



The effect of combined exercise training on neuregulin-1 gene expression, balance and body composition in patients with multiple sclerosis

Masoud Khadem-Pir¹, Sadegh Cheragh-Birjandi^{2*}, Mostafa Teymuri-Kheravi²

1. Ph.D Student in Exercise Physiology , Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.
2. Assistant Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

Abstract

Background and Aim: Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system that affects the brain and spinal cord and cause disturbances in the conduction of nerve and electrical currents. The aim of this study was to investigate the effect of eight weeks of combined training on the expression of neuregulin-1 gene, balance and body composition in patients with MS. **Materials and Methods.** Thirty women with MS mean age 47.7 ± 4.79 year and weight 69.70 ± 5.5 kg living in Mashhad city were randomly divided into two experimental (15 people) and control (15 people) groups. The experimental group performed combined exercises including resistance exercises with an intensity of 65 to 85% of a one maximum repetition and aerobic exercises with 60 to 70% of maximum heart rate for eight weeks, three days a week, and 45 minutes in each session while the control group did not participate in any sports program during this period. Blood samples were taken from the brachial vein before and 48 hours after exercise in a fasting state. Neuregulin-1 gene expression were determined using Real Time PCR method. Balance index was measured by BDI and TUG tests, and body composition also was measured using a body composition analyzer. Data were analyzed using independent t-test and paired t-test at the significant level of $p \leq 0.05$. **Results:** Combined training significantly increased neuregulin-1 gene expression ($p=0.001$), static balance ($p=0.001$), dynamic balance ($p=0.001$), lean body mass ($p=0.001$) and significantly decreased fat body mass ($p=0.001$) in MS people. **Conclusion:** Based on the findings of the present research, combined exercises can improve the conditions of MS patients by increasing the influencing factors in the illness.

Keywords: Exercise Training, Neuregulin-1, Balance, Body Composition, Multiple Sclerosis.

Cite this article:

Khadem-Pir, M., Cheragh-Birjandi, S., & Teymuri-Kheravi, M. (2023). The effect of combined exercise training on neuregulin-1 gene expression, balance and body composition in patients with multiple sclerosis. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 11(28), 40-51.

* Corresponding author, Address: Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran;

Email: s_birjandi2001@yahoo.com

 <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2023.5581.1737>





تأثیر تمرینات ترکیبی بر بیان ژن نوروگلین-۱، شاخص تعادل و ترکیب بدن در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

مسعود خادم پیر^۱، صادق چراغ بیرجندی^{۲*}، مصطفی تیموری خروی^۲

۱. دانشجوی دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

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

چکیده

زمینه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری مزمن سیستم عصبی مرکزی است که مغز و نخاع را درگیر می‌کند و باعث ایجاد اختلال در هدایت جریان‌ات عصبی و الکتریکی می‌شود. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر هشت هفته تمرینات ترکیبی بر بیان ژن نوروگلین-۱، شاخص تعادل و ترکیب بدنی در بیماران مبتلا به MS بود. **روش تحقیق:** به این منظور، ۳۰ زن از بین زنان مبتلا به MS با میانگین سنی 47.7 ± 4.79 سال، و وزن 69.70 ± 5.5 کیلوگرم ساکن شهر مشهد انتخاب شدند و به صورت تصادفی به دو گروه تجربی (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) تقسیم گردیدند. گروه تجربی تمرینات ترکیبی شامل تمرینات مقاومتی با شدت ۶۵ تا ۸۵ درصد یک تکرار بیشینه و تمرینات هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب را به مدت هشت هفته، سه روز در هفته و به مدت ۴۵ دقیقه در هر جلسه انجام دادند؛ اما گروه کنترل در طول این دوره، در هیچ‌گونه برنامه ورزشی شرکت نداشتند. نمونه خون از ورید بازویی قبل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، به صورت ناشتا گرفته شد. بیان ژن نوروگلین-۱ با استفاده از روش Real Time PCR تعیین گردید. شاخص تعادل به وسیله آزمون‌های BDI و TUG و ترکیب بدن با استفاده از دستگاه بادی آنالایزر اندازه گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون t مستقل و وابسته در سطح معنی داری $p \leq 0.05$ تجزیه و تحلیل شد. **یافته‌ها:** تمرینات ترکیبی باعث افزایش معنی دار بیان ژن نوروگلین-۱ ($p=0.001$)، تعادل ایستا ($p=0.001$)، تعادل پویا ($p=0.001$)، توده بدون چربی ($p=0.001$) و کاهش معنی دار توده چربی ($p=0.001$) افراد MS گردید. **نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر، تمرینات ترکیبی با افزایش عوامل تأثیرگذار در بیماری MS، می‌تواند باعث بهبود این شرایط شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین ورزشی، نوروگلین-۱، تعادل، ترکیب بدن، بیماری مولتیپل اسکلروزیس.

مقدمه

شناخته می‌شود و در تشکیل میلین اطراف سلول‌های عصبی نقش مهمی بر عهده دارد. عامل NRG-1 به صورت ایزوفرم‌های بتا و آلفا بیان می‌شود که هر یک، میل ترکیبی متفاوتی دارند. به عنوان مثال، ایزوفرم بتا (NRG- β) ۱۰ تا ۱۰۰ برابر قوی‌تر است و فعالیت زیستی بیشتری دارد. خانواده گیرنده‌های تیروزین کینازی^{۱۱} ERBb میانجی فعالیت زیستی نوروگلین‌ها محسوب می‌شوند (سیرون^{۱۱} و دیگران، ۲۰۱۵). در عضلات و سلول‌های دیگر، ERBb3 و ERBb4 به NRG-1 متصل شده و با ERBb2 تشکیل دایمر می‌دهند و با فسفریلاسیون باقی‌مانده سیتوپلاسمی، آبشار پیام‌رسانی پایین‌دستی راه‌اندازی می‌شود. مطالعات مختلفی برای شناسایی نقش‌های NRG-1 در بیماری MS انجام شده است. مطالعات قبلی از دست دادن بیان NRG-1 در ضایعات فعال MS، کاهش بیان آن در ضایعات تخریب کننده میلین^{۱۲} کانونی ناشی از لیزوسیتین^{۱۳}، کاهش بیان یکی از گیرنده‌های اتصال دهنده آن یعنی ERBB4 در سلول‌های تک هسته‌ای خون انسان در نمونه‌های بیمار MS و ارتباط پلی مورفیسم‌های پروموتور^{۱۴} در NRG-1 را نشان داده‌اند (کاتاریا^{۱۵} و دیگران، ۲۰۲۱).

مشاهده شده است که به دنبال فعالیت انقباضی، در ایزوفرم‌های نوروگلین-۵ تغییر شکل‌هایی رخ می‌دهد. در تایید این موضوع، در گزارشی اظهار گردیده که تمرینات ورزشی موجب فعال شدن سریع آنزیم‌های بالادستی فعالیت پیام‌رسانی NRG/ERBb می‌شوند (لبراسور^{۱۶} و دیگران، ۲۰۰۳) و سطح پروتئین بازدارنده بافتی متالوپروتئیناز-۳^{۱۷} (TMP-۳) به عنوان عامل مهار دیس اینتگرین^{۱۸} و متالوپتیداز-۱۷^{۱۹} (ADAM17) پس از ورزش کاهش می‌یابد (سیرون^{۱۱} و دیگران، ۲۰۱۵). قنبری نیاکی و دیگران (۲۰۱۶) افزایش در مقدار ADAM^{۲۰} را عامل افزایش NRG-1 در اثر فعالیت ورزشی عنوان کرده‌اند. عامل NRG-1 سبب اختصاصی شدن پیوندگاه عصبی - عضلانی در عضله اسکلتی می‌شود و در نهایت، فعال شدن گیرنده‌های استیل‌کولین پس سیناپسی را در پی دارد. این عامل هم‌چنین سبب رشد و توسعه صفحه انتهایی حرکتی، مهاجرت نورون‌های ارتباطی، سیناپس‌زایی^{۲۱}، شکل‌پذیری سیناپسی در سیستم عصبی مرکزی و شکل‌گیری در حال رشد سلول‌های شوان^{۲۲} می‌شود (لی^{۲۳} و دیگران،

مولتیپل اسکلروزیس^۱ (MS) یک بیماری مزمن سیستم عصبی مرکزی است که مغز و نخاع را درگیر می‌کند و باعث ایجاد اختلال در هدایت جریان‌های عصبی و الکتریکی می‌شود. تعداد زیادی از مردم جهان به این بیماری مبتلا هستند. حدود ۳/۵ میلیون نفر در دنیا و بین ۳۰ تا ۴۰ هزار نفر در ایران، از این بیماری رنج می‌برند. این بیماری روز به روز در حال افزایش است و به همین دلیل، از آن به عنوان بیماری قرن یاد می‌کنند. علت اصلی این بیماری ناشناخته است (بهمنی و موتل^۲، ۲۰۲۱). در این بیماری، غلاف میلین سلول‌های عصبی به صورت پیش‌رونده تحلیل می‌رود. از بین رفتن غلاف میلین باعث اختلال در انتقال پیام‌های عصبی صادر شده توسط مغز به عضلات می‌شود و به دنبال آن، بخشی از عضلات بدن بتدریج توانایی خود را از دست می‌دهند. از بین رفتن توانایی عضلات می‌تواند باعث کاهش تعادل افراد مبتلا گردد، هم‌چنین ترس از انجام فعالیت‌های بدنی، باعث بیشتر شدن وزن و تجمع چربی در بدن این افراد می‌شود. افزایش شدت بیماری در افراد مبتلا، رابطه مستقیمی با کاهش توده بدون چربی و افزایش توده چربی در این بیماران دارد (مرجانی و دیگران، ۲۰۲۲). از شایع‌ترین عوارض این بیماری، خستگی، ضعف جسمانی، گرفتگی عضلانی، لرزش، عدم تعادل، دوبینی، اشکال در درک حس‌های محیطی و اختلال در راه رفتن است (پیکون^۳ و دیگران، ۲۰۲۱). این بیماری در زنان نسبت به مردان شیوع بیشتری دارد که به عوامل فیزیولوژیک، هورمونی و روانی در زنان نسبت داده می‌شود (هاربو^۴ و دیگران، ۲۰۱۳).

نوروگلین‌ها^۵ یکی از عواملی هستند که در این بیماری نقش مهمی دارند. نوروگلین‌ها مجموعه‌ای پروتئینی متعلق به خانواده رشد اپیدرم^۶ هستند که ایزوفرم‌هایشان به‌وسیله چهار ژن کدگذاری می‌شوند (چوا^۷ و دیگران، ۲۰۰۹). این عوامل اغلب در سلول‌های اندوتلیال، مزانشیم و دستگاه عصبی مرکزی و محیطی ساخته شده و برای تکثیر، تمایز و بقا انواع سلول‌ها؛ مانند پوست، عصب، عضله قلبی و اسکلتی ضروری هستند (اودیت^۸ و دیگران، ۲۰۱۲). یکی از اعضاء این خانواده، نوروگلین-۱^۹ (NRG-1) است که به عنوان یک پروتئین با چسبندگی سلولی

1. Multiple sclerosis
2. Motl
3. Picon
4. Harbo
5. Neuroglins
6. Epidermal growth factor
7. Chua
8. Odiete

9. Neuregulin-1
10. Receptors tyrosine kinase
11. Sirvent
12. Demyelinating
13. Lysolecithin
14. Promoter polymorphisms
15. Kataria
16. Lebrasseur

17. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3
18. Disintegrin E
19. Metallopeptidase domain 17
20. A disintegrin
21. Synaptogenesis
22. Schwann
23. Li

نمونه با استفاده از برنامه G-Power با اندازه اثر ۰/۵۰، خطای آلفای ۰/۰۵، توان آزمون آماری ۰/۸۰، و تعداد دو گروه شرکت کننده؛ ۳۰ نفر تعیین گردید که به طور مساوری در دو گروه قرار گرفتند. معیارهای ورود به تحقیق عدم داشتن فعالیت منظم بدنی در سه ماه قبل از مطالعه، عدم داشتن محدودیت شدید شناختی، مشکلات عضلانی - اسکلتی، بیماری‌های قلبی - ریوی و عدم مصرف داروهایی غیر از داروهای MS بود. ابتدا آزمودنی‌ها، پرسشنامه اطلاعات عمومی را کامل کرده و رضایت‌نامه کتبی خود را مبنی بر حضور داوطلبانه در تحقیق، امضاء کردند. در تمامی مراحل تحقیق، شرایط آزمودنی‌ها به دقت توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب کنترل گردید. معیارهای خروج از پژوهش شامل بروز مشکلات محدودکننده همچون مشکلات عضلانی - عضلانی - اسکلتی، غیبت بیش از سه جلسه متوالی و چهار جلسه کلی در طول مداخله، و عدم تمایل به ادامه مشارکت در پژوهش به دلایل شخصی، بود. تا انتهای پژوهش موردی برای خروج از مطالعه وجود نداشت. طرح تحقیق حاضر در کمیته اخلاق گروه علوم ورزشی دانشگاه آزاد بجنورد بررسی شده و دارای تاییدیه داخلی با کد ۱۴۰۰۶۳۷ می باشد.

به تمامی آزمودنی‌ها، نحوه کار با دستگاه‌های بدنسازی و وسایل هوازی آموزش داده شد و یک تکرار بیشینه^۱ (1RM) آن‌ها با استفاده از روش برزیسکی^۲ (۱۹۹۹) تعیین گردید. طبق این روش، ابتدا آزمودنی‌ها سه روز قبل از برنامه تمرینی اصلی، طی یک جلسه به باشگاه دعوت شدند تا 1RM گروه‌های عضلانی آزمودنی‌ها تعیین شود. در ابتدا با وزنه‌های سبک خود را به مدت پنج دقیقه گرم کردند و سپس وزنه‌ای را که می‌توانستند حداقل یک بار و حداکثر ۱۰ بار به صورت کامل و صحیح اجرا کنند، انتخاب کردند. سپس مقدار و تعداد وزنه‌ها و تکرارها در فرمول زیر قرار داده شد تا 1RM برآورد شود. این آزمون هر دو هفته یک بار تکرار گردید.

$$1RM = (\frac{1}{0.278} \times \text{تعداد تکرار تا خستگی}) \div \text{وزنه جا به جا شده (کیلوگرم)}$$

تمرین حرکات بالا تنه و پایین تنه، به طور متناوب و طبق برنامه تعیین شده قبلی انجام شد. برنامه تمرین مقاومتی با شدت ۵۰ درصد 1RM شروع شد، تا هفته چهارم با شدت ۶۵ درصد 1RM رسید و از هفته پنجم به بعد با شدت ۷۰-۸۵ درصد 1RM ادامه یافت. استراحت بین نوبت‌ها دو دقیقه و بین حرکات سه دقیقه در نظر گرفته شد. همچنین تعداد تکرارها برای هر نوبت هشت تا ۱۰ تکرار و تعداد نوبت‌ها، نیز چهار نوبت تعیین شد.

1. one-repetition maximum

2. Brzycki method

۲۰۲۲). افزایش سطوح NRG-1 و گیرنده‌های آن متعاقب تمرینات مقاومتی، سبب فعال شدن مسیرهای پیام رسانی و در نهایت، میلین‌سازی، بقاء، تمایز سلولی، تکثیر، مهاجرت و رشد عصبی سیستم عصبی می گردد (فروزنده و دیگران، ۲۰۲۰). بر پایه شواهد، سطوح بالای NRG-1 می‌تواند سیگنال‌های لازم جهت ارسال به سلول‌های شوان را فراهم نموده و موجب بهینه‌سازی ضخامت میلین در افراد دیابتی شود (امانی و دیگران، ۲۰۲۰). بتوندی و کاکلی (۲۰۲۱) دریافته‌اند که شش هفته تمرین هوازی با افزایش بیان NRG-1 و گیرنده آن، روند تخریب عصبی ناشی از دیابت را کند می‌کند. همچنین، قنبری نیاکی و دیگران (۲۰۱۶) پاسخ تمرین مقاومتی به NRG-1 را در موش‌ها بررسی کرده و به این نتیجه رسیده‌اند که تمرین مقاومتی می‌تواند باعث تقویت عملکرد قلبی و رشد عضلات اسکلتی و افزایش بیان NRG-1 و گیرنده‌های آن، در موش‌های صحرایی نر و ماده شود؛ اما نتایج فروزنده و دیگران (۲۰۲۰) نشان داده که تمرینات موازی و مقاومتی تاثیر معنی داری بر سطوح NRG-1 ندارند.

با توجه به افزایش شیوع بیماری MS در زنان نسبت به مردان و با توجه به رابطه بین NRG-1 با وضعیت‌های عملکردی و ترکیب بدنی افراد مبتلا؛ و عدم وجود تحقیقات کافی در مورد تاثیر تمرینات ترکیبی برای کمک به این بیماران، این مطالعه با هدف تعیین اثر تمرینات ترکیبی بر بیان ژن NRG-1، تعادل و شاخص‌های ترکیب بدنی زنان مبتلا به MS به اجرا درآمد.

روش تحقیق

مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی با طرح پیش آزمون-پس آزمون بود. برای انجام این تحقیق، ۳۰ زن بیمار مبتلا به MS از بیماران مراجعه کننده به مراکز درمانی شهر مشهد انتخاب شده و سپس به صورت تصادفی به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. تعداد

تمرینات ترکیبی شامل تمرینات مقاومتی و هوازی بود. پروتکل تمرین مقاومتی در هشت هفته متوالی و روزهای زوج هفته انجام شد. تمرین با ۱۰ دقیقه گرم کردن شروع شد و با ۱۰ دقیقه سرد کردن خاتمه یافت. تمرینات شامل هشت حرکت مقاومتی؛ چهار حرکت بالاتنه پرس سینه، جلو بازو با هالتر، پشت بازو با دستگاه، کشش زیر بغل با دستگاه؛ و چهار حرکت پایین تنه شامل پرس پا، هاگ پا، جلوپا و پشت‌ران بود. روزهای انجام پروتکل‌های

SECA مدل ۲۰۶ ساخت کشور چین با حساسیت یک میلیمتر، وزن با استفاده از ترازوی دیجیتالی SECA مدل ۷۶۷ ساخت کشور چین با حساسیت ۰/۱ کیلوگرم، توده چربی و توده بدون چربی با دستگاه ترکیب بدن INBODY مدل ۷۷۰ ساخت کشور کره جنوبی اندازه گیری شد. در جدول یک مشخصات فردی و آنترپومتریکی آزمودنی‌ها قبل و بعد از مداخله پژوهشی، در دو گروه تجربی و کنترل ارائه شده است.

جدول ۱. توصیف (میانگین \pm انحراف استاندارد) مشخصات فردی و آنترپومتریکی شرکت کنندگان

شاخص‌ها	گروه‌ها	پیش‌آزمون	پس‌آزمون
سن (سال)	گروه کنترل	۴۶/۵۳ \pm ۵/۴۳	---
	گروه تجربی	۴۸/۸۶ \pm ۵/۴۳	---
قد (سانتی متر)	گروه کنترل	۱۶۱/۱۰ \pm ۲/۳۵	---
	گروه تجربی	۱۶۲/۵۶ \pm ۲/۹۵	---
وزن (کیلوگرم)	گروه کنترل	۶۹/۰۸ \pm ۵/۰۸	۶۹/۱۳ \pm ۵/۱۸
	گروه تجربی	۶۸/۹۶ \pm ۵/۶۰	۶۶/۴۳ \pm ۵/۴۷
شاخص توده بدن (کیلوگرم/مترمربع)	گروه کنترل	۲۶/۱۴ \pm ۱/۸۵	۲۶/۱۶ \pm ۱/۸۹
	گروه تجربی	۲۶/۱۹ \pm ۱/۶۸	۲۵/۰۷ \pm ۱/۶۲

برای بدست آوردن mRNA، در بافر RLT هموژنیزه شد و سپس همراه با نیتروژن مایع، در تیوپ میکروسانتریفیوژ RNase free، به مقدار دو میلی لیتر ریخته و اجازه داده شد تا نیتروژن مایع تبخیر شود؛ ولی مونسیت از حالت یخ‌زدگی خارج نشدند. در ادامه، به میزان کافی بافر RLT اضافه شد. Lysate مستقیماً به ستون QIAshredder که در تیوپ قرار داشت، منتقل و به مدت دو دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شد. برای سنتز cDNA، 200 نانو گرم mRNA با استفاده از پرایمر اولیگو (dT) و کیت ارزیابی قرار گرفت. بیان ژن‌ها به وسیله تکنیک Real-Time-PCR انجام شد و پس از کمی‌سازی، مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه گردید.

پس از تایید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک؛ از آزمون t وابسته برای بررسی و تحلیل تفاوت‌های درون گروهی؛ و از آزمون t مستقل برای بررسی و تحلیل تفاوت‌های بین گروهی (مقایسه اختلاف مقادیر پس از آزمون از پیش آزمون گروه‌ها) بهره برداری گردید. کلیه محاسبات آماری با نرم افزار SPSS صورت گرفت و سطح معنی داری ۰/۰۵ $p <$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون t وابسته نشان داد که در گروه تمرین ترکیبی،

تمرینات هوازی به مدت هشت هفته و هر هفته سه جلسه در روزهای زوج انجام شد. تمرین با ده دقیقه گرم کردن شروع و پس از ۱۰ دقیقه سرد کردن خاتمه یافت. مدت زمان تمرین هوازی ۲۰ دقیقه بود. تمرین در هفته‌های اول تا چهارم با میانگین ضربان ۶۵-۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب شروع شد و در هفته‌های پنجم تا هشتم به ۷۰-۶۵ درصد رسید. کلیه متغیرهای وابسته تحقیق قبل و بعد از مداخله اندازه‌گیری شدند. شاخص قد با استفاده از قدسنج

تعادل ایستا با آزمون تعادل برگ^۱ که شامل ۱۴ تکلیف و نمره کل ۵۶ می‌باشد و هر بخش شامل مقیاس ترتیبی پنج امتیاز در دامنه یک تا چهار است؛ اندازه‌گیری شد. تعادل پویا با آزمون زمان برخاستن و رفتن^۲ (TUG) به روشی اندازه‌گیری شد که آزمودنی روی یک صندلی استاندارد شده با ارتفاع نشیمنگاه ۴۶ سانتی‌متر و ارتفاع دسته ۶۳ سانتی‌متر می‌نشیند، سپس با فرمان حرکت توسط مربی، آزمودنی می‌ایستد، یک مسیر ۳ متری را طی می‌کند، می‌چرخد و به محل صندلی باز می‌گردد. مدت زمان آزمودنی با کورنومتر ثبت و به عنوان رکورد وی در نظر گرفته شد.

به منظور استخراج داوکسی‌ریبونوکلئیک اسید^۳ (DNA) تام با استفاده از تریزول^۴، خلوص ریبونوکلئیک اسید^۵ (RNA) با دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری شد. ۴۸ ساعت قبل از شروع برنامه و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، از تمامی آزمودنی‌ها در حالت ناشتا به میزان ۱۰ سی سی نمونه خونی اخذ گردید. نمونه‌های خونی برای جداسازی مربوط به بیان ژن در لوله‌های آزمایشی با ماده ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری و به آزمایشگاه انتقال داده شدند. جداسازی مونسیت‌ها با استفاده از فایکول در این مرحله انجام گردید. مونسیت‌ها در نیتروژن مایع قرار داده شدند و به صورت کامل توسط mortal & pestle خرد گردید. سپس

1. Berg balance scale

2. Timed Up and Go

3. Deoxyribonucleic acid

4. Trozol

5. Ribonucleic Acid

6. Shapiro-Wilk test

وزن، شاخص توده بدن و توده چربی کاهش معنی دار و تعادل ایستا، تعادل پویا، بیان ژن NRG-1 و توده بدون چربی؛ افزایش معنی دار داشته است ($p=0/001$)؛ در حالی که در گروه کنترل، این تغییرات معنی دار مشاهده نگردید ($p \geq 0/05$). از طرف دیگر، نتایج آزمون t مستقل نیز نشان داد

که در گروه تمرین ترکیبی تغییرات متغیرهای وزن، شاخص توده بدن و توده چربی به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل؛ و تغییرات توده بدون چربی، تعادل ایستا، تعادل پویا و بیان ژن NRG-1 به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل است.

جدول ۲. نتایج آزمون های t مستقل و وابسته در گروه های تحقیق

شاخص	گروه ها	میانگین \pm انحراف استاندارد		آماره ها	
		پیش آزمون	پس آزمون	t وابسته	t مستقل
بیان ژن نورولکین-۱	گروه کنترل	$1/02 \pm 0/63$	$1/01 \pm 0/95$	۳/۰۲	۳/۳۷
	گروه تجربی	$1/05 \pm 0/36$	$3/25 \pm 0/24$	-۲/۱۰	$0/001^{\#}$
تعادل ایستا امتیاز	گروه کنترل	$41/53 \pm 2/69$	$42/53 \pm 2/75$	۲/۰۴	-۴/۲۰
	گروه تجربی	$41/66 \pm 2/71$	$47/25 \pm 2/22$	-۳/۰۲	$0/001^{\#}$
تعادل پویا (ثابته)	گروه کنترل	$11/33 \pm 1/10$	$12/33 \pm 1/1$	-۲/۰۸	۲/۰۵
	گروه تجربی	$11/26 \pm 1/27$	$8/06 \pm 1/09$	۳/۱۰	$0/001^{\#}$
چربی (درصد)	گروه کنترل	$27/40 \pm 1/82$	$28/53 \pm 2/18$	۳/۰۵	-۲/۷۴
	گروه تجربی	$25/68 \pm 1/80$	$24/11 \pm 2/17$	-۲/۳۶	$0/001^{\#}$
توده بدون چربی (کیلوگرم)	گروه کنترل	$27/87 \pm 0/90$	$27/58 \pm 0/85$	۲/۱۳	۱/۳۱
	گروه تجربی	$27/63 \pm 0/07$	$29/92 \pm 1/59$	-۱/۵۲	$0/001^{\#}$

*نشانه تفاوت معنی داری بین مراحل اندازه گیری؛ #نشانه تفاوت معنی دار بین گروه ها؛ سطح معنی داری $p < 0/05$.

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که پس از هشت هفته تمرینات ترکیبی بیان ژن NRG-1 به طور معنی دار افزایش می یابد. نتایج پژوهش حاضر با نتایج وانگ^۱ و دیگران (۲۰۱۴) که گزارش کرده اند سطوح NRG-1 متعاقب چهار هفته تمرینات مقاومتی افزایش می یابد؛ همسو است. همچنین کانتو^۲ و دیگران (۲۰۰۴) گزارش کرده اند که انقباض عضلانی سبب افزایش

بیان ژن NRG-1 می شود. درعضلات و سلول های دیگر، گیرنده های تیروزین کینازی به NGL1 متصل شده و با ErbB2 تشکیل دایمر می دهند و با فسفریلاسیون باقی مانده تیروزین سیتوپلاسمی، آبشار پیام رسانی پایین دستی را فعال می کنند. افزایش سطوح NRG-1 و گیرنده های آن متعاقب تمرینات مقاومتی، سبب فعال شدن مسیرهای پیام دهی هومولوگ پروتئین ۴۲ کنترل کننده تقسیم

(۲۰۲۱) نشان داده اند که یک مداخله تمرینی همزمان ۱۲ هفته ای، استراتژی موثری برای القای کاهش وزن و چربی با کاهش همزمان فشار خون و خطر متابولیک قلبی و بهبود عملکرد قلب در مردان چاق است. همچنین ایزلیار و دیگران (۲۰۲۱) نشان داده اند که روزه داری متناوب و تمرینات همزمان، موجب کاهش توده بدن می شود. ویویچ و دیگران (۲۰۲۱) ثابت کرده اند که تمرین مقاومتی درصد چربی بدن، توده چربی بدن و چربی احشایی را در بزرگسالان سالم کاهش می دهد. با این حال، نتایج مطالعه فتاحی و دیگران (۲۰۲۰) که کاهش درصد چربی در گروه تمرین مقاومتی با حجم پایین را مشاهده نکرده اند، با نتایج مطالعه ما ناهمسو است و یکی از دلایل ناهمسویی، حجم پایین تمرین در این گروه بوده است. تمرینات هوازی و مقاومتی با افزایش توده میتوکندریایی، آنزیم های اکسیداتیو، تراکم مویرگی و هورمون های موثر بر کاتابولیسم چربی مانند هورمون رشد و اپی نفرین؛ تأثیر فراوانی بر کاهش توده چربی دارند (بوآمر^{۱۴} و دیگران ۲۰۲۲، مک نیل^{۱۵} و دیگران، ۲۰۱۴). همچنین تمرینات هوازی و مقاومتی با افزایش انتقال دهنده های اسیدهای چرب مانند پروتئین متصل شونده به اسید چرب^{۱۶} (FABP4) و پروتئین انتقال دهنده اسید چرب^{۱۷} (FATP1) در سطح سلولی و افزایش عواملی همچون پروتئین جفت نشده-۱^{۱۸} (UCP1) و گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسی زوم گاما هم فعال ساز-۱^{۱۹} (PGC1α) در سطح داخل سلولی؛ سبب افزایش سوخت و ساز توده چربی می شوند (چانتلر^{۲۰} و دیگران، ۲۰۲۱؛ یوچیا^{۲۱} و دیگران، ۲۰۲۱؛ وانگ و دیگران، ۲۰۱۶). احتمالاً همین فرآیندها و مکانیزم های داخل و خارج سلولی؛ سبب کاهش توده چربی در پژوهش حاضر متعاقب تمرینات ترکیبی شده است.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات ترکیبی سبب افزایش توده بدون چربی در بیماران مبتلا به MS می گردد. نتایج پژوهش حاضر با نتایج یانگ^{۲۲} و دیگران (۲۰۲۱)، روزی^{۲۳} و دیگران (۲۰۱۷)، کیم^{۲۴} و دیگران (۲۰۱۶)، شیخ الاسلامی و دیگران (۲۰۱۵) و جلهد^{۲۵} و دیگران (۲۰۱۲) همسو است. روزی و دیگران (۲۰۱۷) نشان داده اند که ۱۶ هفته هوازی ترکیب کل بدن و مشخصات متابولیک را بهبود می بخشد. کیم و دیگران (۲۰۱۶) نیز نشان داده اند

سلول^۱ (CDC42) و PI3K/AKT/MTOR/P70s6k و در نهایت، سبب میلین سازی، بقا، تمایز سلولی، تکثیر، مهاجرت و رشد عصبی سیستم عصبی می شود (فروزنده و دیگران، ۲۰۲۰). دیگر نتایج پژوهشی نشان داده که سطوح بالای NRG-1 می تواند سیگنال های لازم جهت ارسال به سلول های شوان را فراهم کند و بهینه سازی ضخامت میلین و کاهش فیبروزیس را تسهیل نماید (امانی و دیگران، ۲۰۲۰). مشاهده شده است که متعاقب فعالیت های انقباضی عضلات حین تمرینات ورزشی، تغییراتی در ایزوفرم های نوروگلین ایجاد می شود. بر اساس پژوهش های گذشته، احتمالاً خانواده پروتئین ها مانند متالوپروتئین های ADAM نقش مهمی در رها سازی NRG-1 از غشاء، فعال سازی گیرنده های آن، و آغاز مسیرها و مکانیزم های درون سلولی دارد. لبرسور^{۲۶} و دیگران (۲۰۰۳) گزارش کرده اند که تمرینات ورزشی موجب فعال سازی آنزیم های بالادستی در گیر در فعال شدن پیام رسانی NRG/ErbP3 می شوند. همچنین سطح پروتئین مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-۳^{۲۷} (TIMP3) به عنوان عامل مهارکننده ADAM17 پس از ورزش کاهش می یابد. قنبری نیاکی و دیگران (۲۰۱۷) نیز گزارش داده اند تمرینات مقاومتی سبب افزایش سطوح NRG-1 در مردان جوان می گردد. بو^{۲۸} و دیگران (۲۰۲۰) و انیکین^{۲۹} و دیگران در سال های ۲۰۱۵ و ۲۰۱۷ نیز تایید کرده اند که تمرینات استقامتی و مقاومتی، سبب افزایش سطوح NRG-1 می شود. در نتیجه، احتمالاً کاهش عوامل مهاری NRG-1 مانند TIMP3 و افزایش عوامل تحریکی آن مانند ADAM17، دلیل افزایش بیان ژن NRG-1 در پی تمرینات ترکیبی در مردان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در پژوهش حاضر باشد. البته در مطالعه حاضر عوامل مهاری و تحریکی موثر بر فعال سازی و غیرفعال سازی (اعم از عوامل بالادستی و پایین دستی) NRG-1 بررسی نشدند و این یکی از محدودیت های پژوهش حاضر بود.

علاوه بر موارد فوق، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات ترکیبی سبب کاهش توده چربی در بیماران مبتلا به MS می شود. این یافته ها با نتایج آمارو^{۳۰} و دیگران (۲۰۲۱)، ایزایاز^{۳۱} و دیگران (۲۰۲۱)، ویویچ^{۳۲} و دیگران (۲۰۲۱)، مختارزاده و دیگران (۲۰۱۹)، سیگال^{۳۳} و دیگران (۲۰۱۴)، همسو است. آمارو و دیگران

1. Cell division control protein 42 homolog
2. p70 ribosomal protein S6 kinase 1
3. The mammalian target of rapamycin
4. Protein kinase B
5. Phosphoinositide 3-kinase
6. Lebrasseur
7. Tissue inhibitor of metalloproteinase 3
8. Bo
9. Ennequin

10. Amaro
11. Izaias
12. Wewege
13. Sigal
14. Bouamara
15. Mc Neil
16. Fatty acid-binding protein 4
17. Fatty acid transport protein
18. Uncoupling protein 1

19. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-alpha
20. Chantler
21. Uchiyama
22. Young
23. Rossi
24. Kim
25. Kjøhede

باشد؛ زیرا این عضلات نقش مهمی در بهبود میزان قدرت عضلات، عملکرد و تعادل اندام تحتانی دارند. از طرفی؛ این عضلات تنه را ثابت می‌کنند تا عضلات اطراف مفصل لگن به خوبی بتوانند نیروی لازم برای حرکت را تولید کنند. از جمله دیگر مطالعات همسوی می‌توان به پژوهش دو پلسیس^{۱۱} و دیگران (۲۰۲۱) اشاره کرد که ضمن بررسی تاثیر یک برنامه قدرتی ۱۲ هفته‌ای بر ظرفیت عملکردی، تعادل بدن و درد عضلانی اندام تحتانی سالمندان مبتلا به دیابت نوع دو، بهبود معنی دار ظرفیت عملکردی، تعادل و قدرت عضلانی اندام تحتانی را مشاهده گزارش کرده‌اند. صفری و دیگران (۲۰۲۲) نیز نشان داده‌اند که هشت هفته تمرین ترکیبی (هوازی، مقاومتی و تعادلی) موجب بهبود تعادل در سالمندان می‌شود. تمرینات ترکیبی در حفظ و بهبود عملکرد صحیح دستگاه عضلانی اسکلتی شامل دامنه حرکتی مفصل، انعطاف‌پذیری ستون فقرات، افزایش قدرت عضلانی و ارتباطات بیومکانیک بین عضلات، مفاصل، غدد، بافت‌ها و ارگان‌های حیاتی؛ مؤثر هستند. از سوی دیگر، این تمرینات با ضعف عضلانی ناشی از بیماری‌ها مقابله می‌کنند و توانایی مقاومت در برابر خستگی را بهبود می‌بخشند. با توجه به ارتباط مستقیم قدرت عضلانی و انعطاف‌پذیری با حفظ تعادل و همچنین کاهش قدرت و مشکل کاهش قدرت و انعطاف، بتواند بر کنترل تعادل مؤثر واقع شود.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر می‌توان گفت که تمرینات ترکیبی با افزایش عوامل مؤثر در بهبود شرایط بیماری MS مانند NRG-1، تعادل و توده بدون چربی و همچنین کاهش معنی دار توده چربی، می‌تواند تأثیر بسزایی در کمک به مبتلایان به این بیماری داشته باشد.

تعارض منافع: تضاد منافعی بین نویسندگان گزارش نشده است.

قدردانی و تشکر

از تمام افراد شرکت کننده در تحقیق حاضر و همچنین کسانی که در انجام تحقیق یاری رسان ما بودند، تشکر و قدردانی می‌کنیم.

که هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی، موجب بهبود قابل توجهی در افزایش توده بدون چربی در افراد دارای اضافه وزن می‌گردد. تحقیقات زیادی بیان کرده‌اند که تمرینات ترکیبی شامل تمرینات مقاومتی و هوازی، با کاهش عوامل التهابی مانند پروتئین واکنشی C^۱ و عامل نکروزی تومور آلفا^۲ (TNF α)، افزایش هورمون‌های موثر بر هایپرتروفی مانند فولستاتین^۳ و هورمون شبه انسولین-۱^۴، تحریک مکانیزم‌های داخل سلولی مانند mTOR1c، 4e-bp1/P6k^۵ و افزایش آنزیم‌های موثر بر فراهمی انرژی و سوخت‌وساز سلولی، افزایش انتقال‌دهنده‌های اسیدهای آمینه به داخل سلولی و همچنین افزایش تراکم ریبوزومی سلولی؛ منجر به افزایش توده بدون چربی می‌شود. همچنین تمرینات ترکیبی با افزایش بیان انتقال‌دهنده لوسئیل^۶، سبب تحریک اولین گام فعال شدن mTOR1c می‌شود (بار^۷)، ۲۰۱۴؛ داگلاس^۸ و دیگران، ۲۰۱۰؛ یانگ و دیگران، ۲۰۲۱). احتمالاً یکی از مکانیزم‌های افزایش توده بدون چربی در پژوهش حاضر، افزایش عوامل بیان شده متعاقب تمرینات ترکیبی در بیماران MS باشد. نتایج مطالعه ساری صراف و دیگران (۲۰۲۰) ناهمسو با پژوهش حاضر می‌باشد. آن‌ها نشان دادند که بعد از هشت هفته تمرین تناوبی شدید و تداومی متوسط، تغییر معنی داری در توده بدون چربی ایجاد نمی‌گردد و به گفته خود محققان، دلیل احتمالی عدم تأثیر مداخله ورزشی بر شاخص‌های مورد مطالعه، عدم کنترل تغذیه (نسبت درشت مغذی‌های مصرف شده و مقدار کل کالری روزانه دریافتی) می‌باشد.

یکی دیگر از نتایج پژوهش حاضر، بهبود تعادل ایستا و پویا در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس پس از هشت هفته تمرینات ترکیبی بود. یافته‌های مطالعه اخیر با نتایج مطالعات آتر^۹ و دیگران (۲۰۲۰)، سارابون^{۱۰} و دیگران (۲۰۲۰)، پارسا و دیگران (۲۰۲۰) و هدایتی و دیگران (۲۰۱۵) هم‌خوانی دارد. علی‌رغم اینکه پارسا و دیگران (۲۰۲۰)، تمرینات را به مدت چهار ماه و هدایتی و دیگران (۲۰۱۵)، تمرینات را طی ۱۲ هفته اجرا کردند و تمرینات ترکیبی پژوهش حاضر به مدت هشت هفته اجرا شد؛ نتایج سه مطالعه با هم هم‌خوانی دارد. احتمال می‌رود این هم‌خوانی به علت تمرکز بر عضلات اصلی اندام تحتانی در تمرینات

1. C - Reactive Protein
2. Tumor necrosis factor alpha
3. Follistatin
4. Insulin-like growth factor-1
5. 4E (eIF4E)-binding protein 1

6. Leucyl-transfer
7. Baar
8. Daglas
9. Atre
10. Šarabon

11. du Plessis

منابع

- Amani, M., Rahmati, M., Fathi, M., & Ahmadvand, H. (2020). Reduce muscle fibrosis through exercise via NRG1/ErbB2 modification in diabetic rats. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2020/6053161>
- Amaro-Gahete, F.J., Ponce-González, J.G., Corral-Pérez, J., Velázquez-Díaz, D., Lavie, C.J., & Jiménez-Pavón, D. (2021). Effect of a 12-week concurrent training intervention on cardiometabolic health in obese men: a pilot study. *Frontiers in Physiology*, 76, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.630831>
- Amiri Parsa, T., Attarzadeh Hoseini, S.R., Bijeh, Nahid., & Hamdinia, M.R. (2020). The effect of combined exercise (resistance-aerobic) valume on neurotrophic changes, neuropathic pain and some performance indicators in postmenopausal women with diabetic peripheral neuropathy. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 22(12), 24-37. [In Persian]. <https://doi.org/10.22038/IJOGI.2020.15550>
- Atre, J.J., & Ganvir, S.S. (2020). Effect of functional strength training versus proprioceptive neuromuscular facilitation on balance and gait in patients with diabetic neuropathy. *Indian Journal of Physical Therapy and Research*, 2(1), 47. https://doi.org/10.4103/ijptr.ijptr_76_19
- Baar, K. (2014). Using molecular biology to maximize concurrent training. *Sports Medicine*, 44(2), 117-125. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0252-0>
- Bahmani, D.S., & Motl, R.W. (2021). Rate, burden, and treatment of sexual dysfunction in multiple sclerosis: The case for exercise training as a new treatment approach. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 51, 102878. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102878>
- Batvandi, A., & Kaki, A. (2021). The effect of aerobic exercise on Nrg1/Erb2 signaling pathway in male rats with diabetic neuropathic pain. *Iranian Journal of Diabetes & Metabolism*. 21(4): 229-239. [In Persian]. <http://ijld.tums.ac.ir/article-1-6075-en.html>
- Bo, B., Zhou, Y., Zheng, Q., Wang, G., Zhou, K., & Wei, J. (2020). The molecular mechanisms associated with aerobic exercise-induced cardiac regeneration. *Biomolecules*, 11(1), 19.
- Bombardier, C.H., Motl, R.W., Benedict, R.H., Temkin, N., Qian, P., Alexander, K., ... & Carey, C.M. (2021). Exercise training and cognition in multiple sclerosis: The GET Smart trial protocol. *Contemporary Clinical Trials*, 104, 106331. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106331>
- Bouamra, M., Zouhal, H., Ratel, S., Makhlof, I., Bezrati, I., Chtara, M., ... & Chaouachi, A. (2022). Concurrent training promotes greater gains on body composition and components of physical fitness than single-mode training (endurance or resistance) in youth with obesity. *Frontiers in Physiology*, 13, 1-16. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.869063>
- Cantó, C., Suárez, E., Lizcano, J. M., Griñó, E., Shepherd, P.R., Fryer, L.G., ... & Zorzano, A. (2004). Neuregulin signaling on glucose transport in muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*, 279(13), 12260-12268. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308554200>
- Chantler, S., Griffiths, A., Matu, J., Davison, G., Jones, B., & Deighton, K. (2021). The effects of exercise on indirect markers of gut damage and permeability: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 51(1), 113-124. <https://doi.org/10.1007/s40279-020-01348-y>
- Chua, Y., Ito, Y., Pole, J., Newman, S., Chin, S.-F., Stein, R., ... & Murrell, A. (2009). The NRG-1 gene is frequently silenced by methylation in breast cancers and is a strong candidate for the 8p tumour suppressor gene. *Oncogene*, 28(46), 4041-4052. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.259>

- Dalgas, U., Stenager, E., & Ingemann-Hansen, T. (2008). Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance-and combined training. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(1), 35-53. <https://doi.org/10.1177/1352458507079445>
- Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Overgaard, K., & Ingemann-Hansen, T. (2010). Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(11), 1367-1376. <https://doi.org/10.1177/1352458510377222>
- du Plessis, R., Dembskey, N., & Bassett, S.H. (2023). Effects of an isometric exercise training program on muscular strength, ankle mobility, and balance in patients with diabetic peripheral neuropathy in the lower legs in South Africa. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 43(2), 252-257. <https://doi.org/10.1007/s13410-022-01068-1>
- Ennequin, G., Boisseau, N., Caillaud, K., Chavanelle, V., Etienne, M., Li, X., & Sirvent, P. (2015). Neuregulin 1 improves glucose tolerance in db/db mice. *Plos One*, 10(7), e0130568. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130568>
- Ennequin, G., Capel, F., Caillaud, K., Chavanelle, V., Etienne, M., Teixeira, A., . . . & Sirvent, P. (2017). Neuregulin 1 improves complex 2-mediated mitochondrial respiration in skeletal muscle of healthy and diabetic mice. *Scientific Reports*, 7(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02029-z>
- Fattahi, Z., TaheriChadorneshin, H., Rashidi, E., & Abtahi-Eivary, S.-H. (2020). Effect of two different volumes of resistance training on serum level of fibroblast growth factor-21, body fat percentage and mobility in obese elderly women. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 23(10), 61-71. <https://doi.org/10.22038/IJOGI.2020.17490>
- Froozandeh, E., Tofighi, A., & Tolouei Azar, J. (2020). The effect of 8 weeks of resistance and aerobic interval training on levels of GLP-1, NRG-1 and IL-33 in type 2 diabetic women. *Sport Physiology*, 12(46), 117-138. <https://doi.org/10.22089/spj.2019.7434.1913>
- Ghahramanloo, E., Midgley, A.W., & Bentley, D.J. (2009). The effect of concurrent training on blood lipid profile and anthropometrical characteristics of previously untrained men. *Journal of Physical Activity & Health*, 6(6), 760. <https://doi.org/10.1123/jpah.6.6.760>
- Ghanbari-Niaki, A. (2016). Neuregulins response to exercise: a mini review. *Annals of Applied Sport Science*, 4(1), 3-7. <https://doi.org/10.7508/aass.2016.01.002>
- Harbo, H.F., Gold, R., & Tintoré, M. (2013). Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 6(4), 237-48. <https://doi.org/10.1177/1756285613488434>
- Hedayati, A., Rashidlamir, A., Hashemi Javaheri, A., & Ehsaei, M. (2015). The effect of eight weeks of resistance training on static and dynamic balance as well as power of the foot muscles in diabetic women with peripheral neuropathy. *Journal Shahid Sadughi University*, 23 (9), 833-843. [In Persian]. <http://jssu.ssu.ac.ir/article-1-2932-en.html>
- Izaias Marcelo, H., Henrique Aleixo, P., Pereira da Silva, R., Lopes Pacagnelli, F., Brinholi Victorino Da Silva, R. B., Camargo Filho, S., . . . & Chacon Castoldi, R. (2021). Effects of concurrent training and intermittent fasting on structural, functional, and morphological parameters of the heart. *International Journal of Morphology*, 39(4). <https://doi.org/10.4067/S0717-95022021000401190>
- Kataria, H., Hart, C.G., Alizadeh, A., Cossoy, M., Kaushik, D.K., Bernstein, C.N., . . . & Karimi-Abdolrezaee, S. (2021). Neuregulin-1 beta 1 is implicated in pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain*, 144(1), 162-185. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa385>

- Kim, H.J., Lee, H.J., So, B., Son, J. S., Yoon, D., & Song, W. (2016). Effect of aerobic training and resistance training on circulating irisin level and their association with change of body composition in overweight/obese adults: a pilot study. *Physiological Research*, 65(2), 271. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932997>
- Kjølhede, T., Vissing, K., & Dalgas, U. (2012). Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(9), 1215-1228. <https://doi.org/10.1177/1352458512437418>
- Lebrasseur, N.K., Coté, G.M., Miller, T.A., Fielding, R.A., & Sawyer, D.B. (2003). Regulation of neuregulin/ErbB signaling by contractile activity in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 28(5), C1149-C1155. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00487.2002>
- Li, L., Shang, L., Kang, W., Du, L., & Ge, S. (2022). Neuregulin-1 promotes the proliferation, migration, and angiogenesis of human periodontal ligament stem cells in vitro. *Cell Biology International*, 46(5), 792-805. <https://doi.org/10.1002/cbin.11770>
- MacNeil, L.G., Glover, E., Bergstra, T.G., Safdar, A., & Tarnopolsky, M.A. (2014). The order of exercise during concurrent training for rehabilitation does not alter acute genetic expression, mitochondrial enzyme activity or improvements in muscle function. *PloS One*, 9(10), e109189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109189>
- Marjani, F., Rahnama, N., Etemadifar, M., & Shoaie, M. (2022). Comparison of the effect of selected exercises with TRX and aerofitness on balance and proprioception in patients with multiple sclerosis. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*, 30(1), 42-54. [In Persian]. <http://sjimu.medilam.ac.ir/article-1-7036-en.html>
- Mokhtarzade, M., Agha-Alinejad, H., Motl, R.W., Negaresh, R., Baker, J.S., & Zimmer, P. (2019). Weight control and physical exercise in people with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Complementary Therapies in Medicine*, 43, 240-246. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.02.006>
- Odiete, O., Hill, M.F., & Sawyer, D.B. (2012). Neuregulin in cardiovascular development and disease. *Circulation Research*, 111(10), 1376-1385. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.267286>
- Picon, C., Jayaraman, A., James, R., Beck, C., Gallego, P., Witte, M. E., . . . & Reynolds, R. (2021). Neuron-specific activation of necroptosis signaling in multiple sclerosis cortical grey matter. *Acta Neuropathologica*, 141(4), 585-604. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02274-7>
- Rossi, F., Diniz, T., Neves, L., Fortaleza, A., Gerosa-Neto, J., Inoue, D., . . . & Freitas, I. (2017). The beneficial effects of aerobic and concurrent training on metabolic profile and body composition after detraining: a 1-year follow-up in postmenopausal women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(5), 638-645. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.263>
- Safari, E., Sokhanguie, Y., & Fatahi, A. (2022). Effect of a combined exercise program on balance and respiratory fitness of active older men. *The Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*, 11(5), 822-834. <https://doi.org/10.32598/SJRM.11.5.5>
- Šarabon, N., & Kozinc, Ž. (2020). Effects of resistance exercise on balance ability: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Life*, 10(11), 284. <https://doi.org/10.3390/life10110284>
- Sari-Sarraf, V., Amirsasan, R., & Parnian Khajehdizaj, N. (2020). Effects of hiit and mict combined with icr on fm and lbm in overweight women. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 7(2), 20-28. <https://doi.org/10.22049/JASSP.2020.26885.1319>
- Sheikholeslami-Vatani, D., Siahkouhian, M., Hakimi, M., & Ali-Mohammadi, M. (2015). The effect of concurrent training order on hormonal responses and body composition in obese men. *Science & Sports*, 30(6), 335-341. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2015.06.005>

- Sigal, R.J., Alberga, A.S., Goldfield, G.S., Prud'homme, D., Hadjiyannakis, S., Gougeon, R., . . . & Doucette, S. (2014). Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, 168(11), 1006-1014. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1392>
- Sirvent, P., Ennequin, G., Caillaud, K., Chavanelle, V., Gerbaix, M., Metz, L., ... & Guillet, C. (2015). Exercise training combined with A well-balanced diet activates NRG-1 pathway in gastrocnemius of obese rats. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 47(5), 413-413.
- Uchiyama, K., Adachi, K., Muraoka, K., Nakayama, T., Oshida, T., Yasuda, M., . . . & Tokuyama, H. (2021). Home-based aerobic exercise and resistance training for severe chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 12(6), 1789-1802. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12775>
- Wang, Q.a., CAI, M.x., & TIAN, Z.j. (2014). Effects of resistance training on NRG-1 express of heart and skeletal muscle in different gender rats with myocardial infarction. *Journal of Beijing Sport University*, 11, 012.
- Wang, Y.T., Liu, C.H., & Zhu, H.L. (2016). Fatty acid binding protein (FABP) inhibitors: a patent review (2012-2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 26(7), 767-776. <https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1182500>
- Wewege, M.A., Desai, I., Honey, C., Coorie, B., Jones, M.D., Clifford, B.K., ... & Hagstrom, A.D. (2021). The effect of resistance training in healthy adults on body fat percentage, fat mass and visceral fat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 52(2), 287-300. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01562-2>
- Young, J. (2021). The role of progressive resistance training in the management of multiple sclerosis. *ACSM's Health & Fitness Journal*, 25(4), 51-55. <https://doi.org/10.1249/FIT.0000000000000679>