

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

Fatemeh Derakhshani¹, Azam Zarneshan^{2*}, Karim Azali Alamdari²

1. Masters student, Department of Sport sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

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

Abstract

Background and Aim: The complement system plays an essential role in the pathology and progression of multiple sclerosis (MS). C3 and C4 are essential components of complement system and potential biomarkers in the diagnosis of autoimmune inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. The aim of the present study was to investigate the effect of combined exercise training on serum levels of complement system proteins C3, C4, the C3/C4 ratio and motor performance in women with MS. **Materials and Methods:** The statistical population was MS female and members of MS Association of East Azarbaijan Province, 30 subjects with extensive disability status scale (EDSS>5) after screening and randomly divided into two experimental (n=15) and control (n=15) groups. Combined exercises according to the ACSM guidelines for multiple sclerosis patients, for twelve weeks, three days per week/one hour per session, a combination of endurance exercises (walking and aerobics, 40-60%MHR), resistance (yellow band, 1-3 set of 8 to 15 repetitions), balance, breathing and stretching. Serum levels of C3 and C4 were measured using the turbidimetric method and movement functions of fall risk and balance were measured using the Timed Up and Go Test (TUG) and the Five Times Sit to Stand Test (FTSST), respectively. The ANCOVA test was used for the comparison between the groups at a significance level of $p<0.05$. **Results:** There was a significant decrease in the serum levels of complement C3 in the experimental group compared to the control group ($p=0.014$). No significant difference was observed in C4 ($p=0/524$) and C3/C4 ratio ($p=0/225$) between the two study groups. Motor performance of falling risk ($p=0/016$) and balance ($p=0/001$) in the experimental group had a significant improvement compared to the control group ($p<0.05$). **Conclusion:** The use of combined exercise in women with MS may be useful to reduce complement C3 protein and improve motor performance.

Keywords: Combined exercise, Complement system proteins, Motor activity, Multiple sclerosis



اثر تمرینات ترکیبی بر پروتئین‌های سرمی سیستم 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، گروه علوم ورزشی، 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. پروتئین‌های C3 و C4 اجزای اصلی سیستم کمپلمان و نشانگرهای زیستی بالقوه در تشخیص بیماری‌های دمی‌لینه‌کننده التهابی خود ایمنی سیستم عصبی مرکزی هستند. هدف مطالعه حاضر 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 < 5) پس از غربالگری انتخاب و به طور 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، ۶۰-۴۰ درصد MHR)، مقاومتی (تراباند 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 تست‌های برخاستن و راه رفتن زماندار (TUG) و پنج بار نشست و بلند شدن (FTSST) اندازه‌گیری شدند. از آزمون آنکوا برای مقایسه بین گروهی در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ استفاده شد. **یافته‌ها:** کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی کمپلمان C3 در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل حاصل شد ($P = 0.01$). تفاوت معنی‌داری در سطوح کمپلمان C4 ($p = 0.52$) و نسبت C3/C4 ($p = 0.22$) بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. عملکرد حرکتی خطر سقوط ($p = 0.01$) و تعادل در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل ($p = 0.01$) 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



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 به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. با این حال، شواهد اخیر به طور فزاینده‌ای به دخالت قابل توجه مکانیزم‌های ایمنی ذاتی در پاتوژنز آن اشاره کرده‌اند (کیشور و شاستری، ۲۰۲۴). شواهدی مربوط به نقش اجزای ایمنی ذاتی از قبیل سیستم کمپلمان آدر بیماری‌های مختلف خودایمنی از جمله MS وجود دارد (اینگرام و دیگران، ۲۰۱۲؛ کیشور و شاستری، ۲۰۲۴). سیستم کمپلمان بخش عمده‌ای از ایمنی ذاتی است و شامل بیش از ۴۰ پروتئین سرمی و متصل به غشاء است (کیشور و شاستری، ۲۰۲۴) و جزء پروتئین‌های سیستم ایمنی خون هستند که در التهاب و سیستم دفاعی میزبان دخیل‌اند. این پروتئین‌ها نقش مهمی در فعال‌سازی ماست سل‌ها 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 آپسونی‌زاسیون (پوشاندن) دارد. C4 یکی دیگر از اجزای این سیستم است که می‌تواند همراه با C3 فعال شود و در نتیجه با تشکیل منافذ روی غشای سلول هدف، باعث شکافت (لیز) آن شود (روحانی و دیگران، ۲۰۲۰). C3 و C4 بیومارکرهای 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 به شمار می‌روند (لین وو و دیگران، ۲۰۲۲) و به طور معمول در بسیاری از آزمایشگاه‌ها اندازه‌گیری می‌شوند (اینگرام و دیگران، ۲۰۰۹). کمپلمان سرم می‌تواند از طریق سد خون مغزی (BBB) سرم به سلول‌های مغزی نشت کند، سلول‌های پارانشیمی نیز می‌توانند این اجزای کمپلمان را در مغز تولید کنند. نوروها، آستروسیت‌ها نیز می‌توانند C3 و C4 را بیان و ترشح کنند. بیان کمپلمان در این سلول‌ها در بیماری‌هایی مانند آلزایمر و یا تحریک سیتوکین‌های پیش التهابی افزایش می‌یابد (سائز کالوراز و استیوی، ۲۰۲۲). شواهدی مربوط به اثرات مفید و مضر اجزای کمپلمان و محصولات فعال‌سازی آنها در اختلالات عصبی چندگانه از قبیل آلزایمر، صرع، سکتة مغزی، اسکروز جانبی آمیوتروفیک، آسب تروماتیک مغز و MS وجود دارد. گفته شده است که کمپلمان ممکن است از طریق تخریب عصبی در MS مشارکت داشته باشد (شارتز و تنر، ۲۰۲۰). مطالعات بالا بودن سطوح پلاسمایی C3، C4 در بیماران MS در مقایسه با گروه سالم را گزارش کرده‌اند (اینگرام، ۲۰۱۲). افزایش سطوح C3 با ناتوانی بالینی، تعداد ضایعات MRI مغز و سطوح زنجیره سبک نوروفیلامنت (NFL) (شاگرد آسب عصبی) مرتبط است. بالاترین سطح C3 در بیماران MS پیشرونده، به ویژه بیماران مبتلا به MS پیشرونده اولیه (PPMS) مشاهده شده است (تاتومیر و دیگران، ۲۰۱۷). همچنین خوشه‌های میکروگلیال با رسوبات C3d در پری پلاک مغزهای مبتلا به MS مشاهده شده و به عنوان مراحل اولیه تشکیل ضایعه پیشنهاد شده است (میخائیلیدو و دیگران، ۲۰۱۷). مطالعات تکمیلی در مدل‌های حیوانی نشان داده است که این سیستم در MS اثر "شم شیر دو لبه" داشته باشد. 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

1. Kishore & Shastri
2. Complement system
3. Ingram
4. Lin, Wu
5. Blood-brain barrier
6. Saez-Calveras & Stuve
7. Amyotrophic lateral sclerosis

8. Schartz & Tenner
9. Primary Progressive MS – PPMS
1. Tatomir 0
1. Michailidou
1. Double-edged sword



سویی ممکن است منجر به تحریک مکانیزم‌های پیش التهابی و در نتیجه اثرات نورو توکسیک دمیالینه شدن در ماده سفید و همچنین از دست دادن سیناپس در ماده خاکستری شود (سائز کالوراز و استیوی، ۲۰۲۲). عملکرد C3, 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 (زانگ و دیگران، ۲۰۲۰). از این رو نسبت کمپلمان C3/C4 سرم، به عنوان یک نشانگر بالقوه در برخی بیماری‌های دیگر از جمله قلبی عروقی برای پیش‌بینی حملات قلبی عروقی مورد استفاده قرار گرفته است (پالیکه و دیگران، ۲۰۰۷). در مورد بیماری MS به دلیل محدودیت مطالعات مربوطه اثر مثبت یا منفی هر کدام از پروتئینهای C3, C4 به طور قطعی مشخص نیست و به نظر می‌رسد نیاز به مطالعات گسترده آتی 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 (سائز کالوراز و استیوی، ۲۰۲۲). در کنار دارو درمانی استفاده از شیوه‌های تغییر سبک زندگی ممکن است بدون عوارض جانبی در تعدیل این سیستم مؤثر 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 (کاسترزوا و دیگران، ۲۰۲۰). هم رویکردهای دارویی و هم غیردارویی برای مدیریت علائم تجربه شده توسط افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس، با دامنه حفظ یا بهبود عملکرد و در عین حال حفظ کیفیت زندگی استفاده می‌شود (تراپ و ناو، ۲۰۰۸). 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 به عنوان یک رویکرد مداخله‌ای غیردارویی در چندین اختلال عصبی از جمله MS مورد توجه قرار گرفته است (امین و طیبی، ۲۰۲۳). همچنین، نتایج مطالعات قلبی به طور کلی گزارش کرده‌اند که ورزش‌های هوازی نیز مانند دویدن، شنا، دوچرخه‌سواری و پیاده‌روی باعث کاهش اضطراب و افسردگی در افراد مبتلا به MS می‌شود (آلفونسوس و دیگران، ۲۰۱۹). تأثیر 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 تحریک پذیری عصبی این بیماران استفاده کرد (خورشید سخنگو و دیگران، ۲۰۲۲). اثر انواع تمرینات ورزشی بر پروتئینهای کمپلمان شامل C3 و C4 توسط مطالعات قلبی گزارش شده است (سائز و دیگران، ۲۰۱۳). نوواک و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که تمرین هوازی باعث کاهش پروتئین C3 و فعالیت بی‌هوازی (سرعتی) موجب کاهش C4 در مردان جوان می‌گردد (کاسترزوا و دیگران، ۲۰۲۰). 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 (سائز و دیگران، ۲۰۱۳؛ کاسترزوا و دیگران، ۲۰۲۰) و در بیماران MS مورد توجه قرار نداده‌اند، 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 (دورینگ و دیگران، ۲۰۱۲). 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 مولتیپل اسکلروزیس انجام پذیرفته است.

۱Zhang

۲Palikhe

۳Kostrzewa

۴Trapp & Nave,

۵Alphonsus

۶Sanz



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 مکن دونالد ۲۰۱۰) (پولمن و دیگران، ۲۰۱۰) و عضو انجمن MS استان آذربایجان شرقی تشکیل می‌دهند که از بین ۸۶۰ بیمار زن مبتلا به MS، ۳۰ نفر به عنوان 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) انتخاب و سپس به طور تصادفی در دو گروه تجربی (شرکت کننده در برنامه تمرینی) و کنترل (فعالیت عادی روزانه) قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل دارا بودن مقیاس EDSS یا مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده کمتر از پنج (<5) بر اساس معاینه عصبی توسط پزشک بالینی (تامپسون و دیگران، ۱۹۹۷). توانایی جابه‌جایی مستقل بدون استفاده از کمک و داوطلب بودن برای شرکت در تحقیق بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: بیماری‌های التهابی از قبیل سیدرم 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 و/یا شرایط پزشکی منع شرکت در مطالعه، تجربه حمله MS در هشت هفته گذشته یا باردار بودن و یا ورزش منظم در شش ماه گذشته بود (کور آل و دیگران، ۲۰۲۱). نمونه‌های واجد شرایط با روش ق-انون تخصص-بیس-تص-صادفی تصادفی سازی محدود با تخصیص نسبت ۱:۱ در دو گروه تجربی (دریافت کننده مداخله تمرینات) و کنترل قرار گرفتند (محمدی و جنانی، ۲۰۱۶). به منظور 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 تست‌های 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 و کد اخلاقی (IR.AZARUNIV.REC.1402.014) اخذ شد. همچنین اقدامات ایمنی از قبیل ایمنی سازی 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 سانترفیوژ و جداسازی سرم در کوتاهترین زمان ممکن بلافاصله نمونه فریز گردید و در کمتر از ۱۲ روز به کمک روش توربیدومتری و کیت C3، C4 شرکت دلتا درمان پارت - ایران اندازه‌گیری شدند. در این آزمایش غلظت پروتئین کمپلمان توسط اندازه‌گیری فتومتریک واکنش بین آنتی‌بادی‌های حساس شده بر علیه C3 و C4 انسانی موجود در کیت و آنتی‌ژن C3 و C4 موجود در سرم تعیین می‌گردد. عملکرد حرکتی به کمک تستهای خطر سقوط و تعادل ارزیابی شد. برای ارزیابی خطر سقوط از آزمون (TUG) 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 گردید. این تست در بیماران مبتلا به MS جهت اندازه‌گیری عملکرد حرکتی مورد استفاده

1. Polman
2. Expanded Disability Status Scale
3. Thompson
4. Medical comorbidities

5. Correale
6. Random (allocation rule)
7. Timed Up and Go Mobility Assessment



قرار گرفته است (ابراهیمی و دیگران، ۲۰۱۵؛ خورشید سخنگو و دیگران، ۲۰۱۸). تعادل به کمک تست پنج بار نشستن و بلند شدن^۱ FTSST اندازه‌گیری شد (ملوآ و دیگران، ۲۰۱۹). قبل از انجام تست، نحوه انجام آن توضیح داده شد. در این تست فرد دست‌هایش را بصورت ضربدری بر روی قفسه سینه قرار داده و پنج بار به صورت 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 بصورت عمودی بر روی صندلی ثبت می‌شد. این تست برای شناسایی افراد در معرض خطر سقوط، زوال عملکردی و نیاز به مراقبت استفاده می‌گردد (سزای و دیگران، ۲۰۰۹). این آزمون برای چندین هدف بکار می‌رود که شامل بررسی کنترل پاسچر، خطر زمین خوردن، قدرت عضلات اندام تحتانی، حس عمقی و اندازه‌گیری ناتوانی بکار می‌رود و تکرار پذیری آن در مطالعات داخلی در افراد مسن بررسی شده است (آزادی و دیگران، ۲۰۱۵). در بیماران MS این تست جهت ارزیابی قدرت عضلانی اندام تحتانی و تعادل به کار برده می‌شود و روایی آن تایید شده است و گفته شده برای اهداف مداخله‌ای، تغییر بیش از ۲۵٪ می‌تواند به عنوان یک تغییر واقعی در نظر گرفته شود (مولر و دیگران، ۲۰۱۲).

پروتکل تمرینات ترکیبی: تمرینات در مطالعه حاضر با رعایت دستورالعمل‌های کالج پزشکی ورزشی آمریکا (ACSM) برای بیماران MS بود (فرگوسن^۵، ۲۰۱۴). 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 (حلبچی و دیگران، ۲۰۱۷؛ کیم و دیگران، ۲۰۱۹). تمرینات به مدت دوازده هفته و با فرکانس سه روز در هفته و تقریباً به مدت یک ساعت در هر جلسه به شرح زیر انجام شد:

۱- تمرینات هوازی شامل پیاده روی ساده، پیاده روی با حرکت دست و پای ترکیبی و ایروبیک با شدت پایین تا متوسط (۴۰-۶۰٪ MHR) (۱۳-۱۱ RPE) 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 داده شد (کیم و دیگران، ۲۰۱۹).

۲- تمرینات مقاومتی (تمرینات بالاتنه و پایین تنه در حالت نشسته و ایستاده) به کمک باندهای کشی (رنگ زرد)، سه ست با هشت الی ۱۵ تکرار بود. افزایش بار تمرین در 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 لانچ بود (کاتانو و دیگران، ۲۰۰۷؛ حلبچی و دیگران، ۲۰۱۷؛ جکسون^۶ و دیگران، ۲۰۰۷). 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 (نوروزیان و دیگران،

1. The five Times Sit to Stand Test
2. Melo
3. Cesari
4. Møller
5. Ferguson

6. Kim
7. Elastic bands
۸. Cattaneo
۹. Jackson



۲۰۲۲؛ زرنشان و دیگران، ۲۰۲۰؛ ۲۰۲۱) بود. اضافه بار در هر هفته به صورت افزایش تعداد حرکات و مدت زمان حبس نفس و یا افزایش تعداد تنفس بود. در این نوع تمرینات تاکید بر نفس گیری از بینی و بازدم از دهان بود.

روش آماری: برای پی بردن به طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک 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 به عنوان کووریت از آزمون آنکوا استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS21 و در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در شرایط پایه، طبق نتایج آزمون تی تست مستقل ویژگی‌های اولیه وزن و سابقه ابتلا به MS در دو هر گروه تجربی و کنترل همسان بود (جدول ۱).

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

متغیرها	گروه		T test	t
	کنترل	تجربی		
سن (سال)	۳۶/۳ \pm ۴۱/۷۵	۳۷/۲۵ \pm ۴/۲۸	-	-
وزن (کیلوگرم)	۶۸/۱۳ \pm ۵۸/۱۲	۷۰/۱۱ \pm ۴۱/۶۵	۰/۷۲۲	۰/۳۶۰
سابقه ابتلا به MS (سال)	۶/۳ \pm ۸۳/۲۱	۷/۷۵ \pm ۳/۵۱	۰/۵۱۲	۰/۶۶۶

*: معنی داری در سطح $p < 0.05$ بر اساس آزمون تی تست مستقل

نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌های ۲۷ آزمودنی در پس آزمون با ۱۳ نفر در گروه تجربی و ۱۴ نفر در گروه کنترل، کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی کمپلمان C3 در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل بعد از ۱۲ هفته تمرینات ترکیبی نشان داد ($p = 0.014$). تفاوت معنی‌داری در سطوح کمپلمان C4 و نسبت C3/C4 بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد ($p > 0.05$). 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 ($p < 0.05$) (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه متغیرهای پژوهش در دو گروه در پیش آزمون و پس آزمون (میانگین \pm انحراف استاندارد)

متغیر	گروه تجربی		گروه کنترل		آنکوا sig	F
	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون		
کمپلمان C3 (mg/dl)	۱۵۱/۳۸ \pm ۲۲/۶۹	۱۴۲/۳۱ \pm ۲۱/۴۴	۱۵۴/۲۸ \pm ۱۲/۱۹	۱۵۷/۹۲ \pm ۱۲/۳۴	*۰/۰۱۴	۷/۰۸۷
کمپلمان C4 (mg/dl)	۳۹/۲۶ \pm ۱۰/۰۵	۳۶/۷۳ \pm ۸/۶۲	۴۲/۳۹ \pm ۶/۱۶۶	۴۰/۸۹ \pm ۴/۸۵	۰/۵۲۴	۰/۴۱۸
نسبت C3/C4	۴/۰۸ \pm ۱/۱۱	۴/۱۳ \pm ۱/۴۹	۳/۷۲ \pm ۰/۷۱۲	۳/۹۲ \pm ۰/۶۳۱	۰/۲۲۵	۱/۵۵۷
خطر سقوط (STSt-s) (ثانیه)	۱۵/۹۸ \pm ۲/۲۷	۱۳/۷۷ \pm ۳/۲۸	۱۶/۴۶ \pm ۲/۱۳	۱۶/۲۷ \pm ۲/۲۶	*۰/۰۱۶	۶/۸۱۱
تعادل (TUG) (ثانیه)	۱۶/۶۴ \pm ۲/۹۷	۱۳/۰۹ \pm ۳/۱۸	۱۵/۷۸ \pm ۱/۳۹	۱۶/۰۸ \pm ۱/۰۳	*۰/۰۰۱	۲۰/۲۱۷

*: معنی‌داری در سطح $p < 0.05$ بر اساس آزمون آنکوا با کواربانت قرار دادن مقادیر پایه



سیستم کمپلمان نقش اساسی در آسیب شناسی MS و پیشرفت بیماری دارد (اینگرام و دیگران، ۲۰۱۰) و پروتئینهای C3 و C4 بخش های ضروری این سیستم به شمار می روند (لین و دیگران، ۲۰۲۲). نتایج مطالعه حاضر نشانگر اثر معنی دار دوازده هفته تمرینات ترکیبی در کاهش پروتئین کلپلمان C3 زنان مبتلا به MS بود. نتایج در خصوص اثر تمرینات ورزشی در سطوح پروتئینهای کمپلمان C3 و C4 در افراد مبتلا به MS محدود و انگشت شمار است، از طرفی در سایر مطالعات در افراد سالم و یا مبتلا به بیماریهای غیر MS نتایج متناقض و ناهمسو است. در یک مطالعه مروری توسط روچیلد-رودریگز و دیگران (۲۰۲۲) در بررسی جامع رابطه بین پروتئین های 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، پروتئین های خانواده C3 و C4 بیشترین مطالعه را داشتند ثانیاً، در مطالعات ناهمسو از قبیل مطالعه چیشاکی (۲۰۱۳) و بالفوسیا (۲۰۱۴) به نظر می رسد که پروتئینهای کمپلمان بلافاصله پس از یک تمرین حاد به طور موقت فعال می شوند و تا ۷۲ ساعت پس از تمرین مقاومتی و دویدن فوق استقامتی تنظیم بالا دارند، که مکانیزم این اثر و دلیل ناهمسوئی نتایج ممکن است مربوط به فعال سازی مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو ناشی از آسیب عضلانی باشد. حاد یا طولانی مدت بودن تمرین و یا نوع تمرین دلیل دیگر ناهمسوئی نتایج می تواند باشد. از سوی دیگر، تمرینات ورزشی طولانی مدت و سطح آمادگی قلبی تنفسی با کاهش پروتئین های خانواده C3 ارتباط داشت (روچیلد-رودریگز و دیگران، ۲۰۲۲). چنانچه سایر مطالعات همسو نیز نشان دادند که هشت هفته دویدن شدت متوسط روی ترمیل در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک منجر به کاهش پروتئین کلپلمان C3 و C4 پلازما شد (رامانجانیا و دیگران، ۲۰۲۲). برخی مطالعات نشان دادند که پاسخ پروتئینهای کمپلمان به نوع فعالیت ورزشی متفاوت است. بررسی اثر تمرین حاد استقامتی و بی هوازی شدید در مردان جوان پاسخ های ایمنی متفاوتی نشان داد به گونه ای که فعالیت استقامتی باعث کاهش C3 و افزایش C4 در پس آزمون و از طرفی فعالیت ورزشی بی هوازی (سرعتی) منجر به کاهش C4 در پس آزمون شد (کاسترزوا و دیگران، ۲۰۲۰). در مطالعه حاضر نیز تمرینات ترکیبی منجر به کاهش معنی دار C3 ولی کاهش غیرمعنی دار C4 شد. گذشته از اثر گذاری عواملی مثل تنوع در روش های نمونه گیری، خونگیری، روش های آزمایشگاهی و تحلیلی، نوع مداخله ورزشی، تفاوت در سطح آمادگی بدنی در نتایج متناقض بین مطالعات متعدد، پروتئینهای کمپلمان بسته به نوع محرک و مکانیزم فعال سازی و نوع پروتئینهایی که در جریان فعالیت آبشار کمپلمان عمل می کنند سه مسیر فعال سازی متفاوت (مسیر کلاسیک، آلترناتیو و لکتین) دارند که در واقع مسیر کلاسیک وابسته به ایمنی اختصاصی و دو مسیر دیگر وابسته به ایمنی ذاتی است. C3 از طریق مسیر کلاسیک و آلترناتیو و C4 از طریق مسیر لکتین فعال می شوند. لذا تفاوت در تعداد و نوع مسیرهای زیر سلولی فعال سازی پروتئین C3 و C4 طی تمرینات ورزشی ممکن است منجر به نتایج متفاوت در معنی داری C3 در مقایسه با C4 شده باشد (چن و دیگران، ۲۰۲۲؛ اینگرام و دیگران، ۲۰۰۹). 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 (اسمیت و دیگران، ۱۹۹۰). مکانیزم دیگر اثر گذاری 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 (یوسف و دیگران، ۲۰۱۹). بر خلاف یک جلسه فعالیت ورزشی حاد، تمرینات ورزشی منجر به کاهش پروتئین های التهابی فعال کننده سیستم کمپلمان (مانند CRP) و سلول هایی که قادر به ترشح پروتئین های سیستم کمپلمان (مانند مونوسیت ها) هستند، می گردد (روچیلد-رودریگز و دیگران، ۲۰۲۲).

1. Rothschild-Rodriguez

2. Chishaki

3. Balfoussia

4. Classical complement Pathway

5. Alternative complement pathway

6. Ramanjaneya

7. Lectin complement pathway

8. Chen

9. Smith



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 (چن و دیگران، ۲۰۲۲). ناتوانی بالینی، تعداد ضایعات MRI مغز و سطوح زنجیره سبک نوروفیلانت (NFL) (نشانگر آسیب عصبی) می تواند یک اثر مفید در بهبودی یا پیشگیری این بیماری باشد تا جایی که گفته شده است، اجزای کمپلمان می توانند به عنوان نشانگرهای زیستی فعالیت بیماری برای افتراق انواع زیرمجموعه MS و اندازه گیری پاسخ به درمان عمل کنند (تاتومیر و دیگران ۲۰۱۷). هرچند به دلیل 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 سیستم است.

در راستای اثر مفید برنامه تمرینی ترکیبی مطالعه حاضر در بهبود خطر سقوط و تعادل، مطالعه همسو دورینگ و دیگران (۲۰۱۲) در مطالعه خود، به بیش از ده 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 قابل توجه در اختلالات راه رفتن را اشاره کرده است (دورینگ و دیگران، ۲۰۱۲). تیلور و همکاران تأثیر یک برنامه ۱۰ هفته‌ای مقاومتی پیش رونده را بر حداکثر نیروی عضلانی، استقامت عضلانی، فعالیت عملکردی و عملکرد کلی روانشناختی بیماران MS بررسی کردند و بهبودهای قابل توجهی در قدرت بازو، استقامت پاها و سرعت راه رفتن سریع و تست پیاده روی ۲ دقیقه‌ای و عملکرد روزانه گزارش کردند (تیلور و دیگران، ۲۰۰۶). 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. رومبرگ و همکاران بهبود 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 کردند، و این در حالی است که قدرت اندام تحتانی، VO2-max، تعادل ایستا، و مهارت دستی بهبود نیافتند (رومبرگ و دیگران، ۲۰۰۴). 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 نکرد (کاتانو و دیگران، ۲۰۰۷). 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 (شاربن و کوزینچ، ۲۰۲۰). گذشته از نقش تمرینات قدرتی و استقامتی و تعادل در بهبود عملکرد حرکتی بیماران، نقش تمرینات تنفسی در بهبود عوامل ایمنی و کاهش التهاب مزمن (TNF- α) (وانگ و دیگران، ۲۰۲۱) و (CRP) (گربرگ و دیگران، ۲۰۱۵) در مطالعات همسو گزارش شده است. در رابطه با مکانیزم اثر تمرینات تنفسی بر سیستم ایمنی مطالعات به موضوع روان عصب ایمن شناسی اشاره کرده‌اند. گزارش شده است که تمرینات تنفسی از طریق تعدیل پاسخ‌های مسیر آدرنوکورتیکوتروپین-کورتیزول-ایمنی منجر به تغییر نشانگرهای سیستم ایمنی و ارتقای سلامتی می‌گردند (از این رو به نظر 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 تمرینات برای این گروه از بیماران توصیه می‌شود. البته برای مطالعات آتی بررسی اثرگذاری این نوع تمرینات در عوامل روانی پیشنهاد نیز می‌گردد. با توجه به اینکه تعداد مطالعات در رابطه با اثر تمرینات ورزشی در سیستم کمپلمان بیماری MS محدود است و مطالعه حاضر در بررسی تعداد زیادی از عوامل التهابی و ایمنی اثرگذار در سیستم کمپلمان محدودیت داشت به نظر می‌رسد انجام مطالعات بیشتر با بررسی برخی عوامل التهابی و ایمنی دیگر در کنار

1. Döring
2. Taylor
3. Romberg

4. Wang
5. Gerbarg
6. psychoneuroimmunology
7. ACTH-cortisol immune response



سیستم کمپلمان نتایج بهتر و کامل تری ارائه دهد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما نشان داد که تمرینات ترکیبی دوازده هفته منجر به اثرات ایمنی متفاوتی در پروتئینهای کمپلمان C3 و C4 می گردد 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 می تواند پیامدی برای 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 رساله کارشناسی ارشد نویسنده اول می باشد. بدین وسیله از همه کسانی که در انجام این کار پژوهشی ما را یاری کردند، تشکر می شود.

منابع

- Alphonsus, K. B., Su, Y., & D'Arcy, C. (2019). 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*, 43, 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.02.010>
- Amin, N. S., & El Tayebi, H. M. (2023). More gain, less pain: How resistance training affects immune system functioning in multiple sclerosis patients: A review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 69, 104401. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104401>
- Azadi, F., Parnianpour, M., Shakeri, H., Kazem Nezhad, A., Akbari Kamrani, A. A., Arab, A. M., & Abdollahi, I. (2015). 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*, 9(4), 252-258 <http://salmandj.uswr.ac.ir/article-1-771-en.html>
- Cattaneo, D., Jonsdottir, J., Zocchi, M., & Regola, A. (2007). Effects of balance exercises on people with multiple sclerosis: a pilot study. *Clinical rehabilitation*, 21(9), 771-781. <https://doi.org/10.1177/0269215507077602>
- Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Penninx, B. W., . . . Bauer, D. C. (2009). 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*, 57(2), 251-259. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02126.x>
- Chen, Y., Chu, J. M. T., Chang, R. C. C., & Wong, G. T. C. J. B. (2022). The complement system in the central nervous system: from neurodevelopment to neurodegeneration. *Biomolecules*, 12(2), 337. <https://doi.org/10.3390/biom12020337>
- Correale, L., Buzzachera, C. F., Liberali, G., Codrons, E., Mallucci, G., Vandoni, M., . . . Bergamaschi, R. (2021). Effects of combined endurance and resistance training in women with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Frontiers in Neurology*, 12, 698460. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.698460>
- Döring, A., Pfueller, C. F., Paul, F., & Dörr, J. J. E. j. (2012). Exercise in multiple sclerosis--an integral component of disease management. *European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine*, 3, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s13167-011-0136-4>
- Ferguson, B. (2014). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription 9th Ed. 2014. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 58(3), 328. PMID: PMC4139760

- Gerbarg, P. L., Jacob, V. E., Stevens, L., Bosworth, B. P., Chabouni, F., DeFilippis, E. M., . . . Webb, C. D. J. I. b. d. (2015). 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*, 21(12), 2886-2896. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000568>
- Halabchi, F., Alizadeh, Z., Sahraian, M. A., & Abolhasani, M. (2017). Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BioMed Central neurology*, 17(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0960-9>
- Ingram, G., Hakobyan, S., Hirst, C. L., Harris, C. L., Loveless, S., Mitchell, J. P., . . . Morgan, B. P. (2012). Systemic complement profiling in multiple sclerosis as a biomarker of disease state. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(10), 1401-1411. <https://doi.org/10.1177/1352458512438238>
- Ingram, G., Hakobyan, S., Robertson, N., & Morgan, B. P. (2009). Complement in multiple sclerosis: its role in disease and potential as a biomarker. *Clinical & Experimental Immunology*, 155(2), 128-139. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03830.x>
- Ingram, G., Hakobyan, S., Robertson, N. P., & Morgan, B. P. J. J. o. n. (2010). Elevated plasma C4a levels in multiple sclerosis correlate with disease activity. *Journal of Neuroimmunology*, 223(1-2), 124-127. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.03.014>
- Jackson, K., Mulcare, J. A., Donahoe-Fillmore, B., Fritz, H. I., & Rodgers, M. M. (2007). Home balance training intervention for people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 9(3), 111-117. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-9.3.111>
- Khorshid Sokhangu, M., Rahnama, N., Etemadifar, M., & Rafeii, M. (2018). The effect of neuromuscular exercise on balance and motor function in woman with multiple sclerosis. *Studies in Medical Sciences*, 29(5), 362-371. [In persian]. URL: <http://umj.umsu.ac.ir/article-1-4375-en.html>
- Khorshid Sokhangu, M., Rahnama, N., Rafeii, M., Etemadifar, M., & Kiani, F. (2022). The Effect of Combined Exercises on Neural Drive and Muscle Strength in Females with Multiple Sclerosis. *Journal of Paramedical Sciences & Rehabilitation*, 11(2), 68-80.[In persian] <https://doi.org/10.22038/JPSR.2022.57626.2251>
- Kim, Y., Lai, B., Mehta, T., Thirumalai, M., Padalabalanarayanan, S., Rimmer, J. H., & Motl, R. W. (2019). Exercise training guidelines for multiple sclerosis, stroke, and Parkinson's disease: Rapid review and synthesis. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 98(7), 613. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001174>.
- Kishore, U., & Shastri, A (Eds.). (2024). *Multiple Sclerosis: Genetics, Disease Mechanisms and Clinical Developments: BoD—Books on Demand*.
- Kostrzewa-Nowak, D., Kubaszewska, J., Nowakowska, A., & Nowak, R. (2020a). Effect of aerobic and anaerobic exercise on the complement system of proteins in healthy young males. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2357. <https://doi.org/10.3390/jcm9082357>
- Lin, L., Wu, Y., Hang, H., Lu, J., & Ding, Y. J. F. i. i. (2022). 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*, 13, 853891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.853891>
- Melo, T. A. d., Duarte, A. C. M., Bezerra, T. S., França, F., Soares, N. S., & Brito, D. (2019). The Five Times Sit-to-Stand Test: safety and reliability with older intensive care unit patients at discharge. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 31, 27-33. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190006>
- Michailfidou, I., Naessens, D. M., Hametner, S., Guldenaar, W., Kooi, E. J., Geurts, J. J., . . . Ramaglia, V. (2017). Complement C3 on microglial clusters in multiple sclerosis occur in chronic but not acute disease: Implication for disease pathogenesis. *Glia*, 65(2), 264-277. <https://doi.org/10.1002/glia.23090>
- Mohammady, M., & Janani, L. (2016). Randomization in randomized clinical trials: From theory to practice. *Hayat*, 22(2), 102-114. [In Persian]. URL: <http://hayat.tums.ac.ir/article-1-1417-en.html>



- Møller, A. B., Bibby, B. M., Skjerbæk, A. G., Jensen, E., Sørensen, H., Stenager, E., & Dalgas, U. (2012). Validity and variability of the 5-repetition sit-to-stand test in patients with multiple sclerosis. *Disability and rehabilitation*, 34(26), 2251-2258. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.683479>
- Noruzian, R., Zarneshan, A., & Azali Alamdari, K. (2022). The effect of six weeks of breathing exercise training on carboxyhemoglobin, lactate, platelet count and mean platelet volume and some hemodynamic variable in men smokers. *Journal of Sport Biosciences*, 14(1), 49-66. [In Persian]. <https://doi.org/10.22059/jsb.2022.332816.1493>
- Palikhe, A., Sinisalo, J., Seppänen, M., Haario, H., Meri, S., Valtonen, V., . . . Lokki, M.-L. (2007). Serum complement C3/C4 ratio, a novel marker for recurrent cardiovascular events. *The American journal of cardiology*, 99(7), 890-895. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.034>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., . . . Kappos, L. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292-302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Ramanjaneya, M., Abdalhakam, I., Bettahi, I., Bensila, M., Jerobin, J., Aye, M. M., . . . Abou-Samra, A.-B. J. F. i. E. (2022). Effect of moderate aerobic exercise on complement activation pathways in polycystic ovary syndrome women. *Frontiers in endocrinology*, 12, 740703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.740703>
- Rohani, B., Mirzaii-Dizgah, M.-H., & Mirzaii-Dizgah, I. (2020). The Evaluation of the Level of C3 and C4 Complement in Unstimulated Saliva of Patients with Oral Lichen Planus. *Qom University of Medical Sciences Journal*, 14(3), 19-25. [In Persian]. 10.29252/qums.14.3.19
- Romberg, A., Virtanen, A., Ruutiainen, J., Aunola, S., Karppi, S.-L., Vaara, M., . . . Seppanen, A. J. N. (2004). Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. *Neurology*, 63(11), 2034-2038. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000145761.38400.65>
- Rothschild-Rodriguez, D., Causer, A. J., Brown, F. F., Collier-Bain, H. D., Moore, S., Murray, J., . . . Campbell, J. P. J. E. I. R. (2022). The effects of exercise on complement system proteins in humans: a systematic scoping review. *Exercise immunology review*, 28, 1-35. PMID: 35452398
- Saez-Calveras, N., & Stuve, O. (2022). The role of the complement system in Multiple Sclerosis: A review. *Frontiers in immunology*, 13, 970486. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.970486>
- Sanz, A. N., Francioni, J. E. B., Sánchez, L. G., de Linares, A. N., Galeas-López, J. L., Rodríguez, A. R., & Ortega, J. F. F. (2013). Effect of exhaustive exercise on the immune system, measured through complement activation and C-reactive protein. *Archivos de Medicina del Deporte*, 30(158), 348-353 .
- Schartz, N.D., & Tenner, A.J. (2020). The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease. *Journal of neuroinflammation*, 17(1), 1-25. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-02024-8>
- 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.10.3390/life10110284>
- Siswantoyo, S. (2010). The Effects of Breathing Exercises To Increase Immunity in Elderly Health. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 13(3), 21247. <https://doi.10.22435/bpsk.v13i3 Jul.2265>
- Smith, J., Chi, D., Krish, G., Reynolds, S., & Cambron, G. (1990). Effect of exercise on complement activity. *Annals of allergy*, 65(4), 304-310. PMID: 2221489
- Tatomir, A., Talpos-Caia, A., Anselmo, F., Kruszewski, A. M., Boodhoo, D., Rus, V., & Rus, H. (2017a). The complement system as a biomarker of disease activity and response to treatment in multiple sclerosis. *Immunologic research*, 65, 1103-1109. <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8961-8>
- Taylor, N., Dodd, K., Prasad, D., Denisenko, S. J. D., & rehabilitation. (2006). Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disability and rehabilitation*, 28(18), 1119-1126. <https://doi.org/10.1080/09638280500531834>

Thompson, A., Lamping, D., Freeman, J., & Hobart, J. (1997). Kurtzke expanded disability status scale (EDSS). How best should it be used? *In Neurology*, 48(3), 4045-4045. 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106: LIPPINCOTT-RAVEN PUBL

Trapp, B. D., & Nave, K.-A. (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annual review of neuroscience*, 31, 247-269. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313>

Wang, C.-H., Yang, H.-W., Huang, H.-L., Hsiao, C.-Y., Jiu, B.-K., Lin, C., & Lo, M.-T. J. A. C. S. (2021). 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*, 37(2), 195. [https://doi.org/10.6515/ACS.202103_37\(2\).20200907A](https://doi.org/10.6515/ACS.202103_37(2).20200907A)

yousefi saggezi, s., azamian Jazi, a., Hemmati, R., & jivad, n. (2019). 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*, 9(2), 1474-1486. URL: <http://jabs.fums.ac.ir/article-1-1926-en.html>

Zarneshan, A. (2020). Effects of Regular Aerobic with Nasal Breathing Exercise Training on Olfactory Rehabilitation in Asthmatic Patients with Chronic Rhino Sinusitis. *Journal of Rehabilitation Sciences & Research*, 7(4), 178-183. <https://doi.org/10.30476/jrsr.2020.85152.1071>

Zarneshan, A., Safaee, N., Esmealy, L., & Esmealy, B. (2021). Effects of Combined Stretching and Breathing Exercise on Hemodynamic and Oxygenation Changes in Patients Undergoing CABG Surgery. *Journal of Health and Care*, 22(4), 327-338.[In persian]. <https://doi.org/10.52547/jhc.22.4.327>

Zhang, Y., Duan, S.-W., Chen, P., Yin, Z., Wang, Y., Cai, G.-Y., & Chen, X.-M. (2020). Relationship between serum C3/C4 ratio and prognosis of immunoglobulin A nephropathy based on propensity score matching. *Chinese Medical Journal*, 133(06), 631-637. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000674>

مجله دانشپژوهی و فناوری پزشکی