University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport Research Paper

Summer 2025, 13(34), 52-65

Received: May 17, 2024 Revised: Aug 12, 2024 Accepted: Aug 12, 2024

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Effect of combined exercise training on serum levels of complement C3, C4, C3/C4 ratio and motor performance in multiple sclerosis women

Fatemeh Derakhshani[1], Azam Zarneshan[2*] , Karim Azali Alamdari [2]

1. MS.c Student in Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

2. Associated Professor at Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

Extended Abstract

Background and Aim: There is evidence that components of the innate immune system, particularly the complement system, play a role in multiple sclerosis (MS) (1, 2). The complement system, a key element of innate immunity (1), consists of blood proteins involved in inflammation and host defense. C3 and C4 are potential diagnostic markers for autoimmune inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system (CNS). Their activation is central to the complement system and contributes to neurodegeneration in MS (4, 7). Studies have shown that plasma levels of C3 and C4 are elevated in MS patients compared to healthy controls (2). In addition to pharmacological treatments, lifestyle modifications, such as physical activity, can effectively modulate the complement system without adverse effects. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of combined physical C3 and C4, the C3/C4 ratio and motor function in women with multiple sclerosis.

Materials and Methods: The present study employed a pretest-posttest design involving 30 patients aged 30 to 40 years who were diagnosed with multiple sclerosis (MS) according to the McDonald 2010 criteria. Participants were randomly assigned to two groups: an experimental group (n=15) that participated in an exercise program and a control group (n=15) that went about their normal daily activities. The inclusion criteria required an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of less than five, as determined by a neurological examination by a physician (20). Participants had to be able to move independently and voluntarily consent to participate in the study. Exclusion criteria included inflammatory conditions such as metabolic syndrome, cardiovascular problems (including hypertension), kidney problems, asthma, potential neuropathic pain in the lower extremities, severe cognitive impairment, visual impairment, drug dependence (alcohol or smoking),

Cite this article:
Derakhshani F, Zarneshan A, Azali Alamdari K. Effect of combined exercise training on serum levels of complement C3, C4, C3/C4 ratio and motor performance in multiple sclerosis women. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2025;13(34):52-65.

***Corresponding Author, Address: Department of Sport Science, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran;**
Email: zarneshan@azaruniv.ac.ir
https://doi.org/10.22077/jpsbs.2024.7652.1870

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee **Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport (JPSBS)**. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

comorbidities that could interfere with participation, recent MS relapses within the last eight weeks, pregnancy or regular exercise in the last six months (21). Blood samples and motor function assessments were taken 72 hours before and after the training protocol in a fasting state. C3 and C4 levels were measured using the turbidometry method. Motor function was assessed with the timed up and test (TUG) and the balance test (FTSST). The exercises protocol followed the American College of Sports Medicine (ACSM) guidelines for patients with MS (26). The program lasted 12 weeks, with sessions taking place three days a week and lasting approximately one hour each. It included: a) aerobic exercise at 40-60% of maximum heart rate (MHR), b) resistance exercises with a yellow band consisting of three sets of eight to fifteen repetitions, c) balance exercises in standing and dynamic positions, and d) seated stretching exercises with controlled breathing, based on methods from previous studies. The data were analyzed using analysis of covariance with the significance level of $p<0.05$.

Findings: At baseline, an independent t-test showed that the initial characteristics of weight (experimental group: 65.41±11.70 kg; control group: 58.58±12.68 kg; p=0.72) and MS history (experimental group: 51.75±3.30 years; control group: 21.83±6.30 years; p=0.66) were similar in both groups. After 12 weeks of combined training, the experimental group showed a significant reduction in serum levels of complement C3 compared to the control group (p=0.01). However, there were no significant differences between the groups in complement C4 levels or the C3/C4 ratio ($p>0.05$). In addition, the experimental group showed significant improvements in motor performance, (fall risk and balance), as well as a significant reduction in walking times compared to the control group ($p<0.05$) (Table 1).

Table 1. Description (mean± standard deviation) and comparison of research variables in the two participant groups

Variable	Experimental group		Control group		F	p-value
	pretest	posttest	pretest	posttest		
Complement C3 (mg/dl)	151.38 ± 22.69	142.31 ± 21.44	154.28 ± 12.19	157.92 ± 12.24	7.08	0.01*
Complement C4 (mg/dl)	39.26 ± 10.05	36.73 ± 8.62	42.39 ± 6.16	40.89 ± 4.85	0.41	0.52
C3/C4 Ratio	4.08 ± 1.11	4.13 ± 1.49	3.72 ± 0.71	3.92 ± 0.63	1.55	0.22
Fall Risk (STSt-5) (seconds)	15.98 ± 2.27	13.77 ± 3.28	16.46 ± 2.13	16.27 ± 2.26	6.81	0.01*
Balance (TUG) (seconds)	16.64 ± 2.97	13.09 ± 3.18	15.78 ± 1.39	16.08 ± 1.03	20.21	0.001*

***Sign of significant difference between groups at p>0.05 level.**

Conclusion: The current evidence on the effects of exercise on complement components C3 and C4 in individuals with MS remains limited and somewhat conflicting. One review found that the C3 and C4 family proteins are the best studied. Complement proteins were found to be transiently activated immediately after acute exercise and remain elevated for up to 72 hours after strength training and ultra-endurance running. Conversely, prolonged exercise and higher cardiorespiratory fitness levels are associated with a decrease in C3 family proteins (32). The response of complement proteins depends on the type of exercise. Endurance exercise tends to decrease C3 and increase C4, while anaerobic (fast) exercise reduces C4(12). The observed decrease in C3 following combined training may be due to a reduction in inflammatory mediators that activate the complement cascade. Combined training (strength and endurance training) has been shown to improve motor function and reduce inflammation in women with MS (36). In contrast to acute exercise, exercise reduces inflammatory proteins that activate the complement system, such as C-reactive protein (CRP), as well as cells such as monocytes that secrete these proteins (32). In this study, combined exercises were more effective in improving balance. Conversely, in studies that did not show significant improvements in balance, balance exercises alone were found to be insufficient (30). As for the effects of breathing exercises on the immune system, research in psychoneuroimmunology suggests that these exercises may alter immune markers and

promote health by modulating the adrenocorticotropin-cortisol immune pathway (40). Overall, the combination of resistance, aerobic, balance, and breathing exercises appears to enhance both immunological and functional outcomes in individuals with MS. These findings support the recommendation of such multifaceted exercise programs as a beneficial non-pharmacological intervention for this population.

Keywords: Combined exercises, Complement system proteins, Motor function, Multiple sclerosis.

Ethical considerations: Before starting the protocol, a consent form was signed by the subjects and an ethics ID number IR.AZARUNIV.REC.1402.014 was obtained.

Conflict of interest: There are no conflicts of interest.

نشریه مطالعات کاربردی علوم‌زیستی در ورزش
مقاله پژوهشی
تابستان ۱۴۰۴، دوره ۱۳، شماره ۳۴، ص ۶۵-۵۲
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۲۸ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۵/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۲۲

اثر تمرینات ترکیبی بر سطح سرمی کمپلمان C3، C4، نسبت C3/C4 و عملکرد حرکتی زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

فاطمه درخشانی[۱]، اعظم زرنشان[۲*]، کریم آزالی علمداری[۲]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.
۲. دانشیار گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سیستم کمپلمان نقش اساسی در آسیب‌شناسی و پیشرفت بیماری مولتیپل اسکلروزیس دارد. پروتئین های C3 و C4 اجزای اصلی سیستم کمپلمان و نشانگرهای زیستی بالقوه در تشخیص بیماری‌های دمیلینه کننده التهابی خود ایمنی سیستم عصبی مرکزی هستند. هدف مطالعه حاظر بررسی اثر تمرینات ترکیبی بر پروتئین‌های سرمی سیستم کمپلمان C3 ، C4، نسبت C3/C4 و عملکرد حرکتی زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس بود. **روش تحقیق:** جامعه آماری بیماران زن مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس و عضو انجمن مولتیپل اسکلروزیس استان آذربایجان شرقی بود که تعداد ۳۰ نفر با مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده (EDSS<۵) پس از غربالگری به‌صورت هدفمند انتخاب و به‌طور تصادفی در دو گروه تجربی (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) قرار گرفتند. تمرینات ترکیبی با رعایت دستورالعمل‌های کالج پزشکی ورزشی آمریکا (ACSM) برای بیماران مولتیپل اسکلروزیس، به مدت دوازده هفته، سه روز در هفته / یک ساعت در هر جلسه، ترکیب تمرینات استقامتی(پیاده‌روی و ایروبیک، ۴۰-۶۰ درصد MHR)، مقاومتی (ترابند زرد، یک الی سه ست با هشت الی ۱۵ تکرار)، تعادل، تنفسی و کششی اعمال شد. سطوح سرمی کمپلمان C3، C4 با روش توربیدومتری و عملکردهای حرکتی خطر سقوط و تعادل به ترتیب به کمک آزمون‌های برخاستن و راه رفتن زماندار (TUG) و پنج بار نشستن و بلند شدن (FTSST) اندازه‌گیری شدند. از آزمون آنکوا برای مقایسه بین گروهی در سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ استفاده شد. **یافته‌ها:** کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی کمپلمان C3 در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل حاصل شد (p=۰/۰۱). تفاوت معنی‌داری در سطوح کمپلمان C4 (p=۰/۵۲) و نسبت C3/C4 (p=۰/۲۲) بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. عملکرد حرکتی خطر سقوط (p=۰/۰۱) و تعادل در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل (p=۰/۰۰۱) بهبودی معنی‌داری داشتند. **نتیجه‌گیری:** به کارگیری تمرینات ترکیبی در زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس، می‌تواند در کاهش پروتئین کمپلمان C3 و بهبود عملکرد حرکتی مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرینات ترکیبی، پروتئین‌های سیستم کمپلمان، عملکرد حرکتی، مولتیپل اسکلروزیس.

* آدرس، نویسنده مسئول: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، گروه علوم ورزشی، تبریز، ایران؛
پست الکترونیکی: zarneshan@azaruniv.ac.ir
https://doi.org/10.22077/jpsbs.2024.7652.1870

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری پیشرونده است که سیستم عصبی مرکزی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در طول سال‌ها، نقش دستگاه ایمنی تطبیقی در MS به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. با این حال، شواهد اخیر به‌طور فزآینده‌ای به دخالت قابل توجه مکانیزم‌های ایمنی ذاتی در پاتوژنز آن اشاره کرده‌اند (۱). شواهدی مربوط به نقش اجزای ایمنی ذاتی از قبیل سیستم کمپلمان[1] در بیماری‌های مختلف خودایمنی از جمله MS وجود دارد (۱, ۲). سیستم کمپلمان بخش عمده‌ای از ایمنی ذاتی است، شامل بیش از ۴۰ پروتئین سرمی و متصل به غشاء است (۱) و جزء پروتئین‌های سیستم ایمنی خون هستند که در التهاب و سیستم دفاعی میزبان دخیل‌اند. این پروتئین‌ها نقش مهمی در فعال‌سازی ماست‌سل‌ها[2] و ماکروفاژها دارند. سیستم کمپلمان از ۹ پروتئین اصلی تشکیل شده که مهم‌ترین آن C3 است که فراوان‌ترین پروتئین کمپلمان در پلاسما محسوب می‌شود . این پروتئین نقش مهمی در اپسونیزاسیون (پوشاندن) دارد. C4 یکی دیگر ازاجزای این سیستم است که می‌تواند همراه با C3 فعال شود و با تشکیل منافذ روی غشای سلول هدف، باعث شکافت (لیز) آن شود (۳) C3 و C4 نشانگرهای بالقوه در تشخیص بیماری‌های دمیلینه کننده التهابی خود ایمنی سیستم عصبی مرکزی (CNS) هستند و از آنجایی که فعال‌سازی آنها، هسته فعال‌سازی سیستم کمپلمان است، بخش‌های ضروری این سیستم به‌شمار می‌روند (۴) و به‌طور معمول در بسیاری از آزمایشگاه‌ها اندازه‌گیری می‌شوند (۵). کمپلمان سرم می‌تواند از طریق سد خون مغزی سرم به سلول‌های مغزی نشت کند و سلول‌های پارانشیمی نیز می‌توانند این اجزای کمپلمان را در مغز تولید کنند. نورون‌ها و آستروسیت‌ها نیز می‌توانند C3 و C4 را بیان و ترشح کنند. بیان کمپلمان در این سلول‌ها در بیماری‌هایی مانند آلزایمر و یا تحریک سایتوکاین‌های پیش‌التهابی افزایش می‌یابد (۶). شواهدی مربوط به اثرات مفید و مضر اجزای کمپلمان و محصولات فعال‌سازی آنها در اختلالات عصبی چندگانه از قبیل آلزایمر، صرع، سکته مغزی، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک[3]، آسیب تروماتیک مغز و MS وجود دارد.

گفته شده است که کلپلمان ممکن است از طریق تخریب عصبی در MS مشارکت داشته باشد (۷). مطالعات بالا بودن سطوح پلاسمایی C3، C4 در بیماران MS در مقایسه با گروه سالم را گزارش کرده‌اند (۲). افزایش سطوح C3 با ناتوانی بالینی، تعداد ضایعات MRI مغز و سطوح زنجیره سبک نوروفیلامنت (NFL) (نشانگر آسیب عصبی) رابطه دارد. بالاترین سطح C3 در بیماران MS پیشرونده، به‌ویژه بیماران مبتلا به MS پیشرونده اولیه[4] (PPMS) مشاهده شده است (۸). همچنین خوشه‌های میکروگلیال با رسوبات C3d در پیش پلاک مغزهای مبتلا به MS مشاهده شده و به عنوان مراحل اولیه تشکیل ضایعه پیشنهاد شده است (۹). مطالعات تکمیلی در مدل‌های حیوانی نشان داده است که این سیستم در MS اثر "شمشیر دو لبه[5]" دارد. از یک طرف، پروتئین‌های کمپلمان ممکن است به گسترش پاک‌سازی محصولات تخریب میلین و سایر باقی مانده‌ها از طریق فاگوسیتوز با واسطه سلول‌های آمیلوئید کمک کنند و از سویی، ممکن است منجر به تحریک مکانیزم‌های پیش التهابی و در نتیجه، اثرات نوروتوکسیک دمیلینه شدن در ماده سفید و همچنین از دست دادن سیناپس در ماده خاکستری شود (۶). عملکرد C3 و C4 در برخی بیماری‌های التهابی متناقض و متفاوت است. در برخی بیماری‌ها از جمله بیماری‌های کلیوی سطوح سرمی بالای C4 و از طرفی، سطوح پایین C3 نشان دهنده التهاب مزمن و بدتر شدن وضعیت بیماری است (۱۰). از این رو، نسبت کمپلمان C3/C4 سرم، به عنوان یک نشانگر بالقوه در برخی بیماری‌های دیگر از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی برای پیش‌بینی حملات قلبی مورد استفاده قرار گرفته است (۱۱). در مورد بیماری MS، به‌دلیل محدودیت مطالعات مربوطه اثر مثبت یا منفی هر کدام از پروتئین‌های C3 و C4 به‌طور قطعی مشخص نیست و به‌نظر می‌رسد نیاز به مطالعات گسترده در افراد مبتلا به MS باشد.

با افزایش شواهد برای دخالت کمپلمان در MS، گسترش درمان‌های تعدیل کننده کمپلمان برای این بیماری در حال افزایش است (۶). در کنار دارو درمانی، استفاده از شیوه‌های تغییر سبک زندگی ممکن است بدون عوارض

1. Complement system
2. Mast cells
3. Amyotrophic lateral sclerosis
4. Primary progressive MS – PPMS
5. Double-edged sword

جانبی در تعدیل این سیستم موثر باشد.

در این بین، فعالیت بدنی یک محرک طبیعی است که بر سیستم دفاعی و ایمنی، در هر دو سیستم ایمنی هومورال و سلولی اولیه و همچنین بر فعال شدن سیستم کمپلمان تأثیر می‌گذارد (۱۲). هم رویکردهای دارویی و هم غیردارویی برای مدیریت علائم تجربه شده توسط افراد مبتلا به MS، با دامنه حفظ یا بهبود عملکرد و در عین حال حفظ کیفیت زندگی استفاده می‌شود (۱۳). بسیاری از علائم MS از جمله خستگی، درد و همچنین آتاکسی منجر به کاهش فعالیت بدنی بیمار می‌شوند. نشان داده شده است که فعالیت ورزشی قادر به کاهش آسیب‌های جسمانی مرتبط با شرایط این بیماری است. اعتقاد بر این است که در بیماران MS تمرینات مبتنی بر جنبه‌های مختلف آمادگی جسمانی می‌تواند در توسعه آمادگی قلبی-عروقی، قدرت عضلانی، انعطاف پذیری، عملکرد تنفسی، ظرفیت شناختی و سایر موارد بیماران مفید باشد. تمرینات مقاومتی یا قدرتی اخیراً به‌عنوان یک رویکرد مداخله‌ای غیردارویی در چندین اختلال عصبی از جمله MS مورد توجه قرار گرفته است (۱۴). همچنین، نتایج مطالعات قبلی به‌طور کلی گزارش کرده‌اند که ورزش‌های هوازی نیز مانند دویدن، شنا، دوچرخه‌سواری و پیاده‌روی؛ باعث کاهش اضطراب و افسردگی در افراد مبتلا به MS می‌شود (۱۵). تاثیر تمرینات ترکیبی نیز بر تقویت عصبی و قدرت عضلانی زنان مبتلا به MS بررسی شده است و نتایج حاکی از آن است که از تمرینات ترکیبی می‌توان برای بهبود علائم ضعف عضلانی و افزایش تحریک‌پذیری عصبی این بیماران استفاده کرد (۱۶). اثر انواع تمرینات ورزشی بر پروتئین‌های کمپلمان شامل C3 و C4 توسط مطالعات قبلی گزارش شده است (۱۷).کاسترزوا[1] و دیگران (۲۰۲۰) گزارش کردند که تمرین هوازی باعث کاهش پروتئین C3 و فعالیت بی‌هوازی (سرعتی)، موجب کاهش C4 در مردان جوان می‌گردد (۱۲). مطالعات محدودی اثر تمرینات ورزشی ترکیبی را بر پروتئین‌های کمپلمان بررسی کرده‌اند، همچنین عمده مطالعات، سیستم کمپلمان را در افراد سالم مورد بررسی قرار داده‌اند (۱۲، ۱۷) و در بیماران MS کمتر مورد توجه قرار گرفته است، از طرفی، با وجود اینکه اختلال در کنترل تعادل و خطر سقوط از علائم شایع در بیماران MS است، تعداد کمی از مطالعات این متغیرها را به عنوان پارامتر پیامد اولیه انتخاب کرده‌اند (۱۸). لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر تمرینات ترکیبی بر پروتئین‌های سیستم کمپلمان C3, C4 و نسبت C3/C4 و عملکرد حرکتی زنان مبتلا به MS انجام پذیرفته است.

روش تحقیق

طرح تحقیق: مطالعه حاضر با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون با دو گروه تجربی و کنترل و کارآزمایی بالینی تک سو کور می‌باشد. جامعه آماری پژوهش حاضر را کلیه بیماران ۳۰ تا ۴۰ سال مبتلا به MS قطعی (بر اساس معیارهای مک دونالد ۲۰۱۰) (۱۹) و عضو انجمن MS استان آذربایجان شرقی تشکیل می‌دهند که از بین ۸۶۰ بیمار زن مبتلا به MS، ۳۰ نفر به‌عنوان نمونه از بین افراد واجد شرایط پس از غربالگری اولیه و جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک (سن، سابقه ابتلا به بیماری MS، سابقه ابتلا به سایر بیماری‌ها، سابقه شرکت در فعالیت جسمانی، سابقه مصرف دارو) به‌صورت هدفمند انتخاب و به‌طور تصادفی در دو گروه تجربی (۱۳ نفر، شرکت کننده در برنامه تمرینی) و کنترل (۱۴ نفر، داشتن فعالیت عادی روزانه) قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل دارا بودن مقیاس EDSS یا مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده[2] کمتر از پنج (۵>) بر اساس معاینه عصبی توسط پزشک بالینی (۲۰)، توانایی جا به جایی مستقل بدون استفاده از کمک، و داوطلب بودن برای شرکت در تحقیق بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: بیماری‌های التهابی از قبیل سندرم متابولیک، قلبی-عروقی از جمله فشار خون بالا، کلیوی، آسم و یا سایر مشکلات از قبیل درد نوروپاتیک بالقوه در اندام‌های تحتانی، اختلالات شناختی شدید، مشکلات بینایی، اعتیاد به الکل یا سیگار، بیماری‌های همراه[3] و/یا شرایط پزشکی منع شرکت در مطالعه، تجربه حمله MS در هشت هفته گذشته قبل از مطالعه یا باردار بودن و یا ورزش منظم در شش ماه گذشته بود (۲۱). نمونه‌های واجد شرایط با روش قانون تخصیص تصادفی[4] مطابق تصادفی سازی محدود با تخصیص نسبت ۱:۱ در دو گروه تجربی (دریافت کننده مداخله تمرینات) و کنترل قرار گرفتند

1. Kostrzewa
2. Expanded disability status scale
3. Medical comorbidities
4. Random (allocation rule)

(۲۲). به‌منظور تخصیص نمونه‌ها در گروه‌ها، اسامی تمامی نمونه‌ها روی کاغذ نوشته شده و داخل کیسه انداخته شد، تعداد ۱۵ نفر اول انتخاب شده در گروه تجربی و باقیمانده در گروه کنترل قرار گرفتند. عضو تیم تحقیقاتی دخیل در ارزیابی‌ها و آزمون‌های مراحل اولیه و پایانی پروتکل طرح در خصوص تفکیک گروه‌ها کور بود. تمامی افراد تحت مراقبت‌های روتین متخصصین خود بودند. قبل از شروع پروتکل، فرم رضایت نامه توسط آزمودنی‌ها امضا گردید و شناسه اخلاق IR.AZARUNIV.REC.1402.014 اخذ شد. همچنین اقدامات ایمنی از قبیل ایمنی‌سازی محیط از نظر پوشش تاتمی جهت جلوگیری از آسیب در اثر سقوط، کنترل دمای محیط و همراه کردن یک فرد کمکی برای اجتناب از خطر سقوط و زمین خوردن بیمار انجام شد.

نحوه اندازه‌گیری متغیرها: خونگیری و ارزیابی عملکرد حرکتی افراد ۷۲ ساعت قبل و بعد از اجرای پروتکل تمرینی در وضعیت ناشتا انجام شد. بلافاصله بعد از نمونه‌گیری، لوله حاوی نمونه بر روی یخ مرطوب قرار گرفت و در کمتر از یک ساعت به آزمایشگاه منتقل شد. بعد از سانتریفیوژ و جداسازی سرم، در کوتاه‌ترین زمان ممکن نمونه‌ها فریز گردید و در کمتر از ۱۲ روز به کمک روش توربیدومتری و کیت C3 و C4 شرکت دلتا درمان پارت – ایران، اندازه‌گیری‌ها انجام شد. در این آزمایش غلظت پروتئین کمپلمان توسط اندازه‌گیری فتومتریک واکنش بین آنتی بادی‌های حساس شده بر علیه C3 و C4 انسانی موجود در کیت و آنتی ژن C3 و C4 موجود در سرم تعیین گردد. عملکرد حرکتی به کمک آزمون‌های خطر سقوط و تعادل ارزیابی شد. برای ارزیابی خطر سقوط از آزمون TUG[1] استفاده شد. در این آزمون فرد روی صندلی نشسته و با شنیدن فرمان رو، شروع به حرکت کرده و باید مسیر تعیین شده را طی کند و پس از طی سه متر از پشت مخروط عبور کرده و برگردد و دوباره روی صندلی بنشیند. زمان اجرای آزمون بر حسب ثانیه به عنوان امتیاز آزمون ثبت می‌گردد. این آزمون در بیماران مبتلا به MS جهت اندازه‌گیری عملکرد حرکتی مورد استفاده قرار گرفته است (ابراهیمی و دیگران، ۲۰۱۵؛ سخنگو و دیگران، ۲۰۱۸). تعادل به کمک آزمون پنج بار نشستن و بلند شدن (FTSST)[2] اندازه‌گیری شد (۲۳). قبل از انجام آزمون، نحوه انجام آن توضیح داده شد. در این آزمون فرد دست‌هایش را به‌صورت ضربدری بر روی قفسه سینه قرار داده و پنج بار به‌صورت متوالی از روی صندلی بدون دسته با ارتفاع نشیمنگاه ۴۵ سانتی‌متر برخاسته و می‌نشست. مدت زمان اجرای این حرکت برحسب ثانیه از زمانی که فرد با کلمه شروع از صندلی بلند شده و پس از پنج بار برخاستن و نشستن به‌صورت عمودی بر روی صندلی می‌نشست، ثبت شد. این آزمون برای شناسایی افراد در معرض خطر سقوط، زوال عملکردی و نیاز به مراقبت استفاده می‌گردد (۲۴). این آزمون برای چندین هدف بکار می‌رود که شامل بررسی کنترل پاسچر، خطر زمین خوردن، قدرت عضلات اندام تحتانی، حس عمقی و اندازه‌گیری ناتوانی به کار می‌رود و تکرارپذیری آن در مطالعات داخلی در افراد مسن بررسی شده است (۲۵). در بیماران MS این آزمون جهت ارزیابی قدرت عضلانی اندام تحتانی و تعادل به کار برده می‌شود و روایی آن تأیید شده است و گفته شده برای اهداف مداخله‌ای، تغییر بیش از ۲۵% می‌تواند به‌عنوان یک تغییر واقعی در نظر گرفته شود (۲۳).

پروتکل تمرینات ترکیبی: تمرینات در مطالعه حاضر با رعایت دستورالعمل‌های کالج پزشکی ورزشی آمریکا (ACSM) برای بیماران MS بود (۲۶). طبق دستورالعمل‌های ACSM، ملاحظات ویژه‌ای از قبیل کنترل دمای بدن، مصرف مایعات و کنترل بروز خستگی زودرس مورد توجه قرار گرفت. تمرینات ترکیبی مطالعه حاضر شامل انواع تمرینات استقامتی، مقاومتی، انعطاف پذیری، تعادل و تنفسی بود که مطابق با توصیه‌ها و تمرینات مطالعات قبلی برای بیماران MS می‌باشد (۲۷، ۲۸). تمرینات به مدت ۱۲ هفته و با فرکانس سه روز در هفته و تقریبا به مدت یک ساعت در هر جلسه به شرح زیر انجام شد:

۱- تمرینات هوازی شامل پیاده‌روی ساده، پیاده‌روی با حرکت دست و پای ترکیبی و ایروبیک با شدت پایین تا متوسط ۴۰ تا ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب (MHR) به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در هر جلسه شروع و به تدریج با افزودن زمان (هر سه هفته پنج دقیقه) و شدت (هر سه هفته پنج درصد)، اضافه بار اعمال شد (۲۸).

۲- تمرینات مقاومتی (تمرینات بالاتنه و پایین تنه در حالت نشسته و ایستاده) به کمک باندکشی[3] (رنگ زرد) ، سه ست با هشت الی ۱۵ تکرار بود. افزایش بار تمرین در

1. Timed up and go mobility assessment
2. The five times sit to stand
3. Elastic bands

قالب افزایش تعداد تکرارها از هشت به ۱۵ تکرار و افزایش تعداد حرکات از پنج به ۱۰ حرکت طی هفته‌ها بود (اضافه بار متناسب با سطح پیشرفت و توانایی افراد بود). ۳- تمرینات تعادل در وضعیت ایستاده و پویا شامل حرکات:۱- ایستاده روی تک پا با زانوی خمیده به جلو، دست‌ها باز به پهلو، سپس دست‌ها قفل شده در جلو، ۲- ایستاده روی تک پا با زانوی خمیده به عقب با وضعیت دست‌های تمرین شماره یک، ۳-بلند شدن روی پنجه دو پا، ۴- گام برداری روی پنج پاها، ۵-گام برداری روی پاشنه پا، ۶- گذاشتن پاشنه کاملاً جلوی پنجه پای دیگر موقع گام برداری، ۷- به پهلو حرکت کردن با حرکت ضربدری پاها و ۸-گام برداری با حرکت لانج بود (۲۷، ۲۹، ۳۰). تمرینات تعادل با چهار حرکت در هفته اول شروع شد و طی پنج هفته اول به هشت حرکت رسید و تا پایان پروتکل هشت حرکت اجرا شد.

۴- تمرینات کششی در وضعیت نشسته به همراه کنترل تنفس و مطابق با روش اجرای پژوهش‌های پیشین بود (۳۱). اضافه بار در هر هفته به‌صورت افزایش تعداد حرکات اعمال شد. در این نوع تمرینات تاکید بر نفس‌گیری از بینی و بازدم از دهان بود.

در پایان مطالعه، با احتساب ریزش آزمودنی ها، داده های ۲۷ آزمودنی در پس آزمون با ۱۳ نفر در گروه تجربی و ۱۴ نفر در گروه کنترل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

روش آماری: برای پی بردن به طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو - ویلک[1]، و برای مقایسه ویژگی‌های اولیه بین گروهی، از آزمون‌های t مستقل، و برای بررسی نتایج متغیرهای اصلی مطالعه، تغییرات پس آزمون نسبت به پیش آزمون در مقایسه دو گروه با در نظر گرفتن پیش آزمون به‌عنوان کوواریت، از آزمون تحلیل کوواریانس استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS21 و در سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها

در شرایط پایه، طبق نتایج آزمون t مستقل ویژگی‌های اولیه وزن و سابقه ابتلا به MS در دو هر گروه تجربی و کنترل همسان بود (جدول یک).

نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها، کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی کمپلمان C۳ در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل بعد از ۱۲ هفته تمرینات ترکیبی نشان داد (p=۰/۰۱). تفاوت معنی‌داری در سطوح کمپلمان C۴ و نسبت C۳/C۴ بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد (جدول دو). عملکرد حرکتی خطر سقوط و تعادل در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل بهبودی معنی‌دار نشان داد و در هر دو متغیر، زمان اجرا در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت (جدول دو).

جدول ۱. توصیف (میانگین ± انحراف استاندارد) و مقایسه ویژگی فردی دو گروه در پیش آزمون

متغیرها	گروه ها		t	p
	تجربی	کنترل		
سن (سال)	۳۷/۲۵±۴/۲۸	۳۶/۴۱±۳/۷۵	-	-
وزن (کیلوگرم)	۷۰/۴۱±۱۱/۶۵	۶۸/۵۸±۱۳/۱۲	۰/۳۶	۰/۷۱
سابقه ابتلا به MS (سال)	۷/۷۵±۳/۵۱	۶/۸۳±۳/۲۱	۰/۶۶	۰/۵۲

جدول ۲. توصیف (میانگین ± انحراف استاندارد) و مقایسه متغیرهای وابسته در دو گروه شرکت کننده

متغیر	گروه تجربی		گروه کنترل		F	p-value
	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون		
کمپلمان C3 (میلی‌گرم/ دسی لیتر)	۱۵۱/۳۸± ۲۲/۶۹	۱۴۲/۳۱± ۲۱/۴۴	۱۵۴/۲۸±۱۲/۱۹	۱۵/۹۲±۱۲/۲۴	۷/۰۸	۰/۰۱*
کمپلمان C4 (میلی‌گرم/ دسی لیتر)	۳۹/۲۶±۱۰/۰۵	۳۶/۷۳± ۸/۶۲	۴۲/۳۹±۶/۱۶	۴۰/۸۹± ۴/۸۵	۰/۴۱	۰/۵۲
نسبت C3/C4	۴/۰۸± ۱/۱۱	۴/۱۳± ۱/۴۹	۳/۷۲ ± ۰/۷۱	۳/۹۲± ۰/۶۳	۱/۵۵	۰/۲۲
خطر سقوط (STSt-5) (ثانیه)	۱۵/۹۸±۲/۲۷	۱۳/۷۷± ۳/۲۸	۱۶/۴۶±۲/۱۳	۱۶/۲۷± ۲/۲۶	۶/۸۱	۰/۰۱*
تعادل (TUG) (ثانیه)	۱۶/۶۴± ۲/۹۷	۱۳/۰۹± ۳/۱۸	۱۵/۷۸ ± ۱/۳۹	۱۶/۰۸± ۱/۰۳	۲۰/۲۱	۰/۰۰۱*

* نشانه تفاوت معنی داری بین گروه ها در سطح p<۰/۰۵.

1. Shapiro-Wilk

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشانگر اثر معنی‌دار ۱۲ هفته تمرینات ترکیبی در کاهش پروتئین کلپلمان C3 زنان مبتلا به MS بود. نتایج در خصوص اثر تمرینات ورزشی بر سطوح پروتئین‌های کمپلمان C3 و C4 در افراد مبتلا به MS محدود و انگشت شمار است و از طرفی، در سایر مطالعات در افراد سالم و یا مبتلا به بیماری‌های غیر MS، نتایج متناقض و ناهمسو می‌باشد. در یک مطالعه مروری توسط روچیلد-رودریگز [1] و دیگران (۲۰۲۲) (۳۲) در بررسی جامع رابطه بین پروتئین‌های مکمل در خون و اثر حاد ورزش، اثر طولانی مدت تمرینات ورزشی، و سطح فعالیت بدنی و آمادگی بدنی در ۷۷ مطالعه و ۴۰ نوع پروتئین کمپلمان گزارش کردند که اولاً، پروتئین‌های خانواده C3 و C4 بیشترین مطالعه را دارد و ثانیاً، مطابق مطالعات ناهمسو به‌نظر می‌رسد که پروتئین‌های کمپلمان بلافاصله پس از یک تمرین حاد به‌طور موقت فعال می‌شوند و تا ۷۲ ساعت پس از تمرین مقاومتی و دویدن فوق‌استقامتی، تنظیم مثبت پیدا می‌کنند، که مکانیزم این اثر و دلیل ناهمسویی نتایج ممکن است مربوط به فعال‌سازی مسیرهای کلاسیک [2] و آلترناتیو [3] ناشی از آسیب عضلانی باشد. حاد یا طولانی مدت بودن تمرین و یا نوع تمرین، دلیل دیگر ناهمسویی نتایج می‌تواند باشد. از سوی دیگر، تمرینات ورزشی طولانی مدت و سطح آمادگی قلبی-تنفسی با کاهش پروتئین‌های خانواده C3 ارتباط دارد (۳۲). چنانچه سایر مطالعات همسو نیز نشان دادند که هشت هفته دویدن شدت متوسط روی نوارگردان در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، منجر به کاهش پروتئین کلپلمان C3 و C4 پلاسما می‌شود (۳۳). برخی مطالعات نشان دادند که پاسخ پروتئین‌های کمپلمان به نوع فعالیت ورزشی متفاوت است. بررسی اثر تمرین حاد استقامتی و بی‌هوازی شدید در مردان جوان پاسخ‌های ایمنی متفاوتی نشان داده، به گونه‌ای که فعالیت استقامتی باعث کاهش C3 و افزایش C4 در پس‌آزمون و از طرفی، فعالیت ورزشی بی‌هوازی (سرعتی) منجر به کاهش C4 در پس‌آزمون شد (۱۲). در مطالعه حاضر نیز تمرینات ترکیبی منجر به کاهش معنی‌دار C3 و کاهش غیرمعنی‌دار C4 شد. گذشته از اثر گذاری عواملی مثل تنوع در روش‌های نمونه‌گیری، اخذ نمونه خون، روش‌های آزمایشگاهی و تحلیلی، نوع مداخله ورزشی، تفاوت در سطح آمادگی بدنی در نتایج متناقض بین مطالعات متعدد اثر گذارند. پروتئین‌های کمپلمان بسته به نوع محرک و مکانیزم فعال سازی و نوع پروتئین‌هایی که در جریان فعالیت آبشار کمپلمان عمل می کنند، سه مسیر فعال‌سازی متفاوت (مسیر کلاسیک، آلترناتیو و لکتین [4]) دارند. در واقع، مسیر کلاسیک وابسته به ایمنی اختصاصی و دو مسیر دیگر وابسته به ایمنی ذاتی است. C3 از طریق دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو و C4 از طریق مسیر لکتین فعال می‌شوند. لذا تفاوت در تعداد و نوع مسیرهای زیر سلولی و فعال‌سازی پروتئین C3 و C4 طی تمرینات ورزشی ممکن است منجر به نتایج متفاوت در معنی‌داری C3 در مقایسه با C4 شود (۵، ۳۴). گزارش شده است که در هنگام انجام فعالیت ورزشی هوازی، فعال شدن مسیر کلاسیک کمپلمان و هم کاهش انتخابی تولید C3 ممکن است رخ دهد (۳۵). مکانیزم دیگر اثرگذاری تمرینات ترکیبی در کاهش C3 ممکن است مربوط به کاهش عوامل التهابی اثرگذار در تحریک سیستم کلپلمان باشد. نقش تمرینات ترکیبی (قدرتی + هوازی)، در بهبود عملکرد حرکتی و کاهش التهاب در زنان مبتلا به MS گزارش شده است (۳۶). بر خلاف یک جلسه فعالیت ورزشی حاد، تمرینات ورزشی منجر به کاهش پروتئین‌های التهابی فعال کننده سیستم کمپلمان و سلول‌هایی می‌شوند که قادر به ترشح پروتئین‌های سیستم کمپلمان (مانند مونوسیت ها) هستند (۳۲).

در مطالعه حاضر کاهش سطوح C3 با توجه به پیشینه مطالعات قبلی مبنی بر اثرات این پروتئین در تشدید علائم بیماری MS از قبیل از دست دادن نورون و آکسون (۳۴)، ناتوانی بالینی، تعداد ضایعات MRI مغز و سطوح زنجیره سبک نوروفیلامنت (NFL) (نشانگر آسیب عصبی)؛ می‌تواند یک اثر مفید در بهبودی یا پیشگیری این بیماری باشد تا جایی که گفته شده است، اجزای کمپلمان می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی فعالیت بیماری برای افتراق انواع زیرمجموعه MS و اندازه‌گیری پاسخ به درمان عمل کنند (۸). به‌دلیل محدودیت پیشینه مطالعات، نیاز به مطالعات گسترده آتی در خصوص نقش سیستم کمپلمان خون در MS و همچنین اثر انواع تمرینات ورزشی در تعدیل این

1. Rothschild-Rodriguez
2. Classical complement pathway
3. Alternative complement pathway
4. Lectin complement pathway

سیستم است.

در راستای اثر مفید برنامه تمرینی ترکیبی مطالعه حاضر در بهبود خطر سقوط و تعادل، دورینگ[1] و دیگران (۲۰۱۲) به عنوان مطالعه همسو در مطالعه خود، به بیش از ۱۰ منبع مطالعه در خصوص اثرگذاری تمرینات استقامتی شدت متوسط و قدرتی در بهبود قدرت عضلانی اندام تحتانی و فوقانی و برخی اقدامات عملکردی مانند سرعت راه رفتن، خستگی، کیفیت زندگی، بهبود جابجایی از روی صندلی، راه رفتن، بالا رفتن از پله، و تست TUG، استقامت گام برداشتن و بهبودی قابل‌توجه در اختلالات راه رفتن را اشاره کرده اند (۱۸). تأثیر یک برنامه ۱۰ هفته‌ای مقاومتی پیش رونده بر حداکثر نیروی عضلانی، استقامت عضلانی، فعالیت عملکردی و عملکرد کلی روان شناختی بیماران MS بررسی شده و بهبودی قابل توجهی در قدرت بازو، استقامت پاها و سرعت راه رفتن سریع و آزمون پیاده روی دو قیقه‌ای و عملکرد روزانه گزارش شده است (۳۷). تنها تعداد کمی از نویسندگان اثر تمرین ترکیبی قدرت و استقامت را در MS بررسی کرده‌اند و بهبودهایی در قدرت عضلانی و سرعت راه رفتن ناشی از تمرینات ترکیبی گزارش شده است. بهبودی قابل توجهی در سرعت راه رفتن و استقامت اندام فوقانی پس از شش ماه تمرین ورزشی ترکیبی استقامتی و قدرتی در بیماران مبتلا به MS گزارش شده است، در حالی که قدرت اندام تحتانی، VO_2max، تعادل ایستا، و مهارت دستی بهبودی پیدا نکردند (۳۸). در مطالعه حاضر ترکیب تمرینات تعادل با تمرینات قدرتی و استقامتی ممکن است در بهبود تعادل نقش موثرتری داشته باشد. چنانچه در مطالعات ناهمسو تنها تمرینات تعادلی در مقیاس‌های خودارزیابی، بهبودی قابل توجهی را در تعادل بیماران ایجاد نکرده است (۳۰). دلیل این ناهمسویی ممکن است مربوط به نوع تمرینات و مکانیزم اثر تمرینات قدرتی در تقویت عضلات بالاتنه و پایین تنه و کمک به حفظ تعادل باشد (۳۹). گذشته از نقش تمرینات قدرتی و استقامتی و تعادل در بهبود عملکرد حرکتی بیماران، نقش تمرینات تنفسی در بهبود عوامل ایمنی و کاهش عوامل التهاب مزمن (۴۰، ۴۱) در مطالعات همسو گزارش شده است. در رابطه با مکانیزم اثر تمرینات تنفسی بر سیستم ایمنی مطالعات به موضوع ایمن‌شناسی روانی-عصبی[2] اشاره کرده‌اند. گزارش شده است که تمرینات تنفسی از طریق تعدیل پاسخ های مسیر آدرنوکورتیکوتروپین-کورتیزول سیستم ایمنی[3]، منجر به تغییر نشانگرهای سیستم ایمنی و ارتقای سلامتی می‌گردند (۴۰). از این رو به‌نظر می‌رسد ترکیب تمرینات مقاومتی، هوازی، تعادل و تنفسی در بیماران مبتلا به MS در بهبود برخی عوامل ایمنی و عملکردی نقش موثرتری داشته باشد و از این رو، اجرای چنین تمریناتی برای این گروه از بیماران توصیه می‌شود. البته برای مطالعات آتی بررسی اثرگذاری این نوع تمرینات در عوامل روانی پیشنهاد می‌گردد. با توجه به اینکه تعداد مطالعات در رابطه با اثر تمرینات ورزشی بر سیستم کمپلمان بیماری MS محدود است و مطالعه حاضر در بررسی تعداد زیادی از عوامل التهابی و ایمنی اثرگذار در سیستم کمپلمان محدودیت داشت، به‌نظر می‌رسد انجام مطالعات بیشتر با بررسی برخی عوامل التهابی و ایمنی دیگر در کنار سیستم کمپلمان، نتایج بهتر و کامل‌تری ارائه دهد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه ما نشان داد که ۱۲ هفته تمرینات ترکیبی، منجر به اثرات ایمنی متفاوتی در پروتئین‌های کمپلمان C3 و C4 می‌گردد و این ممکن است ناشی از تفاوت در مکانیزم و نوع مسیر فعال‌سازی پروتئین‌های کمپلمان باشد. تحقیقات آتی بیشتری جهت بررسی این سیستم ایمنی به همراه ارزیابی پیامدهای بالینی تغییرات ناشی از تمرینات ورزشی مورد نیاز است و در کل، بهبود سیستم ایمنی کمپلمان C3 و عملکرد حرکتی ناشی از پروتکل تمرینی می‌تواند دال بر تجویز تمرینات ترکیبی جهت دستیابی به نتایج مختلف سلامتی در افراد مبتلا به MS باشد.

تعارض منافع

هیچ تضاد منافعی وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد نویسنده اول می‌باشد. بدین وسیله از همه کسانی که در انجام این کار پژوهشی ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

1. Döring
2. Psychoneuroimmunology
3. ACTH-cortisol immune response

منابع

1. Kishore U, Shastri A. Multiple Sclerosis: Genetics, Disease Mechanisms and Clinical Developments: BoD–Books on Demand; 2024.

2. Ingram G, Hakobyan S, Hirst CL, Harris CL, Loveless S, Mitchell JP, et al. Systemic complement profiling in multiple sclerosis as a biomarker of disease state. Multiple Sclerosis Journal. 2012;18(10):1401-11. https://doi.org/10.177/1352458512438238.

3. Rohani B, Mirzaii-Dizgah M-H, Mirzaii-Dizgah I. The Evaluation of the Level of C3 and C4 Complements in Unstimulated Saliva of Patients with Oral Lichen Planus. Qom University of Medical Sciences Journal. 2020;14(3):19-25. [In Persian] https://doi.org/10.29252/qums.14.3.19.

4. Lin L, Wu Y, Hang H, Lu J, Ding Y. Plasma complement 3 and complement 4 are promising biomarkers for distinguishing NMOSD from MOGAD and are associated with the blood-brain-barrier disruption in NMOSD. Frontiers in Immunology. 2022;13:853891. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.

5. Ingram G, Hakobyan S, Robertson N, Morgan BP. Complement in multiple sclerosis: its role in disease and potential as a biomarker. Clinical & Experimental Immunology. 2009;155(2):128-39. https://doi.org/10.1111/j.365-2249.008.03830.x

6. Saez-Calveras N, Stuve O. The role of the complement system in Multiple Sclerosis: A review. Frontiers in Immunology. 2022;13:970486. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.

7. Schartz ND, Tenner AJ. The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease. Journal of Neuroinflammation. 2020;17(1):1-25. https://doi.org/10.1186/s12974-020-02024-8

8. Tatomir A, Talpos-Caia A, Anselmo F, Kruszewski AM, Boodhoo D, Rus V, et al. The complement system as a biomarker of disease activity and response to treatment in multiple sclerosis. Immunologic Research. 2017; 65:1103-9. https://doi.org/10.007/s12026-017-8961-8.

9. Michailidou I, Naessens DM, Hametner S, Guldenaar W, Kooi EJ, Geurts JJ, et al. Complement C3 on microglial clusters in multiple sclerosis occur in chronic but not acute disease: Implication for disease pathogenesis. Glia. 2017;65(2):264-77. https://doi.org/10.1002/glia.23090.

10. Zhang Y, Duan S-W, Chen P, Yin Z, Wang Y, Cai G-Y, et al. Relationship between serum C3/C4 ratio and prognosis of immunoglobulin A nephropathy based on propensity score matching. Chinese Medical Journal. 2020;133(06):631-7. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000674

11. Palikhe A, Sinisalo J, Seppänen M, Haario H, Meri S, Valtonen V, et al. Serum complement C3/C4 ratio, a novel marker for recurrent cardiovascular events. The American Journal of Cardiology. 2007;99(7):890-5. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.034

12. Kostrzewa-Nowak D, Kubaszewska J, Nowakowska A, Nowak R. Effect of aerobic and anaerobic exercise on the complement system of proteins in healthy young males. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(8):2357. https://doi.org/10.3390/jcm9082357.

13. Trapp BD, Nave K-A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? Annual Review of Neuroscience.

2008;31(1):247-69. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.94313.

14. Amin NS, Tayebi HM. More gain, less pain: How resistance training affects immune system functioning in multiple sclerosis patients: A review. Multiple Sclerosis Related Disorders. 2023; 69:104401. https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.

15. Alphonsus KB, Su Y, D'arcy C. The effect of exercise, yoga and physiotherapy on the quality of life of people with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. Complementary Therapies in Medicine. 2019; 43:188-95. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.02.010.

16. Khorshid Sokhangu M, Rahnama N, Rafeii M, Etemadifar M, Kiani FJJoPS, Rehabilitation. The Effect of Combined Exercises on Neural Drive and Muscle Strength in Females with Multiple Sclerosis. Journal of Paramedical Sciences. 2022;11(2):68-80. https://doi.org/10.22038/JPSR.2022.57626.2251.

17. Sanz AN, Francioni JEB, Sánchez LG, de Linares AN, Galeas-López JL, Rodríguez AR, et al. Effect of exhaustive exercise on the immune system, measured through complement activation and C-reactive protein. Archivos de Medicina del Deporte. 2013; 30:348-53.

18. Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J. Exercise in multiple sclerosis--an integral component of disease management. Epma Journal. 2012; 3:1-13. https://doi.org/0.1007/s13167-011-0136-4.

19. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology. 2011;69(2):292-302. https://doi.org/10.1002/ana.22366.

20. Thompson A, Lamping D, Freeman J, Hobart J, editors. Kurtzke expanded disability status scale (EDSS). How best should it be used? Neurology; 1997: Lippincott-raven publ 227 East Washington sq, Philadelphia, PA 19106.

21. Correale L, Buzzachera CF, Liberali G, Codrons E, Mallucci G, Vandoni M, et al. Effects of combined endurance and resistance training in women with multiple sclerosis: a randomized controlled study. Frontiers in Neurology. 2021; 12:698460. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.

22. Mohammady M, Janani L. Randomization in randomized clinical trials: From theory to practice. Hayat. 2016;22(2):102-14. http://hayat.tums.ac.ir/article-1-1417-en.html.

23. Møller AB, Bibby BM, Skjerbæk AG, Jensen E, Sørensen H, Stenager E, et al. Validity and variability of the 5-repetition sit-to-stand test in patients with multiple sclerosis. Disability and Rehabilitation. 2012;34(26):2251-8. https://doi.org/10.3109/09638288.2012.683479.

24. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging and Body Composition Study. Journal of the American Geriatrics Society. 2009;57(2):251-9. https://doi.org/10.1111/j.532-5415.2008.02126.x.

25. Azadi F, Parnianpour M, Shakeri H, Kazem Nezhad A, Akbari Kamrani AA, Arab AM, et al. How many changes in sit to stand-5 repetition test is real in community dwelling older adult and healthy young people. Iranian Journal of Ageing. 2015;9(4):252-8. [In Persian]. http://salmandj.uswr.ac.ir/article-1-771-en.html.

26. Ferguson B. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription 9th Ed. 2014. The Journal of the Canadian Chiropractic Association. 2014;58(3):328. PMCID: PMC4139760.

27. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. BMC Neurol. 2017;17(1):1-11. https://doi.org/0.1186/s12883-017-0960-9.

28. Kim Y, Lai B, Mehta T, Thirumalai M, Padalabalanarayanan S, Rimmer JH, et al. Exercise training guidelines for multiple sclerosis, stroke, and Parkinson's disease: Rapid review and synthesis. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2019;98(7):613. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001174.

29. Cattaneo D, Jonsdottir J, Zocchi M, Regola A. Effects of balance exercises on people with multiple sclerosis: a pilot study. Clinical Rehabilitation. 2007;21(9):771-81. https://doi.org/10.1177/0269215507077602

30. Jackson K, Mulcare JA, Donahoe-Fillmore B, Fritz HI, Rodgers MM. Home balance training intervention for people with multiple sclerosis. International Journal of MS Care. 2007;9(3):111-7. https://doi.org/10.7224/1537-2073-9.3.111.

31. Zarneshan A, Safaee N, Esmealy L, Esmealy B. Effects of Combined Stretching and Breathing Exercise on Hemodynamic and Oxygenation Changes in Patients Undergoing CABG Surgery. Journal of Health and Care. 2021;22(4):327-38. https://doi.org/10.52547/jhc.22.4.327.

32. Rothschild-Rodriguez D, Causer AJ, Brown FF, Collier-Bain HD, Moore S, Murray J, et al. The effects of exercise on complement system proteins in humans: a systematic scoping review. Exercise Immunology Review. 2022; 28:1-35. PMID: 35452398.

33. Ramanjaneya M, Abdalhakam I, Bettahi I, Bensila M, Jerobin J, Aye MM, et al. Effect of moderate aerobic exercise on complement activation pathways in polycystic ovary syndrome women. Frontiers in Endocrinology. 2022; 12:740703. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.

34. Chen Y, Chu JMT, Chang RCC, Wong GTC. The complement system in the central nervous system: from neurodevelopment to neurodegeneration. Journal Biomolecules. 2022;12(2):337. https://doi.org/10.3390/biom12020337.

35. Smith J, Chi D, Krish G, Reynolds S, Cambron G. Effect of exercise on complement activity. Annals of Allergy. 1990;65(4):304-10. PMID: 2221489.

36. Hemmati R. Effects of combined exercise (aerobic+ resistance) on the expression of miR-301a and some indicators of motor function in women with multiple sclerosis (MS). Journal of Advanced Biomedical Sciences. 2019;9(2):1474-86. http://jabs.fums.ac.ir/article-1-926-en.html.

37. Taylor N, Dodd K, Prasad D, Denisenko S, rehabilitation. Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. Disability and Rehabilitation. 2006;28(18):1119-26. https://doi.org/10.080/09638280500531834.

38. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J, Aunola S, Karppi S-L, Vaara M, et al. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. Neurology. 2004;63(11):2034-8. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000145761.38400.65.

39. Šarabon N, Kozinc Ž. Effects of resistance exercise on balance ability: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Life. 2020;10(11):284. https://doi.10.3390/life10110284.

40. Wang C-H, Yang H-W, Huang H-L, Hsiao C-Y, Jiu B-K, Lin C, et al. Long-term effect of device-guided slow breathing

on blood pressure regulation and chronic inflammation in patients with essential hypertension using a wearable ECG device. Acta Cardiologica Sinica. 2021;37(2): 195. https://doi.org/10.6515/ACS.202103_37(2).20200907A.

41. Gerbarg PL, Jacob VE, Stevens L, Bosworth BP, Chabouni F, DeFilippis EM, et al. The effect of breathing, movement, and meditation on psychological and physical symptoms and inflammatory biomarkers in inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. Inflammatory bowel diseases. 2015;21(12):2886-96. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000568.