازی و مصرف ژل رویال به دلیل فعالیت ضدالتهابی و ایجاد استرس کمتر در بهبود فاکتورهای التهابی در بیماران MS تأثیرگذار است.

### نتیجه‌گیری

در این پژوهش شش هفته تمرین هوازی روی چرخ کارسنج و مصرف ژل رویال سبب کاهش معنی‌دار فاکتورهای التهابی آزمودنی‌ها شد. در نتیجه شش هفته تمرین هوازی روی چرخ کارسنج، منجر به بهبود سطوح فاکتورهای التهابی در بیماران MS شده است. به‌طور کلی، تمرین هوازی و مصرف ژل رویال به‌عنوان روش غیرتهاجمی و غیر دارویی نقش محافظتی در سلامت بیماران MS و ارتقای کیفیت زندگی و ناتوانی در این بیماران را دارا می‌باشد؛ و از آنجایی که تاکنون پژوهش در ارتباط با تأثیر فعالیت هوازی به همراه مصرف ژل رویال بر روی بیماران MS توسط پژوهشگر یافت نشده و از طرفی، مطالعات بر روی این بیماران هنوز اندک است، بنابراین پژوهش‌های بیشتری لازم است تا به‌طور عمیق‌تر، سازوکارهای مؤثر بر تغییرات این فاکتورهای التهابی را در واکنش به فعالیت‌های ورزشی در بیماران مبتلا به MS مورد بررسی قرار دهد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله، از اعضای محترم هیأت مدیره، بیماران انجمن ام اس زاهدان و مدیر محترم تربیت‌بدنی دانشگاه سیستان و بلوچستان که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند صمیمانه تشکر می‌نمایم.

### References

1. Pazokian M, Shaban M, Zakerimoghdam M, Mehran A, Sangelagi B. A comparison between the effect of stretching with aerobic and aerobic exercises on fatigue level in multiple sclerosis patients. *Qom Univ Med Sci J* 2013; 7:50-6. (Persian)
2. Fayazi B, Parnow A, Ahsan B. Effect aerobic exercises on fatigue and quality of life in women with multiple sclerosis. *J Holist Nurs Midwifery* 2016; 26:30-40. (Persian)

IL-8 و TGF- $\beta$  ممکن است موجب بیماری‌های التهابی شود. HDA-10 از تولید سایتوکاین‌های التهابی، TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و IL-8 جلوگیری می‌کند. در مقابل، HDA-10 به‌طور مؤثر باعث افزایش تولید IL-1ra می‌شود. در نتیجه، فراوانی IL-1ra تولید IL-1 $\beta$  را محدود کرد. تولید IL-8 تا 3 میلی‌متر توسط HDA-10 کاهش می‌یابد و به همین دلیل باعث کاهش التهاب در بدن انسان می‌شود (۴۵). طی تحقیقات متعدد، اثرات شبه انسولینی و هایپوگلیسمی ژل رویال به اثبات رسیده است. در مطالعات دیگر نیز فعالیت هیپرکلسترولمی ژل رویال با کاهش بیان ژن اسکوالین اپوکسیداز که یک آنزیم کلیدی در سنتز کلسترول است، مشخص گردید. گزارش شده است که در دیابت نوع ۲، التهاب یکی از عوامل خطر اصلی در توسعه عوارض دیابت از طریق افزایش مقاومت انسولین در این بیماران می‌باشد. از این رو میزان التهاب با کنترل گلیسمی ممکن است به تعویق بیفتد (۴۶). مطالعات نشان داده است که مصرف خوراکی ژل رویال باعث افزایش کل سلول‌های خونی و آلفاگلوبولین‌ها می‌شود. همچنین ژل رویال باعث تشکیل لنفوسیت‌های T می‌شوند که مسئول واکنش‌های ایمنی در مقابل ویروس‌ها و سلول‌های سرطانی بوده و نقش مهمی در فرآیند التهاب ایفا می‌کنند. این فعالیت‌ها به حضور HDA نسبت داده شده است. HDA به ژل رویال خاصیت ضد سرطانی بخشیده است. همچنین از طریق خاصیت ضد فعالیت استروژن، مانع رشد سلول‌های سرطانی در سرطان پستان می‌شود. این ماده می‌تواند سلول‌های ایمنی را وادار به تولید مواد و عوامل ضد تومور در بدن کند. از جمله این مواد می‌توان به عامل نکروز دهنده تومور آلفا و اینترفرون گاما اشاره کرد. در مشاهدات آزمایشگاهی افزایش مواد فوق در کشت سلول همراه با ژل رویال تأیید شده است. این ماده بسیار مغذی، تأثیر خوبی بر بهبود بیماران سرطانی بعد از پرتودرمانی و شیمی‌درمانی دارد و باعث افزایش سرعت

3. Nakhzeri J. The effect of a combined aerobic exercise course and co-enzyme 10 Q supplementation on some inflammatory factors and neural growth in patients with multiple sclerosis. [PhD Thesis]. Sabzevar: Hakim Sabzevari University; 2018. (Persian)
4. Sonobe Y, Jin S, Wang J, Kawanokuchi J, Takeuchi H, Mizuno T, et al. Chronological changes of CD4+ and CD8+ T cell subsets in the experimental autoimmune encephalomyelitis, a mouse model of multiple sclerosis. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213:329-39.
5. Titelbaum DS, Degenhardt A, Kinkel RP. Anti-tumor necrosis factor alpha-associated multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2005; 26:1548-50.
6. Ji AL, Liu ZH, Chen WW, Huang WJ. The clinical significance of level changes of hs-CRP, IL-10 and TNF for patients with MS during active and relieving period. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20:4274-6.
7. Spuler S, Yousry T, Scheller A, Voltz R, Holler E, Hartmann M, et al. Multiple sclerosis: prospective analysis of TNF- $\alpha$  and 55 kDa TNF receptor in CSF and serum in correlation with clinical and MRI activity. *J Neuroimmunol* 1996; 66:57-64.
8. Naegele M, Tillack K, Reinhardt S, Schippling S, Martin R, Sospedra M. Neutrophils in multiple sclerosis are characterized by a primed phenotype. *J Neuroimmunol* 2012; 242:60-71.
9. Al-Hussain F, Alfalaj MM, Alahmari AN, Almazyad AN, Alsaeed TK, Abdurrahman AA, et al. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and stress in multiple sclerosis patients. *J Clin Diagn Res* 2017; 11:CC01-4.
10. Madadi Jaber M, Vahidian Rezazadeh M, Mogharnasi M, Karaji Bani M. The effect of 8 weeks of aerobic training and consumption of hydro-alcoholic extract of nettle on Apelin and hs-CRP plasma levels of overweight and obese women. *Armaghane Danesh* 2016; 21:846-59.
11. Soilu-Hänninen M, Koskinen JO, Laaksonen M, Hänninen A, Lilius EM, Waris M. High sensitivity measurement of CRP and disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65:153-5.
12. Ehrman JK, Gordon PM, Visich PS, Keteyian SJ. *Clinical exercise physiology*. New York: Human Kinetics; 2009.
13. Castellano V, Patel DI, White LJ. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 2008; 104:1697-702.
14. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73:1478-84.
15. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8:161-8.
16. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2002; 8:161-8.
17. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kritchevsky SB, et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1098-104.
18. Assarzade Noushabadi M, Abedi B. Effects of combination training on insulin resistance index and some inflammatory markers in inactive men. *Horizon Med Sci* 2012; 18:95-105. (Persian)
19. Zamanpour L, Banitalebi E, Amirhosseini SE. The effect of sprint training and combined aerobic and strength training on some inflammatory markers and insulin resistance in women with diabetes mellitus (T2dm). *Iran J Diabetes Metab* 2016; 15:300-11.
20. Muylaert SJ, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness (Crf) and C-reactive protein in pre-menopausal women. *Med Sci Sports Exer* 2003; 35:S69.
21. Haghighi AH, Valeh F, Hamedinia MR, Askari R. Effect of aerobic exercise training and Vitamin E supplementation on C-reactive protein and cardiovascular risk factors among postmenopausal women. *Olympic J* 2010; 18:61-71.
22. Yadegari M, Ravasi AA, Choobineh S. The effect of a single bout of progressive aerobic and high intensity interval exercise on leukocytes and blood platelets of non-athlete men. *J Sport Sci* 2017; 9:1-15.
23. Šimúth J, Bíliková K, Kováčová E, Kuzmová Z, Schroder W. Immunochemical approach to detection of adulteration in honey: physiologically active royal jelly protein stimulating TNF- $\alpha$  release is a regular component of honey. *J Agr Food Chem* 2004; 52:2154-8.
24. Mobasser M, Pourmoradian S, Mahdavi R, Faramarzi E. Effects of royal jelly supplementation on lipid profile and high-sensitivity c-reactive protein levels in type-2 diabetic women: a pilot study. *Curr Top Nutraceuticals Res* 2014; 12:101-6.
25. Panahi E. Effect of three-week supplemental supplementation of Royal jelly with aerobic exercise activity on inflammatory CRP indices and changes in IgG1 immunoglobulin levels in inactive women. [Master Thesis]. Tehran: Al-Zahra University; 2015. (Persian)
26. El-Aidy WK, Ebeid AA, Sallam Ael E, Muhammad IE, Abbas AT, Kamal MA, et al. Evaluation of propolis, honey, and royal jelly in amelioration of peripheral blood leukocytes and lung inflammation in mouse conalbumin-induced asthma model. *Saudi J Biol Sci* 2015; 22:780-8.

27. Khalilnejhad A, Zahednasab H, Khodabandelo H, Mahmodian E, Azarabdar T, Balood M, et al. Diagnostic biomarkers in multiple sclerosis. *J Ilam Univ Med Sci* 2014; 2:288-311.
28. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010; 9:A387-94.
29. O'Leary VB, Marchetti CM, Krishnan RK, Stetzer BP, Gonzalez F, Kirwan JP. Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J Appl Physiol* 2006; 100:1584-9.
30. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Timmerman KL, et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39:1714-9.
31. Galedari M, Azarbajani MA. The effect of training mode during calorie restriction on plasma adipokines and fasting insulin in obese men. *Sport Physiol* 2015; 24:121-38.
32. Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. *Obesity* 2007; 15:3023-30.
33. Tsukui S, Kanda T, Nara M, Nishino M, Kondo T, Kobayashi I. Moderate-intensity regular exercise decreases serum tumor necrosis factor- $\alpha$  and HbA 1c levels in healthy women. *Int J Obesity* 2000; 24:1207.
34. Butcher LR, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40:1263-70.
35. Stensvold D, Slørdahl SA, Wisløff U. Effect of exercise training on inflammation status among people with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10:267-72.
36. Ghorbanian B, Ghasemian A. The effects of 8 weeks interval endurance combined training on plasma TNF- $\alpha$ , IL-10, insulin resistance and lipid profile in boy adolescents. *Appl Life Sci Sport* 2016; 4:43-54.
37. Maghsoudi N, Khosravi N. The effect of a selected training course (aerobic and Strength) on some cytokines in male and female MS patients. *Sports Biosci* 2012; 4:23-5. (Persian)
38. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340:448-54.
39. Lara Balasim I, Mohammed A, Mohammed A, Akram Mohammed A. Evaluation of serum ficolin-2, sialic acid, and high sensitivity c-reactive protein in patient with multiple sclerosis. *Asian J Appl Sci* 2017; 5:776-85.
40. Vakili J, Hosseinpour L. The effects of 8 weeks aerobic exercise training along with green tea consumption on the cardiovascular risk factors in obese women. *J Pract Stud Biosci Sport* 2015; 3:78-88.
41. Abdossaleh Z, Ahmadi F, Ebrahim K, Hovanloo F, Amani D. Effect of 8 weeks endurance training on immune system cell changes with recovery period. *J Dow Univ Health Sci* 2013; 6:56-61.
42. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Rev Immunol* 2011; 11:607.
43. Shapur Abadi J, Azamian Jazi A, Zaman Boroujeni M, Faramarzi M, Vahdatpur B. Effect of eight weeks aerobic training on some immune factors in patients with arthritis rheumatoid. *Sci J Manag Syst* 2014; 12:49-59. (Persian)
44. Mel'nikov AA, Kylosov AA, Vikulov AD. Relationships of inflammatory activity with biochemical parameters of the blood and sympathovagal balance of young athletes. *Hum Physiol* 2007; 33:624-31.
45. Yang YC, Chou WM, Widowati DA, Lin IP, Peng CC. 10-hydroxy-2-decenoic acid of royal jelly exhibits bactericide and anti-inflammatory activity in human colon cancer cells. *BMC Complement Alternat Med* 2018; 18:202.
46. Gholipour Z, Nejati V, Najafi G, Karimpour Z, Khaneshi F. The protective effect of royal jelly on liver tissue of adult female rats with experimental polycystic ovarian syndrome. *Qom Univ Med Sci J* 2014; 8:35-41.
47. Mohebodin H, Maqsoodlou A, Tahmasebi G. Royal Jelly as a functional product for human. *J Manag Syst* 2016; 7:26-18.

## Original Article

### Effect of 6 weeks aerobic exercise and oral Royal Jelly consumption on inflammatory factors' multiple sclerosis patients

Received: 27/09/2019 - Accepted: 09/11/2019

Rahmatollah Molaei<sup>1</sup>  
Majid Vahidian-Rezazadeh<sup>2\*</sup>  
Ali Moghtaderi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> MSc student of Exercise Physiology,  
Department of Sport Sciences,  
University of Sistan and Baluchestan,  
Zahedan, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor of Exercise  
Physiology, Department of Sport  
Sciences, University of Sistan and  
Baluchestan, Zahedan, Iran

<sup>3</sup> Professor of Neurology, Faculty of  
Medicine, Zahedan University of  
Medical Sciences, Zahedan, Iran

\* Department of Sport Sciences,  
University of Sistan and  
Baluchestan, Zahedan, Iran

Tel: 05431132547

Email: vahidian@ped.usb.ac.ir

#### Abstract

**Introduction:** MS pathogenesis involves inflammation and the phase of nerve degeneration. MS begins with an autoimmune inflammation of the myelin sheath and often with a sudden attack. Then enter the recovery phase, which lasts a few months to several years. The present study was conducted to evaluate six weeks aerobic exercise and royal jelly consumption on inflammatory factors TNF- $\alpha$ , hs-CRP and neutrophil in MS patients.

**Materials and Methods:** Overall 42 MS patients participated in this quasi-experimental study. The subjects were randomly selected and divided into 4 groups: 1-exercise + Royal Jelly (n=10), 2-exercise + placebo (n=10), 3-Royal Jelly (n=11) and 4-Placebo (n=11). The exercise was performed for 6 weeks, 3 sessions per week on the ergometer and intensity of 60% HRmax. Then, it gradually increased and sixth week reached 80% HRmax. The daily dose of Royal Jelly was 1000 mg. Plasma concentrations of inflammatory factors were measured before and after the study.

**Results:** The results showed a significant decrease in TNF- $\alpha$  of exercise+Royal Jelly (P=0.039), exercise+Placebo (P=0.049) and Royal Jelly (P=0.015) groups; However, there was no significant difference in Placebo group (P=0.364). There was a significant difference between hs-CRP exercise+Royal Jelly (P=0.002), exercise+placebo (P=0.047) and royal jelly (P=0.042). There was observed a significant decrease in neutrophil levels of exercise+Royal jelly (P=0.028) and placebo (P=0.1010). This was not significant in Royal jelly (P=0.252) and placebo (P=0.336) groups.

**Conclusion:** The results of this study showed that aerobic exercise and royal jelly consumption improve TNF- $\alpha$ , hs-CRP, and neutrophil in MS patients.

**Key words:** Aerobic Exercise, Royal Jelly, TNF-alpha, C- reactive protein, Neutrophil, Multiple Sclerosis

**Acknowledgement:** There was no conflict of interest.