

The effect of long-term home-based exercise training on interleukin-6 and interleukin-17 cytokines and disease status in people with Multiple Sclerosis

Mehdi Hamzeh Shalamzari¹, Mahdiah Molanouri Shamsi^{1*}, Maryam Aboulhasani², Motahare Mokhtarzadeh¹, Mojgan Rezvani¹

1. Department of Physical Education & Sport Sciences, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2. Multiple sclerosis Research Center, Neuroscience institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author e-mail: molanouri@modares.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Multiple sclerosis (MS) is related to the nervous system that is associated with chronic inflammation and failure of immune system responses. Exercise activities have been considered in the treatment process of MS patients. Considering the effects of immune system indices, especially cytokines in MS, this study aimed to evaluate the effect of combined exercise training at home on inflammatory cytokines including interleukin-6 (IL-6) and interleukin-17 (IL-17) in patients with MS.

Materials and Methods: 42 patients with MS were randomly divided into experimental and control groups. The subjects in the experimental group participated in a 6-month home-based combined exercise training, five times a week. Blood samples were taken for cytokines measurement. Also, developed physical disability status (EDSS), and gait-related performance were assessed before and after the exercise training. SPSS statistical software was used to analyze the results and the significance level was $P < 0.05$.

Results: The present study showed an improvement in the EDSS index in people with MS, which coincides with an improvement in gait function ($P < 0.05$). Moreover, serum levels of inflammatory cytokines IL-6 and IL-17 decreased significantly in the exercise group ($P < 0.05$).

Conclusion: Prolonged exercise training at home was associated with a significant decrease in inflammatory cytokines and improved function in patients with MS. It seems that this type of exercise training can be effective in the possible improvement of immune system responses, especially inflammatory responses, and can be considered as a complementary therapy along with adjunctive therapies for these patients.

Keywords: Multiple Sclerosis (MS), Interleukin-6, Interleukin-17, Developed Physical Disability Status, Physical Exercise

Received: Nov 28, 2022

Revised: Jul 04, 2023

Accepted: Jul 22, 2023

How to cite this article: Hamzeh Shalamzari M, Molanouri Shamsi M, Aboulhasani M, Mokhtarzadeh M, Rezvani M. The effect of long-term home-based exercise training on interleukin-6 and interleukin-17 cytokines and disease status in people with Multiple Sclerosis. Daneshvar Medicine 2023; 31(3):81-94.
doi: 10.22070/DANESHMED.2023.17075.1296

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

تأثیر یک دوره طولانی مدت تمرینات ورزشی در منزل بر سایتوکاین های اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۷ و وضعیت بیماری در افراد مبتلا به بیماری ام اس

مهدی حمزه شلمزاری^۱، مهدیه ملانوری شمسی^{۲*}، مریم ابوالحسنی^۱، مطهره مختارزاده^۱، مژگان رضوانی^۱

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲. پژوهشکده بازتوانی عصبی، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ تهران، ایران

Email: molanouri@modares.ac.ir

*نویسنده مسئول: مهدیه ملانوری شمسی

چکیده

مقدمه و هدف: بیماری ام اس یک بیماری مرتبط با سیستم عصبی است که با نارسایی در پاسخ های سیستم ایمنی همراه است. فعالیت های ورزشی در فرایند درمان این بیماران مورد توجه بوده است. با توجه به اثرات شاخص های سیستم ایمنی به ویژه سایتوکاین در بیماری ام اس هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرینات ورزشی ترکیبی در منزل بر سایتوکاین های اینترلوکین-۶ (IL-6) و IL-17 در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس بود.

مواد و روش ها: ۴۲ بیمار مبتلا به بیماری ام اس به صورت تصادفی به دو گروه آزمون و کنترل تقسیم شدند. آزمودنی های گروه تجربی، در یک دوره برنامه تمرینات ورزشی ترکیبی ۶ ماهه در منزل شرکت کردند. قبل و بعد از دوره تمرین شاخص های خونی برای اندازه گیری سایتوکاین ها گرفته شد و وضعیت ناتوانی جسمانی توسعه یافته (EDSS) ارزیابی شد. از نرم افزار آماری SPSS برای تحلیل نتایج استفاده شد و سطح معناداری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج: پژوهش حاضر نشان داد که بهبود شاخص EDSS و بهبود در عملکرد راه رفتن مشاهده می شود ($P < 0.05$). همچنین، سطوح سرمی سایتوکاین های التهابی IL-6 و IL-17 به صورت معناداری در گروه تمرین کاهش یافت ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: تمرینات ورزشی طولانی مدت در منزل با کاهش سایتوکاین های التهابی و بهبود عملکرد بیماران مبتلا به ام اس همراه بود. به نظر می رسد این نوع تمرینات ورزشی می تواند در بهبود احتمالی پاسخ های سیستم ایمنی به ویژه پاسخ های التهابی موثر باشد و به عنوان یک درمان مکمل در نظر گرفته شود.

واژه های کلیدی: ام اس، اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۷، وضعیت ناتوانی جسمانی توسعه یافته، فعالیت های ورزشی

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۰۶/۰۷

اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۰۴/۱۳

پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۳۱

مقدمه

نمی‌توان به تأثیرپذیری سیستم ایمنی از وضعیت ژنتیکی و محیطی چشم پوشی کرد. از طرفی، پیچیدگی‌های سیستم ایمنی بسیار زیاد است، این دستگاه شامل تعداد زیادی از سلول‌های ایمنی، عوامل میانجیگر و سایتوکاین‌ها می‌شود (۱۰).

سایتوکاین‌ها پروتئین‌های ترشح شده کوچکی هستند که توسط سلول‌ها آزاد می‌شوند و تأثیر ویژه‌ای بر فعل و انفعالات و ارتباطات بین سلول‌ها دارند. سایتوکاین‌های دو گروه سایتوکاین‌های پیش التهابی و ضدالتهابی بر اساس عملکرد خود که در پیشبرد یا مهار التهاب دارند، تقسیم می‌شوند (۱۱). سایتوکاین‌ها نقش مهمی در پاتوژنز بیماری‌های التهابی از جمله MS دارند. تلاش‌ها برای تعدیل عملکرد سایتوکاین در MS نشان داده است که درمان‌های موثر بیان سایتوکاین را در سیستم عصبی مرکزی CNS و سلولهای تک هسته‌ای فعال تغییر می‌دهند، که نشان می‌دهد آنها اهداف درمانی مهمی هستند (۱۲).

اینترلوکین-۶ یک سایتوکاین پیش و ضدالتهابی می‌باشد که در هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارد. اینترلوکین-۶ یک سایتوکاین چند منظوره است که توسط سلولهای لنفاوی و غیرلنفاوی تولید می‌شود. اکنون مشخص شده است که IL-6 یک واسطه پلی پپتیدی است که پاسخ ایمنی، واکنش فاز حاد و خونساز را تنظیم می‌کند. علاوه بر این، نشان داده شده است که تولید بی‌نظم IL-6 در انواع بیماری‌های التهابی مزمن و برخی بدخیمی‌های لنفاوی نقش دارد (۱۳). بیماری MS نشانه‌های متعددی از یک بیماری التهابی را عرضه می‌کند که با پاسخ خود ایمنی که با CNS همراه می‌باشد را عرضه می‌کند (۱۴). بنابراین واسطه‌های التهابی در بیماری MS نقش پر رنگی را دارند (۱۵). سطح بالای IL-6 در بیماری‌های خودایمنی مانند دیابت‌ها، آسم، MS یافت شده است. همچنین IL-6 ممکن است در وخیم‌تر شدن سرطان و تومور نقش داشته باشد (۱۶).

چن و همکاران^۳ (۲۰۱۲) در مطالعه‌ای مشاهده کردند که غلظت IL-6 به‌طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به MS

مولتیپل اسکلروزیس^۱ (MS) یک بیماری عصبی است که به غلاف میلین آکسون‌های داخل CNS^۲ حمله می‌کند (۱). این یک بیماری التهابی مزمن است که با ضایعات دمیلینه کننده در مغز و نخاع مشخص می‌شود (۲) بیماری ام اس یک بیماری جوان است که بیشتر در افراد ۲۰ تا ۴۰ ساله تشخیص داده می‌شود (۳). در حال حاضر حدود ۲,۵ میلیون نفر در جهان مبتلا به این بیماری هستند (۴). این بیماری به دلیل الگوی منتشر شده ی آسیب و هم‌چنین بسته به ناحیه‌ای که در سیستم عصبی مرکزی درگیر شده است، ویژگی‌های بالینی متفاوتی دارد (۵) به طوری که در برخی منابع با نام بیماری هزار چهره از آن یاد می‌شود. مولتیپل اسکلروزیس، منجر به مشکلات جسمانی و روحی - روانی متعددی از جمله عدم تعادل، افسردگی، خستگی، اختلال تکلم و بینایی، اسپاسم و ضعف عضلانی، درد، اختلال عملکرد روده و مثانه، مشکلات جنسی، نقص در تمرکز، لرزش، سرگیجه، اختلال شناختی، کاهش توانایی راه رفتن و آتاکسی می‌شود (۶-۸). این اختلالات عملکرد روزانه، زندگی اجتماعی و خانوادگی، استقلال عملکردی و برنامه‌ریزی فرد برای آینده را شدیداً تحت تأثیر قرار می‌دهد، در نتیجه این بیماری باعث کاهش کیفیت زندگی در فرد مبتلا می‌شود (۹).

تعداد زیادی از دانشمندان بر این عقیده اند که بیماری MS یک بیماری خود ایمنی و مرتبط با سیستم ایمنی می‌باشد. در حقیقت، عقیده دانشمندان بر این است که سیستم ایمنی در بیماری MS به گونه‌ای عمل می‌کند که اندام‌های بدن و بطور خاص، مغز را بعنوان یک عامل خارجی تلقی می‌کند که در نتیجه از طریق عوامل خودی به آن حمله می‌کنند. مشخص شده است که در روند بیماری MS التهاب ضعیفی وجود دارد که از ویژگی‌های بیماری‌های دیگر می‌باشد. ترکیب این التهاب سیتوماتیک و حمله سلول‌های دستگاه ایمنی به بافت مغز، در بیماری MS منجر به ظهور ضایعات مغزی و از بین رفتن میلین‌های آن می‌شود. اگرچه نمی‌توان الگوی صحیح و دقیقی از نحوه اثرگذاری سیستم ایمنی بر بافت مغز متصور شد اما

¹ Multiple sclerosis

² Central Nervous System

³ Chen et al.

های التهابی در افراد مبتلا به MS بیان می‌کند (۲۲-۲۵). مطالعات متعددی اثرات تمرینات ترکیبی (مقاومتی، استقامتی، پیلاتس، تعادل و تمرینات کششی)، تمرینات هوازی، تمرینات مقاومتی و همچنین تمرینات در آب را بر سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی در افراد دارای بیماری MS بررسی کرده اند (۲۶-۳۲). با توجه به شیوع بیماری‌های عفونی تمرینات ورزشی در منزل در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته اند اما براساس اطلاعات ما مطالعه ای که اثر تمرینات ترکیبی در منزل را هم بر سایتوکاین‌های التهابی و هم ضد التهابی اندازه گیری کرده باشد وجود ندارد.

با توجه به اینکه اثرات فعالیت ورزشی بر سایتوکاین‌های IL-6 و IL-17 ارتباط آن با بیماری MS به صورت کامل مشخص نیست، و همچنین با توجه به اینکه تاثیر تمرینات ورزشی ترکیبی در منزل بر سطوح این سایتوکاین‌ها مشخص نیست بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین ورزشی ترکیبی (هوازی و مقاومتی) در منزل بر سطوح سرمی سایتوکاین‌های التهابی IL-6 و IL-17 بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی پس از تایید توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه تربیت مدرس (با کد اخلاق IR.MODARES.REC.1397.263) و بر اساس اعلامیه هلسینکی، با طرح پیش آزمون و پس آزمون انجام شد. ۴۲ نفر واجد شرایط لازم برای شرکت در مطالعه شناسایی شدند که بطور تصادفی با استفاده از پاکت نامه در دو گروه تمرین و کنترل تقسیم شدند. هر گروه را ۲۱ فرد مبتلا به MS تشکیل می‌داد. تعداد آزمودنی‌های مطالعه حاضر براساس یک مطالعه بزرگ تر بر شاخص‌های سیستم ایمنی محاسبه گردید براساس مطالعات گذشته این تعداد نمونه در هر گروه برای شاخص‌های سایتوکاینی نیز مناسب می‌باشد. ویژگی‌های آزمودنی‌ها به تفکیک گروه‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است.

برای ارزیابی شاخص ناتوانی از ابزار وضعیت ناتوانی جسمانی توسعه یافته (EDSS) استفاده شد. لازم به توضیح می‌باشد که ابزار EDSS یک شاخص و نمره جهت کمی

بالا بود (۱۷). همچنین استلماشیاک و همکاران^۱ (۲۰۰۰) مشارکت IL-6 در فرآیندهای ایمنی اساسی MS با افزایش غلظت آن در سرم، و ارتباط آن با شدت بیماری با افزایش بیان بیشتری در مایع مغزی نخاعی تأیید شد (۱۸). مطالعات مختلف نشان داده اند که IL-6 ممکن است با افزایش تولید IL-17^۲ و کاهش اثر کورتیکوئید بر روی سلول‌های T فعال شده، در پاتوژنز MS نقش داشته باشد (۱۹). سایتوکاین‌های تولید شده از سلول‌های T در پاتوژنز MS و مدل‌های حیوانی موثر هستند. این عوامل محلول بر روی سلول‌های غیر ایمنی مانند سلول‌های اندوتلیال عروقی، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های گلیا که سلول‌های موثر نهایی برای توسعه بیماری هستند نیز عمل می‌کنند. مطالعات نشان می‌دهد که این سلول‌های غیر ایمنی نقش مهمی در تقویت افزایش التهاب دارند، که بیشتر به تمایز، فعال سازی و زنده ماندن سلول‌های T کمک می‌کند (۲۰). IL-17 یک سایتوکاین قوی واسطه در پاسخ‌های التهابی بافتهای مختلف است. اینترلوکین ۱۷ توسط سلول‌های Th-17 ترشح میشود و از طریق القای فاکتورهای مختلف سبب ایجاد و تقویت التهاب میشود. افزایش میزان این سایتوکاین در سرم و بافت بیماران مبتلا به MS، دیابت و آرتریت روماتوئید گزارش شده است (۲۱).

در سال‌های اخیر مطالعات زیادی بر اثرات فعالیت‌های ورزشی بر کنترل فرایندهای التهابی در بیماری‌های مختلف تمرکز کرده اند. نتایج مطالعات مختلف نشان دهنده اثرات ورزش در بهبود سطح سایتوکاین‌های مرتبط با MS، توانایی راه رفتن و قدرت موثر است. با توجه به اینکه یکی از اهداف درمان و دارو در عود بیماری، کاهش التهاب است، ورزش را نیز می‌تواند به عنوان یک استراتژی در نظر گرفت. اگرچه نشان داده شده است که ورزش از منظر سایتوکاین و آدیپوکین، می‌تواند یک درمان معتبر در مرحله عود کننده MS باشد، اما مطالعات بیشتر نیاز می‌باشد تا به تعیین کامل پتانسیل ورزش به عنوان یک درمان در هنگام عود نگاه شود. در مجموع، یافته‌ها نقش مهم سازگاری‌های مربوط به ورزش را برای بهبود سایتوکاین

¹ Stelmasiak et al.

² Interleukin 17

خواسته می شود در صورتی که نتوانند پروتکل جلسه تمرینی را ادامه دهند، تمرین را قطع کرده و ۲-۵ دقیقه استراحت کنند سپس پروتکل تمرینی را ادامه دهند. اضافه بار تمرین به وسیله افزایش زمان جلسات و کاهش زمان استراحت در جلسات اعمال می شود. تمرین مقاومتی در خانه شامل تمرین با کش‌های الاستیک می باشد. به شرکت کنندگان سه کش رنگی با مقاومت‌های متفاوت اعطا می شود که نشان دهنده مقاومت کم تا متوسط است. در هر جلسه شرکت کنندگان ۷ حرکت برای نواحی عضلانی مختلف بدن را انجام می دهند. هر حرکت در ۳ ست ۱۰ تکراری با استراحت ۲ دقیقه بین هر ست انجام می شود. به شرکت کنندگان آموزش داده خواهد شد تا با تغییر رنگ کش یا کوتاه کردن طول اولیه آن، شدت حرکت را افزایش دهند. شدت تمرین براساس مقیاس درک فشار اصلاح شده ده نمره ای طراحی می شود بطوری که در دو ماه اول با شدت سبک (امتیاز ۳-۴)، دو ماه دوم شدت متوسط (امتیاز ۴-۵) و در دو ماه سوم با شدت متوسط-شدید (امتیاز ۶-۷) باشد. از شرکت کنندگان خواسته می شود در هر هفته یک مرتبه به پیاده روی سریع و جاگینگ بپردازند (شدت متوسط با امتیاز ۴-۶ براساس مقیاس درک فشار اصلاح شده ده نمره ای). زمان پیاده روی و جاگینگ در دو ماه اول ۲۰ دقیقه، دو ماه دوم ۳۰ دقیقه و در دو ماه سوم ۴۰ دقیقه در نظر گرفته می شود. از شرکت کنندگان خواسته می شود در صورت خستگی، به مدت ۲-۵ دقیقه استراحت کنند. همچنین از شرکت کنندگان درخواست می شود در طول برنامه تمرین، زمان و تکرار استراحت‌ها را کاهش دهند.

دو آزمون پرکاربرد برای ارزیابی عملکرد مرتبط با راه رفتن استفاده شد. آزمون اول، آزمون پیاده روی ۲ دقیقه ای (2MWT) و آزمون دوم، آزمون بلند شدن و رفتن (UG) بود. در آزمون 2MWT، به شرکت کنندگان توصیه شد که تا آنجا که ممکن است با راه رفتن ایمن و بدون اینکه شروع به دویدن کنند در مدت زمان ۲ دقیقه، هرچقدر که می توانند مسافت پیمایش کنند. به شرکت کنندگان اطلاع داده شده بود که در صورت نیاز می توانند استراحت کنند، اما زمان متوقف نمی گردد. محقق پس از دقیقه اول با بازخوردهای استاندارد شرکت کنندگان را

سازی ناتوانی در افراد مبتلا به MS است که بشکل گسترده ای توسط پزشکان و محققان بعنوان یک ابزار قدرتمند از تعیین وضعیت جسمانی فرد مبتلا به MS استفاده می شود. این ابزار ناتوانی جسمانی را در ۸ سیستم عملکردی ارزیابی می کند و از ۰ تا ۱۰ نمره گذاری می شود. در حالی که نمره ۱۰ نشانگر مرگ بر اثر MS می باشد نمره ۰ نشانگر وضعیت عصبی طبیعی می باشد (۳۳). از شرکت کنندگان در گروه‌های تمرین ورزشی خواسته شد به مدت ۶ ماه تمرینات خود را در منزل و بر اساس یک سری از فیلم‌های ورزشی تهیه شده توسط محققان متناسب با توانایی بیماران که به ویژه برای این منظور طراحی شده است، انجام دهند (فیلم‌ها بصورت DVD آموزشی به شرکت کنندگان تحویل داده شد). محققان ابتدا با دعوت از شرکت کنندگان در مطالعه، آموزش‌های مربوط به استفاده از فیلم و نحوه انجام حرکات را دادند، همچنین نحوه کنترل شدت تمرین هم توضیح داده شد. از بیماران گروه کنترل نیز خواسته شد که روند عادی و طبیعی زندگی خود را طی کنند. در طول برنامه تمرینی، از شرکت کنندگان خواسته می شود تا دفترچه خاطرات طراحی شده بعنوان ابزار معتبر پایش شرایط تبعیت شرکت کننده از برنامه مداخله (۳۴) را تکمیل کنند. تبعیت از برنامه در طول تماس تلفنی هفتگی نیز بررسی می شود. همچنین از آزمودنی‌ها خواسته می شود هرگونه رخداد نامطلوب (مانند عود، خطرات قلبی عروقی و ...) را در زمان مداخله به محققان گزارش کنند.

تمرین در خانه شامل، تمرین ایروبیکی، تمرین مقاومتی با کش‌های درمانی و پیاده روی می باشد. بدین گونه که در هر دو هفته، سه جلسه تمرین ایروبیکی، سه جلسه تمرین مقاومتی و دو جلسه پیاده روی سریع (و جاگینگ) در نظر گرفته می شود. هر جلسه تمرینی شامل ۵ دقیقه گرم کردن در ابتدا و ۵ دقیقه سرد کردن در انتهای جلسه با حرکات کششی می باشد. بطور مختصر، پروتکل تمرین ایروبیکی شامل ترکیبی از حرکات ساده جهشی و پرشی ایروبیکی شامل تمرینات با تماس کم می باشد که به تدریج به سمت اجرای تمرینات با تماس زیاد سوق پیدا می کند. زمان جلسه تمرینی در دو ماه اول ۲۰ دقیقه، دو ماه دوم ۲۵ دقیقه و دو ماه سوم ۳۰ دقیقه می باشد. از شرکت کنندگان

شده بودند، انجام شد. برای بررسی حساسیت به سوگیری بالقوه ITT، اگر داده‌های گمشده وجود داشت یا افرادی مطالعه را ترک کردند، یک تحلیل حساسیت با توجه به روش last-observation-carried-forward انجام شد. بنابراین، داده‌ها هر ۴۲ شرکت‌کننده در آنالیزهای نهایی، استفاده شد. سطح معناداری مورد استفاده به منظور تجزیه و تحلیل آماری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد ($\alpha < 0.05$).

نتایج

از ۴۲ شرکت‌کننده، ۳۵ شرکت‌کننده (۸۳٪) مطالعه حاضر را تکمیل کردند. دلایل ترک مطالعه شامل عدم تمایل به تکمیل پروتکل مطالعه (دو نفر از گروه تمرین و یکی از گروه کنترل)، عود (۲ نفر از گروه کنترل)، مهاجرت (۱ نفر از گروه تمرین) و بارداری (۱ نفر از گروه تمرین) بود. بازخورد به طور مداوم در طول پروتکل مطالعه دریافت شد. شرکت‌کنندگان هیچ عارضه جانبی ناشی از تمرینات، مانند درد کمر یا مفاصل را گزارش نکردند. در اوایل برنامه تمرینی، به ویژه هفته اول، گزارش رایج شرکت‌کنندگان در مطالعه کوفتگی بدن بود. به طور کلی، برنامه تمرینی به خوبی توسط شرکت‌کنندگان تحمل و انجام شد. برنامه شرکت‌کنندگانی که نمی‌توانستند بار برنامه تمرینی را با ریتم طراحی شده افزایش دهند نیز کمی تغییر می‌یافت. پایبندی به تمرین با دفترچه خاطرات و تماس‌های تلفنی بررسی شد. در مجموع ۱۲۰ جلسه تمرین برنامه ریزی شد در حالی که شرکت‌کنندگان به طور متوسط 8 ± 10.8 جلسه را تکمیل کردند. این نشان دهنده انطباق ۹۰٪ با جلسات تمرین است. یافته‌های ما نشان داد که ارتباط مداوم با شرکت‌کنندگان بخصوص از طریق تماس تلفنی که هر هفته انجام می‌شد و در دسترس بودن محققین برای شرکت‌کنندگان جهت مشاوره یا رفع اشکالات تمرینی، تاثیر مثبتی در افزایش تبعیت از تمرین توسط شرکت‌کنندگان داشت. لازم به ذکر است که داده‌های برگرفته از شتاب سنج اکتی گراف نیز نشان داد که بدون در نظر گرفتن فعالیت در جلسات تمرینی، دو گروه از نظر میزان فعالیت بدنی، با یکدیگر تفاوت معناداری نداشتند ($P > 0.05$).

تشویق می‌کند تا آزمون را کامل کنند و رکورد بهتری ثبت کنند. مسافت پیمایش شده در ۲ دقیقه بعنوان رکورد فرد ثبت شد. در آزمون UG، فرد بر روی صندلی ای می‌نشست که از یک مانع ۳ متر فاصله دارد. پس از فرمان شروع، فرد از روی صندلی بلند شده بطرف مانع می‌رود، آن را دور می‌زند و بازمی‌گردد تا روی صندلی بنشیند. زمانی که فرد روی صندلی می‌نشیند تایمر متوقف می‌شود. زمان فرد از فرمان شروع تا نشستن مجدد روی صندلی بعنوان رکورد فرد ثبت می‌گردد (۳۵).

اخذ نمونه خون در دو مرحله قبل از شروع برنامه تمرینی و پس از اتمام آن از شرکت‌کنندگان گرفته شد. نمونه‌های خون جمع‌آوری شده در هر دو مرحله پس از جمع‌آوری در دور ۵۰۰۰g به مدت ۱۲ دقیقه در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد سانتریفیوژ شدند. برای تعیین سطح سایتوکاین‌ها، بلافاصله پس از سانتریفیوژ، نمونه‌های سرمی جدا سازی شد و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شد. سطوح سرمی IL-۱۷ و IL-۶ به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های آمریکایی R&D و با دستورالعمل خود کیت اندازه‌گیری شد. حساسیت کیت IL-۶ معادل Pg/ml ۰/۷ بود، و ضریب تغییرات درون گروهی و بین گروهی به ترتیب کمتر از ۲/۵ و ۳/۱ درصد بود. حساسیت کیت IL-۱۷ معادل Pg/ml ۱۵ و ضریب تغییرات درون گروهی و بین گروهی به ترتیب کمتر از ۸/۶ و ۴/۱ درصد بود.

تجزیه و تحلیل اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام شد. بدین منظور، برای تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک^۱ استفاده شد. برای متغیرهای نرمال، از آزمون آنوا دو راهه با دو عامل زمان (پیش و پس آزمون) و گروه (تمرین و کنترل) استفاده شد. همچنین، از ضریب مجذور اتا (η^2) بعنوان اندازه اثر استفاده شد. در صورت معنادار بودن آزمون آنوا دو راهه، آزمون تعقیبی بانفرونی اجرا شد. برای متغیرهای غیر نرمال از آزمون‌های آماری یومن-ویتنی^۲ و آزمون ویلکاکسون استفاده شد. تجزیه و تحلیل با قصد درمان (ITT) برای همه شرکت‌کنندگان که در گروه‌های مطالعه تخصیص داده

^۱ Shapiro-Wilk

^۲ Mann-Whitney

جدول ۱. ویژگی‌های شرکت کنندگان حاضر در مطالعه

معناداری	گروه کنترل	گروه تمرین	
-	۷/۱۴	۶/۱۵	جنسیت (زن/مرد)
۰/۷۳۷	۳۵/۹۸±۹/۲۸	۳۵/۰۲±۹/۱۱	سن (سال)
۰/۹۱۰	۱۶۷/۳۷±۱۶/۰۱	۱۶۸/۲۷±۱۶/۹۴	قد (cm)
۰/۷۰۰	۷۰/۱۱±۷/۷۷	۶۹/۴۱±۶/۵۵	وزن (kg)
-	۶/۱۵	۵/۱۶	نوع بیماری (RRMS/سایر)
۰/۸۷۲	۱/۹۵ (۴-۰)	۱/۹۰ (۵-۰)	#EDSS
۰/۳۹۷	۸/۹۷±۵/۷۴	۷/۶۵±۴/۱۲	دوره بیماری (سال)

و گروه کنترل در شروع، هفته ۱۲ یا هفته ۲۴ مشاهده نشد ($P > 0.05$) (نمودار ۲).

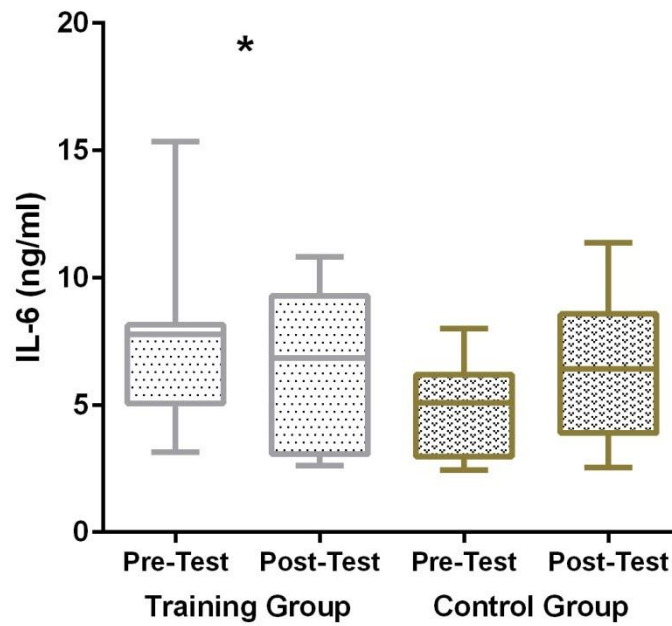
آنالیز واریانس دو راهه توانایی راه رفتن نشان دهنده اثر معنادار تعامل برای رکورد دو دقیقه راه رفتن ($\eta^2 = 0.058$)، $P = 0.029$ ، $\eta^2 = 0.052$)، $P < 0.039$ ، $\eta^2 = 0.052$) بود. همچنین، آزمون تعقیبی نشان داد که رکورد دو دقیقه راه رفتن در مرحله پس آزمون گروه تمرین نسبت به پیش آزمون ($p = 0.001$) و کنترل ($p = 0.008$) به طور معنی‌داری افزایش یافت. علاوه بر این، رکورد بلند شدن و رفتن نیز در مرحله پس آزمون گروه تمرین به طور معناداری در مقایسه با پیش آزمون کاهش یافت ($p = 0.004$). بررسی داده‌های EDSS نیز نشان داد که برنامه تمرینی منجر به کاهش معنادار و حدود ۳۳٪ نمره EDSS شده است ($P = 0.001$)، بشکلی که نمره EDSS گروه تمرین از ۱/۹۰ (دامنه تغییرات = ۰-۵) به ۱/۲۸ (دامنه تغییرات = ۰-۴) رسید.

نتایج آزمون آماری یومن-ویتنی برای تغییرات IL-6 نشان دهنده کاهش معنادار این متغیر در گروه تمرین (۲۴٪) نسبت به گروه کنترل (۱٪) است ($P = 0.042$). همچنین، نتایج آزمون ویلکاکسون نشان داد که مقادیر مربوط به IL-6 در گروه تمرین بعد از انجام برنامه تمرینی نسبت به پیش آزمون اختلاف معنی‌داری دارد ($P = 0.041$)، اما در گروه کنترل اختلاف معنی‌داری بین پیش آزمون و پس آزمون مشاهده نشد ($P = 0.128$). نتایج تحلیل واریانس دو راهه برای متغیر IL-17 حاکی از اثر تعامل معنادار بود ($\eta^2 = 0.05$ ، $P < 0.001$) نهایتاً، با استفاده از آزمون تعقیبی بانفرونی مشخص گردید که تمرین در منزل با کاهش معنادار غلظت IL-17 در مقایسه با گروه کنترل همراه بود ($P < 0.001$) (نمودار ۲).

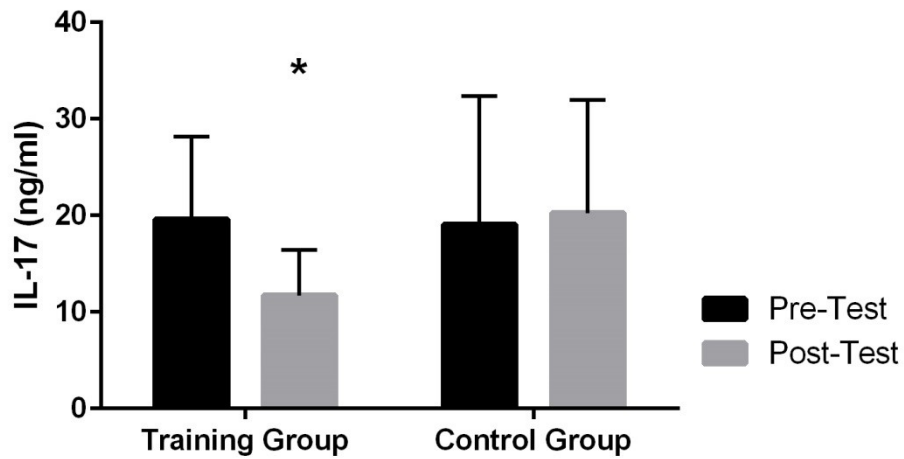
بر اساس ثبت رژیم غذایی سه روزه، هیچ تفاوت آماری معنی‌داری در مصرف انرژی کلی یا دریافت درشت مغذی‌ها (پروتئین، کربوهیدرات یا چربی) بین گروه تمرین

جدول ۲. تاثیر تمرین در منزل بر عملکرد مرتبط با راه رفتن

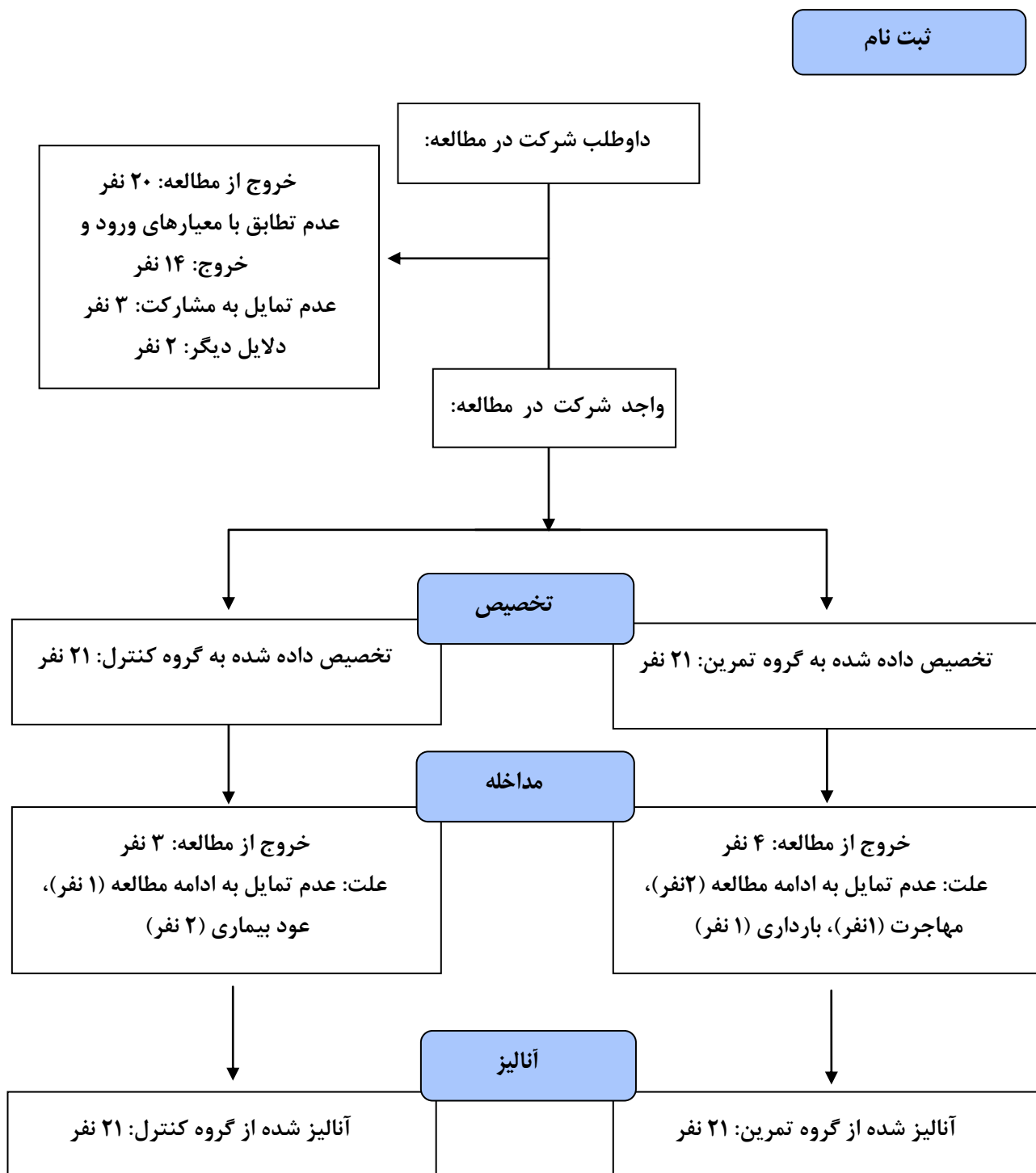
تعامل	اثر گروه	اثر زمان	گروه کنترل	گروه تمرین	
*۰/۰۲۹	*۰/۰۱۳	*۰/۰۰۲	۱۵۰/۰۹±۹/۲۶	۱۵۰/۸۳±۸/۳۴	۲ دقیقه راه رفتن (متر)
			۱۵۲/۶۰±۸/۶۶	۱۶۴/۰۶±۱۶/۰۵	پس آزمون
*۰/۰۳۹	۰/۷۹۲	*۰/۰۰۸	۱۲/۸۰±۲/۹۴	۱۳/۹۵±۲/۹۰	پیش آزمون
			۱۲/۴۱±۲/۰۱	۱۰/۹۲±۲/۶۸	پس آزمون



نمودار ۱. تاثیر تمرین در منزل بر غلظت IL-6
* نشان دهنده تاثیر معنادار در سطح ۰/۰۵



نمودار ۲. تاثیر تمرین در منزل بر غلظت IL-17
* نشاندهنده تفاوت معنادار نسبت به پیش آزمون گروه تمرین و پس آزمون گروه کنترل



نمودار ۳. کانسرت

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرینات ورزشی ترکیبی در منزل بر شاخص‌های مرتبط با عملکرد راه رفتن در بیماران مبتلا به ام اس و همزمان تغییرات سایتوکاین‌های التهابی IL-6 و IL-17 انجام شد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بهبود شاخص EDSS در افراد مبتلا به بیماری ام اس مشاهده می‌شود که این همزمان با بهبود در عملکرد راه رفتن بوده می‌باشد. سایتوکاین‌های التهابی IL-6 و IL-17 به دنبال دوره تمرینی کاهش پیدا کردند.

EDSS به عنوان شاخص مرکب عملکرد MS و تعداد عود، معیار استاندارد بالینی برای سنجش وضعیت MS هست که به عنوان پرکاربردترین معیار پیشرفت بیماری به کار برده می‌شود (۳۶) در نظر گرفته می‌شود که تاثیر مدل‌های مختلف فعالیت‌های ورزشی در بیماران مبتلا به ام اس در مورد آن بررسی شده است. مولفه‌های نمره گذاری در EDSS وابسته به سیستم‌های حرکتی است بدین معنا که بهبود EDSS می‌تواند ناشی از بهبود در برخی سیستم‌های حرکتی و عوامل موثر در حرکت باشد. برای مثال، بهبود هماهنگی و تعادل بدن‌بال فعالیت بدنی می‌تواند بر نمرات EDSS موثر باشد. یافته‌ای که در مطالعات متاآنالیز اخیر نیز نشان داده شده است که برای نمونه مشخص شده است فعالیت بدنی منظم با بهبود توانایی‌های راه رفتن همراه است (۳۵). یافته‌ای که در مطالعه حاضر نیز بر آن تاکید شد و مشخص شد که تمرینات ورزشی در منزل با بهبود عملکرد مرتبط با راه رفتن سنجش شده با دو آزمون ۲ دقیقه راه رفتن و آزمون بلند شدن و رفتن، همراه بوده است.

از طرف دیگر هم زمان با بهبود عملکرد و بهبود شاخص EDSS، شاخص‌های التهابی هم در این راستا کاهش پیدا کردند. بنابراین این مدل ورزش ممکن است عملکرد التهابی را در بیماران MS با افزایش واسطه‌های ضد التهابی در بیماران MS ایجاد کند (۳۷). یکی از مهمترین ویژگی‌های مطالعه ما که در مطالعات پیشین کمتر اتفاق افتاد بود، طول دوره تمرینی و حجم دوره تمرینی می‌باشد. همچنین تنوع و نوع تمرینات مورد استفاده نیز باید مورد توجه قرار گیرد. مطالعه حاضر به مدت ۲۴ هفته و ۵

روز در هفته بوده است و ترکیبی از تمرینات مختلف ورزشی مورد استفاده قرار گرفته است. در مطالعه‌ای توسط وایت لسللی و همکاران (۲۰۰۶)، ۱۰ زن مبتلای به بیماری ام اس با EDSS بین ۲/۵ تا ۵/۵ را در یک برنامه تمرینی فزاینده قدرتی هشت هفته‌ای دوبار در هفته شرکت دادند. مقادیر استراحتی سایتوکاین‌های سرمی IL-2، IL-6، IL-10 و TNF-a قبل و بعد از جلسات تمرینی اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد به دنبال هشت هفته برنامه تمرین مقاومتی، مقادیر استراحتی سایتوکاین IL-2 و IL-6 بدون تغییر باقی ماند (۲۹). در مطالعه‌ای دیگر بریکن و همکاران (۲۰۱۶) اثرات ورزش بر سطح سرمی Irisin، BDNF و IL-6 در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده را بررسی کردند. سطح سرمی میوگین آیریسین، عامل نوروتروفیک عصبی مغز (BDNF) و اینترلوکین ۶ را در حین تمرینات استقامتی حاد و طی ۹ هفته مورد بررسی قرار دادند. افزایش قابل توجهی از سطوح BDNF را در بیماران مبتلا به MS پیشرونده پس از ۳۰ دقیقه دوچرخه سواری تشخیص دادند و همچنین هیچ اثر قابل توجهی از ورزش حاد یا طولانی مدت برای Irisin یا IL-6 یافت نشد (۳۸). همچنین برکوویتز و همکاران^۱ (۲۰۱۹) مطالعه‌ای را با هدف مقایسه اثرات شدت متوسط ورزش با تأثیرات شدید ورزش بر سطح سایتوکاین‌ها در زنان مبتلا به MS انجام دادند. این مطالعه شامل ۱۵ زن مبتلا به ام اس و گروه کنترل شامل ۱۰ زن سالم بود. نمونه خون در ابتدا، بلافاصله پس از ورزش و دو ساعت بعد گرفته شد. سایتوکاین‌های IL-4، IL-6، IL-10، IL-17A، TNF- α و IFN-tested مورد آزمایش قرار گرفتند. IL-6 پس از ورزش متوسط برای هر دو گروه افزایش یافت. به استثنای IL-10، زنان مبتلا به MS خفیف دارای واکنش‌های التهابی مشابه مانند زنان سالم هستند (۳۹).

به نظر می‌رسد ترکیب فعالیت‌های ورزشی هوازی و مقاومتی می‌تواند در کاهش پاسخ‌های التهابی درگیر باشد. در مطالعه‌ای توسط فیلهو و همکاران (۲۰۱۶) تأثیر یک برنامه فعالیت بدنی متشکل از یک دوره ۱۲ هفته‌ای تمرینات ترکیبی پیلاتس و هوازی بر سایتوکاین‌های التهابی اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد فعالیت بدنی ترکیبی هم

¹ Berkowitz et al

شده است، که مطالعاتی که تأثیر یک دوره تمرینی را بر IL-17 بررسی کرده اند با کاهش سطوح این سایتوکاین همراه نبوده است و مطالعاتی که کاهش سطوح IL-17 را نشان داده اند در اقلیت می باشند. این وجه افتراق در نتایج می تواند ناشی از چندین تفاوت در مطالعه حاضر با مطالعه پیشین باشد.

در مطالعه ای توسط گلزاری و همکاران (۲۰۱۰) تأثیر تمرینات ورزشی ترکیبی بر سطوح IFN- γ ، IL-4 و IL-17 در پلاسما در زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس بررسی شد. تمرینات ترکیبی به مدت ۲۴ جلسه در مدت ۸ هفته طراحی شد. هر جلسه با ۵ دقیقه گرم کردن شروع شد و با ۱۰ دقیقه تمرین کششی، ۲۰ دقیقه تمرین هوازی و ۲۰ دقیقه تمرین مقاومتی - استقامتی دنبال شد. در این مطالعه، تولید IL-17 و IFN- γ پلاسما پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی به طور معنی‌داری کاهش یافت. یافته‌های ما نشان می دهد که تمرین ترکیبی با کاهش تولید IL-17 دارای اثرات ضد التهابی است (۴۸). در مطالعه ای توسط رحیمی و همکاران (۲۰۱۹) تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر IL-17 در زنان مبتلا به ام اس بررسی شد. گروه تمرین برنامه تمرین مقاومتی را ۳ روز در هفته به مدت ۸ هفته اجرا کردند، در حالی که گروه کنترل به فعالیت‌های معمول خود ادامه دادند. نتایج حاکی از آن بود که تمرین مقاومتی با کاهش تولید IL-17 در زنان مبتلا به ام اس، اثرات ضد التهابی مفیدی دارد (۴۹). همچنین در مطالعه ای دیگر قربانیان و همکاران (۲۰۲۰) تأثیر هشت هفته تمرین پیلاتس و ماساژ درمانی بر سطوح سرمی IL-17 و IFN β به عنوان سایتوکاین‌های پیش التهابی در بیماران مبتلا به ام اس بررسی شد. تمرین پیلاتس و ماساژ درمانی شامل ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته، هر جلسه ۴۰ تا ۶۰ دقیقه (۲۰ تا ۴۰ دقیقه برای پیلاتس و ۲۰ تا ۳۰ دقیقه برای ماساژ) بود. نمونه خون قبل و بعد از مداخله گرفته شد. نتایج نشان داد که پس از هشت هفته تمرین پیلاتس و ماساژ درمانی، سطح IL-17 در گروه‌های پیلاتس، ماساژ و پیلاتس + ماساژ به طور معنی‌داری کاهش یافت.

خستگی و هم تولید IL-22 را در بیماران ام اس کاهش می دهد همچنین باعث کاهش تولید سایتوکاین‌های Th17 در بیماران ام اس می شود. فعالیت بدنی باعث افزایش تولید IL-10 در بیماران ام اس می شود. در حالی که فعالیت بدنی توانایی دوپامین را در تنظیم سایتوکاین‌های مرتبط با Th17 کاهش می دهد، اثرات ضد التهابی سروتونین را افزایش می دهد که با تولید بالای IL-10 مشهود است. به طور خلاصه، همه نتایج نشان می دهد که تمرینات ترکیبی اثرات مفیدی بر التهاب در بیماران ام اس دارد (۴۰). همچنین در مطالعه ای دیگر دککس و همکاران (۲۰۱۶) تأثیر یک برنامه ترکیبی ورزشی ۱۲ هفته‌ای در بیماران مبتلا به MS را بر سایتوکاین‌ها بررسی کردند. نتایج با کاهش تولید واسطه‌های التهابی، TNF- α در پایان برنامه تمرینی مشاهده شد. به طور کلی، یافته‌ها نشان می دهد که برنامه ورزشی ۱۲ هفته‌ای ترشح واسطه‌های التهابی را بر اثر تحریک TLR کاهش می دهد (۴۱). تمرینات هوازی ممکن است با مهار نفوذ مونوسیت و ماکروفاژها به بافت چربی و تغییر فنوتیپی ماکروفاژها در بافت چربی وضعیت التهابی را بهبود بخشد (۴۲)، در حالی که تمرینات مقاومتی ممکن است چربی بدن را کاهش داده، توده بدون چربی بدن را افزایش دهد، نشانگرهای التهاب را بهبود بخشد (۴۳).

مطالعات اخیر نشان می دهد که سلول‌های کمکی T (Th) یکی از مهم‌ترین عوامل در آسیب‌شناسی ام اس هستند (۴۴). سطح IL-17 در خون و CNS بیماران MS خصوصاً در هنگام عود بالا می رود. در طول عود MS، تعادل سایتوکاین‌ها به سمت یک پروفایل پیش التهابی تغییر می کند که در ابتدا به غلبه Th1 (تولید کننده ایتترفرون گاما (IFN-g)) نسبت به لنفوسیت‌های Th2 (ایتروکین ۴-IL) (4) نسبت داده می شود (۴۵). با این حال، از زمان کشف IL-23 و نشان دادن نقش اساسی آن در EAE، شناسایی دودمان جدید و متمایز از لنفوسیت‌های CD4+ پاسخگو به IL-23 که با تولید IL17 مشخص می شود، ممکن شده است (۴۶). سلول‌های Th17 در حال حاضر نقش مهمی در ایجاد و حفظ آسیب بافتی در التهاب عصبی مزمن دارند (۲۱، ۴۷). در مطالعه حاضر مشخص شد که تمرین در منزل می تواند منجر به کاهش سطح IL-17 در بیماران تمرین دیده شود. در یک مطالعه ی مروری نشان داده

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده اثرات مثبت تمرینات ترکیبی ورزشی در منزل بر کاهش شاخص‌های التهابی و همزمان عملکرد راه رفتن و EDSS بوده است. با وجود این مطالعه حاضر تنها شاخص‌های مورد مطالعه را در سرم بررسی کرده است بررسی شاخص‌های سلولی سیستم ایمنی با تاکید بر وضعیت التهابی می‌تواند در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد (۵۰).

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه کارآزمایی بالینی پس از تایید توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه تربیت مدرس (با کد اخلاق IR.MODARES.REC.1397.263) و بر اساس اعلامیه هلسینکی، با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون انجام شد.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

1. Mayr N, Baumgartner C, Zeitlhofer J, Deecke L. The sensitivity of transcranial cortical magnetic stimulation in detecting pyramidal tract lesions in clinically definite multiple sclerosis. *Neurology*. 1991;41(4):566-.
2. Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *Journal of neurology*. 2009;256(11):1891-8.
3. Ryan M, Piascik P. Providing pharmaceutical care to the multiple sclerosis patient. *Journal of the American Pharmaceutical Association* (1996). 2002;42(5):753-67.
4. García-Muñoz C, Cortés-Vega M-D, Heredia-Rizo AM, Martín-Valero R, García-Bernal M-I, Casuso-Holgado MJ. Effectiveness of Vestibular Training for Balance and Dizziness Rehabilitation in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):590.
5. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Current opinion in neurology*. 200.۵۴-۲۴۸:(۳)۱۹;۶
6. Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J. Exercise in multiple sclerosis--an integral component of disease management. *Epma journal*. 2012;3(1):2.
7. Huntley A, Ernst E. Complementary and alternative therapies for treating multiple sclerosis symptoms: a systematic review. *Complementary therapies in medicine*. 2000;8(2):97-105.
8. White L, McCoy S, Castellano V, Gutierrez G, Stevens J, Walter G, et al. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2004;10(6):668-74.
9. McCabe MP. Mood and self-esteem of persons with multiple sclerosis following an exacerbation. *Journal of psychosomatic research*. 2005;59(3):161-6.
10. Li Y. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Imaging of CNS Infections and Neuroimmunology*: Springer; 2019. p. 155-64.
11. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation and pain. *International anesthesiology clinics*. 2007;45(2):27.
12. Imitola J, Chitnis T, Khoury SJ. Cytokines in multiple sclerosis: from bench to bedside. *Pharmacology & therapeutics*. 2005;106(2):163-77.
13. Hirano T, Kishimoto T. Interleukin-6. Peptide growth factors and their receptors I: Springer; 1990. p. 633-65.
14. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005.(۱)
15. Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *Journal of neurology*. 2005;252(5):v3-v9.
16. Ryba-Stanisławowska M, Skrzypkowska M, Myśliwska J, Myśliwiec M. The serum IL-6 profile and Treg/Th17 peripheral cell populations in patients with type 1 diabetes. *Mediators of inflammation*. 2013;2013.
17. Chen Y-C, Yang X, Miao L, Liu Z-G, Li W, Zhao Z-X, et al. Serum level of interleukin-6 in Chinese patients with multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2012;249(1-2):109-11.
18. Stelmasiak Z, Koziol-Montewka M, Dobosz B, Rejdak K, Bartosik-Psujek H, Mitosek-Szewczyk K, et al. Interleukin-6 concentration in serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis patients. *Medical Science Monitor*. 2000;6(6):1104-8.
19. Ferreira TB, Hygino J, Barros PO, Teixeira B, Kasahara TM, Linhares UC, et al. Endogenous interleukin-6 amplifies interleukin-17 production and corticoid-resistance in peripheral T cells from patients with multiple sclerosis. *Immunology*. 2014;143(4):560-8.

20. Negaresh R, Motl RW, Mokhtarzade M, Dalgas U, Patel D, Shamsi MM, et al. Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;24:91-100.
21. Luchtman DW, Ellwardt E, Larochelle C, Zipp F. IL-17 and related cytokines involved in the pathology and immunotherapy of multiple sclerosis: current and future developments. *Cytokine & growth factor reviews*. 2014;25(4):403-13.
22. Faramarzi M, Banitalebi E, Raisi Z, Samieyan M, Saberi Z, Ghahfarokhi MM, et al. Effect of combined exercise training on pentraxins and pro-inflammatory cytokines in people with multiple sclerosis as a function of disability status. *Cytokine*. 2020;134:155196.
23. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Shamsi MM. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF α , and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine*. 2017;57(2):262-71.
24. Majdinasab N, Motl RW, Mokhtarzade M, Zimmer P, Ranjbar R, Keytsman C, et al. Acute responses of cytokines and adipokines to aerobic exercise in relapsing vs .remitting women with multiple sclerosis. *Complementary therapies in clinical practice*. 2018;31:295-301.
25. Kjølhede T, Dalgas U, Gade AB, Bjerre M, Stenager E, Petersen T, et al. Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2016;26(7):824-34.
26. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri Shamsi M. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF α , and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine*. 2017;57(2):262-71.
27. Schulz K-H, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2004;225(1-2):11-8.
28. Galassetti PR, Iwanaga K, Crisostomo M, Zaldivar FP, Larson J, Pescatello A. Inflammatory cytokine, growth factor and counterregulatory responses to exercise in children with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatric diabetes*. 2006;7(1):16-24.
29. White LJ, Castellano V, Mc Coy SC. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *Journal of sports sciences*. 2006;24(8):911-4.
30. Castellano V, Patel DI, White LJ. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. *Journal of Applied Physiology*. 2008;104(6):1697-702.
31. Bansi J, Bloch W, Gamper U, Kesselring J. Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(5):613-21.
32. Rezaee S, Kahrizi S, Nabavi SM, Hedayati M. VEGF and TNF- α Responses to Acute and Chronic Aerobic Exercise in the Patients with Multiple Sclerosis. *Asian J Sports Med*. 2020;11:98312.
33. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444.-
34. Frost R, Levati S, McClurg D, Brady M, Williams B. What adherence measures should be used in trials of home-based rehabilitation interventions? A systematic review of the validity, reliability ,and acceptability of measures. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2017;98(6):1241-56. e45.
35. Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabilitation and neural repair*. 16-108: (2)23;2009
36. Marrie R, Goldman M. Validity of performance scales for disability assessment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2007;13(9):1176-82.
37. White LJ, Castellano V. Exercise and brain health—implications for multiple sclerosis. *Sports medicine*. 2008;38(2):91-100.
38. Briken S, Rosenkranz SC, Keminer O, Patra S, Ketels G, Heesen C, et al. Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 8-299: 53;2016.
39. Berkowitz S, Achiron A, Gurevich M, Sonis P, Kalron A. Acute effects of aerobic intensities on the cytokine response in women with mild multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;31:82-6.
40. Alvarenga-Filho H ,Sacramento PM, Ferreira TB, Hygino J, Abreu JEC, Carvalho SR, et al. Combined exercise training reduces fatigue and modulates the cytokine profile of T-cells from multiple sclerosis patients in response to neuromediators. *Journal of neuroimmunology*. 9-293: 91; 2016.
41. Deckx N, Wens I, Nuyts AH, Hens N, De Winter BY, Koppen G, et al. 12 weeks of combined endurance and resistance training reduces innate markers of inflammation in a randomized controlled clinical trial in patients with multiple sclerosis. *Mediators of inflammation*. 2016;2016.
42. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews immunology*. 15-607: (9)11; 2011.
43. Olson TP, Dengel D, Leon A, Schmitz K. Changes in inflammatory biomarkers

- following one-year of moderate resistance training in overweight women. *International journal of obesity*. 2007;31(6):996-1003.
44. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nature genetics*. 2013;45(11):1353.
 45. Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature medicine*. 2007;13(2):139-45.
 46. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature immunology*. 2005;6(11):1123-32.
 47. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology*. 2009;27:485-517.
 48. Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *International immunopharmacology*. 2010;10(11):1415-9.
 49. Rahimi A. Eight weeks resistance training reduces interleukin-17 in women with multiple sclerosis. *Journal of Physical Activity and Hormones*. 2019;2(4):27-38.
 50. Ghorbanian B, Mahmoudpoor A. The effect of Pilates training and massage therapy on plasma serum levels of IL-17 and IFN- β as pro-inflammatory cytokines in patients with Multiple Sclerosis (MS). *Journal of Sport Biosciences*. 2020;12(1):79-92.