

# تأثیر یک دوره تمرین ترکیبی با غالب هوازی و مصرف مکمل کوآنزیم کیوتن (CoQ10) بر مقادیر سرمی IL-10 و TNF- $\alpha$ در مبتلایان به مولتیپل اسکلروزیس

جواد نخزری خداخیر<sup>۱</sup>، امیرحسین حقیقی<sup>۱</sup>، محمدرضا حامدی نیا<sup>۱</sup>، کریم نیک خواه<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>گروه علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران، <sup>۲</sup>گروه مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۱۲/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۵/۱۳

## چکیده

**زمینه و هدف:** مولتیپل اسکلروزیس (ام اس) یک بیماری خود ایمنی و التهابی سیستم عصبی مرکزی است که در آن غلاف میلین و اکسون سلول‌های عصبی مغز و نخاع به وسیله سیستم ایمنی تخریب می‌شود. تغییر غلظت سایتوکین‌ها یکی از علایم فیزیولوژیکی این بیماری و فعالیت بدنی و ورزش یک روش غیردارویی مهم در حفظ هموستاز آن می‌باشد. هدف این پژوهش بررسی اثر هشت هفته تمرین ترکیبی به همراه مصرف مکمل Q10 بر مقادیر سرمی IL-10 و TNF- $\alpha$  در مبتلایان به مولتیپل اسکلروزیس بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه نیمه تجربی، ۲۸ بیمار ام اس (EDSS=۳-۵) با روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب و به طور تصادفی به سه گروه تجربی (تمرین ترکیبی + مکمل Q10، تمرین ترکیبی + دارونما، مکمل Q10) و یک گروه کنترل (دارونما) تقسیم شدند که در هر گروه دو مرد و پنج زن حضور داشتند. دو گروه از سه گروه تجربی یک برنامه تمرین ترکیبی شامل دو جلسه تمرین استقامتی (با شدت ۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب در ابتدا و ۶۰ درصد در آخر دوره) و یک جلسه تمرین مقاومتی (با شدت ۵۰ درصد یک تکرار بیشینه در ابتدا و ۶۰ درصد در انتهای دوره) در هفته را به مدت هشت هفته انجام دادند. مکمل Q10 به مقدار روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم تجویز شد. نمونه خون ۲۴ ساعت قبل از اولین جلسه و همین‌طور ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۰ ساعت ناشتایی شبانه به منظور اندازه‌گیری مقادیر سرمی IL-10 و TNF- $\alpha$  جمع‌آوری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری شاپیرو-ویلک، آنالیز کواریانس، و تی همبسته در سطح معنی‌داری  $p < 0/05$  تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** نتایج تحلیل کواریانس نشان داد بین داده‌های مقادیر سرمی IL-10 و TNF- $\alpha$  در هر سه گروه تجربی نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌دار وجود نداشت. همچنین، نتایج آزمون تی همبسته نیز نشان داد بین داده‌های مقادیر سرمی IL-10 و TNF- $\alpha$  گروه‌ها در پس آزمون نسبت به پیش آزمون تفاوت معنی‌دار وجود نداشت ( $p > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** تمرین ترکیبی همراه با مصرف مکمل کیوتن منجر به تغییر غلظت IL-10 و TNF- $\alpha$  در بیماران مبتلا به ام اس نمی‌شود. بنابراین لازم است مدت و شدت این نوع تمرین‌ها و همچنین دوز دارویی مورد استفاده تغییر یابد.

**واژه‌های کلیدی:** مولتیپل اسکلروزیس، تمرین ترکیبی، کوآنزیم کیوتن، اینترلوکین ۱۰، فاکتور نکروز تومور آلفا

\***نویسنده مسئول:** جواد نخزری خداخیر، سبزوار، دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی  
Email: javadnakhzari@uoz.ac.ir



## مقدمه

را نیز باعث می‌شود. هم‌چنین ترشح اینترفرون - گاما<sup>(۴)</sup> (تنها سایتوکین پیش التهابی که ثابت شده در بروز ام اس تأثیر قطعی دارد) را از طریق ترشح IL-12 تحریک می‌کند. برخی مطالعه‌ها گزارش داده‌اند که غلظت این سایتوکین (TNF- $\alpha$ ) در بیماران ام اس در مقایسه با افراد سالم بیشتر است و بنابراین به نظر می‌رسد این سایتوکین در القاء پاسخ‌های ایمنی پیش التهابی در بیماری ام اس مهم باشد (۷-۹). از طرف دیگر، IL-10 یکی از مهم‌ترین سایتوکین‌های ضد التهابی است که اثرات مهارتی بر سایتوکین‌های پیش التهابی نظیر؛ IL-2، IL-12، TNF- $\alpha$  و IFN- $\gamma$  دارد. به نظر می‌رسد اثرات مهارتی این سایتوکین به طور عمده از طریق سرکوب بیان MHCII و مولکول‌های چسبان سلولی<sup>(۵)</sup> انجام می‌شود (۱۰ و ۷). برخی از مطالعه‌ها گزارش داده‌اند که غلظت سرمی و هم‌چنین تعداد سلول‌های تک هسته‌ای ترشح کننده اینترلوکین ۱۰ در بیماران ام اس نسبت به گروه کنترل کمتر است. این کاهش ممکن است منجر به افزایش فعالیت لنفوسیت‌های کمکی نوع یک شود که این حالت برای بیماران ام اس مضر می‌باشد. افزایش غلظت سایتوکین‌های پیش‌التهابی ممکن است در تخریب نورونی سهمیم باشد در حالی که افزایش غلظت سایتوکین‌های ضد التهابی احتمال محافظت نورونی را در ام اس باعث می‌شود (۱۲ و ۱۱، ۷).

مولتیپل اسکلروزیس (MS)<sup>(۱)</sup> یک بیماری خود ایمنی، التهابی، مزمن و پیش‌رونده است که در آن سیستم ایمنی به سلول‌های عصبی مغز و نخاع حمله و منجر به آسیب غلاف میلین و اکسون این سلول‌ها می‌شود (۱). این بیماری یکی از بیماری‌های شایع عصبی در افراد جوان می‌باشد. سن ابتلا به آن معمولاً بین سنین ۲۰ الی ۴۰ سالگی و شیوع آن در زنان تقریباً دو برابر مردان می‌باشد (۲). علت اصلی بیماری ام اس هنوز ناشناخته باقی مانده است، با این حال عوامل ژنتیکی و محیطی (کمبود ویتامین D، استعمال دخانیات و غیره) در بروز آن مؤثر می‌باشد (۳ و ۴). کاهش قدرت عضلانی، تاری دید، دوبینی، افسردگی، درد، اختلالات شناختی، فراموشی، کاهش تمرکز، سرگیجه، نارسایی عملکرد سیستم گوارشی و ادراری و هم‌چنین اختلالات جنسی از دیگر عوارض ابتلا به این بیماری گزارش شده است (۵). آمار مبتلایان به این بیماری تقریباً ۲/۵ میلیون در کل دنیا و حدود ۴۰ هزار نفر در ایران تخمین زده می‌شود (۶ و ۲).

شواهد علمی بیان می‌کند که تعادل سایتوکینی (سایتوکین‌های پیش التهابی در مقابل سایتوکین‌های ضد التهابی) به خصوص فاکتور نکروزی تومور (TNF- $\alpha$ )<sup>(۲)</sup> و اینترلوکین ۱۰ (IL-10)<sup>(۳)</sup> در این بیماری از بین می‌رود (۷ و ۴). دامنه فعالیت TNF- $\alpha$  از تحریک تکثیر سلولی تا مرگ سلول می‌باشد. این سایتوکین بیان ژن مجموعه سازگاری بافتی اصلی و سلول‌های CD80 که در فعالیت سلول‌های T مهم هستند

1-Multiple Sclerosis (MS)  
2-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )  
3-Interleukin-10  
4-Major Histocompatibility Complex II (MHCII)  
5-Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )  
6-Cell Adhesion Molecule

سطوح IL-10 مبتلایان به ام اس تغییری ایجاد نمی‌کند(۱۸). در مقابل، مشاهده شده است که مقادیر پلاسمایی سایتوکاین‌ها (IL-10, TNF- $\alpha$ ) به دنبال تمرین هوازی و مقاومتی نسبت به قبل تغییر معنی‌دار نداشت(۲۱-۱۹).

از طرف دیگر، تحقیق‌های متعددی در ارتباط با اثر مکمل‌های غذایی بر بیماران مبتلاء به ام اس انجام گرفته است. از این میان ویتامین D، اسیدهای چرب امگا ۳، اسیدلینولئیک، سلنیوم به همراه ویتامین E، اسیدلیپوئیک، ویتامین B<sub>12</sub> و کوآنزیم Q<sub>10</sub> بیشتر مورد توجه بوده‌اند. کوآنزیم Q<sub>10</sub> یا یوبی‌کینون<sup>(۱)</sup> ترکیبی شبه ویتامینی و محلول در چربی است که در سلول‌های یوکاریوت و به ویژه در میتوکندری وجود دارد. این کوآنزیم یک کوفاکتور ضروری در فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی بوده و نقش حیاتی در انرژی‌زایی زیستی، نقش آنتی‌اکسیدانی و تأثیر ضد آپوپتوزیس دارد. با توجه به اعمال این کوآنزیم، احتمال دارد این کوآنزیم برای افرادی مبتلا به اختلالات تخریبی اعصاب نظیر پارکینسون، آلزایمر، هانتینگتون و سردردهای میگرنی مفید باشد. در مبتلایان به ام اس نیز گزارش شده است که مصرف این مکمل منجر به کاهش استرس، خستگی و افسردگی می‌شود(۲۵-۲۲) و بر این اساس مصرف روزانه ۵۰۰ - ۲۰۰ میلی‌گرم مکمل کوآنزیم Q<sub>10</sub> برای مبتلایان به ام اس توصیه شده است(۲۶ و ۲۲). بهبود ظرفیت هوازی، افزایش آستانه

بر اساس شواهد پژوهشی، تمرین ورزشی توانایی تعدیل التهاب مزمن و آسیب‌های ناشی از آن را از طریق کاهش غلظت سایتوکاین‌های پیش التهابی (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  و IFN- $\gamma$ ) و هم‌چنین افزایش غلظت سایتوکاین‌های ضد التهابی نظیر IL-10 دارد(۱۴-۱۱). نتایج مطالعه‌ها در زمینه تمرین ورزشی و ایمونولوژی، از نقش فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک روش مؤثر در کنترل التهاب در بیماران با اختلال التهابی حمایت می‌کند و این احتمال را می‌دهد که تمرین ورزشی بتواند از طریق تأثیر ضد التهابی غیر مستقیم از پیشرفت بیماری ام اس پیشگیری کند(۱۶-۱۳). اگرچه تأثیر مثبت ورزش بر بیماران ام اس تا حدودی مشخص شده است، اما بیشتر تحقیق‌ها از یک نوع تمرین (استقامتی یا مقاومتی) استفاده کرده‌اند. این در حالی است که هر دو دسته این تمرین‌ها (به صورت ترکیبی) برای این بیماران لازم بوده و آثار مفیدی در بهبود شرایط فیزیولوژیکی و جسمانی آنها دارد(۱۷). با این حال بررسی اثر پروتکل‌های مختلف تمرین ترکیبی در این افراد بسیار محدود است و جا دارد محقق‌ها به دنبال یک الگوی تمرینی مناسب برای کمک به بهبود این بیماران از طریق تنظیم سایتوکاین‌ها باشند. البته گزارش‌ها با نتایج متناقض در این زمینه وجود دارد. به عنوان مثال، گزارش شده است که تمرین ترکیبی مقادیر سرمی IL-10 را افزایش می‌دهد در صورتی که در مقادیر سرمی TNF- $\alpha$  تغییر معنی‌دار ایجاد نمی‌کند(۱۷). هم‌چنین بیان شده است که تمرین‌های اینتروال هوازی منجر به کاهش معنی‌دار TNF- $\alpha$  می‌شود، ولی در

1-Ubiquinone

عمل آمد. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل عود بیماری، آسیب‌های عضلانی، عدم توانایی اجرای تمرین‌های ورزشی و عدم شرکت منظم در پروتکل تمرین بود. تمامی آزمودنی‌ها رضایت‌نامه شرکت و همکاری در تحقیق را تکمیل کردند. روش انجام پژوهش نیز به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سبزوار رسید و با کد اخلاق IR.MEDSAB.REC.1395.20 ثبت شد.

دو گروه از سه گروه تجربی یک برنامه تمرین ترکیبی (دو جلسه تمرین استقامتی و یک جلسه تمرین مقاومتی در هفته) را به مدت هشت هفته و سه جلسه در هر هفته انجام داد. تعداد تکرار تمرین استقامتی از ۵ تکرار در جلسه اول به ۱۲ تکرار در جلسه آخر رسید که هر تکرار شامل سه دقیقه رکاب زدن روی چرخ کارسنج با مدت زمان ۲ - ۱ دقیقه استراحت بین هر ست بود. جهت رعایت اصل اضافه بار، شدت کار با ۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب شروع و در آخر دوره به ۶۰ درصد رسید. برنامه تمرین قدرتی نیز شامل چهار حرکت پرس سینه، لت، جلو ران و پشت ران بود. هر حرکت در سه ست با ۱۰-۸ تکرار، با استراحت ۴ - ۲ دقیقه‌ای بین هر ست و ۴ - ۳ دقیقه‌ای بین هر حرکت انجام شد. به منظور رعایت اصل اضافه بار، این تمرین‌ها نیز با شدت کار ۵۰ درصد یک تکرار بیشینه شروع و در آخر دوره به ۶۰ درصد رسید. هر جلسه از تمرین شامل گرم کردن (۱۰-۵ دقیقه)، تمرین اصلی با مدت زمان متغیر و سرد کردن (۱۰-۵ دقیقه) بود. کوآنزیم Q<sub>10</sub> ساخت شرکت نوتری سنتری کشور کانادا به عنوان مکمل به یک گروه تجربی تمرینی و همچنین

بی‌هوازی و همچنین بهبود عملکرد جسمانی پس از مصرف این مکمل به وسیله آزمودنی‌های سالم نیز گزارش شده است (۲۷). از آنجایی که این کوآنزیم تولید و ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی نظیر TNF- $\alpha$  و IL-12 را تنظیم می‌کند (۲۸)، بنابراین بررسی اثر آن بر سایتوکین‌ها در بیماران ام‌اس قابل توجه می‌باشد. با این حال تأثیر هم‌زمان تمرین ترکیبی و این نوع از مکمل بر سایتوکین‌های پیش و ضدالتهابی مورد توجه قرار نگرفته است، لذا ضروری به نظر می‌رسید که در پژوهشی به این مسئله پرداخته شود. بر همین اساس، هدف این پژوهش مطالعه تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی (استقامتی، مقاومتی) با غالب هوازی به همراه مصرف مکمل کوآنزیم Q<sub>10</sub> بر TNF- $\alpha$  و IL-10 در مبتلایان به بیماری ام‌اس بود.

### روش بررسی

تحقیق حاضر از نوع نیمه تجربی و با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون با سه گروه تجربی و یک گروه کنترل بود (جدول ۱). جامعه آماری پژوهش حاضر مردان و زنان ۴۵-۲۵ ساله (با میانگین سن ۳۷/۶۰±۷/۱۴، وزن ۶۴/۵۷±۹/۴۲ و BMI=۲۴/۳۰±۱/۶۶) مبتلا به ام‌اس با مقیاس ۵ - ۳ عضو انجمن ام‌اس مشهد بود. بر اساس معیارهای ورود به مطالعه (عدم استعمال دخانیات و داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی، عدم انجام فعالیت ورزشی منظم و حداقل ۲ سال سابقه ابتلا به بیماری) از داوطلبان شرکت در پژوهش ثبت نام به

تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. تحلیل آنکوا روی پس‌آزمون نشان داد گروه‌ها با یکدیگر تفاوت معنی‌داری ندارند. بنابراین نه تمرین‌های ترکیبی با مصرف مکمل، نه تمرین‌های ترکیبی و نه هم مکمل باعث تغییر معنی‌داری در مقادیر TNF- $\alpha$  نسبت به گروه کنترل - دارونما نشد.

همچنین با توجه به جدول ۳ تحلیل آماری داده‌ها روی مقادیر IL-10 نشان داد که چهار گروه در پیش‌آزمون تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. تحلیل آنکوا روی پس‌آزمون نشان داد گروه‌ها با یکدیگر تفاوت معنی‌داری ندارند. این بدان معنی است که نه تمرین‌های ترکیبی با مصرف مکمل، نه تمرین‌های ترکیبی و نه هم مکمل باعث تغییر معنی‌داری در مقادیر IL-10 نسبت به گروه کنترل - دارونما نشد.

همچنین بر اساس نتایج آزمون تی همبسته تفاوت معنی‌داری بین جفت گروه‌ها مشاهده نشد. آزمون تعقیبی نشان داد که مقادیر سرمی TNF- $\alpha$  و IL-10 گروه‌های تجربی یک و دو پس از هشت هفته تمرین نسبت به قبل تفاوت معنی‌داری نداشتند.

به سومین گروه تجربی به صورت کپسول به مقدار روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم و با نظر پزشک متخصص مغز و اعصاب تجویز و از نشاسته نیز به عنوان دارونما استفاده شد. به منظور اندازه‌گیری مقادیر TNF- $\alpha$  و اینترلوکین ۱۰، نمونه خون آزمودنی‌ها ۲۴ ساعت قبل از اولین جلسه و ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین ورزشی پس از گذراندن حدود ۱۰ ساعت ناشتایی شبانه به مقدار ۵ میلی‌لیتر از سیاهرگ بازویی هر فرد به وسیله متخصص خون‌گیری بین ساعت ۸-۹ صبح جمع‌آوری و جهت تهیه سرم به آزمایشگاه منتقل و سرم در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. متغیرهای وابسته (IL-10 و TNF- $\alpha$ ) سرم به روش الیزا و با استفاده از کیت مخصوص ساخت کشور چین تحت لیسانس شرکت بوستر آمریکا و با حساسیت کمتر از ۰/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری شاپیرو - ویلک، کواریانس و تی همبسته تجزیه و تحلیل شد.

## یافته‌ها

با توجه به جدول ۲ تحلیل آماری داده‌ها روی مقادیر TNF- $\alpha$  نشان داد که چهار گروه در پیش‌آزمون

جدول ۱: گروه‌بندی آزمودنی‌های مورد مطالعه

گروه	متغیر مستقل	تعداد	سن (سال)	EDSS	جنسیت
تجربی	ورزش و مکمل	۷	۲۵ - ۴۵	۳ - ۵	۲ نفر مرد و ۵ نفر زن
تجربی	ورزش و دارونما	۷	۲۵ - ۴۵	۳ - ۵	۲ نفر مرد و ۵ نفر زن
تجربی	مکمل (Q10)	۷	۲۵ - ۴۵	۳ - ۵	۲ نفر مرد و ۵ نفر زن
کنترل	دارونما (نشاسته)	۷	۲۵ - ۴۵	۳ - ۵	۲ نفر مرد و ۵ نفر زن

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار مقادیر سرمی TNF- $\alpha$  بر حسب پیکوگرم در میلی‌متر در چهار گروه مورد مطالعه

گروه	پیش آزمون	پس آزمون	مقادیر تی	درصدتغییرات	سطح معنی‌داری درون گروهی
۱	۱۵۹/۱۴±۲۷/۷۵	۲۲۵/۱۴±۱۶۹/۱۰	۱/۰۵	۴۱/۴۷	۰/۳۳۴
۲	۲۵۲/۸۵±۲۳۴/۴۱	۲۲۷/۸۵±۱۷۵/۳۵	۱/۰۹	-۹/۸۸	۰/۳۱۶
۳	۲۰۱/۸۵±۸۱/۸۸	۲۰۱/۴۲±۷۷/۴۷	۰/۱۳۷	-۰/۲۱	۰/۸۹۵
۴	۱۸۱/۲۸±۱۴/۶۴	۱۷۴/۸۵±۲۰/۳۳	۱/۸۵	-۳/۵۴	۰/۱۱۳
سطح معنی‌داری بین گروهی					
	۰/۵۵۲	۰/۴۱۸			

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار مقادیر سرمی IL-10 بر حسب پیکوگرم در میلی‌متر در چهار گروه مورد مطالعه

گروه	پیش آزمون	پس آزمون	مقادیر تی	درصدتغییرات	سطح معنی‌داری درون گروهی
۱	۸۱/۰۴±۱۳/۰۰	۱۱۳/۰۴±۵۸/۶۲	۱/۴۵	۳۹/۴۸	۰/۱۹۵
۲	۹۲/۲۸±۱۱/۴۵	۹۵/۷۳±۱۲/۳۲	۱/۰۲	۳/۶۲	۰/۳۵۰
۳	۱۰۳/۱۱±۳۵/۸۲	۱۰۱/۴۲±۲۰/۴۲	۰/۲۷۵	-۱/۳۳	۰/۷۹۳
۴	۹۸/۱۸±۷/۰۷	۱۰۳/۴۰±۱۱/۱۱	۱/۴۹	۵/۳۱	۰/۱۸۶
سطح معنی‌داری بین گروهی					
	۰/۴۱۵	۰/۴۸۱			

## بحث

معنی‌داری مشاهده نشد (۲۹). کاستلانو و همکاران گزارش دادند پس از هشت هفته تمرین هوازی مقادیر پلاسمایی TNF- $\alpha$  در مبتلایان نسبت به گروه کنترل تمایل به افزایش داشت (۱۹). مختارزاده و همکاران تأثیر تمرین‌های اینتروال هوازی را بر این سایتوکین در بیماران ام‌اس مورد تحقیق قرار داده و مشاهده کردند که این نوع از تمرین‌ها منجر به افزایش معنی‌دار مقادیر این سایتوکین‌ها در زنان مبتلا به ام‌اس می‌شود (۱۸). اگرچه دلایل این تناقض در نتایج ناشناخته است، با این حال احتمال می‌رود ماهیت تمرین ورزشی (استقامتی یا مقاومتی) و حجم آن (تعداد جلسه‌ها در هفته) یکی از دلایل آن باشد. هرچه حجم تمرین ورزشی بیشتر باشد ترشح

نتایج پژوهش حاضر نشان داد یک دوره تمرین ترکیبی، تمرین ترکیبی به همراه مصرف مکمل و حتی مصرف مکمل به تنهایی نیز منجر به تغییرات معنی‌دار سطوح سرمی TNF- $\alpha$  مبتلایان به ام‌اس نشد. در این راستا، کردی و همکاران که تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی (سه پروتکل متفاوت) را بر این سایتوکین مورد مطالعه قرار دادند نیز تغییر معنی‌داری در مقادیر این سایتوکین مشاهده نکردند (۱۷). این در حالی است که مقصودی و همکاران گزارش دادند مقادیر این سایتوکین در زنان مبتلا به ام‌اس پس از هشت هفته تمرین منتخب کاهش معنی‌داری یافت و در گروه مردان این پژوهش تغییر

گلوکوکورتیکوئیدها(کورتیزول) نیز بیشتر شده که این امر ممکن است منجر به سرکوب  $TNF-\alpha$  شود. علاوه بر این، فعالیت ورزشی ترشح IL-6 به وسیله عضلات را افزایش می‌دهد که این مورد نیز ممکن است ترشح  $TNF-\alpha$  را تحت تأثیر قرار دهد(۱۷). البته این سایتوکین در بیماران ام اس نقش دوگانه‌ای داشته به این صورت که از یک طرف افزایش آن همراه با تخریب میلین و از طرف دیگر این عامل نقش حفاظتی از طریق افزایش الیگودندرست‌ها و تحریک بازسازی میلین دارد که توضیح احتمالی آن می‌تواند وجود دو مسیر علامت‌رسانی متفاوت به وسیله دو گیرنده (P55 و P75) این سایتوکین باشد(۳۰). همچنین به نظر می‌رسد تغییرات این سایتوکین تحت تأثیر آدیپوکاین‌هایی نظیر لپتین که خود متأثر از تمرین‌های تمرینی هستند نیز مرتبط باشد. گفته شده است که این آدیپوکاین تولید و ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی نظیر  $TNF-\alpha$ ، IL-6 و IL-2 را باعث می‌شود(۳۲ و ۳۱). بنابراین احتمال این که تمرین ورزشی از طریق تغییر ترشح آدیپوکاین‌های پیش التهابی نظیر لپتین سطوح  $TNF-\alpha$  را تحت تأثیر قرار دهد نیز وجود دارد. با توجه به سازوکارهای ذکر شده، تغییر سطوح سرمی و پلاسمایی این سایتوکین بسیار پیچیده بوده و پیروی نکردن از یک الگوی ثابت بر اثر برنامه‌های مختلف تمرینی تا حدودی منطقی به نظر می‌رسد.

همچنین نتایج این پژوهش نشان داد مقادیر سرمی IL-10 پس از یک دوره تمرین ترکیبی، تمرین

ترکیبی به همراه مصرف مکمل و حتی مصرف مکمل نیز تغییر معنی‌داری در بر نداشت(جدول ۳). نتایج برخی مطالعه‌ها در این زمینه نیز نشان دادند مقادیر پلاسمایی این سایتوکاین‌ها پس از تمرین هوازی و همین‌طور تمرین قدرتی پیش‌رونده نسبت به قبل تغییر معنی‌دار نداشت(۲۱ و ۲۰، ۱۸). با این حال، کردی و همکاران گزارش دادند به دنبال هشت هفته تمرین ترکیبی(سه پروتکل متفاوت) افزایش معنی‌دار مقادیر این سایتوکین در گروهی که سه جلسه تمرین مقاومتی و یک جلسه تمرین هوازی در هفته داشتند، مشاهده شد(۱۷). این در حالی است که مقصودی و همکاران گزارش دادند مقادیر این سایتوکین در هر دو گروه زنان و مردان مبتلا به ام اس پس از هشت هفته تمرین منتخب کاهش معنی‌داری یافت(۲۹). همچنین وایت و همکاران نیز گزارش دادند تمرین قدرتی منجر به کاهش معنی‌دار مقادیر پلاسمایی IL-10 می‌شود(۳۳). در این مورد نیز ماهیت و حجم تمرین احتمالاً یکی از دلایل تناقض در نتایج باشد. از آنجایی که به دنبال تمرین‌های ورزشی ترشح آدیپوکاین‌ها نیز دستخوش تغییر می‌شود، احتمالاً این تغییرات نیز ترشح سایتوکین‌ها را تحت تأثیر قرار دهد. به عنوان مثال گفته شده است که آدیپونکتین یک عامل ضد التهابی محسوب می‌شود و تولید و ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی نظیر  $TNF-\alpha$  را سرکوب و سنتز IL-10 و IL-1R را افزایش می‌دهد(۳۵ و ۳۴). علاوه بر این، آدیپونکتین با تحریک سنتز پروستاگلاندین ترشح IL-



تحقیق‌های بیشتر به حجم تمرین (مدت و شدت)، تعداد آزمودنی‌ها و درجه بیماری آنها، تغذیه، فعالیت‌های روزانه و خارج از برنامه آزمودنی‌ها، تفاوت‌های فردی از قبیل؛ وراثت، آمادگی جسمانی و شرایط روحی افراد بستگی داشته باشد. با این حال، با توجه به این که TNF- $\alpha$  یک سایتوکین پیش التهابی بوده و زمینه التهاب را فراهم می‌کند که این التهاب برای افراد مبتلا به ام‌اس مضر است و از طرف دیگر IL-10 که یک سایتوکین ضد التهابی بوده و منجر به فروکش کردن التهاب شده و به نظر می‌رسد برای مبتلایان به ام‌اس اثرات مفیدی دارد (۲۱ و ۱۱) از این رو شناخت بهترین روش تمرین ورزشی که بتواند تولید و ترشح TNF- $\alpha$  و IL-10 را تنظیم کند برای این افراد می‌تواند کمک کننده باشد.

### نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، یافته‌های حاصل از این پژوهش حاکی از آن است که هشت هفته تمرین ترکیبی (با حجم تمرینی این پژوهش) حتی به همراه مصرف روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم مکمل کیوتن نیز تغییر معنی‌دار سایتوکین‌های IL-10 و TNF- $\alpha$  در بیماران ام‌اس را باعث نمی‌شود. با این حال این عدم تغییر سایتوکین‌ها، بهبود قدرت و استقامت آن‌ها را بر اثر انجام این نوع از تمرین‌ها تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. در نتیجه، انجام مطالعه‌های بیشتر با نمونه آماری زیادتر و همچنین دوره‌های تمرینی مختلف با دوز متفاوت

2 را سرکوب کرده و در نهایت فعالیت لنفوسیت‌های B را در جهت بهبود التهاب تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳۵). عنوان شده است که مقادیر پلاسمایی این آدیپوکاین به دنبال تمرین هوازی افزایش می‌یابد که این امر بر ترشح IL-10 تأثیر مستقیم دارد (۱۸). جالب توجه این که، بیان و ترشح آدیپونکتین از طریق برخی از سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6 و TNF- $\alpha$  مهار می‌شود (۳۴). بنابراین احتمال این که تمرین ورزشی از طریق افزایش ترشح آدیپوکاین‌های ضد التهابی نظیر آدیپونکتین سطوح IL-10 را تحت تأثیر قرار دهد نیز وجود دارد. از این رو، تغییر سطوح سرمی و پلاسمایی این سایتوکین نیز پیچیده بوده و از یک الگوی ثابت بر اثر برنامه‌های مختلف تمرینی تبعیت نمی‌کند که این موضوع در طراحی تمرین‌های ورزشی برای بیماران باید مدنظر قرار گیرد (۲۹).

به طور کلی، مطالعه‌های بالینی در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر تنظیم سایتوکینی در بیماران مبتلا به MS محدود و به دلیل اعمال فیزیولوژیکی متنوع سایتوکین‌ها بحث برانگیز می‌باشد و به سختی می‌توان تغییرات بیولوژیکی آن‌ها را در این افراد تفسیر کرد. بر اساس نتایج این پژوهش و همچنین تحقیق‌های فوق می‌توان گفت که تنظیم سایتوکینی به دنبال تمرین‌های مختلف ورزشی از یک قاعده و اصل کلی تبعیت نمی‌کند و تمرین‌های مختلف ورزشی تأثیر متفاوتی بر سطوح سرمی سایتوکین‌ها از جمله TNF- $\alpha$  و IL-10 دارند. به نظر می‌رسد تناقض در نتایج

مکمل Q<sub>10</sub> همراه با کنترل دقیق‌تر عوامل مداخله‌ای بر تغییرات سایتوکینی در این بیماران پیشنهاد می‌شود.

### **تقدیر و تشکر**

این پژوهش حاصل پایان‌نامه دکتری رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی بود که با حمایت دانشگاه حکیم سبزواری انجام شد. در پایان از همکاری کلیه مسئولین و کارکنان انجمن ام‌اس خراسان رضوی و به طور ویژه از بیماران محترم که با مشارکت جدی خود در پژوهش حاضر همکاری داشتند، تقدیر و تشکر می‌شود.

## REFERENCES

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9648): 1502-17.
2. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis-a quiet revolution. *Nature Reviews Neurology* 2015; 11: 134-42.
3. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Annals of Neurology* 2007; 61(4): 288-99
4. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious Factors. *Annals of Neurology* 2007; 61: 504-13.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-31.
6. Ghadampour E, Radmehr P, Yousefvand L. The effectiveness of acceptance and commitment based treatment on social competence and life expectancy of patients with multiple sclerosis. *Armaghane-Danesh* 2017; 21(10): 1100-14.
7. Khalilnezhad A, Zahednasab H, Khodabandehloo H, Mahmoudian E, Azar-Abdar T, Balood M, et al. Diagnostic Biomarkers in Multiple Sclerosis. *SJIUMS* 2014; 21: 288-311.
8. White LJ, Castellano V, McCoy SC. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *Journal of Sports Sciences* 2006; 24(8): 911-4.
9. Fakhoury M. Role of Immunity and Inflammation in the Pathophysiology of Neurodegenerative Diseases. *Neurodegenerative Diseases* 2014; 15(2): 63-9.
10. Spits H, de Waal Malefyt R. Functional characterization of human IL-10. *International Archives of Allergy and Immunology* 1992; 99: 8-15.
11. Ozenci V, Kouwenhoven M, Link H. Cytokines in multiple sclerosis: methodological aspects and pathogenic implications. *Multiple Sclerosis* 2002; 8: 396-404.
12. Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Research* 1996; 45: 322-33.
13. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *International Journal of Cardiology* 2005; 100: 93-9.
14. Niessner A, Richter B, Penka M. Endurance training reduces circulating inflammatory markers in persons at risk of coronary events: impact on plaque stabilization?. *Atherosclerosis* 2006; 186: 160-5.
15. Etersen A, Pedersen B. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology* 2005; 98:1154-1164.
16. Timmons BW. Pediatric exercise immunology: health and clinical applications. *Exercise Immunology Review* 2005; 11: 108-44.
17. Kordi MR, Anoooshe L, Khodadade S, Maghsodi N, Sanglachi B, Hemmatinafar M. Comparison the effect of three methods of combined training on serum levels of Ghrelin, pro and anti-inflammatory cytokine in multiple sclerosis (MS) patients. *ZUMS* 2013; 22(91): 39-51.
18. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri Shamsi M. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF- $\alpha$ , and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine: Published Online*; 2017; 14.
19. Castellano V, Darpan I, Patel DI, White LJ. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. *Journal of Applied Physiology* 2008; 104: 1697-702.
20. Kjolhede T, Dalgas U, Gade AB, Bjerre M, Stenager E, Petersen, T et al. Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2015; 26: 824-34.
21. Heesen C, Stefan M, Gold SM, Hartmann S, Mladek M, Reer R, et al. Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *Brain, Behavior and Immunity* 2003; 17: 473-81.
22. Sanoobar M, Eghtesadi SH, Azimi A, Khalili M, Jazayeri SH, Gohari M R. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience* 2013; 123(11): 776-82.
23. Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, Azimi A, Seifar F. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double blind randomized clinical trial. *Nutritional Neuroscience* 2015; 19(3): 138-43.

24. Hosseini MJ, Mohammadi-bardbori A. Therapeutic implication of coenzyme Q10 during statin therapy: pros and cons. *Trends in Pharmaceutical Sciences* 2015; 1(3): 119-28.
25. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2006; 45: 282-8.
26. Parsa N, Hosseini ZS. New scientific findings on multiple sclerosis disease. *Nesha Elm* 2012; 2(2): 20-8.
27. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: An update. *Nutrition* 2010; 26: 250-4.
28. Bessler H, Bergman M, Blumberger N, Djaldetti M, Salman H. Coenzyme Q10 decreases TNF-alpha and IL-12 secretion by human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2010; 56: 77-81.
29. Maghsodi N; Khosravi N. The Effect of a Period of Selected Training (Aerobic and Resistance) on Some Cytokines in Male and Female Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Sport Biosciences* 2012; 4(10): 5-23.
30. Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. TNF- $\alpha$  promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nature Neuroscience* 2001; 4: 1116-22.
31. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015; 64(1): 24-34.
32. Matarese G, Carrieri PB, Montella S, De Rosa V, La Cava A. Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2010; 6: 455-61.
33. White LJ, Castellano V, McCoy SC. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *Journal of Sports Sciences* 2006; 24(8): 911-4.
34. Kraszula L, Jasinska A, Eusebio MO, Kuna P, Glabinski A, Pietruczuk M. Evaluation of the relationship between leptin, resistin, adiponectin and natural regulatory T cells in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology Neurosurgery Polska* 2012; 46(1): 22-8.
35. Toussiro E, Binda D, Gueugnon C, Dumoulin G. Adiponectin in autoimmune diseases. *Current Medicinal Chemistry* 2012; 19(32): 5474-80.

# The Effects of Combined Exercise Training with Aerobic Dominant and Coenzyme Q<sub>10</sub> Supplementation on Serum Levels of IL-10 and TNF- $\alpha$ in Patient with Multiple Sclerosis

Nakhzari Khodakheir J<sup>1</sup>, Haghghi AH<sup>1</sup>, Hamedinia MR<sup>1</sup>, Nikkhah K<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuromuscular Exercise Physiology, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran,

<sup>2</sup>Department of Neurology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received: 6 May 2017

Accepted: 4 Aug 2017

## Abstract

**Background and Aim:** Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory, chronic and progressive disease of central nervous system in which myelin sheath and axons of nerve cells in the brain and spinal cord destroyed by immune system. The change in concentration of cytokines is the major physiological symptom of the disease; whereas physical activity and exercise is an important non-pharmacological method in maintain homeostasis of physiological symptom in MS disease. The aim of this study was to determine the effect of eight weeks of exercise training combined with Q<sub>10</sub> supplementation on serum TNF- $\alpha$  and IL-10 in patients with multiple sclerosis.

**Methods:** In the present experimental research, twenty eight MS patients (EDSS=3-5) were selected by using available sampling method and randomly divided into three experimental groups (combined exercise training + Q<sub>10</sub> supplementation, combined exercise training + placebo & Q<sub>10</sub> supplementation) and one control group (5 female and 2 male in each group). Two groups of three experimental groups performed a combined exercise program include two sessions of endurance training (%50-60 max HR at beginning to end) and one session of resistance training (%50-60 1RM at beginning to end) three sessions per week. 200 mg of CoQ<sub>10</sub> supplement was prescription per day. Blood samples (after 10 hours fasting) were collected 24 hours before the first and 24 hours after the last session of exercise for evaluation of serum levels of IL-10 and TNF- $\alpha$ . Data were analyzed with Shapiro - Wilk and analysis of covariance at a significance level of P<0.05.

**Results:** The results of covariance analysis showed that there was no significant difference between the serum levels of IL-10 and TNF- $\alpha$  in all three experimental groups compared to the control group. Also, the results of t-test showed that there was no significant difference between the data of serum levels of IL-10 and TNF- $\alpha$  in the post-test compared to the pre-test (P $\geq$ 0/05).

**Conclusion:** Combined exercise training with coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation cannot lead to changes in concentration of IL-10 and TNF- $\alpha$  in patient with MS. Therefore, it is necessary to change the duration and severity of this type of training as well as dose of supplementation.

**Keywords:** Multiple sclerosis, Combined exercise training, Coenzyme Q<sub>10</sub>, IL-10, TNF- $\alpha$

**\*Corresponding Author:** Nakhzari Khodakheir J, Department of Neuromuscular Exercise Physiology, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran  
**Email:** elia\_3812@yahoo.com

## Please cite this article as follows:

Nakhzari Khodakheir, Haghghi AH, Hamedinia MR, Nikkhah K. The Effects of Combined Exercise Training with Aerobic Dominant and Coenzyme Q<sub>10</sub> Supplementation on Serum Levels of IL-10 and TNF- $\alpha$  in Patient with Multiple Sclerosis. Armaghane-danesh 2018; 22 (6): 702-713.