مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۲، شماره پیوسته ۱۲۶، ۱۹ آبان ۱۴۰۴ https://doi.org/10.47176/rjms.32.126

مقاله پژوهشی

پاسخ عوامل نوروالتهابی مغز در رت‌های مبتلا به آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی به اثر حفاظتی تمرینات اینتروال و مصرف ویتامین D

عصمت السادات موسوی: دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه فرهنگیان، پردیس نسیبه، تهران، ایران

ضیاء فلاح محمدی: دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران (* نویسنده مسئول) mousavi2753@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس یک بیماری خودایمن با ضایعات ملتهب و دمیلینیه شونده در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی پاسخ عوامل نوروالتهابی مغز در رت های مبتلا به آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی به اثر حفاظتی تمرینات اینتروال و مصرف ویتامین D بود.

روش کار: در این پژوهش تجربی، ۴۸سر موش ماده نژاد لوئیز ۴هفته‌ای به‌طور تصادفی به ۸گروه تقسیم شدند. رت‌ها با نخاع خوکچه هندی و ادجوانت کامل ایمونیزه شدند. مدل EAE در انتهای هفته ششم تمرینات القاء شد. رت‌ها به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ۵میکروگرم ویتامین D3 در ۱۵۰میکرولیتر روغن کنجد هر دو روز یک بار به مدت ۲هفته به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند. پروتکل اینتروال شامل۱۰ تکرار ۱ دقیقه‌ای، نسبت کار به استراحت ۱ به ۲ و کل زمان دویدن ۳۰دقیقه بود. شدت تمرین به تدریج از ۲۵ متر در دقیقه به ۷۰متر در دقیقه افزایش یافت. داده‌ها به روش آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $p<0.05$ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بین گروه‌ها در شاخص NF-KB و TGF-B تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (p>۰/۰۵). میانگین تغییرات IL-17 در گروه ویتامین D در مدل EAE افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم ویتامین D داشت (P=۰/۰۱). میانگین تغییرات GM-CSF در گروه‌های اینتروال سالم (P=۰/۰۱۸)، D کنترل سالم (P=۰/۰۲)، D اینتروال سالم(P=۰/۰۰۱) و D اینتروال MS (P=۰/۰۳) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم داشت.

نتیجه‌گیری: تمرینات اینتروال و ویتامین D با بهبود عوامل نوروالتهابی مغز در رت های مبتلا به آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی همراه نبود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

مولتیپل اسکلروزیس،

تمرین اینتروال،

ویتامین D،

عوامل نوروالتهابی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۱۱

تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۸/۱۹

شیوه استناد به این مقاله:

Mousavi S, Falahmohammadi Z. The Response of Neuro-Inflammatory Factors in Brain Tissue in Rats with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis to the Protective Effect of Interval Training and Vitamin D. Razi J Med Sci. 2025(10 Nov);32.126.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.126]

Razi Journal of Medical Sciences. 2025(10 Nov);32.126. https://doi.org/10.47176/rjms.32.126

Original Article

The Response of Neuro-Inflammatory Factors in Brain Tissue in Rats with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis to the Protective Effect of Interval Training and Vitamin D

Smatalsadat Mousavi: PhD Farhangian University, Nasibah Campus, Tehran, Iran
Zia Falahmohammadi: Associate Professor Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Mazandaran, Iran (* Corresponding Author) mousavi2753@gmail.com

Abstract

Background & Aims: As a complex disease, MS is characterized by neuroinflammation, demyelination, and sequential axonal loss (1). By identifying inflammatory factors in experimental autoimmune encephalomyelitis, Th17 cells producing interleukin-17 (IL-17) were also added to the list of potential factors involved in the pathogenesis of the disease (2). Transforming growth factor beta (TGF-β) is also a potent regulatory cytokine with diverse effects on hematopoietic cells. The main function of TGF-β in the immune system is to maintain tolerance by regulating lymphocyte proliferation, differentiation and survival. Defects in TGF-beta1 expression or signaling in T cells are associated with the onset of several autoimmune diseases (6). The nuclear transcription factor kappa B (NF-κB) plays a major role in inflammatory diseases through the regulation of inflammation and cell survival. NF-κB has been shown to be activated in multiple cell types in the central nervous system of MS patients, including T cells, microglia/macrophages, astrocytes, oligodendrocytes, and neurons (7). It has also been shown that granulocyte and monocyte growth factor (GM-CSF) may play a role in the pathogenesis of multiple sclerosis (8). Finding suitable methods to reduce the complications of neuroinflammation may lead to the selection of new treatment regimens for many neurological diseases and neurological disorders (1). In a study on multiple sclerosis patients, eight weeks of combined endurance and resistance training was associated with a significant reduction of IL-17 in plasma (10). Also, in another study, both continuous strength and endurance training protocols inhibit the production of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-17 in the spinal cord of mice suffering from experimental autoimmune encephalomyelitis (11). Studies have shown that sports activity increases GM-CSF levels in healthy people (12, 13). Also, no change and decrease in TGF-β levels have been reported in patients with multiple sclerosis after exercises (11, 14). Vitamin D deficiency is also associated with the development of multiple sclerosis, which is usually an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system in adults (15, 16). Vitamin D3 may act as a regulator of prescription factors and reduce the severity of the disease by inhibiting the production of inflammatory cytokines (17).
Considering the important role of exercise in health and the prevention and treatment of diseases such as multiple sclerosis, it seems that the study of the effects of exercise and supplements on neuroinflammatory factors of the brain is of great importance, but according to the researcher's studies, the research conducted in this regard is very limited. In recent studies, support has been provided for the use of vitamin D to improve the inflammatory condition in multiple sclerosis patients. On the other hand, the results of studies related to the effect of exercise training on changes in neuroinflammatory factors of brain tissue are contradictory. Therefore, in the current study, the researcher intends to answer the question of what effect does interval training and vitamin D consumption have on brain neuroinflammatory factors in rats suffering from experimental autoimmune encephalomyelitis?
Methods: In this experimental study, 48 male Louise 4-week-old female rats were randomly divided into 8 groups. The training intensity was gradually increased from 25 meters per minute to 70 meters per minute. The rats were immunized with the guinea pig's spit and complete adjuvant. The EAE model was induced at the end of the sixth week of exercise. Rats received 5 µg of body weight per kilogram of vitamin D3 in 150 µl of sesame oil every two days once for 2 weeks' intraperitoneal injection. The interval protocol consisted of 10

Keywords
Multiple sclerosis,
Interval training,
Vitamin D,
Neuroinflammatory factors

Received: 02/08/2025
Published: 10/11/2025

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.126]

repetitions of 1 minute, the ratio of work to rest was 1:2, and the total running time was 30 minutes. Data were analyzed by one-way analysis of variance and Tukey post hoc test at the $p < 0.05$.

Results: The results showed that there was no significant difference between the groups in NF-KB and TGF-B ($p>0.05$). The average changes of IL-17 in the vitamin D group in the EAE model had significant increase compared to the healthy vitamin D control group ($P=0.01$). The average changes of GM-CSF in healthy interval groups ($P=0.018$), D healthy control ($P=0.02$), D healthy interval ($P=0.001$) and D interval MS ($P=0.03$) There was significant decrease compared to the healthy control group.

Conclusion: The results of this research showed that six weeks of interval training had no significant effect on NF-KB and TGF-B indicators. Also, the mean changes of IL-17 and GM-CSF in the intervention groups (interval exercises and vitamin D) were not significant compared to the control group of the EAE model. Consistent with the findings of our study, in a study on experimental autoimmune encephalomyelitis rats, it was found that there was no significant difference between the average concentrations of pro-inflammatory cytokines in the vitamin D3 group compared to the control group (10). In the present study, the levels of IL-17 in the brain tissue along with the consumption of vitamin D3 in EAE did not show a significant change, there is a possibility that the dose of vitamin D3 in EAE samples was not sufficient. Studies have shown that sports activity increases G-CSF levels in healthy people (12, 13). The production of TGF-β in the spinal cord tissue of C57 mice was not significantly affected by the treatment with four weeks of resistance training (the initial intensity to start the resistance training program was 25% of the animal's body weight, this value increased from 50 to 75% of the animal's weight) (11) which is consistent with the results of our study. Recent studies have also shown that NF-κB regulates the survival of resident cells in inflammatory lesions (25, 26). Stimuli such as pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor (TNF-α) and interleukin-1 (IL-1) can activate NF-κB. These stimuli activate IκB kinases (IKK), which in turn phosphorylate the major inhibitor of NF-κB, IκBα. This phosphorylation step leads to ubiquitination and subsequent degradation by the IκBα proteasome. The NF-κB complex translocates to the nucleus, where it binds to kB enhancers in the regulatory regions of various genes, where it activates transcription (28). Some studies have shown that the action of protein kinase B (Akt) through IKK is necessary for the activation and phosphorylation of NF-κB. Phospho-AKT mediates the phosphorylation of IKKα, which allows it to phosphorylate IκB and thereby allow NFκB to translocate into the nucleus. In addition, AKT can independently phosphorylate NFκB by directly phosphorylating the p65/RelA subunit to activate IKK (29). Maybe the reason for not changing the indicators after the intervention is the training period. It seems that in this regard, the results of Soltani et al showed that patients with multiple sclerosis can improve their immune system function by reducing TGF-β levels by participating in aerobic exercise in water, although with a long training period more than eight weeks) to profit (14). Therefore, it is possible to achieve clearer results by lengthening the training period. Recent intervention studies show that, unlike continuous moderate exercise, interval exercise reduces inflammatory activity indicators and helps to improve the immune system and is related to disability status, symptoms and disease activity (35). In summary, the research results show that interval training and vitamin D are not associated with the improvement of brain neuroinflammatory factors in rats suffering from experimental autoimmune encephalomyelitis.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:
Mousavi S, Falahmohammadi Z. The Response of Neuro-Inflammatory Factors in Brain Tissue in Rats with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis to the Protective Effect of Interval Training and Vitamin D. Razi J Med Sci. 2025(10 Nov);32.126.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.126]

مقدمه

التهاب عصبی به عنوان یک جزء پاتولوژیک اصلی تقریباً همه بیماری‌های عصبی شناخته شده است. التهاب عصبی در سیستم عصبی مرکزی با پاسخ های ایمنی سلول‌های گلیال همراه است. سلول‌های گلیال از طریق ارائه آنتی ژن و سیگنال دهی سیتوکین و کموکاین به محرک های پاتولوژیک پاسخ می دهند. بنابراین، محدود کردن التهاب سیستم عصبی مرکزی نشان دهنده رویکرد درمانی آینده نگر در بیماری هایی مانند مولتیپل اسکلروزیس است. به عنوان یک بیماری پیچیده، ام اس با التهاب عصبی، دمیلینه شدن و از دست دادن متوالی آکسون مشخص می‌شود (۱).

با شناسایی عوامل التهاب در آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی، سلول های Th17 تولید کننده اینترلوکین-۱۷ (IL-17) نیز به فهرست عوامل بالقوه دخیل در پاتوژنز بیماری اضافه شدند (۲). نقش محوری سلول های Th17 در پاتوژنز بیماری مولتیپل اسکلروزیس ، فرکانس‌های بالاتری از سلول‌های Th17 تولیدکننده IL-17 در خون و ضایعات فعال مولتیپل اسکلروزیس را نشان می‌دهند (۳،۴)، که به طور بالقوه با پیشرفت بیماری، بیان بیشتر مولکول های تحریک کننده و مقاومت بالاتر در برابر سرکوب مرتبط است (۵). فاکتور رشدی تغییر شکل دهنده بتا (TGF-β) نیز یک سایتوکاین تنظیم کننده قوی با اثرات متنوع بر سلول های خون ساز است. عملکرد اصلی TGF-βدر سیستم ایمنی حفظ تحمل از طریق تنظیم تکثیر لنفوسیت ها، تمایز و بقا است. نقص در بیان TGF-beta1یا سیگنال دهی آن در سلول های T با شروع چندین بیماری خودایمنی مرتبط است. بنابراین، درک عملکرد و تنظیم TGF-β در طول پاسخ‌های ایمنی، نوید درمانی را برای کنترل بیماری‌های خودایمنی مانند مولتیپل اسکلروزیس ارائه می‌دهد (۶). عامل رونویسی هسته‌ای کاپا بی (NF-κB) از طریق تنظیم التهاب و زنده ماندن سلولی، نقش عمده ای در بیماری های التهابی ایفا می کند. نشان داده شده است که NF-kB در انواع سلول های متعدد در سیستم عصبی مرکزی بیماران ام اس، از جمله سلول‌های T، میکروگلیا/ماکروفاژها، آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها فعال می‌شود. داده‌های حاصل از مطالعات مدل حیوانی، به‌ویژه مطالعات آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی، نشان داده‌اند که فعال‌سازی NF-kB در این نوع سلول‌های منفرد، اثرات متمایزی بر توسعه مولتیپل اسکلروزیس دارد (۷). همچنین نشان داده شده است که عامل رشد گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها (GM-CSF) ممکن است نقشی در بیماری‌زایی مولتیپل اسکلروزیس داشته باشد (۸). علاوه بر اثرات آن به عنوان یک فاکتور رشد، GM-CSF نقش مهمی در بیماری‌های خودایمنی التهابی مزمن مانند مولتیپل اسکلروزیس دارد (۹).

به دلیل علت ناشناخته و تظاهرات ناهمگن بیماری، درمان ام اس سخت است و جستجو برای درمان های بالقوه گسترده و دقیق است. با این حال، یافتن روش هایی مناسب برای کاهش عوارض التهاب عصبی ممکن است در انتخاب رژیم‌های درمانی جدید برای بسیاری از بیماری‌های عصبی و اختلالات عصبی پیشرفت داشته باشد (۱). در تحقیقی روی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس هشت هفته تمرین ترکیبی استقامتی و مقاومتی با کاهش معنی‌دار IL-17 در پلاسما همراه بود (۱۰). همچنین در تحقیق دیگری هر دو پروتکل تمرین قدرتی و استقامتی تداومی در نخاع موش مبتلا به آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی همچون اینترلوکین 17را مهار می‌کند (۱۱). مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی سطوح GM-CSF را در افراد سالم افزایش می‌دهد (۱۲،۱۳). همچنین عدم تغییر و کاهش سطوح TGF-β در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس پس از تمرینات گزارش شده است (۱۱،۱۴). کمبود ویتامین D نیز با ایجاد مولتیپل اسکلروزیس که معمولاً یک بیماری دمیلینه کننده التهابی سیستم عصبی مرکزی در بزرگسالان است، مرتبط است. مطالعات بالینی نقش محافظتی سطوح بالاتر ویتامین D را بر محتوای میلین در مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده و ارتباط بین وضعیت ویتامین D پایین در آغاز مولتیپل اسکلروزیس و ورود زودهنگام به حالت پیشرونده بیماری نشان می‌دهند (۱۵،۱۶). ویتامین D3 ممکن است به عنوان یک تنظیم کننده فاکتورهای نسخه‌برداری عمل کند و با مهار تولید

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.126]

سیتوکاین‌های التهابی سبب کاهش شدت بیماری گردد (۱۷).

با توجه به نقش مهم ورزش در سلامت و پیشگیری و درمان بیماری های مانند مولتیپل اسکلروزیس، به نظر می رسد بررسی اثرات ورزش و مکمل بر عوامل نوروالتهابی مغز از اهمیت بالایی برخوردار باشد، اما بر اساس مطالعات محقق تحقیقات انجام شده در این خصوص بسیار محدود است در مطالعات انجام شده اخیر، حمایت هایی برای استفاده از مصرف ویتامین D برای بهبود وضعیت التهابی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس فراهم شده است. از طرفی نتایج مطالعات انجام شده در ارتباط با اثر تمرین ورزشی بر تغییرات عوامل نوروالتهابی بافت مغز متناقض است. بنابراین، در پژوهش حاضر محقق قصد دارد به این پرسش پاسخ دهد که تمرینات اینتروال و مصرف ویتامین D چه تأثیری بر عوامل نوروالتهابی مغز در رت های مبتلا به آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی دارد؟

روش کار

پژوهش حاضر از نوع تجربی می باشد. مطالعه حاضر با شماره IR.UMZ.REC.097004 در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه مازندران مورد تایید قرار گرفت. در این پژوهش از ۴۸ سر رت ماده نژاد لوئیز ۴ هفته‌ای از شرکت داروپخش تهران استفاده شد. موش‌ها توسط محققین در آزمایشگاه جوندگان دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران پس از ۲ هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه، پروتکل تمرینی خود را در سن ۶ هفته آغاز کردند. در طی دوره پژوهش غذای استاندارد پلت و آب به صورت آزاد در اختیار گروه‌ها قرار گرفت و رت‌ها در گروه‌های چهار تایی و در محیطی با میانگین دمای ۱/۴±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵٪ و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. حیوانات پس از آشنایی با شرایط آزمایشگاه به طور تصادفی به هشت گروه تقسیم شدند: ۱- گروه پایه که در طول آزمایش در قفس نگهداری شدند (کنترل سالم)، ۲- گروهی که بدون انجام تمرین و دریافت مکمل ویتامین D، مخلوطی از ادجوانت و نخاع خوکچه هندی (به منظور القاء EAE) دریافت کرد (کنترل MS)، ۳- گروهی که در طول آزمایش فقط مکمل ویتامین D دریافت کرد (گروه ویتامین D سالم)، ۴- گروهی که در کنار دریافت مکمل ویتامین D مخلوطی از ادجوانت و نخاع نیز به آن‌ها تزریق شد (گروه ویتامین D +MS)، ۵- گروهی که در طول آزمایش فقط تمرین اینتروال را انجام داد (گروه تمرین اینتروال سالم)، ۶- گروهی که در طول آزمایش فقط تمرین اینتروال را انجام دادند و در نهایت مخلوطی از ادجوانت و نخاع خوکچه به آن‌ها تزریق شد (گروه تمرین اینتروال + MS)، ۷- گروهی که در طول آزمایش در کنار مصرف مکمل ویتامین D تمرین اینتروال انجام داد (گروه ویتامین D + اینتروال سالم)، ۸- گروهی که در طول آزمایش در کنار مصرف مکمل ویتامین D تمرین اینتروال انجام داد و درنهایت مخلوط ادجوانت و نخاع خوکچه به آن‌ها تزریق شد (گروهMS +تمرین اینتروال + ویتامینD).

به منظور القاء آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی(EAE) در حیوانات از مخلوطی از نخاع خوکچه و ادجوانت استفاده شد. بدین منظور ابتدا ۶ سر خوکچه هندی از انستیتو پاستور تهران خریداری شده و به آزمایشگاه منتقل شدند. هر یک از این خوکچه‌ها به وسیله کتامین (۵۰-۳۰میکرولیتر بر کیلوگرم) و زایلازین (۵-۳ میکرولیتر بر کیلوگرم) بیهوش شده و نخاع آن برای انجام مراحل بعدی آزمایش خارج شد. پس از بیرون آوردن نخاع خوکچه و منتقل کردن آن به داخل میکروتیوب، به منظور فریز کردن بافت (نخاع خوکچه)، آن را داخل ازت (نیتروژن مایع) قرار داده و سپس نخاع فریز شده دومرتبه در هاون پر از ازت قرار داده شد و درحالی که در مایع شناور بود، کوبیده شد. به منظور هموژن کردن، بافت کوبیده شده را با نسبت برابر با سالین مخلوط کرده و در دمای ۵ درجه سانتیگراد در دستگاه شیکر قرار داده تا بطور کامل هموژن شد. نهایتا نخاع هموژن شده و ادجولنت خریداری شده از شرکت سیگما را با نسبت ۱ به ۱ مخلوط کرده و بعد از بیهوش کردن رت‌ها به وسیله کتامین (۷۰ میکرولیتر بر کیلوگرم) به هر رت مقدار

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.126]

جدول ۱- پروتکل تمرین انتروال فزاینده

هفته	آشنایی	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم
سرعت تمرین (متر در دقیقه)	۱۰-۲۵	۲۵-۳۵	۳۰-۴۵	۴۵-۵۵	۵۰-۶۵	۶۰-۷۰	۶۵-۷۰
سرعت استراحت (متر در دقیقه)	۱۰	۱۰-۲۰	۱۵-۲۵	۲۵-۳۰	۲۵-۳۵	۳۰-۳۵	۳۰-۳۵
مدت تمرین (دقیقه)	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
مدت استراحت بین تکرارها (دقیقه)	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲
تعداد تکرار	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
تعداد جلسه در هفته	۴	۵	۵	۵	۵	۵	۵

۰/۴ ml از محلول حاصل، در پایه دم حیوان، تزریق شد. روند بیماری روزانه مورد ارزیابی قرار گرفت. مقیاس ارزیابی شدت بیماری شامل؛ صفر عدم بروز بیماری، ۱- اختلال در حرکت دم، ۲- فلج شدن دم، ۳- اختلال در راه رفتن، ۴- فلج یک پا، ۵- فلجی هر دو پا، ۶- فلجی چهاردست و پا و ۷- مرگ می باشد (۱۸).

نوار گردان ویژه موش‌ها (ساخت ایران دانشگاه مازندران دانشکده علوم ورزشی) و دارای ۱۰ محفظه‌ی شیشه ای از جنس پلکسی گلاس و به ابعاد طول ۹۰ سانتی متر، عرض ۱۰سانتی متر و ارتفاع ۱۵ سانتی متر دارای شوکر اتومات ، شیب صفر درجه و دارای صفحه نمایشگر سرعت و مسافت و ولتاژ بود. قبل از اجرای برنامه تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت یک هفته با محیط و نحوه فعالیت با نوارگردان آشنا شدند. برنامه تمرین اینتروال در هفته دوم و طی ۶ هفته تمرین در هر جلسه شامل ۱۰ تکرار ۱ دقیقه‌ای بود. نسبت کار به استراحت ۱ به ۲ و کل زمان دویدن ۳۰ دقیقه در نظر گرفته شد. در طی این مدت شدت تمرین به تدریج از ۲۵ متر در دقیقه به ۷۰ متر در دقیقه افزایش یافت (۱۹) (جدول ۱).

موش‌های گروه‌های EAE به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ۵ میکروگرم ویتامین D3 در ۱۵۰ میکرو لیتر روغن کنجد هر دو روز یک بار به صورت داخل صفاقی دریافت کردند و گروه کنترل موش‌های مبتلا به EAEبه هر موش ۱۵۰ میکرو لیتر روغن کنجد هر دو روز یک بار به صورت داخل صفاقی تجویز شد. تجویز ویتامین D3 سه روز قبل از القا EAE اغاز شد و موش‌ها به مدت ۲ هفته ویتامین D3 مصرف کردند.

انتخاب دوز تزریقی ویتامین در این مطالعه براساس مطالعات مشابه بود که از این ویتامین جهت درمان بیماری‌ها در مدل‌های حیوانی استفاده شده است (۲۰). در پایان پروتکل و پس از نمونه برداری از بافت مغز موش‌ها، سطوح NF-κB ، TGF-β، IL-17 و GM-CSF با استفاده از کیت‌های الایزا ویژه رت (Zellbio Germany) اندازه‌گیری شد. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. بعد از این که طبیعی بودن توزیع داده‌ها مشخص گردید، برای مقایسه متغیرهای تحقیق آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری در همه موارد $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با نرم افزارهای SPSS با نسخه ۲۶ به اجرا درآمد.

یافته‌ها

وزن گروه ها به صورت میانگین و انحراف معیار در جدول ۲ نمایش داده شده است. تمامی گروه ها در تحقیق از هم تفکیک شده است تا تغییرات قابل مقایسه تر باشد. تغییرات مربوط به علائم بالینی در پروتکل نیز به دنبال القای مدل EAE در رت های ماده نژاد لوئیس ذکر شده است.

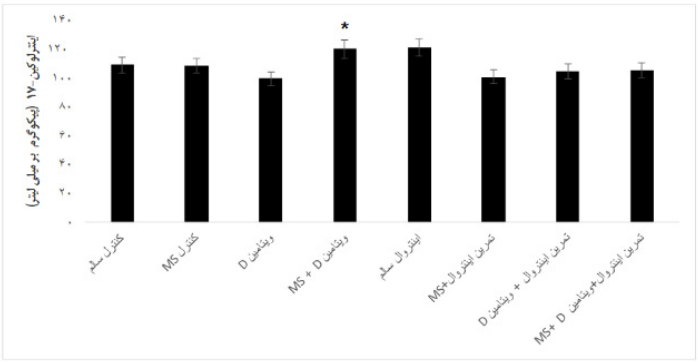
نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) نشان داد که بین گروه ها در شاخص IL-17 تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p<۰/۰۰۱$). میانگین تغییرات IL-17 در گروه ویتامین D در مدل EAE افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل سالم ویتامین D داشت ($P=۰/۰۱$) (نمودار ۱).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.126]

جدول ۲- میانگین و انحراف استاندارد وزن گروه تمرینی اینتروال مدل EAE

مرحله گروه	هفته اول	هفته آخر	روز قبل القا	روز آخر القا
کنترل سالم	۱۱۰ ± ۲/۴۴	۲۰۰/۴ ± ۱۴/۳۹	۲۰۰/۴ ± ۱۴/۳۹	۲۱۷/۶ ± ۱۳/۰۱
کنترل MS	۱۱۰/۶ ± ۱/۸۱	۲۰۱/۶ ± ۸/۷۶	۲۰۱/۶ ± ۸/۷۶	۲۰۹/۸ ± ۱۱/۱۴
اینتروال سالم	۱۰۹/۶ ± ۱/۵۱	۱۸۸/۲ ± ۱۲/۵۹	۱۸۸/۲ ± ۱۲/۵۹	۲۰۷ ± ۱۶/۶۲
اینتروال MS	۱۱۱/۶ ± ۱/۱۴	۱۸۴/۶ ± ۱۶/۱۰	۱۸۴/۶ ± ۱۶/۱۰	۲۰۳/۸ ± ۱۷/۲۹
D کنترل سالم	۱۱۰/۶ ± ۲/۷۴	۱۹۳/۴ ± ۱۰/۰۱	۱۹۳/۴ ± ۱۰/۰۱	۲۰۵/۶ ± ۱۱/۷۶
D کنترل MS	۱۱۳/۶ ± ۱/۵۱	۱۹۸ ± ۴/۹۴	۱۹۸ ± ۴/۹۴	۱۹۳/۲ ± ۱۳/۹۸
D اینتروال سالم	۱۱۱/۲ ± ۱/۶۴	۱۹۰/۶ ± ۱۵/۱۲	۱۹۰/۶ ± ۱۵/۱۲	۱۹۹ ± ۹/۱۹
D اینتروال MS	۱۰۸/۸ ± ۱/۴۸	۱۸۰/۶ ± ۱۲/۸۱	۱۸۰/۶ ± ۱۲/۸۱	۱۹۷ ± ۸/۹۱



نمودار ۱- میانگین تغییرات معنی داری IL-17 در گروه پروتکل اینتروال ویتامین D در مدل EAE؛ * تفاوت معنی داری نسبت به گروه کنترل سالم ویتامین D (P=۰/۰۱).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) نشان داد که بین گروه ها در شاخص GM-CSF تفاوت معنی‌داری وجود داشت (p<۰/۰۰۱). میانگین تغییرات GM-CSF در گروه های اینتروال سالم (P=۰/۰۱۸)، D کنترل سالم (P=۰/۰۲)، D اینتروال سالم(P=۰/۰۰۱) و D اینتروال MS (P=۰/۰۳) کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل سالم داشت (نمودار ۲).

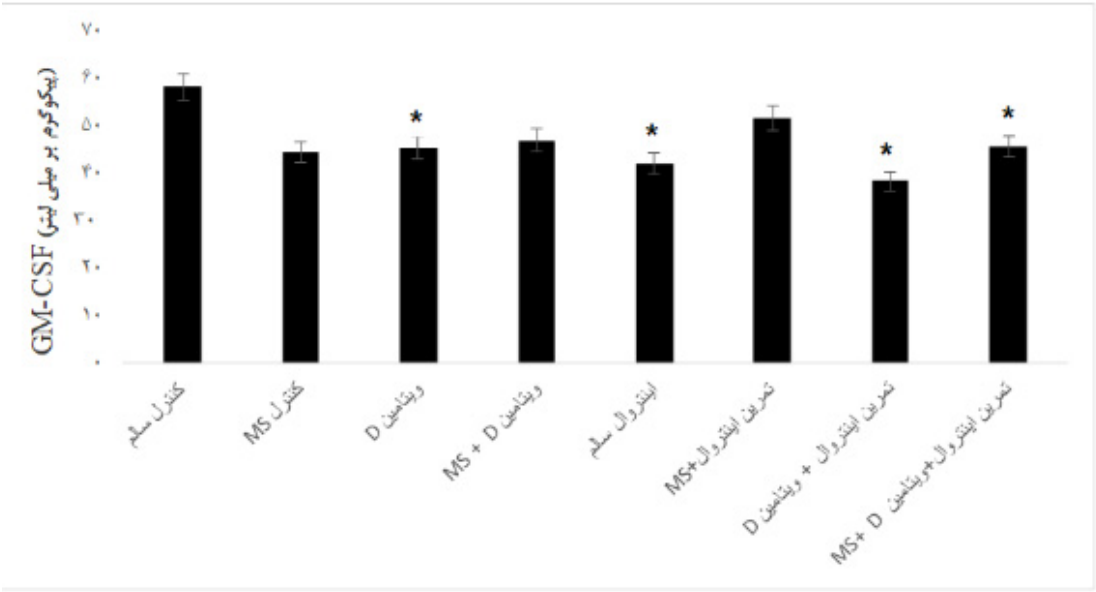
نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) نشان داد که بین گروه‌ها در شاخص NF-KB تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (p>۰/۰۵) (نمودار ۳).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) نشان داد که بین گروه ها در شاخص TGF-B تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (p>۰/۰۵) (نمودار ۴).

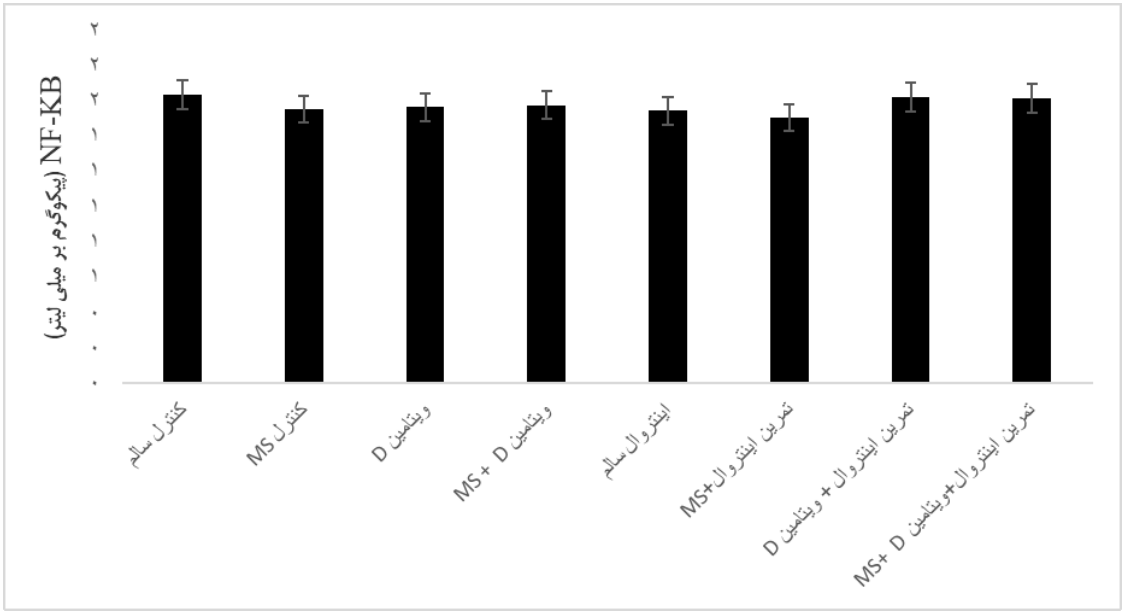
بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که شش هفته تمرینات اینتروال بر شاخص های NF-KB و TGF-B تاثیر معنی‌داری نداشت. همچنین میانگین تغییرات IL-17 و GM-CSF در گروه‌های مداخله (تمرینات اینتروال و ویتامین D) نسبت به گروه کنترل مدل EAE معنی دار نبود. همخوان با یافته های مطالعه ما، در تحقیقی روی موش‌های مبتلا به آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی مشخص شد که بین میانگین غلظت سایتوکاین‌های پیش التهابی در گروه ویتامین D3 در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (۱۰). در تحقیق حاضر نیز سطوح IL-17 در بافت مغز به همراه مصرف ویتامین D3 در EAE تغییر معنی داری نشان نداد این احتمال وجود دارد که میزان دوز ویتامین D3 در نمونه‌های EAE کافی نبوده

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.47176/rjms.32.126]



نمودار ۲- میانگین تغییرات GM-CSF در گروه پروتکل اینتروال مدل EAE؛ * تفاوت معنی داری نسبت به گروه کنترل سالم (P=۰/۰۱۸)



نمودار ۳- میانگین تغییرات معنی داری NF-KB در گروه پروتکل اینتروال ویتامین D در مدل EAE.

است. از طرفی، مخالف با نتایج مطالعه ما، در تحقیقی روی بیماران مبتلا به MS هشت هفته تمرین ترکیبی استقامتی و مقاومتی با کاهش معنی‌دار IL-17 در پلاسما همراه بود (۲۰). همچنین در تحقیق دیگری هر دو پروتکل تمرین قدرتی و استقامتی تداومی از علائم بالینی مدل حیوانی انسفامیلیت خودایمنی تجربی جلوگیری و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند، علاوه بر این، تمرینات در نخاع موش با EAE تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی همچون اینترلوکین 17 را مهار می‌کند (۱۱). نوع تمرینات اجرا

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.126]

شـده ممکن اسـت سـازگاری های متفاوتی به همراه داشـته باشـد و می تواند علت تفاوت نتایج با یافته های فوق باشـد. مطالعات نشـان داده اند که فعالیت ورزشـی سـطوح G-CSF را در افراد سـالم افزایش می‌دهد (۱۲،۱۳). همچنین افزایش ۳۰درصـد در GM-CSF بلافاصله بعد از ۲ ساعت دوچرخه سواری با شدت بالا (۲۱)، همچنین دویدن (۲۲) و پس از مسـابقه ماراتن (۲۳) گزارش شـده اسـت. در همین راسـتا کوین و همکاران در تحقیقی نشـان دادند که دو هفته تمرینات اینتروال با شـدت بالا سـطوح GM-CSF را در مردان فعال افزایش می‌دهد (۲۴). همچنین نشـان داده شـده است که غلظت پلاسمایی G-CSF پس از یک جلسه ورزش برونگرا در آزمودنی‌هـای تمرین نکرده افزایش می‌یابد (۱۲). علاوه بر این، در مطالعه‌ای که رابطه بین آسـیب‌های عضـلانی ناشـی از ورزش و تاخیر در لکوسـیتوز، با اسـتفاده از یک پروتکل تمرینات برونگرا شـدید مورد بررسـی قرار گرفت، غلظت G-CSF شش سـاعت پس از ورزش به اوج مقادیر خود رسـید (۱۳). تولید TGF-β در بافت نخاع موش‌های C57 به طور قابل توجهی تحت تاثیر درمان با چهار هفته تمرینات مقاومتی (شـدت اولیه برای شـروع برنامهٔ تمرین مقاومتی ۲۵ درصد وزن بدن حیوان بود، این مقدار ۵۰ تا ۷۵ درصـد وزن حیوان افزایش یافت) قرار نگرفت (۱۱) که با نتایج مطالعه ما، همخوان می‌باشد. مطالعات اخیر همچنین نشان داده است که NF-kB زنده ماندن سلول های ساکن در ضایعات التهابی را تنظیم می کند (۲۵،۲۶). نکته مهم، نشان داده شده است که NF-kB در بسـیاری از انواع سـلول در مولتیپل اسـکلروزیس و آنسـفالومیلیت خود ایمن تجربی فعال می شـود، از جمله سلول های T، میکروگلیا/ماکروفاژها، آستروسیت ها، الیگودندروسـیت ها و نورون ها (۲۷). محرکهایی مانند فاکتور نکروز تومور سـیتوکینهای پیش التهابی (TNF- α) و اینترلوکین -۱ (IL-1) می توانند NF-kB را فعال کنند. این محرک ها کینازهای (IKK) IκB را فعال می کنند ، که به نوبه خود مهارکننده اصلی-NF κB، IκBαرا فسـفریلـه می کننـد. این مرحلـه فسـفوریلاسـیون منجر به یوبیکیونه شـدن و تخریب بعدی توسـط پروتئازوم IκBα می‌شـود. کمپلکس-NF κBبه هسـته منتقل می شـود و در آنجا به تقویت کننـده هـای kB موجود در منـاطق نظـارتی ژن هـای مختلف متصل می شود و در آنجا رونویسی را فعال می کند (۲۸). برخی مطالعات نشـان داده اند که عمل پروتئین کینـاز B (Akt) از طریق IKK برای فعـال سـازی و فسـفوریلاسـیون NF-kB لازم اسـت. فسـفو-AKTواسـطه فسـفوریلاسـیون IKKα اسـت که به آن اجازه می دهد تا IkB را فسـفریله کند و از این رو به NFκBاجازه می دهد تا در هسـته جابجا شود علاوه بر این، AKT می‌تواند با فسـفوریلاسـیون مسـتقیم زیر واحد p65 / RelA، NFκB را مسـتقل از IKK فعال کند (۲۹). شـاید دلیل عدم تغییر شـاخص‌های پس از مداخله، مدت تمرین باشـد. به نظر می‌رسـد در همین راسـتا، نتایج سـلطانی و همکاران نشـان داد بیماران مبتلا بـه مولتیپـل اسـکلروزیس برای بهبود عملکرد سـیسـتم ایمنی خود، می‌توانند با کاهش در سـطوح TGF-βبه‌واسـطه‌ی شـرکت در تمرین هوازی در آب، البته با یک دوره‌ی تمرینی طولانی (بیش از هشـت هفته) سـود ببرند (۱۴). بنابراین احتمالا با طولانی‌تر شدن دوره تمرینات می‌توان به نتایج روشن‌تری دست یافت. برنامه های ورزشی برای مولتیپل اسکلروزیس به عنوان گزینه های درمانی حمایتی امیدوارکننده برای کاهش علائم و عوارض جانبی بیماری توصـیف شـده اسـت (۳۰،۳۱). با این حال، افزاد مبتلا به مولتیپل اسـکلروزیس اغلب غیر فعال هسـتند (۳۲). تمرین اینتروال یک برنامـه تمرینی امیدوارکننـده و صـرفه جویی در زمان برای افزاد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس اسـت که به طور موثر ظرفیت هوازی و خسـتگی را بهبود می‌بخشـد (۳۳،۳۴). مطالعات مداخله‌ای اخیر نشـان می دهد که برخلاف تمرین مداوم متوسـط، تمرین اینتروال شـاخص های فعالیت التهابی را کاهش می دهد و به بهبود سیسـتم ایمنی کمک می کند و با وضـعیت ناتوانی، علائم و فعالیت بیماری مرتبط اسـت (۳۵). به نظر می‌رسـد ورزش بر فرآیندهای بیولوژیکی تأثیر می‌گذارد، که نقش مهمی در پاتوژنز و پیشـرفت مولتیپل اسـکلروزیس دارند (۳۳). محدودیت‌هایی در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.126]

تحقیق حاضر وجود داشت که از جمله می‌توان به عدم اندازه‌گیری شاخص‌های ساختاری بافت مغز اشاره کرد. همچنین پیشنهاد می‌شود که تحقیقی مشابه با اندازه‌گیری این عوامل در بافت نخاع متعاقب تمرین اینتروال و مصرف ویتامین D انجام شود. همچنین با تغییر دوز مصرفی ویتامین D نیز ممکن است بتوان به نتایج روشن تری دست یافت. به هرحال تحقیقات بیشتری در این زمینه مورد نیاز می‌باشد.

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، نتایج تحقیق نشان می‌دهد که تمرینات اینتروال و ویتامین D با بهبود عوامل نوروالتهابی مغز در رت های مبتلا به آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی همراه نمی‌باشد.

تقدیر و تشکر

مطالعه حاضر مستخرج از رساله دکتری با شماره IR.UMZ.REC.097004 می‌باشد. بدین وسیله از کلیه‌ی افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه با کد اخلاق: IR.UMZ.REC.097004 انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم سازی و روش کار: ضیا فلاح ویرایش و مرور: ضیاء فلاح محمدی و عصمت السادات موسوی؛ نوشتن مقاله و تحیلی داده‌ها: ضیاء فلاح محمدی

References

1. Bjelobaba I, Savic D, Lavrnja I. Multiple Sclerosis and Neuroinflammation: The Overview of Current and Prospective Therapies. Curr Pharm Des. 2017; 23(5):693-730.
2. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. Nat Immunol. 2005 Nov;6(11):1133-41.
3. Durelli L, Conti L, Clerico M, Boselli D, Contessa G, Ripellino P, et al. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. Ann Neurol. 2009 May;65(5):499-509.
4. Arellano G, Acuña E, Reyes LI, Ottum PA, De Sarno P, Villarroel L, et al. Th1 and Th17 Cells and Associated Cytokines Discriminate among Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis Phenotypes. Front Immunol. 2017;8:753.
5. Brucklacher-Waldert V, Stuerner K, Kolster M, Wolthausen J, Tolosa E. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. Brain. 2009;132(Pt 12):3329-41.
6. Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. TGF-beta as a promising option in the treatment of multiple sclerosis. Neuropharmacology. 2009;56(6-7):929-36.
7. Yue Y, Stone S, Lin W. Role of nuclear factor κB in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. Neural Regen Res. 2018;13(9):1507-1515
8. Rasouli J, Ciric B, Imitola J, Gonnella P, Hwang D, Mahajan K, et al. Expression of GM-CSF in T cells is increased in multiple sclerosis and suppressed by IFN-β therapy. J Immunol 2015; 194(11): 5085-5093.
9. Lotfi N, Zhang GX, Esmaeil N, Rostami A. Evaluation of the effect of GM-CSF blocking on the phenotype and function of human monocytes. Sci Rep. 2020 Jan 31;10(1):1567.
10. 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. Int Immunopharmacol 2010; 10(11):1415-1419
11. Souza PS, Gonçalves ED, Pedroso GS, Farias HR, Junqueira SC, Marcon R, et al. Physical exercise attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting peripheral immune response and blood-brain barrier disruption. Mol Neurobiol 2017; 54(6): 4723-4737
12. Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, Suzuki K. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. Exerc Immunol Rev 2004; 10(90): 20-31.
13. Paulsen G, Benestad HB, StrØm-gundersen I, MØrkrid L, LappegÅrd KT, Raastad T. Delayed leukocytosis and cytokine response to high-force eccentric exercise. Med Sci Sports Exerc 2005; 37(11):1877-1883.
14. Soltani M, Fathi M, Moazzemi M, Golradi N. The effects of aerobic exercise in water on cortisol

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.126]

levels and TGF-β in patients with multiple sclerosis. J Sabzevar Univ Med Sci 2014; 21(2):207-216

15. Abbatemarco JR, Fox RJ, Li H, Ontaneda D. Vitamin D and MRI measures in progressive multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. (2019) 35:276–82.

16. Muris AH, Rolf L, Broen K, Hupperts R, Damoiseaux J, Smolders J, et al. Low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:254–7

17. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. In vivo upregulation of interleukin-4 is one mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3. Arch Biochem Biophys 2000; 377(1):135-138

18. Yaghmaei P NM, Mahdavi M,Mehrvarz T, Zahra Nazari. The effect of different doses of bee venom serum levels of interleukin-6 in Lewis rats EAE (a model for studying multiple sclerosis). Pejouhandeh 2013; 18(2):69-75.

19. Mirdar Sh, Arabzadeh E, Hedayati M. The effect of 6 weeks of interval training on HIF-1 levels in inflating rat lungs. Sports Physiology. 2013; 6(23): 125-136.

20. Mosayebi GA, Payani MA. The Effect of Vitamin D3 on the Inhibition of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in C57BL/6 Mice. Razi j Med Sci 2007; 13(52):189-96.

21. Nieman DC, Konrad M, Henson DA, Kennerly K, Shanely RA, Wallner-Liebmann SJ. Variance in the acute inflammatory response to prolonged cycling is linked to exercise intensity. J Interferon Cytokine Res 2012; 32(1):12-17.

22. Konrad M, Nieman DC, Henson DA, Kennerly KM, Fuxia J, Wallner-Liebmann SJ. The Acute Effect of Ingesting a Quercetin-Based Supplement on Exercise-Induced Inflammation and Immune Changes in Runners. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2011; 21(4):338-346.

23. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Liu Q, Kurakake S, Okamura N, et al. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. Med Sci Sports Exerc 2003; 35(2):348-355.

24. Kevin AZ, Casey SJ, Marcus ML, Rebecca AB, Andrew S. High-intensity interval training induces a modest systemic inflammatory response in active. J Inflamm Res 2014; 9(7): 9–17.

25. Mc Guire C, Prinz M, Beyaert R, van Loo G. Nuclear factor kappa B (NF-kappaB) in multiple sclerosis pathology. Trends Mol Med. 2013; 19:604–613.

26. Park MH, Hong JT. Roles of NF-κB in cancer and inflammatory diseases and their therapeutic approaches. Cells. 2016;5:E15

27. Yan J, Greer JM. NF-kappa B, a potential therapeutic target for the treatment of multiple sclerosis. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2008; 7:536–557.

28. Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. Oncogene 25:6680–6684

29. Madrid L, Mayo M, Reuther J, Baldwin AS. Akt stimulates the transactivation potential of the RelA/p65 subunit of NF-κB through utilization of IKK and activation of mitogen activated protein kinase p38. J. Biol. Chem. 2001; 276:18934–18940.

30. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbon KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. Arch Phys Med Rehabil. 2013; 94(9):1800–28 e1803.

31. Dalgas U, Langeskov-Christensen M, Stenager E, Riemenschneider M, Hvid LG. Exercise as medicine in multiple sclerosis-time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019; 19(11):88.

32. Motl RW, Arnett PA, Smith MM, Barwick FH, Ahlstrom B, Stover EJ. Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with multiple sclerosis. Mult Scler. 2008; 14(1):140–2.

33. Zimmer P, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Riedel S, Kool J, et al. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Mult Scler. 2017;24(12):1635–44

34. Wonneberger M, Schmidt S. high-intensity interval ergometer training improves aerobic capacity and fatigue in patients with multiple sclerosis. Sport Sciences for Health. 2019; 15(3):559–67.

35. Joisten N, Proschinger S, Rademacher A, Schenk A, Bloch W, Warnke C, et al. High-intensity interval training reduces neutrophil-to-lymphocyte ratio in persons with multiple sclerosis during inpatient rehabilitation. Mult Scler. 2020;1352458520951382.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.126]