

The Impact of Aerobic Training Combined with Hydrogenated Water Therapy on Serum IL-6 and TNF- α Levels, and the Clinical Status of Patients with Parkinson's Disease: A Randomized Clinical Trial

Ali Akbar Karimi¹,
Lida Moradi¹,
Saleh Rahmati Ahmad Abad²,
Bahram Abedi¹

¹ Department of Physical Education and Sports Science, NT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Department of Physical Education and Sports Science, Par.C., Islamic Azad University, Pardis, Iran

(Received July 1, 2025; Accepted December 15, 2025)

Abstract

Background and purpose: Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder that is associated with increased inflammatory factors such as IL-6 and TNF- α , and decreased quality of life. This study aimed to investigate the effects of aerobic exercise and hydrogenated water therapy on serum levels of IL-6 and TNF- α , as well as the clinical status of patients with Parkinson's disease.

Materials and methods: In this clinical trial, 32 patients with Parkinson's disease (stages II and III, aged 30-80 years) were randomly assigned to one of four groups: control, aerobic exercise, hydrogenated water therapy, and a combination of aerobic exercise and hydrogenated water therapy. To minimize evaluator bias, assessors of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and biochemical indices were blinded. The intervention groups participated in three sessions per week of aerobic exercise (at an intensity of 60–80% of maximum heart rate) and/or consumed 1000 mL of hydrogenated water daily for four weeks. Serum levels of IL-6 and TNF- α were measured using ELISA, and clinical symptoms were evaluated using the UPDRS questionnaire. Data were analyzed using the Shapiro-Wilk test, paired t-test, two-way covariance analysis (MANCOVA), and post hoc LSD tests, with a significance level of $P \leq 0.05$.

Results: The groups were comparable in terms of baseline variables (age, body mass index, initial levels of IL-6, TNF- α , and UPDRS scores) as determined by ANOVA ($P > 0.05$). All three intervention groups showed a significant decrease in serum levels of IL-6 and TNF- α compared to the control group ($P \leq 0.05$). The combined group (aerobic exercise + hydrogenated water therapy) exhibited the most significant reduction in these inflammatory markers ($P = 0.0001$). Moreover, clinical symptoms improved in all intervention groups, with the most pronounced reduction seen in the combined aerobic exercise and hydrogenated water therapy group (aerobic exercise: $P = 0.001$, hydrogenated water therapy: $P = 0.004$, combined: $P < 0.0001$).

Conclusion: The combination of aerobic exercise and hydrogenated water therapy can be an effective, non-invasive intervention to reduce systemic inflammation and improve the clinical status of patients with Parkinson's disease.

Clinical Trials Registry Number IRCT20250714066487N1

Keywords: Parkinson's disease, aerobic exercise, hydrogenated water therapy, IL-6, TNF- α

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 35 (252): 18-31 (Persian).

Corresponding Author: Lida Moradi - Department of Physical Education and Sports Science, NT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran. (E-mail: Moradi.lida@iau.ac.ir)

اثر یک دوره تمرین هوازی و آب هیدروژنه بر غلظت IL-6 و TNF- α سرم و وضعیت بالینی بیماران مبتلا به پارکینسون: یک کار آزمایی بالینی

علی اکبر کریمی^۱
لیدا مرادی^۱
صالح رحمتی احمد آباد^۲
بهرام عابدی^۱

چکیده

سابقه و هدف: بیماری پارکینسون یک اختلال نورودژنراتیو شایع است که با افزایش فاکتورهای التهابی مانند IL-6 و TNF- α و کاهش کیفیت زندگی همراه است. این مطالعه با هدف بررسی اثر تمرین هوازی و آب هیدروژنه بر سطوح سرمی IL-6 و TNF- α و وضعیت بالینی بیماران مبتلا به پارکینسون، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این کار آزمایی بالینی، ۳۲ بیمار پارکینسون (مراحل دو و سه، با سن: ۸۰-۳۰ سال) به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل، تمرین هوازی، آب هیدروژنه و ترکیب تمرین هوازی و آب هیدروژنه تقسیم شدند. برای کاهش سوگیری ارزیابان برای UPDRS و شاخص های بیوشیمیایی کور سازی شدند. گروه های مداخله به مدت چهار هفته، سه جلسه در هفته تمرین هوازی (با شدت ۸۰-۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه) و یا مصرف روزانه ۱۰۰۰ میلی لیتر آب هیدروژنه دریافت کردند. سطوح سرمی IL-6 و TNF- α به روش الایزا و علائم بالینی با پرسشنامه مقیاس یکپارچه درجه بندی پارکینسون (UPDRS) ارزیابی شد. داده ها با آزمون های آماری شاپیرو-ویلک، T همبسته، کوواریانس دوطرفه (MANCOVA)، و تعقیبی LSD تحلیل شدند و سطح معنی داری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها: گروه ها از نظر متغیرهای پایه (سن، شاخص توده بدنی، سطوح اولیه IL-6، TNF- α و نمرات UPDRS) با استفاده از آزمون ANOVA همسان بودند ($P > 0/05$). هر سه گروه مداخله کاهش معنی داری در سطوح سرمی IL-6 و TNF- α نسبت به گروه کنترل نشان دادند ($P \leq 0/05$). گروه ترکیبی (تمرین هوازی + آب هیدروژنه) بیشترین کاهش را در این فاکتورهای التهابی داشت ($P = 0/001$). هم چنین، علائم بالینی در گروه های مداخله بهبود یافت، بیشترین کاهش علائم بالینی مربوط به گروه تمرین هوازی و آب هیدروژنه (تمرین هوازی: $P = 0/001$ ، آب هیدروژنه: $P = 0/004$ ، ترکیبی: $P < 0/001$) بود.

استنتاج: ترکیب تمرین هوازی و آب هیدروژنه می تواند به عنوان یک مداخله غیرتهاجمی مؤثر، التهاب سیستمیک را کاهش داده و وضعیت بالینی بیماران پارکینسون را بهبود بخشد.

شماره ثبت کار آزمایی بالینی: IRCT20250714066487N1

واژه های کلیدی: پارکینسون، تمرین هوازی، آب هیدروژنه، IL-6، TNF- α

E-mail: Moradi.lida@iau.ac.ir

مؤلف مسئول: لیدا مرادی - تهران - دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، دانشکده فرهنگ و زندگی

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۴/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۵/۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۹/۲۴

مقدمه

بیماری پارکینسون، یکی از شایع‌ترین اختلال نوروپاتولوژیک است که در نتیجه دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه مغز و پایانه‌های آن در استراتیوم به وجود می‌آید (۱). به طور کلی بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی چند سیستمی و وابسته به سن است (۲). یک تا سه درصد افراد بالای ۵۰ تا ۶۵ سال می‌توانند مبتلا به پارکینسون شوند (۱). پارکینسون با علائم حرکتی و غیر حرکتی همراه است. از علائم حرکتی می‌توان به لرزش، سخت شدن عضلات و عدم تعادل اشاره کرد که می‌تواند به دلیل کاهش سطوح دوپامین باشد، همچنین علائم غیر حرکتی که مربوط به مسیرهای مزولیمبیک و مزوکورتیکال می‌باشد که شامل اختلال شناختی، اختلالات خواب، تغییر خلق و خوی و عاطفه، اختلال عملکرد اتونومیک (مانند اختلال در مجاری ادراری و تناسلی و دستگاه گوارش) و علائم حسی مانند درد است (۲، ۳). پژوهش‌ها نشان دادند فاکتورهای التهابی مانند سایتوکین‌ها در مغز، سلول‌های گلیال و مایع نخاعی بیماران پارکینسونی افزایش داشته است (۶-۴). از جمله این سایتوکین‌ها می‌توان به IL-10 (Interleukin-10)، IL-6 (Interleukin-6) و TNF- α (Tumor Necrosis Factor - alpha) اشاره کرد. افزایش سطوح این نوع از فاکتورهای التهابی می‌تواند مسیرهای سیگنالی مرگ سلولی نورون‌های عصبی را از طریق آپوپتوز وابسته به کاسپازها و سمیت میتوکندری نورون‌ها، فعال کند (۶، ۷). نتایج یک پژوهش اپیدمیولوژیک نشان داد، مصرف NSAID ها (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) (داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی) به عنوان کاهش دهنده التهاب می‌تواند خطر ابتلا و یا اثرات ناشی از آن را تعدیل کند و به طور معنی‌داری احتمال ابتلا به بیماری پارکینسون را کاهش دهد (۸).

شواهد علمی نشان می‌دهد مولکول هیدروژن می‌تواند اثرات ضد التهابی در برخی از بیماری‌ها مانند التهاب در بافت مغز، میوکاردا، کبد داشته باشد. استنشاق

گاز هیدروژن یا مصرف هیدروژن موجود در آب می‌تواند اثرات ضد التهابی را القا کند (۹-۱۱). گزارش شد که آب هیدروژنه از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک در موش‌های مدل پارکینسونی را کاهش داده است (۱۲، ۱۳). همچنین مصرف ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم هیدروژن (آب هیدروژنه) به مدت ۲۸ روز در موش‌های نر (با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم) مدل پارکینسونی منجر به کاهش معنی‌دار فاکتورهای التهابی و اکسیدانی شد (۱۴، ۱۵). پژوهش‌های انسانی نتایج نشان داد که آب هیدروژنه به مدت دو هفته در بیماران مبتلا به پارکینسون منجر به بهبود کیفیت زندگی این بیماران شده است، همچنین آب هیدروژنه باعث افزایش فاکتور آنتی‌اکسیدانی ادراری سوپراکسید دیسموتاز (SOD) (Superoxide Dismutase) شد (۱۶).

تمرینات ورزشی به عنوان یک تعدیل‌کننده التهاب شناخته می‌شود، پژوهش‌ها نشان می‌دهد تمرینات هوازی می‌تواند با کاهش التهاب منجر به بهبود عملکرد بافت‌های بدن به ویژه بافت مغز شود (۱۷). تمرینات ورزشی فاکتورهای رشدی سلول‌های عصبی را تحریک می‌کند، همچنین می‌تواند بقای نورون‌های عصبی را افزایش دهند و عملکرد سلول‌های عصبی را بعد از آسیب سلولی بهبود بخشد (۲۰-۱۸). تمرینات هوازی می‌تواند منجر به کاهش آپوپتوز در بافت هیپوکامپ و بهبود عملکرد شناختی در موش‌های مبتلا به آلزایمر شود. مکانیسم سلولی - مولکولی این اثر ممکن است ناشی از فعال شدن مسیر سیگنالی PI3K/Akt/GSK-3 β باشد (۲۱). تمرینات استقامتی منجر به کاهش p53 و Caspase-3 در بافت قلبی موش‌های مدل پارکینسون شد (۱۷).

سوال مطرح شده این است که با توجه به اثر ضد التهابی تمرینات هوازی و آب هیدروژنه در بیماران نوروپاتولوژیک آیا این مداخلات می‌تواند اثر سینرژیک بر فاکتورهای التهابی ناشی از بیماری پارکینسون داشته باشند؟ بنابراین هدف پژوهش حاضر بررسی اثر یک

UPDRS و شاخص‌های بیوشیمیایی کور بودند تا سوگیری کاهش یابد. از آزمودنی‌ها خواسته شد هیچ گونه مکمل غذایی یا دارویی که بر شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی اثر می‌گذارند، حین دوره پژوهش مصرف نکنند. بدین منظور قبل از شروع پژوهش از آزمودنی‌ها لیست داروهای مصرفی و هم‌چنین برنامه غذایی سه روز متوالی شان دریافت شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل مواردی چون، قرار گیری بیماران در مرحله دو و سه بیماری، وضعیت ثابت مصرف دارویی در دو ماه قبل از شروع مطالعه، دارا بودن سلامت عمومی قابل قبول به گونه‌ای که در راه رفتن و تعادل مشکلی برای انجام پروتکل تمرین وجود نداشته باشد، سن بین ۳۰ الی ۸۰ سال، عدم وجود مشکلات ارتوپدی، قلبی و فشار خون، عدم استعمال دخانیات و مصرف مکمل خاص در دو ماه قبل از شروع تمرین، بوده است.

معیارهای خروج شامل، عدم شرکت در سه جلسه تمرین پی در پی، عدم مصرف مکمل پژوهش، ناتوانی در انجام پروتکل تمرینی، شروع مصرف مکمل خاص، دارو یا استعمال دخانیات، بود.

پروتکل تمرین

تمرین هوازی برای سه جلسه در هفته به مدت چهار هفته انجام شد. مدت چهار هفته بر اساس مطالعات قبلی که اثرات کوتاه مدت مداخلات تمرین هوازی در پارکینسون را نشان داده‌اند انتخاب شد (۲۲، ۲۶-۲۴). شدت تمرین ۸۰-۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه در نظر گرفته شد. تواتر، مدت و شدت تمرین هوازی در مطالعه حاضر مطابق با راهنمای تمرین برای بیماران پارکینسون بود (۲۷).

پایش ضربان قلب با ضربان سنج پولار انجام شد. شدت تمرین در هر جلسه با پایش مداوم ضربان قلب تأیید شد. هنگام انجام تمرین هوازی فشار خون سیستولی و دیاستولی بیماران توسط پزشک و متخصص فیزیولوژی ورزشی مورد پایش قرار گرفت. هم‌چنین

دوره تمرین هوازی همراه با آب هیدروژنه بر سطوح سرمی IL-6 و TNF- α و وضعیت بالینی بیماران مبتلا به پارکینسون بود.

مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی، با طرح پژوهش گروه‌های موازی با پیش‌آزمون و پس‌آزمون اجرا شد. جامعه آماری شامل بیماران پارکینسون ۳۰ تا ۸۰ ساله که در مراحل دو و سه بیماری بودند، بود. تشخیص بیماری پارکینسون و تعیین مرحله آن (مراحل دو و سه) توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب انجام شد. این فرآیند معمولاً شامل ارزیابی بالینی علائم بیمار، بررسی تاریخچه پزشکی، و استفاده از معیارهای استاندارد مانند مقیاس هوئن و یار (Hoehn and Yahr) برای تعیین مرحله بیماری بود.

حجم نمونه بر اساس محاسبه قدرت آماری با استفاده از نرم‌افزار G*Power (با فرض اثر اندازه متوسط ۰/۵، قدرت ۸۰ درصد و سطح آلفا ۰/۰۵) تعیین شد و حداقل ۸ نفر در هر گروه لازم بود تا تفاوت‌های معنی‌دار تشخیص داده شود. این محاسبه بر اساس مطالعات مشابه در زمینه مداخلات هوازی در پارکینسون انجام شد (۱۴، ۱۶، ۲۲، ۲۳). ۳۲ نفر از این جامعه آماری پس از تکمیل پرسشنامه سلامتی به طور داوطلبانه در پژوهش شرکت کردند (با شناسه اخلاق IR.SSRC.REC.1404.018) (کد کارآزمایی بالینی IRCT20250714066487N1). فراخوان برای بیمارگیری در مرکز بخش داخلی مغز و اعصاب (نورولوژی) بیمارستان رسول اکرم (ص) تهران انجام شد. بیماران با استفاده از روش رندوم‌سازی بلوکی با نرم‌افزار Random Allocation به طور همسان و تصادفی به ۴ گروه، کنترل (CO)، تمرین هوازی (EXE)، تمرین هوازی و آب هیدروژنه (EXE+HW) و آب هیدروژنه (HW) تقسیم شدند. برای مخفی‌سازی تخصیص گروه‌ها، از پاکت‌های مهر و موم شده استفاده شد. کورسازی برای بیماران و درمانگران به دلیل روش مداخله (تمرین هوازی و آب هیدروژنه) امکان‌پذیر نبود، اما ارزیابان نتایج برای

مراقبت از سقوط بیماران هنگام انجام پیاده روی، انجام شد. پروتکل تمرین مطابق جدول شماره ۱، می باشد.

جدول شماره ۱: پروتکل تمرین هوازی پژوهش

گرم کردن	تمرین هوازی اصلی	سرد کردن
۵ دقیقه راه رفتن سریع بر روی	۲۰ دقیقه راه پیاده روی با شدت	۵ دقیقه راه رفتن سریع بر روی
روی تردمیل - ۵ دقیقه	۸۰ - ۶۰ درصد ضربان قلب	تردمیل - ۵ دقیقه حرکات
حرکات کششی فعال	پیشینه بر روی تردمیل	کششی فعال

آب هیدروژنه

آب هیدروژنه از دستگاه‌های تولید کننده آب هیدروژنه که حدود ۰/۸ میلی مول هیدروژن را در آب ترکیب می کنند در اختیار گروه مورد نظر قرار داده شد. از بیماران خواسته شد تا روزانه ۱۰۰۰ میلی لیتر آب هیدروژنه را در طول پژوهش مصرف کنند (۱۶). پایبندی به مصرف آب هیدروژنه با گزارش روزانه بیماران و چک هفتگی بطری های آب هیدروژنه توسط پژوهشگر کنترل شد.

اندازه گیری شاخص های بیوشیمیایی خون

آزمودنی ها ۴۸ ساعت قبل و بعد از پروتکل پژوهشی، پس از ۱۲ ساعت در حالت ناشتا به آزمایشگاه جهت جمع آوری نمونه خونی مراجعه کردند. نمونه گیری خون ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین انجام شد تا اثرات فوری ورزش مانند افزایش IL-6 حذف شود. نمونه خون از ورید بازویی به میزان پنج سی سی گرفته شد. خون گرفته شده از ورید، داخل لوله آزمایش ریخته شد. سپس طبق دستورالعمل ها میزان شاخص های خونی افراد با روش الایزا (کیت Mabtech ساخت کشور سوئد) اندازه گیری شد. IL-6 و TNF- α به عنوان مارکرهای کلیدی التهابی در پارکینسون انتخاب شدند، زیرا مطالعات نشان داده اند که این مارکرها با پیشرفت بیماری مرتبط هستند (۳۰-۲۸).

علائم بالینی

علائم بالینی با استفاده از پرسشنامه های بین المللی مقیاس یکپارچه ارزیابی بیماری پارکینسون (UPDRS)

برای بیماران پارکینسون ارزیابی شد (۱۶). این پرسشنامه، ابزار استاندارد برای سنجش شدت و پیشرفت بیماری پارکینسون است. این پرسشنامه علائم حرکتی و غیر حرکتی، فعالیت های روزمره و عوارض ناشی از درمان را در چهار بخش مورد ارزیابی قرار می دهد. این مقیاس با نمره دهی از ۰ تا ۱۹۹ (نمره بالاتر وضعیت بیماری شدیدتر)، به پزشکان و پژوهشگران کمک می کند تا وضعیت بیمار را پایش کرده و اثر بخشی درمان ها و مداخلات را بررسی نمایند.

گروه کنترل

گروه کنترل هیچ مداخله ای دریافت نکردند و فقط در فعالیت های روزمره خود شرکت داشتند. برای کاهش سوگیری، به جای آب هیدروژنه، آب معمولی (به عنوان پلاسبو) در ظروفی مشابه به گروه کنترل داده شد، اما بیماران از طبیعت پلاسبو مطلع نبودند.

روش تجزیه تحلیل داده ها

آمار توصیفی برای محاسبه میانگین و انحراف استاندارد داده ها به کار گرفته شد و از آمار استنباطی برای مقایسه گروه ها با هم استفاده شد. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیروویلک و برای بررسی تفاوت مقادیر پیش آزمون و پس آزمون در هر گروه از آزمون T همبسته استفاده شد. هم چنین برای ارزیابی فرضیه برابری واریانس ها از آزمون لوین و برای خنثی سازی اثر پیش آزمون، مشخص شدن اثر مستقل/تعاملی و همچنین با توجه به ارتباط بین متغیرهای پژوهش حاضر، آزمون واریانس دوطرفه چند متغیره (ANCOVA) و آزمون تعقیبی LSD به کار گرفته شد. سطح معنی داری در تمام آنالیزهای آماری $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد. برای تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ و برای رسم نمودارها از نرم افزار GraphPad Prism نسخه ۱۰، استفاده شد.

یافته ها

اطلاعات مربوط به سن، قد، وزن و شاخص توده بدنی در جدول شماره ۲، به صورت انحراف معیار \pm میانگین آورده شده است. مقایسه چهار گروه از طریق آزمون تحلیل واریانس یک راه انجام شد که نتایج این آزمون نشان داد که چهار گروه از لحاظ ویژگی‌های فردی همسان هستند.

جدول شماره ۲: میانگین و انحراف معیار مربوط به ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها

گروه	تمرین	آب هیدروژنه	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	گروه	سطح
متغیر	هوازی	آب هیدروژنه	آب هیدروژنه	کنترل	معنی داری
سن (سال)	۵۹٫۷۱ \pm ۷٫۱۱	۶۰٫۸۷ \pm ۵٫۴۱	۵۹٫۵۷ \pm ۴٫۵۴	۶۰٫۴۲ \pm ۳٫۹۵	۰٫۹۳۰
قد (سانتی متر)	۱۷۰٫۵۷ \pm ۴٫۳۵	۱۷۱٫۶۲ \pm ۴٫۱۷	۱۷۱٫۵۷ \pm ۷٫۰۹	۱۷۳٫۲۸ \pm ۵٫۴۶	۰٫۶۹۰
وزن (کیلوگرم)	۸۰٫۷۱ \pm ۱۰٫۳۸	۸۴٫۵۰ \pm ۱۱٫۹۸	۷۹٫۵۷ \pm ۱۲٫۰۳	۸۴٫۱۴ \pm ۱۰٫۲۲	۰٫۸۰۵
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر ^۲)	۲۷٫۶۹ \pm ۲٫۹۲	۲۸٫۵۷ \pm ۲٫۹۲	۲۶٫۹۳ \pm ۲٫۸۶	۲۸٫۰۶ \pm ۳٫۷۵	۰٫۶۱۴

اثر مداخلات تمرین هوازی و آب هیدروژنه بر غلظت سرمی IL-6 در بیماران مبتلا به پارکینسون

با توجه به جدول شماره ۳، نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد که در پس آزمون پس از کنترل اثر پیش آزمون، غلظت IL-6 سرم بیماران مبتلا به پارکینسون در گروه تمرین هوازی + آب هیدروژنه از سه گروه دیگر به طور معنی داری کم تر است ($P \leq 0/05$)، هم چنین دو گروه آب هیدروژنه و تمرین هوازی نیز غلظت IL-6 سرم کمتری را در پس آزمون نسبت به گروه کنترل داشتند ($P \leq 0/05$). ولی بین دو گروه آب هیدروژنه و تمرین هوازی تفاوت معنی داری در پس آزمون در غلظت IL-6 سرم در بیماران مبتلا به پارکینسون دیده نشد ($P > 0/05$).

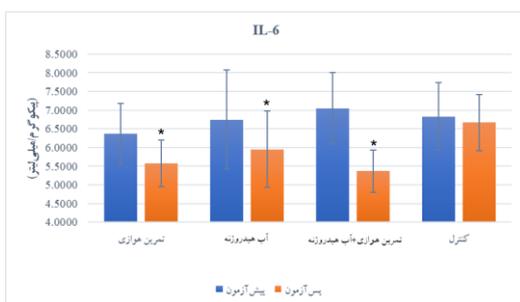
نتایج آزمون T همبسته نشان داد که در گروه‌های تمرین هوازی ($P = 0/012$)، آب هیدروژنه ($P = 0/007$) و تمرین هوازی + آب هیدروژنه ($P = 0/0001$) در نتایج مربوط به غلظت IL-6 سرم در بیماران مبتلا به پارکینسون تغییرات معنی داری از پیش آزمون تا پس آزمون (نمودار شماره ۱) رخ داده است ($P \leq 0/05$).

غلظت سرمی در گروه‌های بیان شده روند کاهشی داشتند، ولی در گروه کنترل تغییر معنی داری در غلظت IL-6 سرم در بیماران مبتلا به پارکینسون بین مراحل مختلف پژوهش دیده نشد ($P > 0/05$).

جدول شماره ۳: نتایج آزمون تعقیبی LSD مربوط به غلظت سرمی IL-6 بیماران مبتلا به پارکینسون

متغیر	گروه	گروه	اختلاف	سطح
	آب هیدروژنه	تمرین هوازی	میانگین	معنی داری
IL-6	آب هیدروژنه	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	-۰/۱۵۷	۰/۵۴۶
	آب هیدروژنه	کنترل	-۰/۸۲۴	۰/۰۳۳*
	آب هیدروژنه	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	۰/۷۶۸	۰/۰۰۵*
	آب هیدروژنه	کنترل	-۰/۶۶۸	۰/۰۰۶*
	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	کنترل	-۰/۶۶۸	۰/۰۱۵*
	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	کنترل	-۱/۴۳۶	۰/۰۰۰۱*

*: معنی داری در سطح $P \leq 0/05$



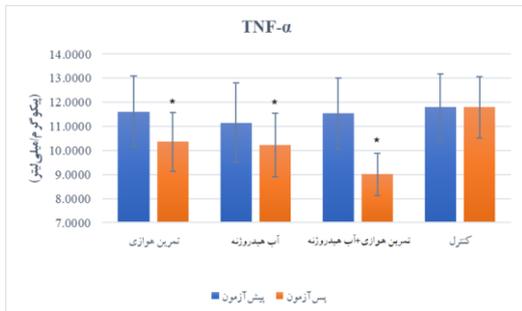
*: تفاوت معنی دار در سطح معنی داری $P \leq 0/05$

نمودار شماره ۱: مقادیر پیش آزمون و پس آزمون غلظت سرمی IL-6 بیماران مبتلا به پارکینسون

نتایج جدول شماره ۴، اندازه اثر برای گروه‌های تمرین هوازی (۰/۲۵)، آب هیدروژنه (۰/۱۵) و ترکیبی (۰/۴۹) نشان دهنده تأثیر متوسط تا قوی مداخلات بر IL-6 است، در حالی که گروه کنترل (۰/۰۴) اثر ناچیزی دارد. گروه ترکیبی با اندازه اثر بالاتر، تأثیر بیش تری نشان می‌دهد.

اثر مداخلات تمرین هوازی و آب هیدروژنه بر غلظت سرمی TNF- α در بیماران مبتلا به پارکینسون

ولی در گروه کنترل تغییر معنی داری در غلظت TNF- α سرم در بیماران مبتلا به پارکینسون بین مراحل مختلف پژوهش دیده نشد ($P > 0.05$).



* تفاوت معنی دار در سطح معنی داری $P \leq 0.05$

نمودار شماره ۲: مقادیر پیش آزمون و پس آزمون غلظت سرمی TNF- α بیماران مبتلا به پارکینسون

نتایج جدول شماره ۶، اندازه اثر برای گروه‌های تمرین هوازی (۰/۰۲)، آب هیدروژنه (۰/۰۳) و کنترل (۰/۰۱) نشان دهنده تأثیر بسیار ناچیز مداخلات بر TNF- α است، اما گروه ترکیبی (۰/۱۰) اثر کوچک تا متوسطی دارد، که نشان می‌دهد ترکیب مداخلات تأثیر بیش تری نسبت به سایر گروه‌ها دارد.

جدول شماره ۶: خلاصه نتایج آزمون T همبسته مربوط به غلظت TNF- α سرم بیماران مبتلا به پارکینسون

متغیر	گروه	اختلاف میانگین	سطح معنی داری	اندازه اثر
TNF- α (پیکوگرم/میلی لیتر)	تمرین هوازی	۱/۲۶۰۰۰	۰/۰۱۰*	۰/۰۲
	آب هیدروژنه	۰/۹۲۱۲۵	۰/۰۰۱*	۰/۰۳
	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	۲/۵۱۵۷۱	۰/۰۰۰۱*	۰/۱۰
	کنترل	۰/۰۰۵۷۱	۰/۹۹۰	۰/۰۱

* معنی داری در سطح $P \leq 0.05$

اثر مداخلات تمرین هوازی و آب هیدروژنه بر مولفه‌های پرسشنامه UPDRS در بیماران مبتلا به پارکینسون

نتایج آزمون تعقیبی LSD در علائم بالینی نشان داد که گروه تمرین هوازی + آب هیدروژنه کمترین علائم بالینی را داشتند ($P \leq 0.05$). گروه تمرین هوازی در پس آزمون علائم بالینی کمتری نسبت به گروه کنترل دارد ($P = 0.038$) (جدول شماره ۷).

نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد که در پس آزمون پس از کنترل اثر پیش آزمون، غلظت TNF- α سرم بیماران مبتلا به پارکینسون در گروه تمرین هوازی + آب هیدروژنه از سه گروه دیگر به طور معنی داری کم تر است ($P \leq 0.05$)، هم چنین دو گروه آب هیدروژنه و تمرین هوازی نیز غلظت TNF- α سرم کمتری را در پس آزمون نسبت به گروه کنترل داشتند ($P \leq 0.05$). ولی بین دو گروه آب هیدروژنه و تمرین هوازی تفاوت معنی داری در پس آزمون در غلظت TNF- α سرم در بیماران مبتلا به پارکینسون مشاهده نشد ($P > 0.05$) (جدول شماره ۵).

جدول شماره ۴: خلاصه نتایج آزمون T همبسته مربوط به غلظت IL-6 سرم بیماران مبتلا به پارکینسون

متغیر	گروه	اختلاف میانگین	سطح معنی داری	اثر اندازه
IL-6 (پیکوگرم/میلی لیتر)	تمرین هوازی	۰/۸۹۳۸۶	۰/۰۱۲*	۰/۲۵
	آب هیدروژنه	۰/۸۹۰۰۰	۰/۰۰۷*	۰/۱۵
	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	۱/۶۸۲۴۹	۰/۰۰۰۱*	۰/۴۹
	کنترل	۰/۱۵۵۵۷	۰/۶۱۵	۰/۰۴

* معنی داری در سطح $P \leq 0.05$

جدول شماره ۵: نتایج آزمون تعقیبی LSD مربوط به غلظت سرمی TNF- α

متغیر	گروه	اختلاف میانگین	سطح معنی داری
TNF- α	آب هیدروژنه	-۰/۱۶۲	۰/۶۸۴
	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	۱/۲۸۸	۰/۰۰۴*
	کنترل	-۱/۳۲۶	۰/۰۰۳*
	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	۱/۴۴۹	۰/۰۰۱*
TNF- α	کنترل	-۱/۱۶۵	۰/۰۰۷*
	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	-۲/۶۱۴	۰/۰۰۰۱*

* معنی داری در سطح $P \leq 0.05$

نتایج آزمون T همبسته نشان داد که در گروه‌های تمرین هوازی (۰/۰۱۰)، آب هیدروژنه (۰/۰۰۱) و تمرین هوازی + آب هیدروژنه (۰/۰۰۰۱) در نتایج مربوط به غلظت TNF- α سرم در بیماران مبتلا به پارکینسون تغییرات معنی داری از پیش آزمون تا پس آزمون (نمودار شماره ۲) رخ داده است ($P \leq 0.05$). روند کاهشی در غلظت TNF- α در گروه‌های اشاره شده مشاهده شد،

جدول شماره ۷: نتایج آزمون تعقیبی LSD مربوط به علائم بالینی بیماران پارکینسون

متغیر	گروه	گروه	اختلاف میانگین	سطح معنی داری
	آب هیدروژنه		-۰.۳۰۱	۰/۵۴۹
	تمرین هوازی	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	۱/۱۹۱	۰/۰۲۹۰
علائم بالینی بیماران	کنترل	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	-۱/۱۱۹	۰/۰۳۸*
	کنترل	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	۱/۴۹۲	۰/۰۰۶*
	کنترل	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	-۰/۸۱۷	۰/۱۰۹
	کنترل	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	-۲/۳۱۰	۰/۰۰۱*

*: معنی داری در سطح $P \leq 0/05$

دیده نشد ($P = 0/280$)، جدول شماره ۸). به دلیل محدودیت داده‌ها، تحلیل تفکیکی زیرمقیاس‌های UPDRS انجام نشد، اما انتظار می‌رود بهبود عمدتاً در علائم حرکتی مانند برادی کینزی و سفتی رخ داده باشد.

جدول شماره ۸: خلاصه نتایج آزمون T همبسته مربوط به علائم بالینی بیماران مبتلا به پارکینسون

متغیر	گروه	اختلاف میانگین	سطح معنی داری	اندازه اثر
علائم بالینی بیماران	تمرین هوازی	۱/۷۱۴۲۹	۰/۰۰۱*	۰/۱۲
	آب هیدروژنه	۱/۳۷۵۰۰	۰/۰۰۴*	۰/۱۱
	تمرین هوازی + آب هیدروژنه	۲/۸۵۷۱۴	۰/۰۰۱*	۰/۱۹
	کنترل	۰/۵۷۱۴۳	۰/۲۸۰	۰/۰۳

*: معنی داری در سطح $P \leq 0/05$

نتایج آزمون T همبسته نشان داد (نمودار شماره ۳)، بیش‌ترین کاهش علائم بالینی در پس آزمون گروه هوازی + آب هیدروژنه مشاهده شد ($P = 0/001$)، همچنین تفاوت معنی داری در کاهش علائم بالینی در پس آزمون گروه‌های تمرین هوازی ($P = 0/001$) و آب هیدروژنه ($P = 0/004$) وجود داشت.

بحث

پژوهش حاضر نشان می‌دهد که هر سه گروه مداخله (تمرین هوازی، آب هیدروژنه و ترکیب تمرین هوازی + آب هیدروژنه) در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی داری در غلظت سرمی IL-6 و TNF- α از پیش آزمون به پس آزمون داشتند. همچنین، گروه ترکیبی تمرین هوازی + آب هیدروژنه در مقایسه با سایر گروه‌ها، کاهش بیش‌تری در سطوح این سایتوکاین‌های پیش التهابی و التهابی نشان داد. این تغییرات می‌تواند ناشی از تعدیل مسیرهای سیگنالی (مانند مسیر سیگنالی PI3K/Akt/GSK-3 β) نیز باشد (۲۱). نقش IL-6 در بیماری پارکینسون بحث برانگیز بوده است و در پژوهش‌ها افزایش IL-6 در ناحیه نیکروستریاتال پس از مرگ مغزی و در مایع مغزی نخاعی (CSF) در بیماران پارکینسون (از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک) که لرزش در حالت استراحت، سفتی عضلانی، راه رفتن نامنظم، و برادی کینزی (کنسیدی حرکات) داشتند، مشاهده شده است (۳۲-۲۹). اختلال در تنظیم و غلظت IL-6 به عنوان یک پیش‌آگهی و عامل مهم در اختلالات عصبی و نورودژنراتیو مانند بیماری پارکینسون شناخته می‌شود (۳۳، ۳۴). پژوهش Pons-Espinal و همکاران (۲۰۲۴) نشان داد، سیتوکین IL-6 به میزان زیادی



*: تفاوت معنی دار در سطح معنی داری $P \leq 0/05$

نمودار شماره ۳: اطلاعات مربوط به علائم بالینی بیماران

علائم بالینی بیماران مبتلا به پارکینسون با استفاده از امتیاز کلی مقیاس UPDRS ارزیابی شد، که شامل مولفه‌های حرکتی (مانند لرزش، سفتی، برادی کینزی، اختلالات تعادل) و غیر حرکتی (مانند خلق، خواب، درد) است. نتایج تحلیل کوواریانس پس از کنترل اثر پیش آزمون نشان داد که بین گروه‌ها تفاوت معنی داری وجود دارد. آزمون T همبسته نشان داد که تغییرات درون گروهی در گروه‌های مداخله‌ای (تمرین هوازی: $P = 0/001$ ، آب هیدروژنه: $P = 0/004$ ، ترکیبی:

از آستروسیت‌های القا کننده پارکینسون بیان می‌شود و این افزایش بیان موجب سمیت در دوپامین مغز میانی می‌شود. مسدود کردن گیرنده IL-6 (IL-6R) از مرگ نورونی پارکینسون جلوگیری کرد (۳۳). IL-6 از نظر عملکردی به عنوان یک سایتوکین چند وجهی در فرآیندهای فیزیولوژیکی شناخته می‌شود. به طور کلی در فرآیندهای التهابی مزمن و حاد سطوح آن تمایل به افزایش دارد. همچنین IL-6 یک مولکول سیگنالینگ مهم در طول فعالیت ورزشی است که به طور حاد از سلول‌های عضلانی در حال تمرین با افزایش شدت، مدت زمان ورزش و تخلیه گلیکوژن عضلات آزاد می‌شود (۳۵). Nash و همکاران (۲۰۲۳) در پژوهشی مروری سیگنالینگ IL-6 در تمرین حاد مانند دوچرخه سواری، دویدن، پیاده روی، تمرینات قدرتی (باز کردن زانو) و تمرین مزمن مانند دویدن، تمرینات ایتروال شدت بالا (HIIT) و تمرینات قدرتی و پیامدهای بالقوه آن برای سلامت و عملکرد ورزشی را بررسی کردند. نتایج نشان داد، IL-6 به طور حاد توسط عضله در حال کار تولید می‌شود و میزان این پاسخ به شدت ورزش، مدت زمان ورزش و محتوای گلیکوژن عضله بستگی دارد. از دیدگاه درمانی و بالینی، برنامه‌های تمرینی طولانی مدت می‌توانند به کاهش سطح مزمن IL-6 و sIL-6R پلاسما کمک کنند و بنابراین در محافظت از پیشرفت بیماری‌های التهابی مزمن یا حتی معکوس کردن آن نقش دارند (۳۵). شوییری و همکاران (۲۰۲۲) در یک متاآنالیز پاسخ‌های IL-6 و TNF- α به ورزش حاد و منظم در افراد بالغ مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) را گزارش کردند. نتایج این متاآنالیز نشان داد فعالیت بدنی در افراد سالم و افراد مبتلا به اختلالات نورودژنراتیو سطح TNF- α و IL-6 خون آن‌ها را تغییر نداد که با نتایج پژوهش حاضر غیر همسو بود (۳۶). بر اساس این نتایج فعالیت ورزشی می‌تواند اثرات منفی ناشی از بیماری‌های نورودژنراتیو را کاهش دهد، همچنین کاهش در سطوح TNF- α نیز مشاهده شد. Landers و همکاران (۲۰۱۹) پژوهشی با موضوع تمرین هوازی چند وجهی با شدت بالا در مقابل

تمرین هوازی با شدت پایین برای ۲۷ بیمار مبتلا به پارکینسون (۱۹ مرد و هشت زن، سن ۴۵ تا ۸۵ سال)، که یک کارآزمایی بالینی تصادفی بود، انجام دادند. تعادل، فعالیت حرکتی، استقامت و خستگی، سلامت روان و کیفیت زندگی اندازه‌گیری شدند، برای بررسی مکانیسم‌های تعدیل کننده بیماری شاخص‌های BDNF همراه با ژنوتیپ آن، TNF- α ، IL-6، IL-10 و SOD مورد بررسی قرار گرفتند. هشت هفته تمرین هوازی چند وجهی با شدت بالا (راه رفتن روی تردمیل با ۷۰-۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب تخمینی) بر روی سایتوکین‌های IL-6 و TNF- α در بیماران مبتلا به پارکینسون اثری نداشت. اما پس از شش ماه پایش بیماران، سطوح IL-6 کاهش و TNF- α افزایش معنی‌داری نشان دادند. هر دو گروه افزایش سطح فاکتور BDNF و بهبود محیط ضد التهابی را نشان دادند که نشان دهنده اثرات محافظت عصبی بالقوه است. همچنین نتایج این پژوهش نشان داد تمرینات با شدت بالا می‌تواند برای بیماران مبتلا به پارکینسون امکان‌پذیر و ایمن باشد که با پژوهش حاضر غیر همسو بود (۳۷). این تفاوت می‌تواند مربوط به فرکانس و شدت تمرین باشد، همچنین پایش شش ماهه در مطالعه لاندرو و همکاران تفاوت در یافته‌ها را داشته است. کاهش التهاب ناشی از تمرین هوازی احتمالاً می‌تواند مربوط به سازگاری به تمرین (در مدت شش ماه) و در نتیجه آن کاهش التهاب سیستمیک باشد و یا بر اثر افزایش سطح فاکتور BDNF و کاهش مسیرهای آپوپتوزی سلولی باشد، که در پژوهش‌ها مشاهده شده است (۱۷، ۳۰، ۳۸، ۳۹). با توجه به نتایج پژوهش‌های انجام شده افزایش IL-6 در بیماری‌های نورودژنراتیو و به طور ویژه بیماری پارکینسون می‌تواند سمیت نورونی ایجاد کند و احتمالاً پیشرفت بیماری را بیش‌تر کند و در نقطه مقابل کاهش این فاکتور منجر به بهبود عملکرد سلولی و نورونی شود.

سطوح TNF- α در پاسخ به فعالیت ورزشی بحث‌برانگیز بوده است. شش هفته تمرینات استقامتی تناوبی با شدت بالا، BDNF، TNF- α ، GDNF و H₂O₂ در مغز

پارکینسون ایمن می‌باشد (۱۶). این نتایج با پژوهش حاضر همسو بود. یک مطالعه تصادفی، دوسوکور چند مرکزی آب هیدروژنه برای بیماری پارکینسون توسط Yoritaka و همکاران (۲۰۱۸) انجام شد. جامعه آماری از ۱۴ بیمارستان ژاپن با ۱۷۸ بیمار (۹۳ زن، ۸۵ مرد) مبتلا به PD که لوودوپا مصرف نمی‌کردند، انجام شد. بیماران به صورت تصادفی (۱:۱) به دو گروه آب هیدروژنه (۱۰۰۰ میلی لیتر روزانه) و دارونما تقسیم شدند. معیارهای ورود، تصادفی سازی، کورسازی و تحلیل‌های آماری انجام شد. پس از ۷۲ هفته، هیچ تفاوت معنی داری در نمرات UPDRS، رتبه بندی هوهن و یار (Yahr و Hoehn) یا کیفیت زندگی (PDQ-39) بین دو گروه مشاهده نشد. مصرف آب هیدروژنه ایمن بود، اما اثری بر بهبود PD نداشت. محدودیت‌ها شامل عدم ثبت نام بیماران در مراحل بسیار اولیه یا پیشرفته PD و عدم ارزیابی نمرات در حالت "خاموش" بود. پژوهش‌ها در زمینه آب هیدروژنه و بیماری پارکینسون بیش تر به صورت جداگانه انجام شده است و مداخله تمرینی کم تر دیده می‌شود (۱۴). نتایج این پژوهش با پژوهش حاضر غیر همسو بود که این تفاوت می‌تواند مربوط به تعداد جامعه آماری و مراحل بیماران شرکت کننده در پژوهش باشد. به طور کلی با توجه به نتایج پژوهش‌های انجام شده به نظر می‌رسد استفاده همزمان تمرین استقامتی و آب هیدروژنه می‌تواند اثرات سینرژیک داشته باشد. هم چنین با توجه به نتایج پرسشنامه علائم بالینی بیش ترین کاهش علائم بالینی در گروه هوازی+آب هیدروژنه مشاهده شد. در همین راستا می‌توان بیان کرد، کاهش در سطوح سایتوکاین‌های التهابی و پیش التهابی (مانند: IL-6 و TNF- α) با کاهش در سمیت دوپامینرژیک، علائم غیر حرکتی (مانند خلق و خو و خواب) و علائم حرکتی (مانند: سفتی و لرزش) رابطه مستقیم دارند. از این رو در این پژوهش تمرین هوازی همراه با آب هیدروژنه اثر هم افزایی بر بهبود علائم بالینی بیماران مبتلا به پارکینسون را نشان داد. اما

موش‌ها را افزایش داد که با پژوهش حاضر غیر همسو بود (۴۰). این اختلاف نتایج می‌تواند در نوع مطالعه حیوانی و همچنین پروتکل تمرینی باشد. در پژوهشی دیگر شش هفته تمرین تناوبی شدت بالا منجر به افزایش FRAP (سنجش قدرت آنتی اکسیدانی کاهنده فریک)، BDNF، SOD و CAT با کاهش سطوح IL-6، IL-10 و TNF- α در بافت هیپوکامپ رت‌ها شد (۳۹). تمرین استقامتی با افزایش فاکتورهای مانند Nrf2 به طور مستقیم و غیر مستقیم بر روی تنظیم بیان ژن آنتی اکسیدانی و پیش التهابی اثرگذار هستند و همچنین سطوح سایتوکاین‌ها را نیز تعدیل می‌کند. نتایج تمرینات استقامتی و به طور کلی انقباض عضلانی با کاهش بیان TNF- α همراه بود (۴۱). آب هیدروژنه می‌تواند به عنوان یک عامل آنتی اکسیدانی و ضد التهابی عمل کند و روند و عوارض ناشی از بیماری پارکینسون را تعدیل کند و یا پیشگیری از مرگ نورونی را به همراه داشته باشد (۲، ۹). هیدروژن به عنوان آنتی اکسیدان می‌تواند، گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) Reactive Oxygen Species را خنثی و از مرگ نورون‌ها جلوگیری کند (۱۱، ۱۶). Hong و همکاران (۲۰۲۱) اثرات استفاده همزمان از آب هیدروژنه و لیزر درمانی سطح پایین (PBM) بر بیماری پارکینسون را بررسی کردند. ۱۸ بیمار مبتلا به پارکینسون (سن ۳۰ تا ۸۰ سال) را که در مراحل II و III بیماری هوهن و یاهر بودند، وارد مطالعه شدند. همه شرکت کنندگان به مدت ۲ هفته تحت درمان روزانه H₂ + PBM قرار گرفتند. عوارض جانبی و نمرات مقیاس رتبه بندی یکپارچه بیماری پارکینسون (UPDRS) ثبت شد. نتایج نشان داد، نمرات UPDRS از هفته اول به طور قابل توجهی کاهش یافت و این بهبود تا پایان درمان ادامه داشت. علاوه بر این، هیچ عارضه جانبی ثبت نشد. پس از ۱ هفته قطع درمان، نمرات UPDRS کمی افزایش یافت، اما بهبود در مقایسه با حالت پایه معنی دار باقی ماند. این پژوهش نشان داد رژیم آب هیدروژنه به همراه PBM برای بیماران

می‌دهد. این امر می‌تواند از طریق مهار فنوتیپ‌های التهابی میکروگلیا رخ دهد که منجر به اثر محافظت‌کننده عصبی می‌شود. تمرینات ورزشی می‌تواند به عنوان یک کمک درمان موثر در مهار و یا کاهش آسیب‌های نورونی در مراکز بالینی پیشنهاد شود.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از رساله دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی است، که در واحد تهران شمال دانشگاه آزاد اسلامی اجرا گردید. بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

محدودیت در جامعه آماری و همچنین کوتاه بودن پروتکل تمرین هوازی و آب هیدروژنه در پژوهش حاضر نشان دهنده آن است که پژوهش‌های پیش‌تری در این زمینه باید انجام شود تا به یک جمع بندی کامل‌تری رسید.

انجام تمرینات هوازی به همراه آب هیدروژنه صرف نظر از نوع تمرین یا فعالیت ورزشی، می‌تواند فعالیت التهابی میکروگلیا را تعدیل و کاهش دهد، که مسئول تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی IL-6 و TNF- α است. در بیماری پارکینسون، فعالیت ورزشی برای بازسازی نورون‌های دوپامینرژیک، کاهش پارامترهای التهابی و فعالیت التهابی حیاتی است. بنابراین، پژوهش حاضر اثرات ضد التهابی تمرین هوازی و آب هیدروژنه را در آسیب‌شناسی عصبی بیماری پارکینسون نشان

References

- Balestrino R, Schapira A. Parkinson disease. *European J Neurol* 2020; 27(1): 27-42. PMID: 31631455.
- Tanner C, Ostrem J. Parkinson's Disease. *New England J Med* 2024; 391(5): 442-452. PMID: 39083773.
- Nutt J, Wooten G. Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. *New England J Med* 2005; 353(10): 1021-1027. PMID: 16148287.
- Rogers J, Mastroeni D, Leonard B, Joyce J, Grover A. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: Are Microglia Pathogenic in Either Disorder? *Int Rev Neurobiol* 2007; 235-246. PMID: 17678964.
- Stebbins G, Goetz C, Burn D, Jankovic J, Khoo T, Tilley B. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2013; 28(5): 668-670. PMID: 23408503.
- Angelopoulou E, Koros C, Stanitsa E, Stamelos I, Kontaxopoulou D, Fragkiadaki S, et al. Neurological Examination via Telemedicine: An Updated Review Focusing on Movement Disorders. *Medicina* 2024; 60(6): 958. PMID: 38929575.
- Kraft C, Reggiori F, Peter M. Selective types of autophagy in yeast. *Biochimica Et Biophysica Acta Bba Mol Cell Res* 2009; 1793(9): 1404-1412. PMID: 19264099.
- Kuhlman G, Auinger P, Duff-Canning S, Lang A, Tanner C, Marras C. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and markers of Parkinson's disease progression: A retrospective cohort study. *J Neurolog Sci* 2023; 454: 120822. PMID: 37839283.

9. Kobayashi Y, Imamura R, Koyama Y, Kondo M, Kobayashi H, Nonomura N, et al. Renoprotective and neuroprotective effects of enteric hydrogen generation from Si-based agent. *Sci Reports* 2020; 10(1):. PMID: 32246095.
10. Sim M, Kim C, Shon W, Lee Y, Choi E, Shin D. Hydrogen-rich water reduces inflammatory responses and prevents apoptosis of peripheral blood cells in healthy adults: a randomized, double-blind, controlled trial. *Sci Rep* 2020; 10(1):. PMID: 32699287.
11. Kura B, Slezak J. The Protective Role of Molecular Hydrogen in Ischemia/Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci* 2024; 25(14): 7884. PMID: 39063126.
12. Nascimento G, Santos B, Pedrazzi J, Silva-Amaral D, Bortolanza M, Harris G, et al. Effects of hydrogen gas inhalation on L-DOPA-induced dyskinesia. *Brain Behavior Amp Immunity Health* 2023; 30: 100623. PMID: 37096172.
13. Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, Yamaguchi H, et al. Hydrogen in Drinking Water Reduces Dopaminergic Neuronal Loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson's Disease. *Plos One* 2009; 4(9): e7247. PMID: 19789628.
14. Yoritaka A, Ohtsuka C, Maeda T, Hirayama M, Abe T, Watanabe H, et al. Randomized, double-blind, multicenter trial of hydrogen water for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33(9): 1505-1507. PMID: 30207619.
15. Siracusa R, Scuto M, Fusco R, Trovato A, Ontario M, Crea R, et al. Anti-inflammatory and Anti-oxidant Activity of Hidrox® in Rotenone-Induced Parkinson's Disease in Mice. *Antioxid* 2020; 9(9): 824. PMID: 32899274.
16. Hong C, Hu C, Lin H, Wu D. Effects of concomitant use of hydrogen water and photobiomodulation on Parkinson disease. *Med* 2021; 100(4): e24191. PMID: 33530211.
17. Al-Jarrah M, Erekat N. Endurance exercise training suppresses Parkinson disease-induced overexpression of apoptotic mediators in the heart. *Neurorehabilit* 2021; 48(3): 315-320. PMID: 33814475.
18. Sanaeifar F, Pourranjbar S, Pourranjbar M, Ramezani S, Mehr S, Wadan A, et al. Beneficial effects of physical exercise on cognitive-behavioral impairments and brain-derived neurotrophic factor alteration in the limbic system induced by neurodegeneration. *Exp Gerontol* 2024; 195: 112539. PMID: 39116955.
19. Park S, Yong M, Na S. Effect of exercise on the expression of nerve growth factor in the spinal cord of rats with induced osteoarthritis. *J Phys Ther Sci* 2015; 27(8): 2551-2554. PMID: 26357438.
20. Chen J, Zhou R, Feng Y, Cheng L. Molecular mechanisms of exercise contributing to tissue regeneration. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7(1):. PMID: 36446784.
21. Peng Y, Chi R, Liu G, Tian W, Zhang J, Zhang R. Aerobic Exercise Regulates Apoptosis through the PI3K/Akt/GSK-3 β Signaling Pathway to Improve Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Mice. *Neural Plastic* 2022; 2022: 1-12. PMID: 36124291.
22. Zhen K, Zhang S, Tao X, Li G, Lv Y, Yu L. A systematic review and meta-analysis on effects of aerobic exercise in people

- with Parkinson's disease. *Npj Parkinson S Disease* 2022; 8(1):. PMID: 36316416.
23. Yoritaka A, Takanashi M, Hirayama M, Nakahara T, Ohta S, Hattori N. Pilot study of H₂ therapy in Parkinson's disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Movement Disorders* 2013; 28(6): 836-839. PMID: 23400965.
 24. Ishaq S, Shah I, Lee S, Wu B. Effects of exercise training on nigrostriatal neuroprotection in Parkinson's disease: a systematic review. *Frontiers Neuroscience* 2025; 18. PMID: 39844853.
 25. Małczyńska-Sims P, Chalimoniuk M, Sulek A. The Effect of Endurance Training on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Inflammatory Markers in Healthy People and Parkinson's Disease. A Narrative Review. *Frontiers Physiology* 2020; 11. PMID: 33329027.
 26. Szymura J, Kubica J, Wiecek M, Pera J. The Immunomodulatory Effects of Systematic Exercise in Older Adults and People with Parkinson's Disease. *J Clin Med* 2020; 9(1): 184. PMID: 31936624.
 27. WHITFIELD G, RIEBE D, MAGAL M, LIGUORI G. Applying the ACSM Preparticipation Screening Algorithm to U.S. Adults. *Med Amp Sci Sports Amp Exercise* 2017; 49(10): 2056-2063. PMID: 28557860.
 28. Sadeghi F, Banai J, Eftekhari ghinani E, Keshavarz S. Changes in Oxidant–Antioxidant Status of Hippocampal Tissue Following Eight Weeks of Aerobic Exercise and Vitamin E Supplementation in Reserpine-Induced Parkinsonian Rats. *Int J Sport Studies Health* 2025; 8(1): 86-93.
 29. Selikhova M, Kushlinskii N, Lyubimova N, Gusev E. Impaired Production of Plasma Interleukin-6 in Patients with Parkinson's Disease. *Bulletin Exp Biol Med* 2002; 133(1): 81-83. PMID: 12170314.
 30. Soke F, Kocer B, Fidan I, Keskinoglu P, Guclu-Gunduz A. Effects of task-oriented training combined with aerobic training on serum BDNF, GDNF, IGF-1, VEGF, TNF- α , and IL-1 β levels in people with Parkinson's disease: A randomized controlled study. *Exp Gerontol* 2021; 150: 111384. PMID: 33965556.
 31. Liu T, Chen C, Chang K. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23(8): 4148. PMID: 35456966.
 32. Mohamed W, Kumar J, Alghamdi B, Soliman A, Toshihide Y. Neurodegeneration and inflammation crosstalk: Therapeutic targets and perspectives. *Ibro Neurosci Rep* 2023; 14: 95-110. PMID: 37388502.
 33. Pons-Espinal M, Blasco-Agell L, Fernandez-Carasa I, Andrés-Benito P, di Domenico A, Richaud-Patin Y, et al. Blocking IL-6 signaling prevents astrocyte-induced neurodegeneration in an iPSC-based model of Parkinson's disease. *Jci Insight* 2024; 9(3):. PMID: 38329129.
 34. Kerkis I, Silva Á, Araldi R. The impact of interleukin-6 (IL-6) and mesenchymal stem cell-derived IL-6 on neurological conditions. *Front Immunol* 2024; 15. PMID: 39015561.
 35. Nash D, Hughes M, Butcher L, Aicheler R, Smith P, Cullen T, et al. IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health

- and athletic performance. *Scandinavian J Med Amp Sci Sports* 2023; 33(1): 4-19. PMID: 36168944.
36. Shobeiri P, Seyedmirzaei H, Karimi N, Rashidi F, Teixeira A, Brand S, et al. IL-6 and TNF- α responses to acute and regular exercise in adult individuals with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *European J Med Res* 2022; 27(1). PMID: 36156182.
37. Landers M, Navalta J, Murtishaw A, Kinney J, Piri Richardson S. A High-Intensity Exercise Boot Camp for Persons With Parkinson Disease: A Phase II, Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Feasibility, Safety, Signal of Efficacy, and Disease Mechanisms. *J Neurologic Physical Ther* 2019; 43(1): 12-25. PMID: 30531382.
38. Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Irkec C, Fidan I, Aydin Y, Ozkan T, et al. Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunolog* 2018; 316: 121-129. PMID: 29329698.
39. Freitas D, Rocha-Vieira E, Soares B, Nonato L, Fonseca S, Martins J, et al. High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiol Amp Behav* 2018; 184: 6-11. PMID: 29111230.
40. Afzalpour M, Chadorneshin H, Foadoddini M, Eivari H. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiol Amp Behav* 2015; 147: 78-83. PMID: 25868740.
41. Suzuki K, Tominaga T, Ruhee R, Ma S. Characterization and Modulation of Systemic Inflammatory Response to Exhaustive Exercise in Relation to Oxidative Stress. *Antioxidants* 2020; 9(5): 401. PMID: 32397304.