ORIGINAL ARTICLE

Effects of Aerobic Training and Garlic Extract on Apoptotic Markers and the Expression of miR-1 and miR-133 in the Brain Tissue of Reserpine-Induced Parkinsonian Rats

Morteza hossienzadeh[1],
Mohsen davoodi[2],
Fatemeh Saadat[3],
Asieh Abbasi Daloii[4]

[1] Phd in Exercise Physiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[2]Assistant professor of Exercise physiology, Department of General Courses, School of paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences
[3]Master in Exercise Physiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[4]Associate Professor, Department of sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

(Received July 20, 2025; Accepted October 15, 2025)

Abstract

Background and purpose: Parkinson's disease (PD) is associated with increased neuronal apoptosis, and both exercise and antioxidants have been reported to attenuate this process. This study aimed to investigate the effects of eight weeks of aerobic training (AT) combined with garlic extract (G) administration on apoptotic markers and the expression of miR- 1 and miR- 133 in the brain tissue of Reserpine- induced Parkinsonian rats.

Materials and methods: In this experimental study, forty male Sprague–Dawley rats with PD induction were randomly assigned to four groups: Parkinsonian control (PD), aerobic training (AT), garlic extract (G), and aerobic training plus garlic extract (AT+G). The aerobic training protocol was conducted for eight weeks, five sessions per week, starting from 15 to 48 minutes of running at 10–24 m/min. The aqueous garlic extract (500 mg/kg body weight) was freshly suspended in distilled water and orally administered by gavage. The mRNA expression levels of Bax, Bcl- 2, miR- 1a, and miR- 133a were measured using RT- PCR, and motor balance was evaluated using the rotarod test. Data were analyzed using one- way ANOVA followed by Tukey's post hoc test ($P \leq 0.05$).

Results: In the AT, G, and AT+G groups, Bax, Bax/Bcl- 2 ratio, and miR- 1 were significantly decreased, while Bcl- 2 expression was significantly increased compared with the PD group ($P \leq 0.01$). The AT and AT+G groups showed a significant increase in miR- 133a expression, with the AT+G group showing more pronounced responses versus single interventions ($P \leq 0.05$).

Conclusion: Combined aerobic training and garlic supplementation exert synergistic anti- apoptotic effects in the brain of parkinsonian rats, likely via modulation of the Bax/Bcl- 2 ratio and apoptosis- related microRNAs. This combination may also contribute to improved motor balance and cognitive functions.

Keywords: Aerobic Exercise, Garlic, Apoptosis, Brain, Parkinson's Disease (PD).

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (250): 39-50 (Persian).

Corresponding Author: Mohsen davoodi - School of paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences (E-mail: mdavoodi827@gmal.co)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و پنجم شماره ۲۵۰ آبان سال ۱۴۰۴ (۵۰-۳۹)

بررسی اثر تمرین هوازی و عصاره سیر بر شاخص های آپوپتوزی و بیان miR-1 و miR-133 در بافت مغز موش های صحرایی پارکینسونی شده با رزرپین

مرتضی حسین زاده[۱]
محسن داودی[۲]
فاطمه سعادت[۳]
آسیه عباسی دلویی[۴]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری پارکینسون با افزایش آپوپتوز نورونی همراه است و شواهدی از اثر مهاری تمرین و آنتی‌اکسیدان‌ها بر این فرایند وجود دارد. این مطالعه با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی (AT) همراه با عصاره سیر (G) بر شاخص‌های آپوپتوز و بیان miR- 1 و miR- 133 در بافت مغز موش‌های پارکینسونی القا شده با رزرپین بود.

مواد و روش ها: در پژوهشی تجربی حاضر، ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگو–داولی به چهار گروه پارکینسونی (PD)، تمرین هوازی (AT)، عصاره سیر (G) و تمرین+سیر (AT+G) تقسیم شدند. تمرین طی هشت هفته، هفته‌ای پنج جلسه (۱۵ تا ۴۸ دقیقه با سرعت ۱۰ تا ۲۴ متر بر دقیقه) انجام شد. عصاره آبی سیر با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، خوراکی تجویز گردید. بیان ژن‌های *Bax*، *Bcl- 2*، *miR- 1a* و *miR- 133a* با واکنش زنجیره‌ای پلیمراز معکوس (RT- PCR) و تعادل حرکتی با آزمون روتارود سنجیده شد. داده‌ها با تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی ارزیابی گردیدند ($P <۰/۰۵$).

یافته‌ها: در گروه‌های AT، G و AT+G مقادیر Bax، نسبت Bax/Bcl- 2 و miR- 1 کاهش، و Bcl- 2 افزایش معنی‌دار داشت ($P <۰/۰۱$). هم‌چنین در گروه‌های AT و AT+G بیان *miR- 133a* افزایش معنی‌دار نشان داد. در گروه ترکیبی AT+G پاسخ‌ها نسبت به دو گروه منفرد قوی‌تر بود ($P <۰/۰۵$).

استنتاج: تمرین هوازی همراه با مصرف سیر اثرات هم‌افزای ضد آپاپتوتیک در مغز موش‌های پارکینسونی ایجاد کرده و احتمالاً از طریق تعدیل نسبت Bax/Bcl- 2 و میکرو RNA های مرتبط عمل می‌کند. این ترکیب می‌تواند در بهبود عملکرد تعادلی نقش مؤثر داشته باشد.

واژه های کلیدی: تمرین هوازی، سیر، آپوپتوز، مغز، پارکینسون

مولف مسئول: محسن داوودی– شیراز: دانشگاه علوم پزشکی شیراز **Email:** mdavoodi827@gmal.com

۱. دکترای فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۲. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه دروس عمومی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۳. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۴. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۴/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۵/۶ تاریخ تصویب : ۱۴۰۴/۷/۲۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

مقدمه

بیماری پارکینسون (Parkinson's Disease) (PD) نوعی بیماری پیشرونده عصبی بوده که میلیون ها نفر در سراسر جهان را درگیر خود نموده است. اطلاعات نشان می دهند که این بیماری وابسته به سن، جنسیت، ژنتیک، منطقه جغرافیایی و سبک زندگی است(۱). مطالعه‌ای آینده نگر عنوان نمود که با توجه به روند رو به رشد تعداد سالمندان در جهان نزدیک به ۲۲ درصد از سالمندان به این بیماری مبتلا خواهند شد(۲). همچنین یک مطالعه فراتحلیلی در سال ۲۰۱۴ پیش‌بینی شده بود که تا سال ۲۰۴۰ تعداد این بیماران به ۱۴/۲میلیون نفر خواهد رسید(۳).

پارکینسون یکی از شایع ترین اختلالات نورودژنراتیو(Neurodegenerative) است که در اثر تخریب پشرونده نورون های دوپامینرژیک(Dopaminergic) جسم سیاه(Substantia Nigra) و مسیرهای مرتبط ایجاد می شود. این بیماری علاوه بر اختلالات حرکتی، با فرآیندهای پاتولوژیک پیچیده‌ای نظیر استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و آپوپتوز(Apoptosis) همراه است(۴). اختلال عملکرد میتوکندری، فعال‌سازی مسیرهای آپوپتیک و تغییر در تنظیم پروتیین های خانواده Bcl-2(B-cell lymphoma (2 از مهم‌ترین مکانیسم‌های دخیل در مرگ سلول‌های عصبی محسوب می شوند.

پروتئین Bax(Bcl-2-associated X) به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل پیش‌برنده آپوپتوز و Bcl-2 به عنوان فاکتور ضد آپوپتوز(Anti-apoptotic)، نسبت Bax/Bcl-2(Bax/Bcl-2 ratio)را به عنوان شاخص مهم تعادل بین بقا و مرگ سلول معرفی می کنند(۵). مطالعات نشان داده‌اند که در مدل‌های PD، این نسبت به نفع آپوپتوز تغییر می کند(۶). میکرو RNA ها (miRNAs) به‌عنوان تنظیم کننده‌های پس‌رونویسی ژن، نقش مهمی در تنظیم مسیرهای مرگ و بقاء سلول‌های عصبی دارند(۷، ۸). در میان آن‌ها، miR-1 و miR-133 دو مولکول اهمیت یافته‌اند که اگر چه ابتدا در بافت عضله شناسایی شدند، ولی در مغز و به‌ویژه در نورون‌های دوپامینرژیک هم بیان می‌شوند(۹، ۱۰). شواهد نشان داده‌اند که miR-1 در مدل‌های پارکینسونی با افزایش بیان Bax، مهار Bcl-2 و فعال‌سازی مسیر کاسپازها، آسیب نورونی را تشدید می کند(۱۱، ۱۲). در مقابل، miR-133 با کاهش بیان *Bax*، افزایش *Bcl-2* و فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway involved in cell survival.)، اثرات محافظتی قابل توجهی در نورون‌ها دارد و به بهبود بقاء سلولی منجر می‌شود(۱۳، ۱۴).

ورزش هوازی به عنوان یک مداخله غیر دارویی اثبات شده است که می‌تواند با تعدیل عملکرد میتوکندری، کاهش نسبت Bax/Bcl-2 و بهبود نوروژنز(Neurogenesis)، آثار محافظتی در برابر نورودژنراسیون ایجاد کند(۱۵، ۱۶). در مطالعه اخیر، ورزش منظم در مدل MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro)باعث کاهش بیان *Bax* و افزایش *Bcl-2* شد که با بهبود عملکرد حرکتی موش‌ها همراه بود(۱۶).

از سوی دیگر، ترکیبات فعال گیاهی مانند پلی‌فنول‌ها و آلیسین(Allicin) موجود در سیر، با خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد آپوپتوزی، پتانسیل بالایی در پیشگیری از پیشرفت پارکینسون نشان داده‌اند(۱۷). استفاده از عصاره سیر کهنه شده در شرایط کشت نورونی منجر به کاهش بیان *Bax*، افزایش بیان *Bcl-2* و مهار مسیرهای آپوپتوتیک شده است(۱۸). این اثرات مشابه با یافته‌های مربوط به ترکیبات گیاهی دیگر مانند بایکالئین بوده که در موش‌های پارکینسونی القا شده با MPTP باعث مهار التهاب عصبی و مرگ سلولی شد. علاوه بر این، شواهد نشان می‌دهد که مداخلات ترکیبی شامل ورزش و مکمل‌های گیاهی می‌توانند بر بیان miRNA ها نیز تأثیرگذار باشند. برای مثال، تعامل بین میکرو RNA ها و استرس اکسیداتیو در بیماری‌های نورودژنراتیو، مسیرهای کلیدی بقا و مرگ سلول را تعدیل می کند(۱۹). بنابراین بررسی اثر همزمان تمرین هوازی و عصاره سیر بر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

شاخص‌های آپوپتوز (Bax, Bcl-2, Bax/Bcl-2) و میکرو RNA های miR-1 و miR-133 می‌تواند دیدگاه نوینی در زمینه رویکردهای تلفیقی درمان PD ارائه دهد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه تجربی، همراه با گروه کنترل بود. تعداد ۴۰ موش صحرایی نر نژاد اسپراگو- داولی با سن ۱۸-۲۰ ماه و وزن تقریبی ۲۵۰ الی ۲۷۰ گرم از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه شدند. پس از انتقال به مرکز آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانی این واحد دانشگاهی، به مدت یک هفته در محیط آزمایشگاه برای آشناسازی با محیط قرار گرفتند. در طول کل دوره تحقیق، موش ها در شرایط استاندارد شامل چرخه روشنایی ۱۲ ساعت به ۱۲ ساعت، دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی ۵۵ تا ۶۰ درصد و در قفس‌های پلی کربنات قابل شست شو نگهداری شدند. در طی دوره تحقیق دسترسی به آب و غذای حیوانات آزادانه بود تمام اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این تحقیق بر اساس معاهده هلسینکی و تحت نظر کمیته اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی با کد مصوب IR.IAU.AMOL.REC.1402.069 انجام شد.

القا بیماری پارکینسون و گروه بندی

از بین ۴۰ موش صحرایی، تعداد ۳۲ موش صحرایی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی و بیهوش شدن با کتامین و زایلوزین (به منظور مقید کردن و عدم حس درد) تحت تزریق درون صفاقی ۲ میلی گرم بر کیلوگرم رزرپین ساخت شرکت سیگما آلدریچ(Sigma Aldrich) آمریکا قرار گرفتند. در ادامه ۱۴ روز پس از تزریق نوروتوکسین رزرپین برای القای پارکینسون، موش های صحرایی تحت نظر گرفتند و از نظر بالینی بیماری در آن‌ها ثبت شد. این نکته قابل ذکر است که این دوره رفتارهایی مانند پرخاشگری، پیچ تاب های دمی، رعشه دم، عدم تعادل در راه رفتن در نمونه‌ها ارزیابی گردید(۲۰). پس از اطمینان از القای پارکینسون در موش های صحرایی، براساس توان حرکتی و آزمون تعادل (برای همگن نمودن گروه‌ها) به گروه های بیماری پارکینسون (PD)، تمرین هوازی (AT)، مکمل سیر(G) و تمرین هوازی+ مکمل سیر (AT+G) تقسیم شدند. هم‌چنین برای بررسی اثرات القا بیماری پارکینسون بر متغیرهای تحقیق تعداد ۸ سر موش صحرایی سالم در گروه کنترل سالم (HC) قرار داده شدند. در پایان مرحله القا بیماری پارکینسون هیچ یک از ۳۲ سر موش صحرابی تلف نشدند و همه ی حیوانات برای ادامه آزمایش ها مورد استفاده قرار گرفتند.

تمرین هوازی

برای انجام تمرینات ورزشی، ابتدا آزمون و آشنا سازی با نوارگردان در نظر گرفته شد. تمرینات هوازی در آزمایشگاه فیزیولوژی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت بر روی تردمیل مخصوص جوندگان انجام شد (مدل: Exer 3/6, Columbus Instruments, Columbus, OH, USA). بدین صورت که موش های صحرایی در گروه تمرین، به مدت یک هفته، روزانه ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه و شیب ۰ درصد بر روی نوارگردان قرار گرفتند تا فقط با محیط آن آشنا شوند. این نکته قابل ذکر است که براساس مطالعات این نوع تمرین هیچ گونه اثری بر تغییرات فیزیولوژیک حیوان ندارد. تمرین به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته انجام شد. بدین منظور موش‌های صحرایی در هفته اول ۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر بر روی نوارگردان و ۴/۸ دقیقه به زمان تمرین اضافه شد تا در هفته هشتم سرعت به ۲۴ متر بر دقیقه و مدت زمان تمرین به ۴۸ دقیقه برسد. در ابتدا و انتهای تمرین هوازی، مدت زمان ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه برای گرم کردن و سرد کردن حیوانات در نظر گرفته شد(۲۰).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

تهیه و مصرف مکمل سیر

سیر تازه از فروشگاه‌های میوه تهیه و پس از شست‌وشو و جداسازی پوست و با استفاده از اسکالپل به قطعات کوچک تقسیم شد. سپس ۱۰۰ گرم از سیر خرد شده با ۲۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر مخلوط و به مدت ۱۵ دقیقه در مخلوط‌کن قرار گرفت تا مخلوطی همگن و شیری رنگ حاصل شود. محلول به‌دست آمده به مدت ۴۸ ساعت در دمای محیط آزمایشگاه نگهداری و سپس از پارچه صافی عبور داده شد. محلول صاف شده به ظرف آزمایشگاهی تمیز منتقل و به مدت ۲ ساعت در انکوباتور با دمای ۳۸ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا بخش عمده آب آن تبخیر و عصاره غلیظ سفید رنگ باقی بماند. در نهایت، عصاره به‌دست آمده به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در حجم مناسب آب مقطر تازه سوسپانسیون و روزانه به روش گاواژ خوراکی به موش‌های صحرایی تجویز گردید(۲۱).

آزمون تعادل حرکتی

تعادل حرکتی در موش‌های صحرایی با استفاده از دستگاه روتارد مخصوص موش ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان ارزیابی شد. این دستگاه دارای یک گردونه است و سرعت چرخش آن بین ۰ تا ۴۰ دور در دقیقه است. برای آشناسازی، موش‌های صحرایی به مدت ۳ دقیقه با سرعت چرخیدن ۱۰ دور در دقیقه با شتاب ۷ rpm^2 بر روی این دستگاه قرار گرفتند. در ادامه ۳۰ دقیقه بعد از زمان آشنا سازی، آزمون تست تعادلی انجام شد (۱۰ rpm و با شتاب ۷ rpm^2 در نظر گرفته شد)، که تقریبا ۱۰ تا ۱۱ دور در دقیقه می باشد، و مدت زمان مقاومت حیوان جهت حفظ تعادل بر روی گردونه بر حسب ثانیه محاسبه شد. کل مدت زمان این آزمون ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد. این آزمون برای هر موش صحرایی سه بار و با فاصله‌های تکرار تقریبا ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری شد(۲۲). در زمان پیش آزمون نیز برای اطمینان از القا بیماری پارکینسون علاوه بر مشاهدات بالینی ذکر شده، از گروه کنترل سالم و کنترل بیمار آزمون روتارود برای ارزیابی تعادل انجام شد. با توجه به نتایج این آزمون و کاهش معنی دار مدت زمان حفظ تعادل از مدل سازی، بیماری پارکینسون تایید شد.

تشریح و نمونه برداری

پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی و در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی ابتدا موش های صحرایی با استفاده از کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلوزین (۲۰ mg/kg) (شرکت آلفاسان هلند) بیهوش شدند. برای اطمینان از بیهوشی، آزمون‌های حس درد و فشردن پا آزمون شدند و سپس حفره جمجمه‌ای موش‌های صحرایی با استفاده از کاتر شکافته شد و بافت مغز موش‌های صحرایی به دقت جدا گردید. بافت مغز بلافاصله درکرایوتیوپ های ویژه نگهداری بافت قرار داده شد و سپس به دمای ۷۰- منتقل گردید.

روش اندازه گیری متغی ها

جهت بررسی‌های مولکولی در سطح بیان ژن‌های *miR-1* و *miR-133* ابتدا استخراج RNA از بافت مغز نمونه‌ها طبق پروتکل شرکت سازنده کیت استخراج RNA(سیناژن، ایران) انجام گرفت. سپس با استفاده از روش اسپکتروفتومتری و اندازه‌گیری جذب نوری در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر، غلظت و درجه خلوص RNA به صورت کمی تعیین شد. نمونه‌هایی با نسبت جذب ۲۶۰/۲۸۰ در محدوده ۱/۸ تا ۲ به عنوان دارای خلوص مناسب انتخاب گردیدند. در ادامه، سنتز DNAمکمل از RNA استخراج شده با استفاده از کیت سنتز cDNA و براساس دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. برای تعیین سطح بیان ژن‌های *Bax*، *Bcl-2* و ژن مرجع GAPDH، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در زمان واقعی (q-RT PCR) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی طراحی شده و رنگ SYBR Green در دستگاه qPCR انجام شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه در جدول شماره ۱، ارائه شده است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

جدول شماره ۱: توالی پرایمر های مورد استفاده برای q-RT PCR

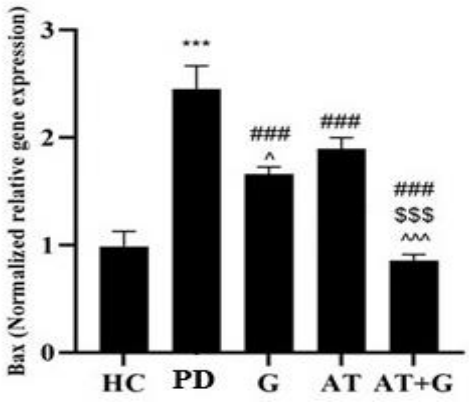
Genes	Primer Sequences	Sizes (bp)
TBP	Forward: 5'- GCGGGGTCATGAAATCCAGT-3' Reverse: 5'- AGTGATGTGGGGACAAAACGA -3'	147
Bax	Forward: 5'- CTGCAGAGGATGATTGCTGA -3' Reverse: 5'- GATCAGCTCGGGCACTTTAG -3'	174
Bcl-2	Forward: 5'- ATCGCTCTGTGGATGACTGAGTAC-3' Forward: 5'- AGAGACAGCCAGGAGAAATCAAAC -3'	134
miR-1	Forward: CGTCCTTCAAGTAATCCAGGA Reverse: GCAGGGTCCGAGGTATTC	
miR-133a	Forward: ATAAGAATGCGGCCGCATTCCAAACTAGCAGCACTA Reverse: AGCTTTGTTTAAACTTAACCATTCTAGCTTTTCC	
U6	Forward: CTCGCTTCGGCAGCACA Reverse: AACGCTTCACGAATTTGCGT	

توالی پرایمرهای جلو (Forward) و عقب (Reverse) برای ژن‌های مرجع و هدف به همراه اندازه محصول بر حسب جفت باز (bp)

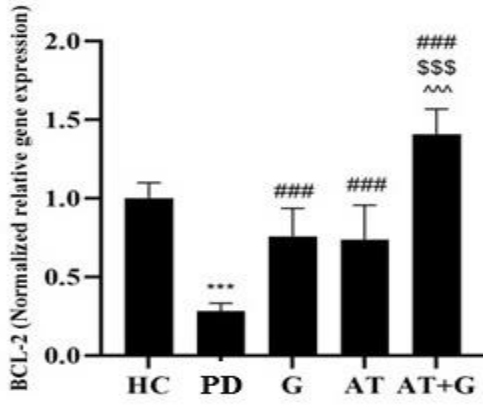
در این تحقیق در بخش آمار توصیفی از میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. برای بررسی نحوه توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو–ویلک استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده ها برای بررسی تغییر بین گروه ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید و در صورت معنی دار بودن برای تعیین محل تفاوت بین گروه ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. داده ها در نرم افزار GraphPad PRISM 9.1.1 و در سطح معنی داری ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد تفاوت معنی‌داری در شاخص‌های BCL-2، Bax، Bax/BCL-2، miR-1 و miR-133a در گروه‌های تحقیق وجود داشت (P =۰/۰۰۱) هم‌چنین نتایج آزمون تعادل حرکتی نشان داد تفاوت معنی داری در مدت حفظ تعادل در موش‌های صحرایی در گروه‌ها وجود دارد (P =۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد مقادیر بیان ژنی *Bax* در گروه PD به طور معنی‌داری بالاتر از گروه HC بود. گروه‌های AT، G و AT+G به طور معناداری کم‌تر از گروه PD بود. علاوه بر این در گروه G به طور معنی‌داری کم‌تر از گروه AT بود. هم‌چنین در گروه AT+G به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه AT و گروه G بود (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: مقادیر بیان ژنی *Bax* در بافت مغز موش‌های صحرایی در گروه های تحقیق، *** (P=۰/۰۰۱) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه HC، ### (P=۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه PD، $$$ (P =۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه G، ^ (P=۰/۰۵) و ^^^ (P=۰/۰۰۱) کاهش معنی دار نسبت به مقادیر بیان ژنی *BCL-2* در گروه PD به طور معنی‌داری کم‌تر از گروه HC بود. در گروه‌های G، AT و AT+G به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه PD بود. با این حال تفاوت معنی‌داری در گروه‌های AT و G مشاهده نشد. از طرفی در گروه AT+G به طور معنی داری بیش‌تر از گروه‌های AT و G بود (نمودار شماره ۲).

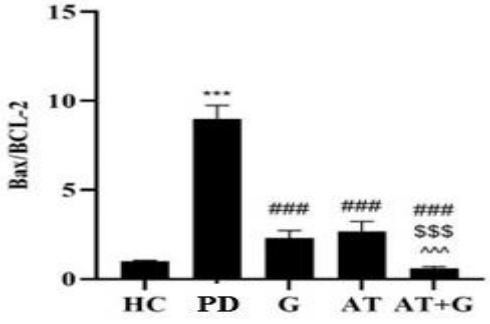


نمودار شماره ۲: مقادیر بیان ژنی *BCL-2* در بافت مغز موش های صحرایی در گروه های تحقیق، *** (P =۰/۰۰۱) کاهش معنی دار نسبت به گروه HC، ### (P=۰/۰۰۱) افزایش معنی دار نسبت به گروه PD، $$$ (P=۰/۰۰۱) افزایش معنی دار نسبت به گروه G، ^^^ (P=۰/۰۰۱) افزایش معنی دار نسبت به گروه AT

نسبت Bax/BCL-2 در گروه PD به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه HC بود. در گروه‌های G، AT و AT+G به طور معنی‌داری کم‌تر از گروه PD بود. تفاوت

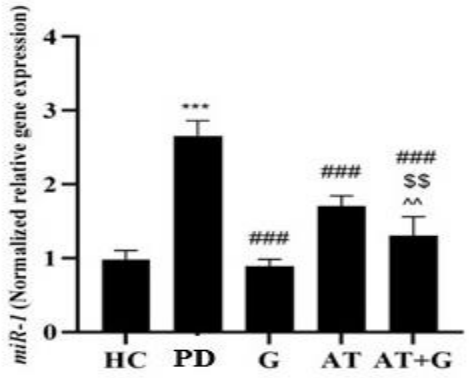
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

معنی‌داری در گروه‌های AT و G مشاهده نشد. اما در گروه AT+G به طور معنی‌داری کم‌تر از گروه‌های AT و G) بود (نمودار شماره ۳).



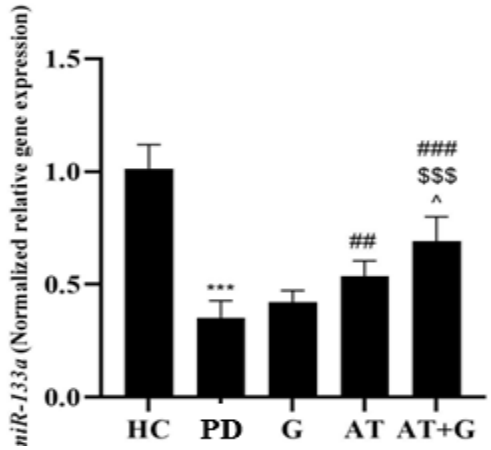
نمودار شماره ۳: مقادیر Bax/BCL-2 در بافت مغز موش‌های صحرایی در گروه های تحقیق، *** (P=۰/۰۰۱) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه HC، ### (P=۰/۰۰۱) کاهش معنی دار نسبت به گروه PD، $$$ (P=۰/۰۰۱) کاهش معنی دار نسبت به گروه G، ^^^ (P=۰/۰۰۱) کاهش معنی دار نسبت به گروه

مقادیر بیان ژنی *miR-1* در گروه Res به طور معنی‌داری بالاتر از گروه HC بود. در گروه‌های G، AT و AT+G به طور معنی‌داری کم‌تر از گروه PD بود. تفاوت معنی‌داری در گروه‌های AT و G مشاهده نشد (P=۰/۹۹). اما در گروه AT+G به طور معنی داری کم‌تر از گروه های AT) و G بود (نمودار شماره ۴).



نمودار شماره ٤: مقادیر بیان ژنی *miR-1* در بافت مغز موش های صحرایی در گروه های تحقیق، *** (P =۰/۰۰۱) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه HC، ### (P=۰/۰۰۱) کاهش معنی دار نسبت به گروه PD، $$ (P=۰/۰۱) کاهش معنی دار نسبت به گروه G، ^^ (P=۰/۰۰۱) کاهش معنی دار نسبت به گروه AT

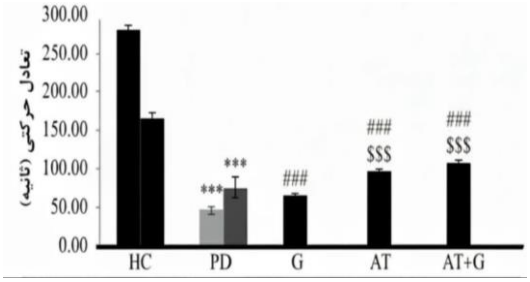
مقادیر بیان ژنی *miR-133a* در گروه PD به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه HC بود. هم‌چنین تفاوت معنی‌داری در گروه‌های G و PD مشاهده نشد (P=۰/۶۱). با این حال در گروه‌های AT و AT+G به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه PD بود. تفاوت معنی‌داری در گروه‌های G و AT مشاهده نشد، در حالی که در گروه AT+G به طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه‌های AT و G بود (نمودار شماره ۵).



نمودار شماره ۵: مقادیر بیان ژنی *miR-133a* در بافت مغز موش های صحرایی در گروه های تحقیق، *** (P=۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه HC، ## (P=0/01) و ### (P=۰/۰۰۱) افزایش معنی دار نسبت به گروه PD، $$$ (P=۰/۰۱) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه G، ^ (P=0/05) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه AT

در ادامه نتایج t مستقل نشان داد مدت زمان حفظ تعادل در قبل از شروع دوره تمرین و مکمل دهی در گروه PD به طور معنی‌داری کم‌تر از گروه HC بود (P=۰/۰۰۱). هم‌چنین نتایج توکی نشان داد مدت زمان حفظ تعادل در گروه PD به طور معنی‌داری کم‌تر از گروهHC بود (P=۰/۰۰۱). اما در گروه‌های G، AT و AT+G به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه PD بود (P=۰/۰۰۱). هم‌چنین در گروه AT و AT+G به طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه G بود (P=۰/۰۰۱) (نمودار شماره ۶).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]



نمودار شماره ٦: مدت زمان حفظ تعادل در پیش آزمون و پس آزمون گروه ها ی تحقیق، *** (P=0/001) کاهش معنی‌دار در گروه PD نسبت به گروه HC، ### (P=۰/۰۰۱) افزایش معنی دار در گروه های G، AT و AT+G نسبت به گروه PD، $$$ (P=۰/۰۰۱) افزایش معنی دار در گروه های AT و AT+G نسبت به گروه G

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که القای بیماری پارکینسون (توسط رزرپین) در مدل حیوانی منجر به برهم‌خوردگی بارز تعادل پروتئین‌های پروآپوپتوتیک (Bax) و آنتی‌آپوپتوتیک (Bcl-2) در بافت مغز شد. این عدم توازن، که با افزایش نسبت Bax/Bcl-2 قابل اندازه‌گیری است، به سمت فعال‌سازی فرآیندهای آپوپتوزیک پیش رفت. این یافته‌ها، که با افزایش تنظیم بیان *miR-1* و کاهش تنظیم *miR-133a* همراه بودند، به طور کامل با گزارش‌های پیشین همسو هستند(۲۳، ۲۴). این مطالعات نشان می‌دهند که آسیب نورونی در پارکینسون عمدتاً از طریق مسیر میتوکندریال ناشی از استرس اکسیداتیو، اختلال در پتانسیل غشایی و فعال‌سازی p53(Tumor suppressor protein regulating cell cycle and apoptosis)رخ می‌دهد.

تمرین هوازی به عنوان یک راهبرد نوروپروتکتیو غیر فارماکولوژیک، منجر به تعدیل قابل توجه شاخص‌های آپوپتوز شد. این مداخله، سطح *Bax* را کاهش داده و بیان *Bcl-2* را افزایش داد و بدین ترتیب نسبت Bax/Bcl-2 را بهبود بخشید. مکانیسم احتمالی این اثرات محافظتی، که با نتایج Han و همکاران و Petzingeو همکاران همراستا است، ممکن است شامل فعال سازی مسیرهای بقای سلولی مانند PI3K/Akt، افزایش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز BDNF(brain-derived neurotrophic factor, essential for neuronal growth and plasticity)یا مهار مسیر JNK(c-Jun N-terminal kinase, stress-activated protein kinase) باشد(۲۵، ۲۶).

همزمان، عصاره سیر (به عنوان یک ماده زیست فعال طبیعی غنی از ترکیبات سولفیدی) اثرات محافظتی مشابهی را در برابر آسیب سلولی نشان داد. این مشاهدات، که با یافته‌های Rakshit و همکاران و Kim و همکاران مطابقت دارند، به نقش ترکیبات آلی سین و S-allyl cysteine(antioxidant compound found in aged garlic extract) در کاهش گونه‌های فعال اکسیژن ROS(reactive oxygen species, harmful oxygen-derived molecules)و مهار مسیر التهابی NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; pro-inflammatory transcription factor) اشاره دارد(۲۷، ۲۸). شایان ذکر است که تمرین عمدتاً مسیرهای نوروتروفیک و پلاستیسیتی سیناپسی را هدف قرار می‌دهد، در حالی که عصاره سیر تمرکز بیش‌تری بر مهار استرس اکسیداتیو دارد.

بررسی گروه ترکیبی نشان دهنده برتری عملکردی و بروز یک پدیده هم‌افزایی مولکولی بود(۲۸، ۲۹). این اثر سینرژیک احتمالاً ناشی از فعال سازی موازی و همزمان مسیرهای متعدد است، به نحوی که تمرین مسیرهای BDNF/TrkB(BDNF and its receptor tropomyosin receptor kinase B) را فعال و عصاره سیر مسیرهای آنتی‌اکسیدانی Nrf2/HO-1(nuclear factor erythroid 2–related factor 2/heme oxygenase-1 antioxidant pathway) را تقویت می‌کند.

تحلیل‌های اپی‌ژنتیک نیز تعدیل هدفمند میکرو RNAهای کلیدی را به دنبال مداخلات تأیید کرد. miR-1 به عنوان یک عامل تشدید کننده آپوپتوز و miR-133a به عنوان یک عامل مهار کننده آپوپتوز، هر دو تحت تأثیر قرار گرفتند(۹، ۳۰). هر یک از مداخلات به صورت مستقل توانستند miR-1 را کاهش و miR-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

133aرا افزایش دهند(۳۰، ۳۱). بیش‌ترین و مطلوب‌ترین تغییرات در گروه ترکیبی مشاهده شد که احتمالاً از فعال سازی تلفیقی مسیرهای بقای سلولی BDNF/TrkB و مکانیسم‌های محافظتی آنتی‌اکسیدانی Nrf2/HO-1 ناشی می‌شود(۲۶، ۲۸).

نتایج به‌دست آمده در زمینه اثر مداخله با یافته های برخی مغایرت دارد. در مطالعه Małczyńska-Sims و همکاران افزایش Bax را در مدل ۶ OHDA- پس از تمرین شدید گزارش کردند و Bigham و همکاران با دوز پایین عصاره سیر تغییر معناداری مشاهده نکردند(۳۲، ۳۳). این ناهمسویی‌ها عموماً با توجه به متغیرهای طراحی مطالعه، از جمله شدت مداخله، دوز ماده زیست فعال و زمان‌بندی اعمال آن، توجیه‌پذیر هستند(۳۴، ۳۵).

داده‌های به‌دست آمده به وضوح نشان می‌دهند که راهبرد ترکیبی شامل مداخله تمرین هوازی و عصاره سیر، از طریق تعدیل متقارن شاخص‌های آپوپتوزیک Bax/Bcl-2و اپی‌ژنتیک miR-1/miR-133a، می‌تواند به طور مؤثری از مرگ سلولی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون جلوگیری کند. این نتایج قویاً حمایت می‌کند که این ترکیب می‌تواند به عنوان یک راهبرد مکمل درمانی ایمن و مؤثر در مدیریت این بیماری نورودژنراتیو مورد توجه قرار گیرد.

References

1. Frank A, Bendig J, Schnalke N, Klingelhoefer L, Reichmann H, Akgün K, et al. Serum neurofilament indicates accelerated neurodegeneration and predicts mortality in late-stage Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis 2024; 10(1): 14. PMID: 38195715.
2. Śmiłowska K, Pietrzykowski T, Owczarek AJ, Dorsey ER, Bloem BR, van Wamelen DJ. The Prevalence of Parkinson's Disease in Poland: Regional and Sex-Related Differences. J Parkinsons Dis 2024; 14(3): 521-532. PMID: 38457147.
3. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord 2014; 29(13): 1583-1590. PMID: 24976103.
4. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Lancet 2021; 397(10291): 2284-2303. PMID: 33848468.
5. Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, Ande SR, Jangamreddy JR, Mehrpour M, et al. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders. Prog Neurobiol 2014; 112: 24-49. PMID: 24211851.
6. Rekha KR, Selvakumar GP. Gene expression regulation of Bcl2, Bax and cytochrome-C by geraniol on chronic MPTP/probenecid induced C57BL/6 mice model of Parkinson's disease. Chem Biol Interact 2014; 217: 57-66. PMID: 24768735.
7. Junn E, Mouradian MM. MicroRNAs in neurodegenerative diseases and their therapeutic potential. Pharmacol Ther 2012; 133(2): 142-150. PMID: 22008259.
8. Mouradian MM. MicroRNAs in Parkinson's disease. Neurobiol Dis 2012; 46(2): 279-284. PMID: 22245218.
9. Kim J, Inoue K, Ishii J, Vanti WB, Voronov SV, Murchison E, et al. A MicroRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. Science 2007; 317(5842): 1220-1224. PMID: 17761882.
10. Hassanzadeh K, Mouradian MM. Advances in Disease Modifying Therapies for Parkinson's Disease. In: Trends in CNS

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

Drug Discovery. 2025: 17-66. PMID: 40185524.

11. Braun T, Challis JR, Newnham JP, Sloboda DM. Early-life glucocorticoid exposure: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, placental function, and long-term disease risk. **Endocr Rev** 2013; 34(6): 885-916. PMID: 23970762.
12. Acuña MA. Positive allosteric modulation of inhibitory neurotransmitter receptors-novel mechanisms and targets to restore spinal inhibition in persistent pain. Zurich: University of Zurich; 2016.
13. Chen Y-C, Ma N-X, Pei Z-F, Wu Z, Do-Monte FH, Keefe S, et al. A NeuroD1 AAV-based gene therapy for functional brain repair after ischemic injury through in vivo astrocyte-to-neuron conversion. Mol Ther 2020; 28(1): 217-234. PMID: 31551137.
14. Zhang W-J, Liu J-P, Xu Y-S, Zuo C, Liao J-X, Zhu F-Q, et al. Olfactory ensheathing cells transplantation alleviates cancer pain by inhibiting P2X7 receptor expression mediated activation of microglia. Int J Surg 2024; 110(5): 2654-2663. PMID: 40638362.
15. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2013; 12(7): 716-726. PMID: 23769598.
16. dos Santos Rodrigues B, Arora S, Kanekiyo T, Singh J. Efficient neuronal targeting and transfection using RVG and transferrin-conjugated liposomes. Brain Res 2020; 1734: 146738. PMID: 32081534.
17. Zeng W, Wang Y, Liu Y, Liu X, Qi Z. Garlic-Derived Allicin Attenuates Parkinson's Disease via PKA/p-CREB/BDNF/DAT Pathway Activation and Apoptotic Inhibition. Molecules 2025; 30(15): 3265. PMID: 40807441.
18. Pagano E, Souto EB, Durazzo A, Sharifi-Rad J, Lucarini M, Souto SB, et al. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) as a nutraceutical: Focus on the metabolic, analgesic, and antiinflammatory effects. Phytother Res 2021; 35(5): 2403-2417. PMID: 33278054.
19. Jha D, Bakker EN, Kumar R. Mechanistic and therapeutic role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of Alzheimer's disease. J Neurochem 2024; 168(10): 3574-3598. PMID: 36802053.
20. Moradi S, Habibi A, Tabandeh MR, Shakerian S. Comparing the effect of 6 weeks of continuous and interval aerobic training on vascular endothelial growth factor and superoxide dismutase enzyme in hippocampus of male rats of Parkinson's model. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2019; 27(3): 1302-1312.
21. Asadpour R, Azari M, Hejazi M, Tayefi H, Zaboli N. Protective effects of garlic aqueous extract (Allium sativum), vitamin E, and N-acetylcysteine on reproductive quality of male rats exposed to lead. Vet Res Forum 2013; 4(2): 95-103. PMID: 25568680.
22. Salehi OR, Sheikholeslami-Vatani D, Hosseini SA. Psycho-physiological effects of high intensity interval training and vitamin E consumption in elderly trimethyltin-treated Alzheimer's rats. Metab Exerc 2021; 11(2): 57-76.
23. Blesa J, Phani S, Jackson-Lewis V, Przedborski S. Classic and new animal models of Parkinson's disease. Biomed

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

Res Int 2012; 2012: 845618. PMID: 22536024.

24. Perier C, Vila M. Mitochondrial biology and Parkinson's disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2(2): a009332. PMID: 22355801.
25. Han C, Lu P, Yan SZ. Effects of high-intensity interval training on mitochondrial supercomplex assembly and biogenesis, mitophagy, and the AMP-activated protein kinase pathway in the soleus muscle of aged female rats. Exp Gerontol 2022; 158: 111648. PMID: 34861356.
26. Petzinger GM, Fisher BE, Van Leeuwen JE, Vukovic M, Akopian G, Meshul CK, et al. Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: the role of exercise in Parkinson's disease. Mov Disord 2010; 25(Suppl 1): S141-S145. PMID: 20187247.
27. Rakshit D, Nayak S, Kundu S, Angelopoulou E, Pyrgelis ES, Piperi C, et al. The pharmacological activity of garlic (Allium sativum) in Parkinson's disease: from molecular mechanisms to the therapeutic potential. ACS Chem Neurosci 2023; 14(6): 1033-1044. PMID: 36861262.
28. Kim HG, Ju MS, Shim JS, Kim MC, Lee SH, Huh Y, et al. Mulberry fruit protects dopaminergic neurons in toxin-induced Parkinson's disease models. Br J Nutr 2010; 104(1): 8-16. PMID: 20187987.
29. Lau FC, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Beneficial effects of berry fruit polyphenols on neuronal and behavioral aging. **J Sci Food Agric** 2006; 86(14): 2251-2255. PMID: 16194581.
30. Lu W, Lin J, Zheng D, Hong C, Ke L, Wu X, et al. Overexpression of MicroRNA-133a inhibits apoptosis and autophagy in a cell model of Parkinson's disease by downregulating ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (RAC1). Med Sci Monit 2020; 26: e922032. PMID: 32713934.
31. Ye Z, Yuan T. Role and therapeutic potential of non-coding RNAs in astrocytes during neonatal brain injury. Front Neurosci 2023; 17: 1123456.
32. Małczyńska-Sims P, Chalimoniuk M, Sułek A. The effect of endurance training on brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in healthy people and Parkinson's disease. a narrative review. Front Physiol 2020; 11: 578981. PMID: 33329027.
33. Bigham M, Mohammadipour A, Hosseini M, Malvandi AM, Ebrahimzadeh-Bideskan A. Neuroprotective effects of garlic extract on dopaminergic neurons of substantia nigra in a rat model of Parkinson's disease: motor and non-motor outcomes. Metab Brain Dis 2021; 36(5): 927-937. PMID: 33656625.
34. Blandini F, Armentero MT. Animal models of Parkinson's disease. FEBS J 2012; 279(7): 1156-1166. PMID: 22251459.
35. Kothari D, Lee WD, Kim SK. Allium flavonols: Health benefits, molecular targets, and bioavailability. Antioxidants (Basel) 2020; 9(9): 888. PMID: 32961762.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]