



Original Article

Systematic Review and Meta-analysis of Animal Studies on the Effects of Exercise Training and Royal Jelly Supplementation on Oxidative Stress Markers and Antioxidant Enzymes

Yazgaldi Nazari^{1*}, Araz Nazari²

1. Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities and Social Sciences, Golestan University, Gorgan, Iran
2. Department of Physical Education, University of Saravan, Saravan, Iran

* **Corresponding author:** Yazgaldi Nazari, Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities and Social Sciences, Golestan University, Gorgan, Iran. Email: Y.nazari53@gmail.com

DOI: [10.22034/cmja.16.1.41](https://doi.org/10.22034/cmja.16.1.41)

How to Cite this Article:

Nazari Y, Nazari A. Systematic Review and Meta-analysis of Animal Studies on the Effects of Exercise Training and Royal Jelly Supplementation on Oxidative Stress Markers and Antioxidant Enzymes *Complement MedJ*. 2026;16(1): 41-53. DOI: 10.22034/cmja.16.1.41

Received: 16 December 2025

Accepted: 25 April 2026

Keywords:

Antioxidant
Exercise
Malondialdehyde
Royal Jelly

© 2025 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of many chronic diseases. Regular physical activity and the use of natural supplements such as royal jelly have been suggested as strategies to reduce oxidative stress and strengthen the antioxidant defense system. This systematic review and meta-analysis aimed to investigate the effect of exercise and royal jelly supplementation on oxidative stress indices and antioxidant enzyme activity in human and animal studies.

Methods: Articles published in Persian and English until August 31, 2025, that examined the simultaneous effect of exercise and royal jelly supplementation were searched from Pub Med, Google scholar, Science direct, SID, Scopus, and Irandoc databases and entered into meta-analysis. Random effects models were used for meta-analysis of the medium effect size (difference in mean with 95% confidence interval). In the present study, Malondialdehyde (MDA) was selected as an oxidative index and superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPX) were selected as antioxidant enzymes, and statistical analysis was performed using Comprehensive Meta-Analysis (Version 2) CMA2 software.

Results: A total of 10 articles that examined the effects of exercise and royal jelly supplementation on markers of oxidative stress and antioxidant enzymes were included in the meta-analysis. The results of the meta-analysis showed that royal jelly supplementation and exercise training had no significant effect on malondialdehyde (ES=-0.149, 95% CI=-0.837 to -1.135, $p=0.767$) and superoxide dismutase (ES=-0.53, 95% CI=-0.500 to -0.42, $p=0.27$). However, glutathione peroxidase enzyme activity was significantly increased (ES=2.23, 95% CI=-0.72 to 0.74, $p=0.003$).

Conclusion: The combination of exercise and royal jelly supplementation significantly increases the activity of the antioxidant enzyme glutathione peroxidase in animal studies and also prevents the increase in malondialdehyde levels, which is an indicator of oxidative stress.

INTRODUCTION

Redox homeostasis is a fundamental principle of cellular physiology, the maintenance of which is essential for normal organ function and overall organismal health. During normal metabolic processes, particularly in the mitochondrial electron transport chain, highly reactive molecules called reactive oxygen species are produced. Under physiological conditions, the production of reactive oxygen species is controlled by a complex and multilayered antioxidant defense system, including endogenous enzymes, such as superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase, as well as nonenzymatic antioxidants. Exercise, especially intense and exhausting training sessions, creates a physiological paradox in the context of redox balance. On the one hand, the 10- to 20-fold increase in oxygen consumption during exercise significantly increases the production of reactive oxygen species in active skeletal muscle and can lead to acute oxidative stress, muscle damage, and fatigue. However, the boundary between a beneficial hormetic response and harmful oxidative damage is influenced by factors, such as intensity, duration, and type of exercise, as well as the individual's level of physical fitness and nutritional status. This complexity has drawn the attention of researchers to nutritional adjuvant strategies to modulate exercise-induced oxidative stress and optimize recovery and adaptation processes. Among natural supplements, royal jelly, a nutrient-rich secretion from the glands of worker honey bees, has attracted particular attention due to its unique biological properties. Given the increasing popularity of using natural supplements alongside exercise to improve health and performance, it is of great importance to shed light on this issue. Therefore, the main objective of the present study is to, for the first time, quantitatively and systematically evaluate the combined effect of exercise interventions and royal jelly supplementation on malondialdehyde, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase levels through a systematic review and meta-analysis.

METHODS

The present systematic review and meta-analysis was conducted according to the Cochrane and PRISMA guidelines. To extract articles, an advanced search was conducted in the Science Direct, Scopus, and Pubmed databases, with no time limit until August 31, 2025, including research conducted on animal studies to precisely control the dosage of royal jelly, eliminate dietary and lifestyle variables, and also allow for direct examination of tissues, using the following keywords in English. "Royal Jelly" or "Oxidative Stress" or "Malondialdehyde" or "Antioxidant" or "Exercise" or "Superoxide dismutase" and "Glutathione peroxidase".

RESULTS

Oxidative stress index: In investigating the effect of exercise and royal jelly supplementation on the oxidative stress index (malondialdehyde), 9 studies were entered into the CMA software and analyzed. The obtained I^2 was greater than 50% ($I^2=85.52$), so a random effect size model was used for data analysis ($p=0.001$). The results showed no significant change in malondialdehyde ($ES=-0.149$, 95% $CI=-0.837$ to -1.135 , $p=0.767$). No asymmetry was observed in the study of publication bias (Egger's regression P -value=0.52).

Superoxide dismutase: In order to investigate the effect of exercise and royal jelly supplementation on superoxide dismutase, 12 studies were entered into the CMA software and analyzed. The obtained I^2 was greater than 50% ($I^2=84.75$), so the random effect size model was used for data analysis ($p=0.001$). The results showed no significant change in superoxide dismutase ($ES=-0.53$, 95% $CI=-0.500$ to -0.42 , $p=0.27$). No asymmetry was observed in the study of publication bias (Egger's regression P -value=0.52).

Glutathione peroxidase: In order to investigate the effect of exercise and royal jelly supplementation on glutathione peroxidase, 12 studies were entered into the CMA software and analyzed. The obtained I^2 was greater than 50% ($I^2=91.25$), so the random effect size model was used for data analysis ($p=0.001$). The results showed a significant increase in glutathione peroxidase ($ES=2.23$, 95% $CI=3.72$ to 0.74 , $p=0.003$). No asymmetry was observed in the study of publication bias (Egger's regression P -value=0.09).

CONCLUSION

Overall, this systematic review and meta-analysis provide strong quantitative evidence that the combination of exercise and royal jelly supplementation specifically and significantly increases the activity of the critical enzyme glutathione peroxidase in animal models, suggesting a targeted antioxidant adaptation and enhancement of the glutathione-dependent defense system. It also prevents the increase in malondialdehyde levels, which is an indicator of oxidative stress. However, regarding the potential effects of exercise and royal jelly supplementation in regulating oxidative balance, randomized clinical trials with careful design, standardized dosing, and control of intervening variables and evaluation of clinical outcomes are necessary to confirm the generalizability of these findings to humans.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This article is the result of a systematic review and meta-analysis and does not contain any human or animal samples.

Funding

This article is the result of research project approved by Golestan University, No. 1789, dated 09/16/1404, which was carried out with the financial support of Golestan University.

Authors' Contribution

Authors contributed equally to the conceptualization and writing of the article. All

authors approved the content of the manuscript and agreed on all aspects of the work.

Conflict of Interest

Authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

We thank the authors who provided us with their study data.



بررسی نظام‌مند و فراتحلیل مطالعات حیوانی در خصوص تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال بر نشانگرهای استرس اکسیداتیو و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی

یازگلدی نظری^{۱*}، عراز نظری^۲ 

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه گلستان، گرگان، ایران

۲. استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشگاه سراوان، سراوان، ایران

* نویسنده مسئول: یازگلدی نظری، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه گلستان، گرگان، ایران. ایمیل: y.nazari53@gmail.com

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۰۵

واژگان کلیدی:

فعالیت ورزشی

ژل رویال

مالون‌دی‌آلدئید

آنتی‌اکسیدان

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

مقدمه: استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های مزمن نقش مهمی ایفا می‌کند. فعالیت بدنی منظم و استفاده از مکمل‌های طبیعی، مانند ژل رویال، به‌عنوان راهکارهایی برای کاهش استرس اکسیداتیو و تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی پیشنهاد شده‌اند. این مطالعه مروری نظام‌مند و فراتحلیل با هدف بررسی تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری با ژل رویال در شاخص استرس اکسیداتیو و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در مطالعات حیوانی انجام شد.

مواد و روش‌ها: مقالات منتشرشده به زبان فارسی و انگلیسی تا ۳۱ آگوست سال ۲۰۲۵، که تأثیر هم‌زمان فعالیت ورزشی و ژل رویال را بررسی کرده بودند، از پایگاه‌های اطلاعاتی Pub Med، Google scholar، Science direct، SID، Scopus و IranDoc جست‌وجو و وارد فراتحلیل شدند. مدل اثر تصادفی برای فراتحلیل اندازه اثر متوسط (تفاوت در میانگین با فاصله اطمینان ۹۵ درصد) استفاده شد. در پژوهش حاضر، مالون‌دی‌آلدئید به‌عنوان شاخص استرس اکسایشی و سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز به‌عنوان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی انتخاب شدند و تحلیل آماری به کمک نرم‌افزار CMA2 انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع، ده مقاله که به تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال بر نشانگرهای استرس اکسیداتیو و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی پرداخته بودند، وارد فراتحلیل شدند. نتایج نشان داد که مکمل‌یاری ژل رویال و فعالیت ورزشی در سطوح مالون‌دی‌آلدئید ($ES = -0.149$ ، $CI = -0.837$ تا -1.135 ، $p = 0.0767$ ، 95% درصد) و سوپراکسید دیسموتاز ($ES = -0.53$ ، $CI = -1.500$ تا -0.42 ، $p = 0.27$ ، 95% درصد) تأثیر معنی‌داری ایجاد نمی‌کند. باوجوداین، فعالیت آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز به‌طور معنی‌داری ($ES = 2.23$ ، $CI = 0.72$ تا 3.72 ، $p = 0.003$ ، 95% درصد) افزایش می‌یابد.

نتیجه‌گیری: ترکیب فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال به‌صورت معناداری، فعالیت آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز را به‌عنوان آنزیم آنتی‌اکسیدانی در مطالعات حیوانی افزایش می‌دهد. همچنین، از افزایش سطوح مالون‌دی‌آلدئید، که شاخص استرس اکسایشی است، جلوگیری می‌کند.

فعال زیستی متعدد است (۱۳). خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی قدرتمند آن عمدتاً به ترکیبات فنولی، فلاونوئیدها و به ویژه به اسید چرب منحصربه فردی به نام ۱۰-هیدروکسی-۲-دکنوئیک اسید (۱۰-HDA) نسبت داده می شود (۱۴، ۱۵). مطالعات *in vivo* و *in vitro* به طور گسترده نشان داده اند که مکمل ژل رویال می تواند با خنثی سازی مستقیم رادیکال های آزاد و تقویت سیستم دفاع آنتی اکسیدانی درون زار، در برابر آسیب های اکسیداتیو از سلول ها محافظت کند (۱۶، ۱۷). یک فراتحلیل اخیر نیز تأیید کرده است که مکمل یاری با ژل رویال به تنهایی، به طور معناداری، سطح مالون دی آلدئید را کاهش و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام را در انسان افزایش می دهد (۱۸). این خواص ژل رویال را به کاندیدای بالقوه ای برای کاهش استرس اکسیداتیو مرتبط با بیماری های مختلف، از جمله دیابت (۱۹، ۲۰)، چاقی (۲۱) و بیماری آلزایمر (۲۲، ۲۳) و همچنین، برای تعدیل پاسخ های اکسیداتیو ناشی از فعالیت ورزشی، تبدیل کرده است.

با توجه به مبانی فیزیولوژیک ذکر شده، این فرضیه منطقی به نظر می رسد که ترکیب فعالیت ورزشی (به عنوان محرک برای سازگاری آنتی اکسیدانی) و مکمل یاری ژل رویال (به عنوان عامل تقویت کننده مستقیم سیستم آنتی اکسیدانی) می تواند آثار هم افزایانه و مطلوبی بر تعادل اکسایشی - احیایی بدن داشته باشد. باین حال، شواهد موجود در این زمینه پراکنده و نتایج آن ناهمگون است. برای مثال، مطالعه حسین زاده و همکاران نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی به همراه مصرف ژل رویال روی موش های صحرایی چاق اثر تعاملی قابل توجهی در افزایش بیان Nrf2 و آنزیم های آنتی اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و کاتالاز و کاهش مالون دی آلدئید در بافت قلبی داشته است (۵). همچنین، معقولی و همکاران در مطالعه خود گزارش دادند که ترکیب فعالیت ورزشی و مصرف ژل رویال بیشترین تأثیر را در بهبود شاخص های اکسیداتیو در بافت کبدی موش صحرایی چاق داشته است (۲۱).

در مطالعات دیگر روی مدل های حیوانی دارای دیابت، ترکیب تمرین هوازی و ژل رویال به طور مؤثری به افزایش سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز منجر شده است (۱۹، ۲۰). باین حال، برخی مطالعات دیگر نتوانسته اند این آثار هم افزایانه قوی را نشان دهند. برای مثال، مرور نظام مند ساری و همکاران بیان می کند که اگرچه ژل رویال پتانسیل کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش را دارد، شواهد موجود همچنان نیازمند تحقیقات بیشتری است (۷). در یک مطالعه انسانی روی دختران سالم فعال، کارگران اردکانی و همکاران دریافتند که ترکیب تمرین و ژل رویال اگرچه ظرفیت آنتی اکسیدانی تام را افزایش و مالون دی آلدئید را کاهش داد، این آثار در مقایسه با مصرف مکمل به تنهایی برتری چشمگیری نداشت (۲۴). علاوه بر این، مطالعات انجام شده روی مدل های حیوانی دارای بیماری آلزایمر نیز نتایج متفاوتی را گزارش کرده اند، در حالی که برخی مطالعات اثر تعاملی مثبتی را در افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانی نشان داده اند (۶، ۲۵)، مطالعات دیگر نشان می دهند که تأثیر تمرین مقاومتی به تنهایی ممکن است از اثر ترکیبی آن با ژل رویال در برخی شاخص ها بیشتر باشد (۲۶).

این ناهمگونی در نتایج می تواند از عوامل متعددی، از جمله تفاوت های چشمگیر در طراحی مطالعه، نوع و شدت پروتکل ورزشی، جمعیت مورد مطالعه، دز و مدت مکمل یاری ژل رویال ناشی شود. این تنوع گسترده دستیابی به نتیجه گیری کلی و قابل اعتماد را براساس مطالعات فردی دشوار، و اهمیت سنتز کمی این شواهد پراکنده را دوچندان می کند. با توجه به پیشینه تحقیقات انجام شده و باوجود اینکه فراتحلیلی های آثار مجزای مکمل ژل رویال را بر استرس اکسیداتیو بررسی کرده اند (۲۶)، تا به امروز هیچ مطالعه مروری نظام مند و فراتحلیلی ای به طور خاص به ارزیابی کمی تأثیر ترکیبی و تعاملی فعالیت ورزشی و مکمل یاری ژل رویال در شاخص های

تعادل اکسایشی - احیایی (Redox Homeostasis) اصلی بنیادین در فیزیولوژی سلولی است که حفظ آن برای عملکرد طبیعی ارگان ها و سلامت کلی ارگانیسم حیاتی است (۱). در طول فرایندهای متابولیک طبیعی، به ویژه در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری، مولکول های بسیار واکنش پذیری تحت عنوان گونه های فعال اکسیژن تولید می شوند (۲). در شرایط فیزیولوژیک، تولید گونه های واکنش پذیر اکسیژن با نوعی سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی پیچیده و چندلایه، شامل آنزیم های درون زار، مانند سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و کاتالاز و همچنین آنتی اکسیدان های غیر آنزیمی، کنترل می شود (۳). باین حال، هنگامی که تولید گونه های واکنش پذیر اکسیژن از ظرفیت این سیستم دفاعی فراتر رود، وضعیتی به نام استرس اکسیداتیو رخ می دهد که با آسیب به ماکرومولکول های حیاتی سلولی، از جمله لیپیدها، پروتئین ها و DNA همراه است (۴). پراکسیداسیون لیپیدی، که به تولید محصولات ممانند مالون دی آلدئید منجر می شود، شاخصی کلیدی از آسیب غشای سلولی است و افزایش سطح آن با پاتوژن طیف وسیعی از بیماری های مزمن، از جمله اختلالات متابولیک (چاقی و دیابت)، بیماری های قلبی - عروقی و بیماری های نورودژنراتیو، مانند آلزایمر، ارتباط تنگاتنگی دارد (۵، ۶).

فعالیت ورزشی، به ویژه جلسات تمرینی شدید و وامانده ساز، در زمینه تعادل اکسایشی - احیایی نوعی پارادوکس فیزیولوژیک ایجاد می کند. از یک سو، افزایش ۱۰ تا ۲۰ برابری مصرف اکسیژن در حین ورزش، به طور قابل توجهی تولید گونه های واکنش پذیر اکسیژن را در عضلات اسکلتی فعال افزایش می دهد و می تواند به استرس اکسیداتیو حاد، آسیب عضلانی و خستگی منجر شود (۷، ۸). این پدیده به وضوح در مطالعاتی مشهود است که افزایش سطوح مالون دی آلدئید و کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی را بلافاصله پس از یک جلسه ورزش وامانده ساز گزارش کرده اند (۹). از سوی دیگر، ورزش منظم و طولانی مدت به عنوان استرسور کنترل شده عمل می کند و سازگاری های مثبتی را در سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بدن القا می کند. این پدیده، که از مفهوم «هورمیسس ناشی از ورزش» (Exercise-Induced Hormesis) تبعیت می کند، نشان می دهد که افزایش گذرا و کنترل شده گونه های واکنش پذیر اکسیژن در حین ورزش، به عنوان مولکول سیگنالینگ عمل می کند و بیان ژن های آنتی اکسیدانی را از طریق فعال سازی مسیرهای رونویسی کلیدی، مانند فاکتور هسته ای اریترئوئید ۲ مرتبط با فاکتور ۲ (Nrf2)، افزایش می دهد (۵، ۱۰). این سازگاری به تقویت ظرفیت آنتی اکسیدانی در حالت استراحت و محافظت بهتر در برابر استرس های اکسیداتیو بعدی منجر می شود (۱۱). باوجود این، مرز بین پاسخ هورمیک مفید و آسیب اکسیداتیو مضر، تحت تأثیر عواملی چون شدت، مدت و نوع تمرین و همچنین، سطح آمادگی جسمانی و وضعیت تغذیه ای فرد قرار دارد (۷). این پیچیدگی توجه محققان را به سوی راهکارهای تغذیه ای کمکی برای تعدیل استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش و بهینه سازی فرایندهای ریکاوری و سازگاری جلب کرده است.

در میان مکمل های طبیعی، ژل رویال، که ترشخی غنی از مواد مغذی از غدد زنبورهای عسل کارگر است، به دلیل خواص بیولوژیکی منحصربه فرد، توجه ویژه ای را به خود معطوف کرده است (۱۲). ژل رویال ترکیبی پیچیده از آب، پروتئین ها (عمدتاً خانواده پروتئین های اصلی ژل رویال)، قندها، لیپیدها، ویتامین ها، مواد معدنی و ترکیبات

مستقل جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی را انجام دادند.

شاخص‌های ورود و خروج از تحقیق

برای انجام پژوهش فراتحلیل حاضر، مقالات با مشخصات ذیل وارد مطالعه شدند: ۱. مطالعات کارآزمایی کنترل‌شده تصادفی و غیرتصادفی منتشرشده به زبان انگلیسی و فارسی؛ ۲. مطالعات انجام‌شده روی آزمودنی‌های حیوانی؛ ۳. مطالعات بررسی‌کننده نقش فعالیت ورزشی و مکمل ژل رویال در برابر گروه کنترل؛ ۴. مطالعات اندازه‌گیری‌کننده مالون‌دی‌آلدئید، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز؛ ۵. دارابودن داده‌های میانگین و انحراف استاندارد برای متغیرهای مذکور در پیش‌آزمون و پس‌آزمون؛ ۶. انتشار مقالات به‌صورت متن کامل در نشریات معتبر و بالابودن سطح کیفیت مقاله از حد متوسط برحسب امتیاز چک‌لیست The Collaborative Approach to Meta- CAMARADES Analysis and Review of Animal Data from Experimental (Studies).

معیارهای خروج مقالات از تحقیق حاضر نیز شامل موارد ذیل بودند: ۱. مطالعات انجام‌شده بدون گروه کنترل؛ ۲. مطالعات انجام‌شده روی آزمودنی‌های انسانی؛ ۳. مقالات ارائه‌شده در همایش‌ها و پایان‌نامه‌ها؛ ۴. مطالعات مروری و مطالعات فراتحلیل؛ ۵. استفاده از مکمل‌های تغذیه‌ای به‌غیر از ژل رویال.

بررسی کیفیت مطالعات

در تحقیق حاضر، کیفیت مطالعات با استفاده از چک‌لیست ده‌سؤالی CAMARADES برای فراتحلیل و مرور داده‌های حیوانی انجام شد که شامل ۱. انتشار در یک مجله دارای داوری همتا، ۲. کنترل دمای محیط، ۳. تخصیص تصادفی به گروه درمان یا کنترل، ۴. القای کور مکمل‌یاری، ۵. القای کور پیامد، ۶. استفاده از بیهوش‌کننده بدون فعالیت محافظت‌کننده عصبی ذاتی، ۷. استفاده از مدل حیوانی مناسب، ۸. محاسبه اندازه نمونه، ۹. رعایت مقررات رفاه حیوانات، ۱۰. بیان تضاد منافع بود. در این ابزار، هر آیت می‌تواند حداکثر نمره ۱ را به خود اختصاص دهد و حداکثر امتیاز دست‌یافتنی نمره ۱۰ است که کیفیت مقالات واردشده بالاتر از حد متوسط بود (جدول ۱) (۲۷).

کلیدی استرس اکسیداتیو (مالون‌دی‌آلدئید) و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی خط اول دفاعی (سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز) نپرداخته است. با توجه به محبوبیت روزافزون استفاده از مکمل‌های طبیعی در کنار فعالیت ورزشی برای ارتقای سلامت و عملکرد، روشن‌کردن این موضوع اهمیت زیادی دارد. بنابراین، هدف اصلی مطالعه حاضر، برای اولین بار، ارزیابی کمی و نظام‌مند تأثیر ترکیبی مداخلات فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال در سطوح مالون‌دی‌آلدئید، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز از طریق مرور نظام‌مند و فراتحلیل است.

روش کار

مطالعه حاضر از نوع مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل است که براساس دستورالعمل کاربن (Cochrane) و پریزما (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) انجام شده است.

منابع داده‌ها و روش جست‌وجو

برای استخراج مقالات، جست‌وجوی پیشرفته در پایگاه‌های داده Science Direct, Scopus و Pubmed، بدون محدودیت زمانی تا ۳۱ آگوست سال ۲۰۲۵، شامل تحقیقات انجام‌شده روی مطالعات حیوانی برای کنترل دقیق دز ژل رویال، حذف عوامل تغذیه‌ای و سبک زندگی متغیر و همچنین امکان بررسی مستقیم بافت‌ها، با استفاده از کلمات کلیدی ذیل به زبان انگلیسی انجام گرفت:

"Royal Jelly" or "Oxidative Stress" or "Malondialdehyde" or "Antioxidant" or "Exercise" or "Superoxide dismutase" and "Glutathione peroxidase".

همچنین برگردان فارسی همین عناوین، «ژل رویال»، «استرس اکسایشی»، «مالون‌دی‌آلدئید»، «آنتی اکسیدان»، «ورزش»، «سوپراکسید دیسموتاز» و «گلوتاتیون پراکسیداز» تا ۹ شهریور ۱۴۰۴ در پایگاه‌های اطلاعاتی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی و مگ ایران جست‌وجو شد. همچنین، برخی مقالات استنادکننده به آن‌ها به روش دستی در گوگل اسکولار جست‌وجو شدند. دو محقق به‌صورت

جدول ۱. بررسی کیفیت مطالعات

مقالات	باکیر و همکاران ۲۰۲۳ (۸)	زنگی بند و همکاران ۲۰۲۳ (۱۹)	موسی‌زاده و همکاران ۲۰۲۲ (۲۸)	حسنلویی و همکاران ۲۰۲۲ (۶)	مختاری و همکاران ۲۰۲۴ (۲۳)	مختاری و همکاران ۲۰۲۲ (۲۶)	عظیم‌پور و همکاران ۲۰۲۱ (۲۵)	حسین‌زاده و همکاران ۲۰۲۲ (۵)	حق پناه سیاسر و همکاران ۲۰۲۳ (۲۰)	معقولی و همکاران ۲۰۲۲ (۲۱)
شاخص‌های ارزیابی	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
انتشار در یک مجله دارای داوری همتا	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
کنترل دمای محیط	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
تخصیص تصادفی	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
القای کور مکمل‌یاری	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
القای کور پیامد	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
استفاده از بیهوش‌کننده	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
استفاده از مدل حیوانی مناسب	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
محاسبه اندازه نمونه	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
رعایت مقررات رفاه حیوانات	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
بیان تضاد منافع	۰	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۱	۰	۰
امتیاز کل	۶	۶	۶	۷	۶	۷	۶	۷	۶	۶

استخراج داده‌ها

استخراج داده‌های تحقیقات را دو پژوهشگر به‌صورت مستقل انجام دادند و اطلاعات در برگه‌های ویژه به‌صورت جداگانه ثبت شد و پس از بررسی، در صورت وجود اختلاف نظر، موضوع بین دو محقق به بحث گذاشته و نظر نهایی اعمال شد. برگه‌های مذکور حاوی بخش‌های مختلفی از قبیل اطلاعات مربوط به نوع مطالعه، سال انتشار، نویسنده اول، نوع پژوهش، ویژگی‌های آزمودنی‌ها، ویژگی‌های تمرین

ورزشی، مدت زمان استفاده از مکمل، مقدار مصرف مکمل و متغیرهای مختلف مورد بررسی در پژوهش بودند (جدول ۲). در صورت نبود داده‌های کافی برای انجام فراتحلیل، از طریق ایمیل و مکاتبه با نویسنده مسئول مقاله، داده‌های مورد نیاز مطالعه فراتحلیل دریافت شد. در صورت پاسخ‌گونی نبودن دریافت‌نکردن پاسخ از نویسنده مسئول مقاله، استخراج داده‌ها از نمودار مقالات با استفاده از نرم‌افزار Get Data یا تخمین انحراف استاندارد (SD) از خطای استاندارد میانگین (SEM) انجام شد.

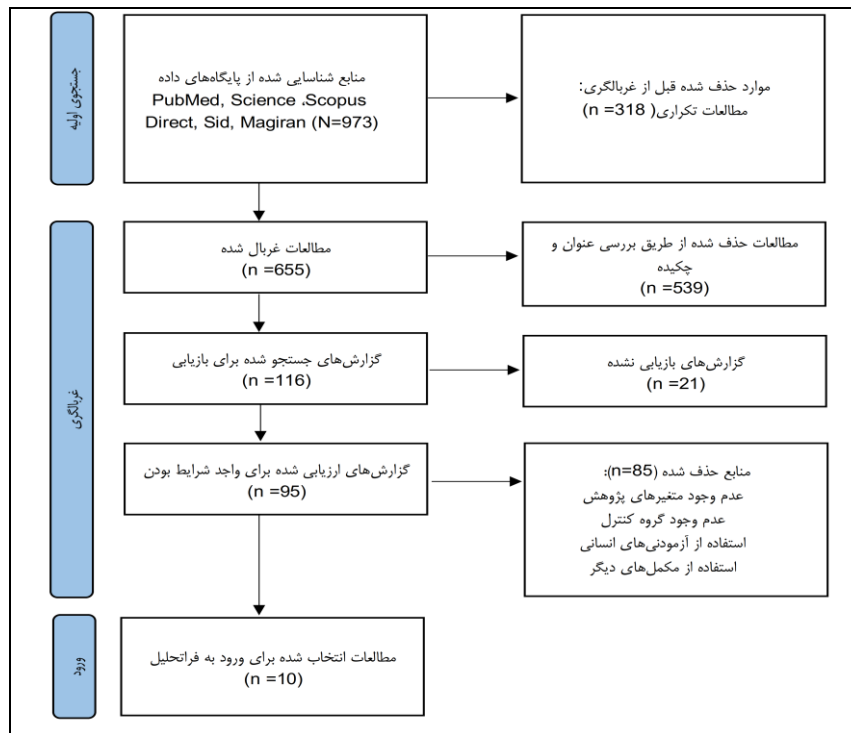
جدول ۲. ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل ورزشی

مطالعه - سال	نوع مطالعه - کشور	نمونه (جنسیت)	ویژگی آزمودنی	متغیر	سن (هفته)	مدت مصرف مکمل (هفته)	مقدار مصرف (mg/kg/day)	تمرین	شدت تمرین (درصد)
باکیر و همکاران ۲۰۲۳ (۸)	RCT - ترکیه	۲۴ موش صحرایی نر نژاد ویستار	سالم	MDA, SOD, GPx	۹	۲	۱۰۰	شنا	تا سرحد واماندگی
زنگی بند و همکاران ۲۰۲۳ (۱۹)	RCT - ایران	۳۶ موش صحرایی ماده	دیابتی	MDA, SOD, GPx	۲۶-۲۲	۸	۱۰۰	دویدن روی نوارگردان	۷۵-۵۵ درصد حداکثر سرعت
موسی‌زاده و همکاران ۲۰۲۲ (۲۸)	RCT - ایران	۴۹ موش صحرایی	الزایمری	SOD, GPx	۱۰-۸	۸	۱۰۰	دویدن روی نوارگردان	۱۶ متر بر دقیقه
حسنلوئی و همکاران ۲۰۲۲ (۶)	RCT - ایران	۲۵ موش صحرایی	الزایمری	SOD, GPx	۱۰-۸	۸	۱۰۰	شنا	گزارش نشده
مختاری و همکاران ۲۰۲۴ (۲۲)	RCT - ایران	۴۹ موش صحرایی نر	الزایمری	MDA	۱۰-۸	۸	۱۰۰ و ۲۰۰	تمرین مقاومتی	۳۰ تا ۱۰۰ درصد وزن بدن
مختاری و همکاران ۲۰۲۲ (۲۶)	RCT - ایران	۶۰ موش صحرایی نر	الزایمری	SOD, GPx	۸	۸	۱۰۰	تمرین مقاومتی	۳۰ تا ۱۵۰ درصد وزن بدن
عظیم‌پور و همکاران ۲۰۲۱ (۲۵)	RCT - ایران	۴۸ موش صحرایی نر	الزایمری	SOD, GPx	۸	۸	۱۰۰	تمرین شنا	گزارش نشده
حسین‌زاده و همکاران ۲۰۲۲ (۵)	RCT - ایران	۴۵ موش صحرایی نر	چاق	MDA, SOD, GPx	۸	۸	۱۰۰	دویدن روی نوارگردان	۶۰-۵۰ درصد Vo2Max
حق‌پناه سیاسر و همکاران ۲۰۲۳ (۲۰)	RCT - ایران	۳۰ موش صحرایی ماده	دیابتی	MDA, SOD, GPx	۱۴	۸	۱۰۰	دویدن روی نوارگردان	۷۵-۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن
معقولی و همکاران ۲۰۲۲ (۲۱)	RCT - ایران	۴۵ موش صحرایی نر	چاق	MDA, SOD, GPx	۸	۸	۱۰۰	دویدن روی نوارگردان	۶۰-۵۰ درصد Vo2Max

MDA: مالون دی‌آلدئید، SOD: سوپراکسید دیسموتاز، GPx: گلوکاتیون پراکسیداز

نمونه‌های انسانی، استفاده از مکمل‌های دیگر و ... حذف شدند. در نهایت، ۱۰ مقاله، که برای ورود به تحقیق معیارهای مناسب داشتند، در پژوهش حاضر قرار گرفتند (شکل ۱).

در جست‌وجوی اولیه مقالات شناسایی‌شده در پایگاه‌های علمی، ۹۷۳ مقاله استخراج شد. سپس در ادامه، ۵۳۹ مقاله بعد از مرور عنوان و چکیده حذف شدند. پس از بررسی متن کامل مقالات نیز ۸۵ مقاله به دلیل نداشتن متغیرهای مورد پژوهش، تحلیل نامناسب، استفاده از



شکل ۱. فلوچارت انتخاب مقالات

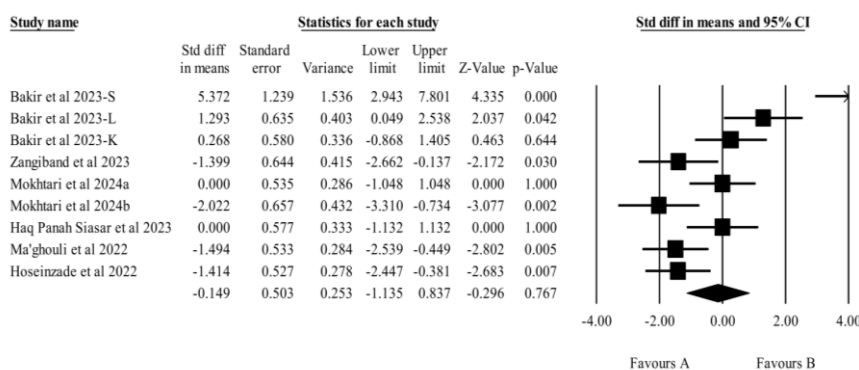
روش آماری

مطالعه مروری نظام‌مند و فراتحلیل حاضر با هدف بررسی تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری با ژل رویال در شاخص استرس اکسیداتیو (مالون دی آلدئید) و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز) در مطالعات حیوانی انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار متاآنالیز جامع (Comprehensive Meta-Analysis; CMA) نسخه ۲ انجام شد. برای تجزیه و تحلیل آماری نیز از میانگین، انحراف استاندارد و حجم نمونه استفاده شد. همچنین، برای تعیین عدم تجانس (ناهمگونی) مطالعات از شاخص I-square استفاده شد که مقدار I^2 براساس دستورالعمل آزمون کوکران تفسیر ناهمگونی شامل ناهمگونی پایین (کم) = کمتر از ۲۵ درصد، ناهمگونی متوسط کمتر یا مساوی ۵۰ درصد و ناهمگونی بالا بیشتر از ۷۵ درصد در نظر گرفته می‌شود. در فراتحلیل حاضر، ملاک لازم برای ناهمگونی $p < 0.05$ ، $I^2 > 50\%$ در نظر گرفته شد. در صورت وجود ناهمگونی بین مطالعات، از مدل آثار تصادفی و در صورت نبود ناهمگونی، از مدل آثار ثابت استفاده شد و تفاوت میانگین و فاصله اطمینان ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

همچنین، برای ارزیابی کمی سوگیری انتشار، فونل پلات‌های مربوط به اندازه اثر در برابر خطای استاندارد رسم شد و با استفاده از آزمون Egger، عدم تقارن فونل پلات ارزیابی شد. همچنین، از روش چینش و تکمیل برای حذف سوگیری انتشار استفاده شد.

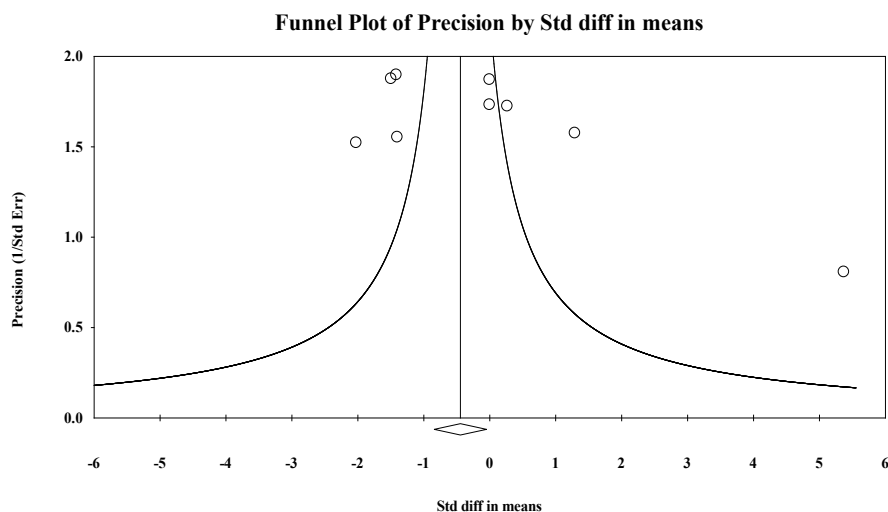
یافته‌ها

شاخص استرس اکسیداتیو (مالون دی آلدئید): در بررسی تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری با ژل رویال در شاخص استرس اکسیداتیو (مالون دی آلدئید) ۹ پژوهش در نرم‌افزار CMA وارد و تحلیل شد. میزان I^2 به دست آمده بیشتر از ۵۰ درصد بود ($I^2 = 85/52$). بنابراین، از مدل اندازه اثر تصادفی برای تحلیل داده‌ها استفاده شد ($P = 0/001$). نتایج نشان‌دهنده عدم تغییر معنی‌دار مالون دی آلدئید است ($ES = -0/149$ ، $ES = -0/149$ تا $0/837$ ، $CI -1/135$ تا $0/837$ ، $95\% = 0/767$ ، $p = 0/767$) (نمودار ۱). در بررسی سوگیری انتشار، عدم تقارن مشاهده نشد ($Egger's \text{ regression } P \text{ value} = 0/52$) (نمودار ۲). همچنین، بررسی مطالعات به صورت منفرد نشان داد که نتایج ۳ مورد از پژوهش‌ها معنی‌دار نیست ($p > 0/05$).



Meta Analysis

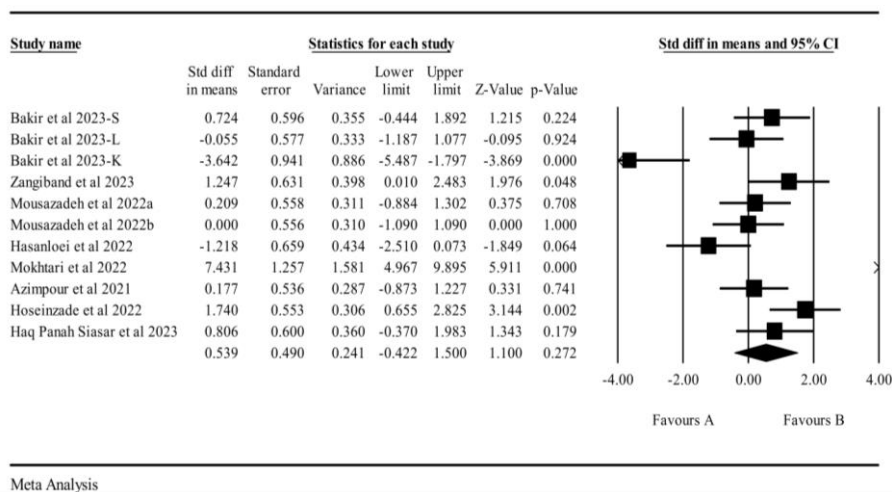
نمودار ۱. انباشت (forest plot)، تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال در شاخص استرس اکسیداتیو (مالون دی آلدئید)



نمودار ۲. نمودار کیفی (funnel plot)، تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال در شاخص استرس اکسیداتیو (مالون‌دی‌آلدئید)

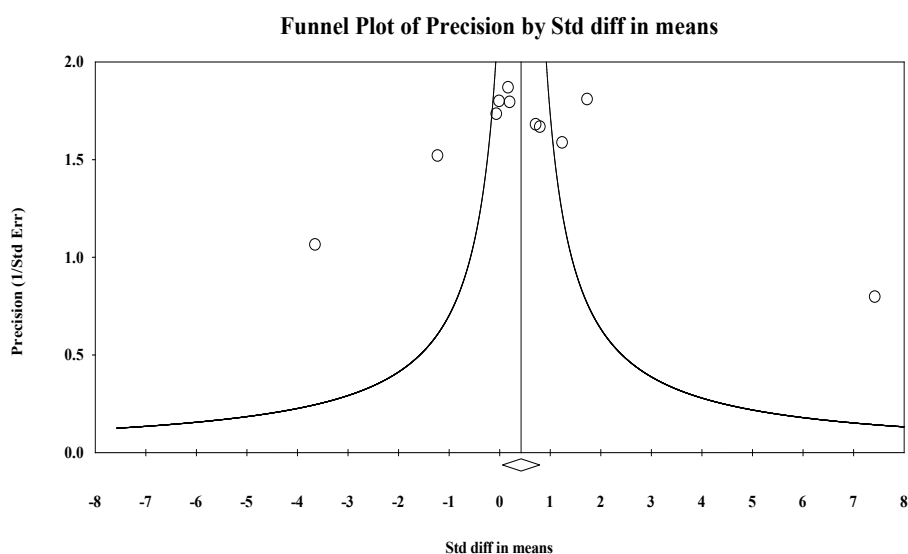
سوپراکسید دیسموتاز: در بررسی تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری با ژل رویال در سوپراکسید دیسموتاز، ۱۲ پژوهش در نرم‌افزار CMA وارد و تحلیل شدند. میزان I^2 به‌دست‌آمده بیشتر از ۵۰ درصد بود ($I^2=84/75$). بنابراین، از مدل اندازه اثر تصادفی برای تحلیل داده‌ها استفاده شد ($P=0/01$). نتایج نشان‌دهنده عدم تغییر معنی‌دار سوپراکسید دیسموتاز است ($ES=-0/53$ ، $CI= -0/42$ تا $1/50$ ، $p=0/27$) (نمودار ۳). در بررسی سوگیری انتشار، عدم تقارن مشاهده نشد (همچنین، بررسی Egger's regression P value= $0/52$) (نمودار ۴). مطالعات به‌صورت منفرد نشان داد که نتایج ۷ مورد از پژوهش‌ها معنی‌دار نیست ($p>0/05$).

سوپراکسید دیسموتاز: در بررسی تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری با ژل رویال در سوپراکسید دیسموتاز، ۱۲ پژوهش در نرم‌افزار CMA وارد و تحلیل شدند. میزان I^2 به‌دست‌آمده بیشتر از ۵۰ درصد بود ($I^2=84/75$). بنابراین، از مدل اندازه اثر تصادفی برای تحلیل داده‌ها استفاده شد ($P=0/01$). نتایج نشان‌دهنده عدم تغییر معنی‌دار سوپراکسید دیسموتاز است ($ES=-0/53$ ، $CI= -0/42$ تا $1/50$ ، $p=0/27$) (نمودار ۳). در بررسی سوگیری انتشار، عدم تقارن مشاهده نشد (همچنین، بررسی Egger's regression P value= $0/52$) (نمودار ۴). مطالعات به‌صورت منفرد نشان داد که نتایج ۷ مورد از پژوهش‌ها معنی‌دار نیست ($p>0/05$).

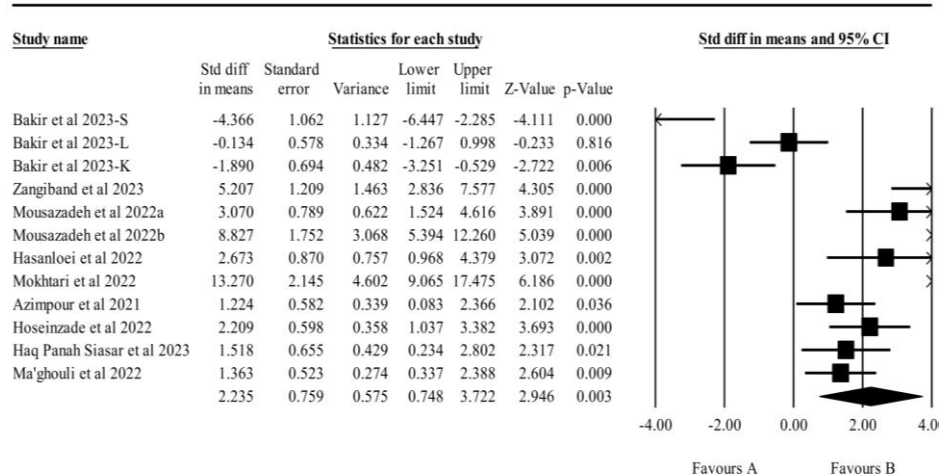


Meta Analysis

نمودار ۳. نمودار انباشت (forest plot)، تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال در فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی (سوپراکسید دیسموتاز)



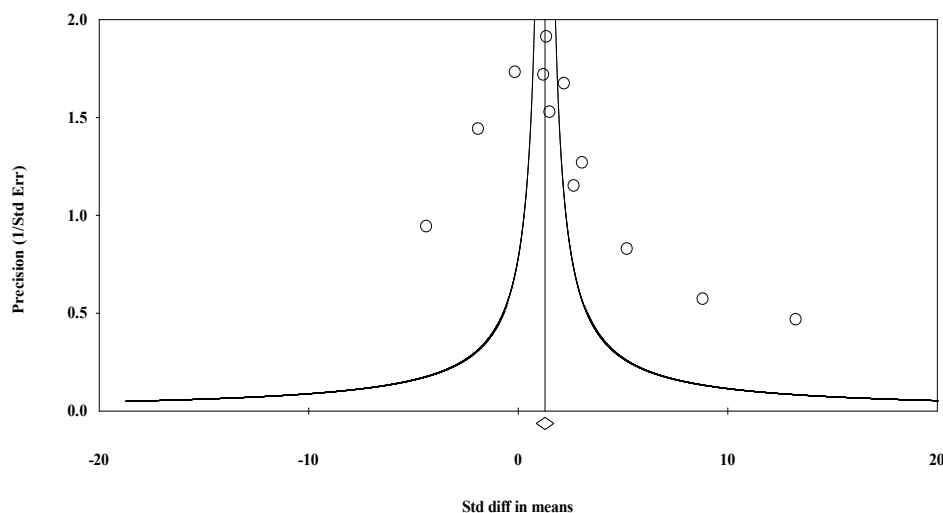
نمودار ۴. نمودار کیفی (funnel plot)، تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال در فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی (سوپراکسید دیسموتاز)



Meta Analysis

نمودار ۵. نمودار انباشت (forest plot)، تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال در فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی (گلوکاتیون پراکسیداز)

Funnel Plot of Precision by Std diff in means



نمودار ۶. نمودار کیفی (funnel plot)، تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال در فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی (گلوکاتیون پراکسیداز)

فعالیت آنزیم گلوکاتیون پراکسیداز منجر شد، درحالی‌که در سطح مالون‌دی‌آلدئید و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز تأثیر معناداری مشاهده نشد. این نتایج نشان می‌دهد که هم‌افزایی بین فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال ممکن است به‌صورت یک تقویت عمومی و سراسری در سیستم آنتی‌اکسیدانی عمل نکند، بلکه به‌طور خاص، مسیرهای آنتی‌اکسیدانی وابسته به گلوکاتیون را هدف قرار دهد و تقویت کند. این یافته‌ها، ضمن پرکردن شکاف مهمی در ادبیات پژوهشی، درک ما را از مکانیسم‌های مولکولی پاسخ تطبیقی به این دو مداخله عمیق‌تر می‌کند.

مهم‌ترین و قوی‌ترین یافته فراتحلیل حاضر، افزایش بسیار معنادار و با اندازه اثر بزرگ در فعالیت آنزیم گلوکاتیون پراکسیداز بود ($ES=2/23$ ، $p=0/003$). آنزیم گلوکاتیون پراکسیداز یکی از حیاتی‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زاست که در سم‌زدایی از پراکسید هیدروژن و هیدروپراکسیدهای لیپیدی نقش محوری ایفا می‌کند و از این طریق، در برابر آسیب‌های اکسیداتیو از سلول‌ها محافظت می‌کند (۲۹). این افزایش قدرتمند نشان‌دهنده سازگاری مثبت و قوی در خط دوم دفاع آنتی‌اکسیدانی است. این نتیجه با یافته‌های چندین مطالعه اولیه، که به این فراتحلیل وارد شدند، هم‌خوانی دارد. برای مثال، حسین‌زاده و همکاران و معقولی و همکاران هر دو گزارش دادند که ترکیب تمرین هوازی و ژل رویال بیشترین

گلوکاتیون پراکسیداز: در بررسی تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری با ژل رویال در گلوکاتیون پراکسیداز، ۱۲ پژوهش به نرم‌افزار CMA وارد و تحلیل شد. میزان I^2 به‌دست‌آمده بیشتر از ۵۰ درصد بود ($I^2=91/25$). بنابراین، از مدل اندازه اثر تصادفی برای تحلیل داده‌ها استفاده شد ($P=0/001$). نتایج نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار گلوکاتیون پراکسیداز است ($ES=2/23$ ، $CI=0/74$ تا $3/72$ ، 95% درصد، $p=0/003$) (نمودار ۵). در بررسی سوگیری انتشار، عدم تقارن مشاهده نشد (Egger's regression P value= $0/09$) (نمودار ۶). همچنین، بررسی مطالعات به‌صورت منفرد نشان داد که نتایج ۱ مورد از پژوهش‌ها معنی‌دار نیست ($p>0/05$).

بحث

این مطالعه مروری نظام‌مند و فراتحلیل، به‌عنوان اولین پژوهش در نوع خود، به ارزیابی کمی تأثیر ترکیبی و تعاملی فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال در شاخص‌های کلیدی استرس اکسیداتیو و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در مدل‌های حیوانی پرداخت. یافته‌های اصلی پژوهش حاضر تصویری پیچیده و چندوجهی از این تعامل را ترسیم می‌کند. مداخله ترکیبی به‌طور معناداری به افزایش قابل‌توجه

عملکرد میتوکندری همراه است که موجب افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و فعال‌سازی مسیرهای اکسیداتیو می‌شود و در کاهش عملکرد نورونی نقش دارد. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران آلزایمری، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاهش و سطوح محصولات پراکسیداسیون لیپیدی، نظیر مالون‌دی‌آلدئید، افزایش می‌یابد، این تغییرات نمایانگر عدم تعادل بین تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی است و با پیشرفت آسیب تخریب نورونی مرتبط است. این اختلال در تعادل ردوکس نه تنها باعث تخریب پروتئین‌ها و لیپیدها می‌شود، بلکه می‌تواند چرخه‌ای از آسیب اکسیداتیو و التهاب عصبی را تشدید کند که از عوامل مهم در پیشرفت علائم شناختی در آلزایمر محسوب می‌شود (۲۳).

همچنین، نوع فعالیت ورزشی، شدت فعالیت و طول مدت دوره تمرینی در مطالعات مختلف، متفاوت بود که پاسخ‌های اکسیداتیو به شدت، نوع و بار تمرینی وابسته است. باید توجه کرد که پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی به فعالیت بدنی حاد و شدید با فعالیت بدنی طولانی‌مدت متفاوت است، به‌طوری که فعالیت بدنی حاد و شدید ممکن است استرس اکسیداتیو را افزایش دهد، اما فعالیت‌های ورزشی منظم و طولانی‌مدت می‌توانند با افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی، استرس اکسیداتیو را کاهش دهند (۶،۷). در مصرف ژل رویال و بافت مورد بررسی نیز عوامل تأثیرگذارند که در مطالعات از بافت‌های مختلف اندازه‌گیری شده بود که هرکدام متابولیسم و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی منحصربه‌فرد خود را دارند.

علاوه بر ناهمگونی در مطالعات، می‌توان تفاسیر فیزیولوژیک دیگری نیز برای این نتایج «خنثی» ارائه داد. درباره سطوح مالون‌دی‌آلدئید، این احتمال وجود دارد که افزایش قدرتمند در فعالیت آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز، به‌قدری در سم‌زدایی از هیدروپراکسیدها (پیش‌سازهای مالون‌دی‌آلدئید) مؤثر بوده که از تشکیل مالون‌دی‌آلدئید در مراحل بعدی جلوگیری کرده باشد. به عبارت دیگر، کاهش نیافتن سطوح مالون‌دی‌آلدئید ممکن است به این دلیل باشد که سیستم دفاعی در مراحل بالادستی، به‌طور کارآمدی استرس اکسیداتیو را مهار کرده است. درخصوص آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، پاسخ آن پیچیده‌تر است. آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، رادیکال سوپراکسید را به H_2O_2 تبدیل می‌کند که خود نوعی مولکول اکسیدان است و باید با آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز یا کاتالاز خنثی شود. ممکن است در شرایط مداخله ترکیبی، بدن به‌جای افزایش هم‌زمان هر دو آنزیم، به‌صورت سازگاری هوشمندانه، به‌طور ترجیحی فعالیت آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز را افزایش دهد تا بتواند به‌طور مؤثرتری H_2O_2 تولیدشده را پاک‌سازی و از تجمع آن جلوگیری کند. این «تخصصی‌شدن پاسخ آنتی‌اکسیدانی» می‌تواند برای حفظ تعادل اکسایشی - احیایی مکانیسم کارآمدتری باشد. جالب توجه است که مطالعه حسنلویی و همکاران نیز کاهش آنزیم سوپراکسید دیسموتاز را به‌همراه افزایش آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز در گروه ترکیبی گزارش کرده بود که این فرضیه را تقویت می‌کند (۶).

نقاط قوت و محدودیت‌های پژوهش

نقطه قوت اصلی این پژوهش ارائه اولین برآورد کمی و یکپارچه از تأثیر ترکیبی فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال در شاخص‌های اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدانی است. انجام جست‌وجوی جامع و نظام‌مند، ارزیابی کیفیت روش‌شناختی مطالعات و استفاده از روش‌های آماری استاندارد فراتحلیل، به اعتبار نتایج این پژوهش می‌افزاید. باین‌حال، این مطالعه با محدودیت‌های ذاتی و مهمی نیز مواجه است که باید در تفسیر یافته‌ها مدنظر قرار گیرند. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، ناهمگونی در میان مطالعات اولیه یکی از محدودیت‌های این فراتحلیل است. محدودیت دیگر تمرکز انحصاری این فراتحلیل بر مطالعات حیوانی است. اگرچه مدل‌های حیوانی برای درک مکانیسم‌های بیولوژیکی بسیار

افزایش را در فعالیت آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز بافت قلبی و کبدی موش‌های چاق ایجاد کرده است (۵،۲۱). به‌طور مشابه، زنگی‌بند و همکاران نیز مشاهده کردند که این مداخله ترکیبی سطح آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز را در موش‌های دیابتی یائسه به‌طور مؤثری افزایش می‌دهد (۱۹).

مکانیسم زمینه‌ساز این افزایش را می‌توان به تعامل پیچیده بین سیگنالینگ ناشی از انجام فعالیت ورزشی و ترکیبات فعال زیستی ژل رویال نسبت داد. فعالیت ورزشی منظم از طریق القای استرس اکسیداتیو کنترل‌شده، مسیرهای رونویسی کلیدی، مانند فاکتور هسته‌ای اریثروئید ۲ مرتبط با فاکتور ۲ (Nrf2)، را فعال می‌کند که به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی، از جمله آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز عمل می‌کند (۵،۱۰). از سوی دیگر، ژل رویال، به‌ویژه به‌دلیل داشتن ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی، خود می‌تواند به‌طور مستقیم مسیر Nrf2 را فعال کند (۵). بنابراین، احتمالاً فعالیت ورزشی و مکمل‌یاری ژل رویال به‌صورت هم‌افزایانه این مسیر سیگنالینگ را تقویت می‌کنند و به افزایش رونویسی و سنتز آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز منجر می‌شوند. علاوه بر این، ژل رویال حاوی اسیدهای آمینه ضروری است که می‌توانند به‌عنوان پیش‌ساز برای سنتز گلوکوتاتیون، که کوفاکتور ضروری برای فعالیت آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز است، عمل کنند (۱۶). این تأمین پایدار سوبسترا، در کنار افزایش بیان آنزیم، می‌تواند به‌طور قابل توجهی ظرفیت کل سیستم گلوکوتاتیون را برای مقابله با استرس اکسیداتیو افزایش دهد.

در مقابل یافته فوق، عدم تغییر معنادار در سطوح مالون‌دی‌آلدئید ($p=0.767$, $ES=-0.149$) و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز ($p=0.27$, $ES=-0.53$)، نتایجی شگفت‌انگیز و در نگاه اول، متناقض با بخش قابل توجهی از ادبیات پژوهشی هستند. مالون‌دی‌آلدئید به‌عنوان محصول نهایی پراکسیداسیون لیپیدی، شاخصی کلیدی از آسیب اکسیداتیو است (۳۰) و بسیاری از مطالعات اولیه واردشده به این فراتحلیل، کاهش معنادار آن را در گروه‌های دریافت‌کننده مداخله ترکیبی گزارش کرده بودند (۲۰،۲۱). به‌طور مشابه، آنزیم سوپراکسید دیسموتاز به‌عنوان خط اول دفاع آنزیمی که رادیکال سوپراکسید را به پراکسید هیدروژن تبدیل می‌کند، در اکثر مطالعات اولیه افزایش یافته بود (۵،۱۹،۲۱). این تناقض آشکار بین نتایج فراتحلیل و مطالعات فردی، نیازمند تحلیل دقیق‌تری است و به احتمال زیاد، در ناهمگونی موجود در بین مطالعات ریشه دارد. این مطالعات واردشده از نظر چندین متغیر کلیدی تفاوت‌های چشمگیری با یکدیگر داشتند: مطالعات واردشده در تحقیق روی مدل‌های حیوانی دارای شرایط مختلفی نظیر چاقی (۲۱)، دیابت و یائسگی (۱۹،۲۰) و آلزایمری (۶،۲۲،۲۳) بود. هریک از این شرایط پاتولوژیک دارای سطح پایه متفاوتی از استرس اکسیداتیو و پاسخ‌دهی متفاوتی به مداخلات هستند. چاقی با فعال‌سازی مسیرهای متابولیکی و التهابی موجب افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود. در افراد چاق، تراکم سلول‌های چربی افزایش می‌یابد و سبب هیپوکسی بافتی و افزایش ترشح آدیپوکین‌های پروالتهابی می‌شود؛ این عوامل به‌طور مستقیم تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن را تسریع و مسیرهای سیگنالینگ اکسیداتیو - التهابی را فعال می‌کنند که نتیجه آن اختلال در عملکرد میتوکندری و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی است.

یکی از ویژگی‌های پاتوفیزیولوژیک بیماران آلزایمری، ایجاد و تشدید استرس اکسیداتیو در بافت مغزی است. در بیماری آلزایمر، تجمع آمیلوئید-بتا و اختلالات ساختاری نوروفیبریلاری با اختلال

تشکر و قدردانی

از نویسندگانی که داده های مطالعات خود را در اختیار ما قرار دادند، تشکر می نمایم.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله حاصل یک مطالعه مروری سیستماتیک و فراتحلیل بوده است و تمام اصول اخلاقی پژوهش رعایت شده است

حامی مالی

مقاله حاضر حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه گلستان به شماره ۱۷۸۹ تاریخ ۱۴۰۴/۰۹/۱۶ است که با حمایت مالی دانشگاه گلستان انجام شده است.

سهم نویسندگان

نویسندگان به طور مساوی در مفهوم سازی و نگارش مقاله مشارکت داشتند. همه نویسندگان محتوای مقاله را تأیید کردند و درباره تمام جنبه های کار به توافق رسیدند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

- Pisoschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Predoi G, Serban AI. Oxidative stress mitigation by antioxidants-an overview on their chemistry and influences on health status. Eur J Med Chem. 2021;209:112891. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112891 pmid
- Sies H, Belousov V V, Chandel NS, Davies MJ, Jones DP, Mann GE, et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. Nat Rev Mol cell Biol. 2022;23(7):499–515. doi: 10.1038/s41580-022-00456-z pmid
- Olufunmilayo EO, Gerke-Duncan MB, Holsinger RMD. Oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative disorders. Antioxidants. 2023;12(2):517. doi: 10.3390/antiox12020517 pmid
- Kruk J, Aboul-Encin BH, Duchnik E, Marchlewicz M. Antioxidative properties of phenolic compounds and their effect on oxidative stress induced by severe physical exercise. J Physiol Sci. 2022;72(1):19. doi: 10.1186/s12576-022-00845-1 pmid
- Hoseinzade I, Abdi A, Abbassi Dalooi A. Protective effect of aerobic training and royal jelly on oxidative stress in cardiomyocytes in obese rats. J Maz Univ Med Sci. 2022;31(206):30–42. Link
- Hasanloei A, Mohamadzadeh SK, Hosseini SA. Antioxidant effect of swimming training and royal jelly consumption in the hippocampus tissue of rats with Alzheimer's disease. Horm Med J2022;26(1):62–67. doi: 10.34172/hmj.2022.11
- Sari AP, Rahmadhanti R, Car B, Pavlović R, Ndayisenga J, Prasetyo T, et al. Royal jelly potentially reduces oxidative stress and inflammation after physical activity: A systematic literature review. South East Eur J Public Heal. 2025;26:1939–54. doi: 10.70135/seejph.vi.4048
- Bakır M, Bakır TÖ. The role of royal jelly on exhaustive exercise-induced oxidative stress. Türk Doğa ve Fen Derg. 2023;12(2):1–7. doi: 10.46810/tdfd.1205005
- Vale AF, Ferreira HH, Benetti EJ, Rebelo ACS, Figueiredo ACR, Barbosa EC, et al. Antioxidant effect of the pequi oil (Caryocar brasiliense) on the hepatic tissue of rats trained by exhaustive swimming exercises. Brazilian J Biol. 2018;79(2):257–62. doi: 10.1590/1519-6984.180015 pmid
- Radak Z, Ishihara K, Tekus E, Varga C, Posa A, Balogh L, et al. Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve. Redox Biol. 2017;12:285–90. doi: 10.1016/j.redox.2017.02.015 pmid
- Pasdar Y, Tadibi V, Sadeghi E, Najafi F, Abbaspour M, Saber A, et al. Royal Jelly Supplementation Improves Endurance and Mitochondrial Biogenesis in Athletes: A Crossover Trial. Food Sci Nutr. 2025;13(7):e70497. doi: 10.1002/fsn3.70497 pmid
- Ahmad S, Campos MG, Fratini F, Altaye SZ, Li J. New insights into the biological and pharmaceutical properties of royal jelly. Int J Mol Sci. 2020;21(2):382. doi: 10.3390/ijms21020382 pmid
- Miryan M, Tadibi V, Sadeghi E, Najafi F, Saber A, Abbaspour M, et al. The effect of royal jelly on oxidative stress, athletic performance, and mitochondrial biogenesis-related gene expression in endurance athletes: study protocol for a double-blind crossover trial. Trials. 2025;26(1):69. doi: 10.1186/s13063-025-08780-3 pmid
- Honda Y, Araki Y, Hata T, Ichihara K, Ito M, Tanaka M, et al. 10-Hydroxy-2-decenoic acid, the major lipid component of royal jelly, extends the lifespan of Caenorhabditis elegans through dietary restriction and target of rapamycin signaling. J Aging Res. 2015;2015(1):425261. doi: 10.1155/2015/425261 pmid
- Oršolić N, Jazvinščak Jembrek M. Royal jelly: biological action and health benefits. Int J Mol Sci. 2024;25(11):6023. doi: 10.3390/ijms25116023 pmid
- Ghanbari E, Nejati V, Khazaei M. Improvement in serum biochemical alterations and oxidative stress of liver and pancreas following use of royal jelly in streptozotocin-induced diabetic rats. Cell J. 2016;18(3):362. doi: 10.22074/cellj.2016.4564 pmid
- Asadi N, Kheradmand A, Gholami M, Saidi SH, Mirhadi SA. Effect of royal jelly on testicular antioxidant enzymes activity, MDA level and spermatogenesis in rat experimental Varicocele model. Tissue Cell. 2019;57:70–7. doi: 10.1016/j.tice.2019.02.005 pmid
- Taheri S, Bahari H, Mirzavi F, Rahbarinejad P, Sajadi Hezaveh Z, Doostparast A, et al. Effects of royal jelly consumption on inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Avicenna J Phytomedicine. 2025;15(4):1264–1278. doi: 10.22038/ajp.2024.25139 pmid
- Zangiband B, Mohamadzadeh Salamat R, Azizbeigi K, Etemad Z. The effect of aerobic training with royal jelly consumption on antioxidant indices in aortic artery tissue of ovariectomized diabetic rats. Asian J Sports Med. 2024;15(2):e139979. doi: 10.5812/asj-sm-139979
- Siasar BHP, Abedi B, Hosseini SA. The effect of eight weeks of endurance training with royal jelly consumption on oxidant-antioxidant markers of the left ventricle of orectomized rats with diabetes. J Nutr Fasting Heal. 2023;11(1):8–14. doi: 10.22038/jnfh.2023.69126.1412
- Magholi AA, Abdi A, Abbassi Dalooi A. The effect of eight weeks of aerobic training and royal jelly on oxidative stress and liver tissue enzymes in obese rats. J Sport Biosci. 2022;14(2):29–42. doi: 10.22059/JSB.2022.332096.1491

22. Ali AM, Kunugi H. Royal jelly as an intelligent anti-aging agent—A focus on cognitive aging and Alzheimer's disease: A review. *Antioxidants*. 2020;9(10):937. doi:10.3390/antiox9100937 pmid
23. Mokhtari L, Bagherpour T, Nemati N. The effect of eight weeks of resistance training with royal jelly on the pathophysiological changes in the hippocampal tissue of Alzheimer's rats. *J Physiol Mov Health*. 2024;4(1):99-108. [Link](#)
24. Kargaran Ardakani S, Motamedi P, Amani-Shalamzari S. The effect of oral royal jelly supplementation and exercise training on antioxidant defense-related parameters in healthy active girls. *Jundishapur Sci Med J*. 2025;24(2):141-52. doi: 10.32592/jsmj.24.2.141
25. Azimpour M, Fathi M, Dezfoulan O. Effect of eight weeks of forced physical activity with royal jelly consumption on depression and anxiety levels and antioxidant capacity in trimethyltin-induced Alzheimer's rats. *J Appl Exerc Physiol*. 2021;17(33):15-34. doi: 10.22080/jaep.2020.19373.1962
26. Mokhtari L, Bagherpour T NN. The effect of eight weeks of resistance training with royal jelly on the oxidative system of hippocampal tissue in rats with Alzheimer's a disease. *EBNESINA*. 2022;24:4-16. doi: 10.22034/24.2.4
27. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res*. 2020;7(1):7. doi: 10.1186/s40779-020-00238-8
28. Mousazadeh H, Nemati N, Bagherpour T. The Interactive Effect of Running on Different Slopes with the Use of Royal Jelly on the Concentration of Some Antioxidants in an Animal Model of Trimethyltin-treated Alzheimer's, s. *ISC*. 2022;14(3):247-57 [Link](#)
29. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med*. 2018;54(4):287-93. doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001
30. Grotto D, Maria IS, Valentini J, Paniz C, Schmitt G, Garcia SC, et al. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quim Nova*. 2009;32:169-74. doi: 10.1590/S0100-40422009000100032