



Original Article

The Effect of Eight Weeks of Home-Based Resistance Training on Melatonin, Serotonin Levels, Sleep Quality, and Quality of Life in Women with Multiple Sclerosis

Ashkan Golabi¹, Payam Saidie^{2*}, Alia Saberi³

1. MSc, Sports Physiology Department, Faculty of Sports Sciences, Gilan of University, Rasht, Iran

2. Assistant Professor, Department of exercise physiology, University of Guilan, Rasht, Iran

3. Professor, Department of Neurology, Poursina Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Received: 04/08/2024, **Revised:** 27/01/2025, **Accepted:** 02/02/2025

* Corresponding Author: Payam Saidie, E-mail: saidie-p@guilan.ac.ir

How to Cite: Golabi, A; Saidie, P; Saberi, A. (2024). The Effect of Eight Weeks of Home-Based Resistance Training on Melatonin, Serotonin Levels, Sleep Quality, and Quality of Life in Women with Multiple Sclerosis. *Sport Physiology*, 16(62), 105-120. (In Persian).

Extended Abstract

Background and Purpose

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune and neurodegenerative disease of the central nervous system that causes neurological disability in adults. Around 50% of MS patients experience sleep disorders such as insomnia and restless legs syndrome, which negatively affect their Quality of Life (QoL). Melatonin, a hormone involved in regulating the sleep/wake cycle, is found to be reduced in MS patients. Studies suggest that melatonin supplementation can improve sleep quality and exert antioxidant effects. Additionally, serotonin (5-HT), which is associated with depression and MS, is also reduced in patients. Some antidepressant medications targeting the serotonergic system may help alleviate MS symptoms.

Physical activity, such as aerobic and resistance exercises, can help reduce MS symptoms and improve QoL. However, due to limitations such as fatigue and depression, home-based exercise training (HBET) has been proposed as a practical solution. Studies have shown that HBET has positive effects on physical health and QoL in chronic conditions such as Parkinson's disease and type 2 diabetes. However, its effectiveness in MS patients requires further investigation. The present study aims to evaluate the impact of HBET on melatonin and serotonin levels, sleep quality, and QoL in women with MS.

Materials and Methods

This study was a practical and semi-experimental comparative investigation involving 700 patients with multiple sclerosis (MS) from Gilan University of Medical Sciences' neurology clinic. The sample, determined using G*Power software, included 27 female volunteers aged 25–50, with an expanded disability status scale (EDSS) score between 5–5.5, who met criteria such as no smoking, alcohol use, or comorbid conditions, and a relapsing-remitting MS diagnosis.



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND: No Derivatives) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Participants were randomized into resistance and control groups. Exclusion criteria included inconsistent training attendance or worsening symptoms. Seven participants were excluded due to personal reasons or study protocol non-compliance.

The resistance group underwent online training on proper exercise techniques, Borg scale monitoring, and heart rate measurement. They received weighted vests and instructional videos for home-based resistance training (HBRT). The program included 3 weeks of educational sessions followed by an 8-week periodized HBRT protocol divided into hypertrophy (4 weeks) and strength (4 weeks) phases. Training intensity was tailored individually using weights, fatigue levels, heart rate, and clinical conditions under physician supervision. Each session included warm-ups, 25–30 minutes of resistance exercises, and cool-downs, with rest intervals of 2–4 minutes.

The control group did not engage in any specific activity. Blood samples were collected pre- and post-intervention after overnight fasting. Physical assessments (e.g., height, weight, WHR, body fat, blood pressure) were conducted at participants' homes. Sleep quality and QoL were measured using validated questionnaires. Sleep metrics included subjective sleep quality, sleep duration, disturbances, medication use, and daytime dysfunction. QoL evaluation encompassed physical function, emotional role, energy, social function, pain, and general health.

Data were analyzed using descriptive and inferential statistics (Shapiro-Wilk test, ANCOVA, paired t-test) in SPSS 26, with significance set at $P \leq 0.05$. Serum melatonin and serotonin levels were measured via ELISA using Elabscience kits. Feedback was collected after each session for protocol adherence, and weights were adjusted biweekly during home visits to ensure progression. The results were intended to evaluate the effects of HBRT on sleep, QoL, and biomarkers in MS patients.

Findings

The results of the ANCOVA test showed no significant differences in serotonin levels ($F=0.05$, $P=0.827$) and melatonin levels ($F=0.132$, $P=0.722$) between the two groups. A significant difference was observed only in the subscale of sleep medication use, while no significant differences were found in other sleep quality subscales ($P>0.05$). The results related to the QoL subscales, indicate that there were no significant differences between the resistance and control groups in any of the QoL subscales ($P>0.05$).

Conclusion

This study examined the effects of eight weeks of home-based resistance training on serum levels of melatonin and serotonin, sleep quality, and QoL in women with MS. The results showed no significant effects of the training on these parameters, which contrasts with previous studies such as those by Deichmann et al. (2021) and Shobeiri et al. (2022). The difference in intervention type may explain this discrepancy, as previous research mainly focused on aerobic exercise, which has been shown to increase serotonin and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. Serotonin plays a crucial role in regulating inflammation and providing neuroprotective effects in MS. Exercise may help reduce inflammation by decreasing fat mass and increasing regulatory T cells. However, in the present study, no significant changes in melatonin levels were observed. Limited research exists on the impact of resistance training on melatonin in MS patients, but some studies have shown that melatonin supplementation can improve sleep quality. The lack of improvement in sleep quality in this study may be due to methodological limitations, such as self-reporting. More objective tools, such as actigraphy, may provide better insights. Additionally, factors like patients' disability levels, fatigue, and the use of immunomodulatory drugs may influence the effects of exercise on melatonin levels. Home-based training has limitations such as fear of health deterioration, lack of motivation, and safety concerns, whereas supervised group training may

overcome these barriers. Overall, the findings suggest that home-based resistance training does not significantly improve hormonal levels, sleep quality, or QoL in MS patients.

Key words: Melatonin, Serotonin, Resistance Training, Quality of Sleep, Quality of Life, MS Disease

Article Message

It seems that performing exercises without direct supervision for at least 8 weeks in MS patients will lack the spectator effect and motivation necessary for their effectiveness.

Funding

This study received no funding from public, commercial, or nonprofit organizations.

Authors' Contributions

Contribution to writing and editing: Payam Saidie, Ashkan Golabi; Patient selection and assessment: Alia Saberi, Payam Saidie, Ashkan Golabi; Monitoring and collection of data: Ashkan Golabi, Payam Saidie, Alia Saberi; Statistical analysis: Payam Saidie; Supervision: Payam Saidie, data interpretation: payam saidie, Alia Saberi, Ashkan Golabi.

Ethical Considerations

The present study has been reviewed and approved by the Institute of Physical Education and Sport Sciences under the ethics code SSRI.REC-2106-1085 (R2).

Conflicts of Interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgement

The authors would like to express their gratitude to the director of the Besat Neurology Clinic of Rasht University of Medical Sciences and all the participants.



فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



نوع مقاله: پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی خانگی بر سطوح ملاتونین، سروتونین، کیفیت خواب و کیفیت زندگی زنان مبتلا به بیماری ام اس

اشکان گلابی^۱ ID، پیام سعیدی^{۲*} ID، عالیا صابری^۳ ID

۱. کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت ایران.
 - ۲- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت ایران، نویسنده
 - ۳- استاد، متخصص مغز و اعصاب، استاد دانشگاه علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۱۴ تاریخ اصلاح: ۱۴۰۳/۱۱/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۴

*نویسنده مسئول: پیام سعیدی، ایمیل: saidie-p@guilan.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: گلابی، اشکان، سعیدی، پیام و صابری، عالیا. (۱۴۰۳). تأثیر ۸ هفته تمرینات مقاومتی خانگی بر کیفیت خواب و کیفیت زندگی در زنان مبتلا به بیماری ام اس. فیزیولوژی ورزشی، ۱۶ (۶۲)، ۱۰۵-۱۲۰.

چکیده

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک اختلال مزمن، پیش‌رونده و با واسطه ایمنی است که بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد و شایع‌ترین علت ناتوانی عصبی غیرتروماتیک در بزرگسالان است. هدف مطالعه حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی خانگی بر سطوح سروتونین، ملاتونین، کیفیت خواب و کیفیت زندگی در زنان مبتلا به بیماری MS بود. تعداد ۲۷ بیمار زن ($2/66 \pm$ ۳۴/۵۶) مبتلا به MS از نوع عودکننده-فروکش‌کننده با امتیاز EDSS بین صفر تا ۵/۵ از مراجعه‌کنندگان به درمانگاه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، به دو گروه تمرینات مقاومتی و گروه کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرینات مقاومتی هشت هفته فعالیت ورزشی در منزل شامل چهار هفته فاز هایپرتروفی و چهار هفته فاز قدرت بود. کیفیت خواب و زندگی به ترتیب توسط پرسشنامه کیفیت خواب و پرسشنامه ۲۶ سؤالی کیفیت زندگی سازمان جهانی بهداشت ارزیابی شد. همچنین سطوح ملاتونین و سروتونین سرمی قبل و بعد دوره تمرین با استفاده از روش الیزا ارزیابی شد. داده مطالعه در سطح $0/05$ با استفاده از روش آماری کوواریانس بررسی شد. بررسی‌ها نشان داد که سطوح ملاتونین، سروتونین و کیفیت زندگی و کیفیت خواب طی هشت هفته تمرینات مقاومتی تغییر معناداری نداشت ($P > 0/05$). این نتایج نشان داد که تمرینات مقاومتی باعث بهبود سطوح ملاتونین یا کیفیت خواب در بیماران MS نمی‌شود. به نظر می‌رسد، اجرای تمرینات بدون نظارت مستقیم فاقد اثر تماشاگر و انگیزه لازم برای اثربخشی آن‌ها خواهد بود.

واژگان کلیدی: ملاتونین، سروتونین، تمرینات مقاومتی، کیفیت خواب، کیفیت زندگی، بیماری ام اس.



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND: No Derivatives) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس^۱ (MS) یک بیماری دمیالینه کننده و تخریب کننده سیستم عصبی مرکزی با واسطه ایمنی است که عامل اصلی ناتوانی عصبی غیرتروماتیک در بزرگسالان است (۱). طبق آمار موجود، تا ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به MS در معرض افزایش خطر اختلالات خواب هستند (۲، ۳). بی خوابی و سندرم پاهای بی قرار^۲ (RLS) شایع ترین شکایات خواب در MS است. این اختلالات علائم ناتوان کننده در این بیماران را تشدید می کند و می تواند خواب آلودگی و خستگی در طول روز را تشدید کند که به نوبه خود بر رفاه روانی، فعالیت بدنی و توانایی های اجتماعی و حرفه ای بیماران تأثیر می گذارد. تا به امروز، مدیریت بهینه اختلالات خواب نامشخص است و مطالعات عینی کیفیت خواب در MS کمیاب است (۴، ۵).

ملاتونین^۳ هورمونی است که عمدتاً در غده صنوبری سنتز می شود. ریتم شبانه روزی ترشح ملاتونین، با سطوح بالا در شب و سطوح پایین در روز، به موازات تنظیم شبانه روزی خواب است (۶). ملاتونین با توجه به نقش حیاتی آن در تنظیم چرخه خواب/بیداری، اغلب برای بهبود اختلالات خواب، هم در افراد سالم و هم در افراد مبتلا به بیماری های عصبی استفاده می شود (۷). گزارش شده است که ترشح ملاتونین در افراد مبتلا به MS تغییر می کند، به طوری که سطوح ملاتونین درون زا به طور درخور توجهی از گروه های همتا کمتر است؛ یافته ای که با مشاهده مستقل کاهش کیفیت خواب و تأخیر طولانی شروع خواب در MS پشتیبانی می شود (۸، ۹). مشاهداتی از جمله سهم بالقوه ملاتونین در خطر حملات MS و کاهش احتمالی سطح ملاتونین درون زا به دلیل تجویز کورتیکواستروئید اگزوزن و نارسایی پیش رونده پینه آل، تغییر تنظیم ملاتونین و سیگنال دهی در MS را نشان می دهد (۱۰-۱۲). افزایش سیتوکین های پیش التهابی سرم و سلول های ایمنی ضعیف در گردش خون بیماران MS ممکن است تولید ملاتونین را مختل کند. نشان داده شده است که مکمل ملاتونین اثرات آنتی اکسیدانی و اثرات مثبتی بر کیفیت زندگی^۴ (QOL) در MS دارد (۱۳). نتایج مطالعه ای با ۱۰۲ بیمار مبتلا به MS و ۲۰ نفر گروه کنترل همسان، با تجویز ملاتونین (۵ میلی گرم در روز) به مدت ۹۰ روز نشان داد که این مداخله نمرات مقیاس تأثیر MS را که معیاری معتبر برای کیفیت زندگی (QOL) در بیماران MS است، کاهش داد. در این مطالعه کاهش سطح مالون دی آلدئید، که نشان دهنده یک ترکیب مرتبط با التهاب است، مشاهده شد (۱۴). همچنین گزارش شده است، ملاتونین باعث افزایش درخور توجهی در سطوح کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز، گلوکاتایون می شود و می تواند با اثرات التهاب NLRP3 مقابله کرده و آن را مهار کند (۱۵). با توجه به ویژگی های مذکور، ملاتونین به عنوان یک درمان احتمالی در فرایندهای خودایمنی و التهابی مدنظر قرار گرفته است (۱۵).

از سوی دیگر، سرتونین^۵ (5-HT) به عنوان یکی از پیونددهنده های بین انتقال دهنده های عصبی و پاتوژن بیماری مطرح شده است (۱۶). علاوه بر این، شواهدی برای تغییر 5-HT در MS از مطالعات روی افسردگی حاصل شده است. افسردگی به دلیل سطوح پایین 5-HT ایجاد شده و در درصد زیادی از مبتلایان به MS گزارش شده است. شیوع افسردگی در افراد مبتلا به بیماری MS بیشتر از افراد سالم است (۱۷). تحقیقات روی اثرات مفید داروهای ضد افسردگی بر MS، تغییر احتمالی مشترک 5-HT در پاتوژن MS و افسردگی را برجسته می کند (۱۶، ۱۷). مطالعات نشان داده اند که داروهای

1. Multiple Sclerosis (MS)
2. Restless Leg Syndrome (RLS)
3. N-Acetyl-5-Methoxy-Tryptamine
4. Quality of Life (QoL)
5. Hydroxytryptamine (5-HT)

انتقال دهنده عصبی سروتونین در پستانداران مبتلا به انسفالوپاتی خودایمنی تجربی^۱ (EAE، شکل حیوانی MS)، نه تنها باعث تسکین علائم، بلکه باعث ایجاد سطحی از محافظت عصبی می‌شوند (۱۸). علل و اثرات سطوح غیرطبیعی 5-HT در بیماران MS هنوز به طور کامل شناخته نشده است و درباره اثربخشی درمان‌هایی که پیشرفت بیماری را در انسان از طریق مسیرهای سروتونریک کند می‌کنند، هنوز بحث می‌شود.

افراد مبتلا به MS می‌توانند راه‌های درمانی و مقرون به صرفه، بدون عوارض جانبی و افزایش دهنده عملکرد مانند تمرینات هوازی (۲۱-۱۹) و مقاومتی (۲۲) استفاده کنند؛ این در حالی است که فعالیت بدنی می‌تواند به خودی خود عاملی برای پیشگیری از تشدید علائم این بیماری باشد (۲۳، ۱) و ارتباطات اجتماعی این افراد را با تمرینات گروهی بهبود دهد (۲۴). همچنین بررسی‌ها نشان داده است، انجام تمرینات ورزشی امید به زندگی را افزایش می‌دهد و به بهتر شدن کیفیت زندگی منجر می‌شود (۲۴). با توجه به تأثیر ملاتونین بر ریتم شبانه‌روزی و سروتونین در بهبود کیفیت خواب و کاهش خستگی در مبتلایان به MS، اهمیت این موضوع برای کاهش خستگی و در نتیجه افزایش کیفیت زندگی و خواب در این افراد باید مدنظر قرار گیرد. این امر می‌تواند به پیشگیری از تشدید یا پیشرفت بیماری کمک کند (۱۳)؛ با این حال، محدودیت‌هایی مانند زمان رفت و آمد و خستگی مزمن در کنار افسردگی، حضور این قشر از بیماران را در امکان ورزشی به شدت محدود می‌کند؛ بنابراین یکی از رویکردهای پیشنهادی دهه اخیر برای افزایش میزان فعالیت بدنی در افراد مبتلا به MS، تمرینات ورزشی خانگی^۲ (HBET) است (۲۵).

تمرینات HBET نتایج امیدوارکننده‌ای را در شرایط مختلف سلامتی نشان داده است. مطالعات متعددی امکان‌سنجی و اثربخشی برنامه‌های تمرینی خانگی را در بیماری‌های مزمن بررسی کرده‌اند؛ برای مثال، استفاده از برنامه‌های تلفن همراه برای بیماران مبتلا به پارکینسون، بهبود درخو توجهی را در علائم، تحرک و شناخت ایجاد کرده است (۲۶). العزیری و همکاران در بررسی تمرینات مقاومتی خانگی روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، اگرچه تأثیر معناداری بر سطح HbA1c مشاهده نکردند، بهبود قدرت عضلانی و کاهش چربی کبد را گزارش کردند (۲۷). همچنین لونگبردی و همکاران نشان دادند که برنامه تمرینات ورزشی خانگی در بازماندگان بیماری کوید-۱۹، موجب بهبود کیفیت زندگی مرتبط با سلامت و عملکرد جسمانی شده و بدون عوارض جانبی، کاهش علائم پایدار را به دنبال داشته است (۲۸). این یافته‌ها در مجموع از اثربخشی نسبی و ایمنی برنامه‌های ورزشی خانگی حمایت می‌کنند؛ با این حال، با توجه به محدودیت‌های نظارت مستقیم و همچنین مطالعاتی که درباره اثربخشی این تمرینات تردید می‌کنند و مهم‌تر از همه شرایط خاص روحی و جسمانی مبتلایان به MS، پژوهش حاضر به بررسی تأثیر HBET بر غلظت سرمی هورمون‌های ملاتونین و سروتونین، کیفیت خواب و کیفیت زندگی در زنان مبتلا به MS پرداخت.

روش پژوهش

این پژوهش از نوع کاربردی و نیمه‌تجربی به صورت مقایسه‌ای بود. تعداد ۷۰۰ نفر از بیماران مبتلا به ام‌اس از مراجعه‌کنندگان به درمانگاه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی گیلان (بعثت) جامعه آماری این پژوهش را تشکیل دادند. نمونه آماری این پژوهش، توسط نرم‌افزار جی‌پاور با توان آماری و ضریب آلفای پنج درصد ($\alpha = 0.05$, power=۸۰) مشخص شد. دامنه سنی بین ۲۵ تا ۵۰ سال، دامنه محدودیت توانایی گسترده بین ۵-۵/۵، ابتلانداشتن به بیماری‌هایی مانند کبد چرب، تیروئید، بیماری کلیوی، قلبی-عروقی، داشتن حداقل دو ماه فاصله از زمان آخرین تمرینات ورزشی،

1. Experimental Autoimmune Encephalopathy (EAE)

2. Home-Based Exercise Training (HBET)

استعمال نشدن دخانیات، مصرف نکردن مشروبات الکلی و داشتن بیماری MS از نوع عودکننده-فروکش کننده، از جمله معیارهای ورود به مطالعه حاضر بود؛ بر این اساس، ۲۷ داوطلب که با شرایط مطالعه حاضر همخوانی داشتند، به صورت تصادفی به دو گروه مقاومتی (۱۴ نفر) و کنترل (۱۳ نفر) تقسیم شدند. شرکت منظم نکردن آزمودنی‌ها در تمرین (غیبت بیش از سه جلسه متوالی)، غیبت در پنج جلسه تمرینی یا بیشتر در مجموع، اعلام نظر پزشک مبنی بر قطع همکاری آزمودنی به واسطه تشدید علائم بیماری، عود بیماری، احساس درد و اعلام تمایل نداشتن برای همکاری، از جمله معیارهای خروج از مطالعه بود. چهار نفر از گروه مقاومتی و چهار نفر از گروه کنترل به دلایل شخصی یا رعایت نکردن پیوستگی در تمرین از ادامه کار کناره‌گیری کرده یا حذف شدند. قبل از اعمال پروتکل، آزمودنی‌های گروه مقاومتی در شش جلسه که به صورت برخط برگزار شد، نحوه انجام صحیح تمرینات، کنترل و ارزیابی شاخص بزرگ و اندازه‌گیری ضربان قلب را آموزش دیدند. برای اطمینان، فیلم ورزشی به منظور آموزش نحوه انجام صحیح حرکات، نحوه صحیح اندازه‌گیری ضربان قلب و تعیین میزان خستگی (براساس بزرگ) و نحوه پوشیدن جلیقه‌های وزن‌دار تهیه شد و در اختیار شرکت‌کنندگان قرار گرفت. در ابتدای دوره آموزشی، گروه تمرین مقاومتی، همه تجهیزات را (جلیقه، وزنه‌های ۵۰ گرمی، ویدیوی آموزش‌های لازم، برگه‌های ثبت اطلاعات) برای تمرین در منزل دریافت کردند. شایان ذکر است، تعیین شدت تمرینات براساس تعداد حرکات، مقیاس خستگی بزرگ، ضربان قلب و علائم بالینی هر فرد مشخص شد و برای هر مرحله افزایش بار، به دلیل حساسیت این بیماری به صورت مستقیم از نظر پزشک مشاور استفاده شد.



شکل ۱- نحوه پوشیدن جلیقه‌های وزن‌دار

Figure 1 - How to wear weighted vests

پروتکل تمرین: تمرین مقاومتی خانگی براساس مدل دوره‌ای شامل سه هفته جلسات آموزشی و هشت هفته HBRT بود (۳۰، ۲۹). این دوره‌بندی فشرده شامل چهار هفته فاز هایپرتروپی و چهار هفته فاز قدرت است که برای ورزشکاران و افراد تمرین‌نکرده نیز به کار می‌رود (۳۱). در این برنامه تمرینی از جلیقه‌های وزن‌دار برای افزایش شدت بار تمرین استفاده شد. شدت تمرین براساس توانایی هر فرد انتخاب و مشخص شد. نحوه اجرای پروتکل به این

شکل بود که قبل انجام تمرینات اصلی، شرکت‌کنندگان ۵ تا ۱۰ دقیقه حرکات گرم کردن (راه‌رفتن، حرکات کششی) را انجام دادند، ۲۵ تا ۳۰ دقیقه را به حرکات اصلی پرداختند و ۵ تا ۱۰ دقیقه حرکات کششی جهت سرد کردن کل بدن را انجام دادند. حرکات تمرین مقاومتی شامل حرکات ارائه‌شده در جدول (۱) بود (۳۰). از شرکت‌کنندگان خواسته شد تا تمرینات را با سرعت فردی انجام دهند و زمان استراحت بین هر ست دو تا چهار دقیقه در نظر گرفته شد که براساس توانایی و شرایط بالینی بیمار مشخص شد (۲۹). در برنامه تمرین مقاومتی از جلیقه‌های وزنی برای افزایش شدت تمرین استفاده شد که شدت تمرین و حجم آن برای هر فرد متفاوت بود (۲۹) (شکل ۱). در طول دوره تمرین، گروه کنترل هیچ‌گونه فعالیت خاصی نداشتند و تنها در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون در ارزیابی‌ها شرکت کردند.

بعد از اعلام آمادگی شرکت‌کنندگان با امضای رضایت‌نامه‌ها، از آن‌ها خواسته شد تا در زمان مشخص با ناشتایی و پرهیز غذایی برای گرفتن نمونه خون به آزمایشگاه جم رشت مراجعه کنند. بعد از اتمام خون‌گیری، طی یک هفته ارزیابی بدنی (قد، وزن، شاخص WHR، درصد چربی بدن، فشارخون) به صورت حضوری در منزل آزمودنی‌ها توسط پژوهشگر انجام شد. همچنین تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه طی یک هفته، پرسشنامه‌های کیفیت خواب پیترزبورگ^۱ ۱۹ سؤالی

1. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

که در یک طیف لیکرت ۴ درجه‌ای از ۰ تا ۳ نمره و کیفیت زندگی ۳۶ سؤالی با مقیاس دو وجهی، لیکرت ۳، لیکرت ۵ و لیکرت ۶ گزینه‌ای بصورت آنالین تکمیل کردند. برای ارزیابی کیفیت خواب، از مقیاس کیفیت خواب شامل هفت معیار استفاده شد: (۱) کیفیت ذهنی خواب (که بیانگر احساس کلی فرد از کیفیت خواب خود است)، (۲) تأخیر در به خواب رفتن (زمان لازم برای به خواب رفتن)، (۳) مدت زمان خواب (مدت زمان واقعی خواب شبانه)، (۴) میزان بازدهی خواب (درصد زمانی که فرد در رختخواب به خواب رفته است)، (۵) اختلالات خواب (وجود مشکلاتی نظیر بیداریهای شبانه)، (۶) استفاده از داروهای خواب‌آور (استفاده از داروها برای بهبود خواب)، و (۷) اختلالات عملکردی روزانه (اختلالات عملکردی ناشی از کمبود خواب در طول روز). این پرسشنامه دارای حساسیت ۸۹/۶ درصد، ویژگی ۸۶/۵ درصد و روایی ۸۸ درصد است.

جدول ۱- پروتکل تمرین قدرتی

Table 1- Strength training protocol

حرکات ورزشی Exercise	تعداد تکرار Repetition	شدت تمرین Intensity	استراحت Rest Interval (min)	نوع انقباض Contraction	تعداد جلسه Session (#/w)	مدت زمان تمرین Duration (min)
نشستن و بلندشدن از روی صندلی لانگز روبه جلو	8-12 (هفته 1 تا 4)	۰/۵ درصد از وزن بدن - هفته اول ۰/۵ تا ۱/۵ درصد از وزن بدن - هفته سوم	2-4	درون گرا - برون گرا	48	25-30
پله (استپ آپ) پشت ران ایستاده ساق پا	8-10 (هفته 5 تا 8)	۰/۵ تا ۱/۵ درصد از وزن بدن - هفته پنجم				

* در روند افزایش بار، اولویت تکرار یا زمان هستند و در نهایت، شدت افزایش پیدا کرد.

* آزمودنی‌ها در ۲۴ جلسه تمرینی (۳ جلسه در هفته) شرکت کردند.

* میزان وزنه در زمان شروع: ۰/۵ درصد از وزن بدن در نظر گرفته شد و هر دو هفته به میزان ۱/۵ - ۰/۵ درصد وزن بدن افزایش داشت.

پرسشنامه کیفیت زندگی (SF-36)¹ نیز شامل هشت معیار است: (۱) کارکرد جسمی (توانایی انجام فعالیت‌های روزمره)، (۲) اختلال نقش به خاطر سلامت جسمی (محدودیت‌های عملکردی ناشی از مشکلات جسمی)، (۳) اختلال نقش به خاطر سلامت هیجانی (تأثیر مشکلات هیجانی بر فعالیتهای روزانه)، (۴) انرژی/خستگی (سطح انرژی و احساس خستگی عمومی)، (۵) بهزیستی هیجانی (سلامت روانی و احساس رضایت از زندگی)، (۶) کارکرد اجتماعی (توانایی تعاملات اجتماعی و انجام وظایف اجتماعی)، (۷) درد (شدت و تأثیر درد بر فعالیتهای روزانه)، و (۸) سلامت عمومی (ارزیابی کلی از وضعیت سلامت جسمی و روانی). این مقیاس با حساسیت ۹۵ درصد و ویژگی ۸۹ درصد مورد تأیید قرار گرفت (۳۲، ۳۳). در نهایت، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، از بیماران خواسته شد تا جهت انجام نمونه‌گیری خونی ثانویه به آزمایشگاه جم رشت مراجعه کنند. آزمون‌های عملی قبل و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی طی یک هفته به صورت حضوری انجام شد. پرسشنامه‌ها در مرحله دوم نیز به صورت آنالین توسط بیماران تکمیل گردید. لازم به ذکر است که تمام پروتکل‌های تمرین در خانه بر پایه اعتماد طراحی و اجرا می‌شوند با این حال جهت کنترل بهتر و تعیین شدت

تمرین در هفته‌های آتی، در پژوهش حاضر بعد از هر جلسه تماس و دریافت بازخورد از آزمودنی صورت گرفت. در صورت انجام‌ندادن تمرینات توسط بیمار، آن جلسه به‌عنوان غیبت آزمودنی در نظر گرفته شد و در صورت غیبت در سه جلسه متناوب، بیمار می‌بایست از مسیر پژوهش خارج می‌شد. جلسات حضوری نیز هر دو هفته یکبار (هفته سوم، پنجم و هفتم) برای ارائهٔ وزنه‌ها (هر وزنه 5.0 ± 1 گرم) جهت حفظ اصل اضافه‌بار و همچنین بررسی بالینی و سلامتی بیمار در منزل آزمودنی انجام شد.

برای اندازه‌گیری متغیرهای ملاتونین و سروتونین سرمی در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون در نوبت صبح آزمایشگاه جم رشت از شریان بازویی هر دو گروه به میزان ۱۰ میلی‌لیتر توسط تکنسین آزمایشگاه خون‌گیری انجام شد. از تمامی آزمودنی‌ها درخواست شد تا برای انجام آزمایش در روزهای مشخص بین ساعت هفت تا هشت صبح به‌صورت ناشتایی ۱۲ ساعته در آزمایشگاه حضور داشته باشند. ملاتونین و سروتونین با استفاده از کیت تجاری شرکت Elabscience ساخت کشور امریکا با حساسیت ۹/۳۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و دامنه بین ۱۵/۶۳ تا ۱۰۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر به روش الیزا اندازه‌گیری شد.

برای نشان‌دادن شاخص‌های گرایش مرکزی و شاخص‌های پراکندگی از آمار توصیفی استفاده شد. به‌منظور بررسی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای تعیین تفاوت‌های بین گروه‌ها، از آمار استنباطی شامل آزمون تحلیل کوواریانس و آزمون تی همبسته برای تحلیل درون‌گروهی استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل نتایج از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد و سطح معناداری برای تمام مراحل آماری $P \leq 0.05$ بود.

نتایج

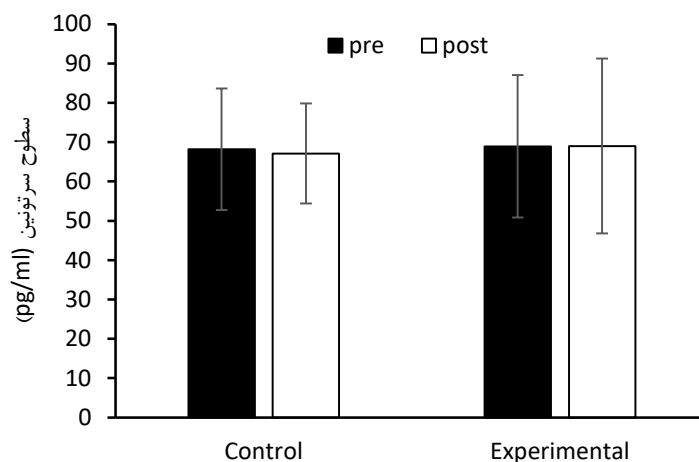
نتایج حاصل از پژوهش در بخش توصیفی آزمودنی‌ها در جدول (۲) گزارش شده است.

جدول ۲- نتایج حاصل از ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها

Table 2- The results of the descriptive characteristics of the subjects

متغیر Variable	کنترل Control	تجربی Experimental
سن Age (y)	34.1 ± 3.4	35.0 ± 1.9
قد Height (cm)	164.0 ± 0.05	161.0 ± 0.06
وزن Weight (kg)	63.8 ± 13.5	63.6 ± 13.1
امتیاز Score EDSS	2.16 ± 1.17	2.12 ± 1.15

براساس نتایج آزمون تحلیل کوواریانس، سطوح سروتونین ($F=0/05$ ، $P=0/827$) (شکل ۱) و سطوح ملاتونین ($F=0/132$ ، $P=0/722$) (شکل ۲) بین دو گروه اختلاف معناداری را نشان ندادند.



شکل ۱- سطوح سرتونین در دو مرحله پژوهش

Figure 1- Serotonin levels in the two stages of the study

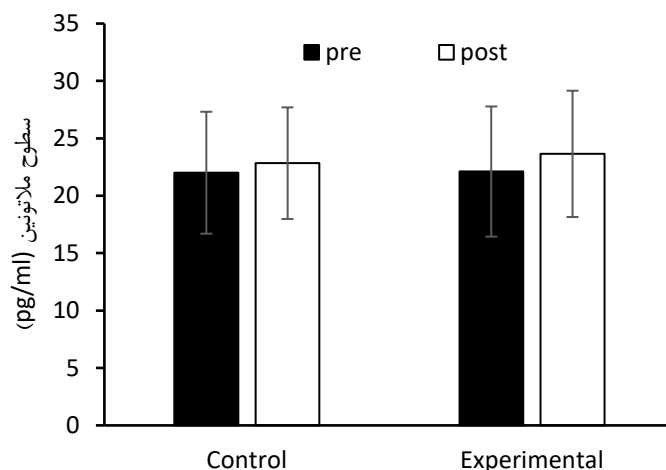
نتایج آزمون تحلیل کوواریانس در رابطه با کیفیت خواب و زیرمقیاس‌ها در جدول (۳) و نتایج مربوط به زیرمقیاس‌های کیفیت زندگی در جدول (۴) گزارش شده است.

جدول ۳- نتایج زیرمقیاس‌های کیفیت خواب

Table 3- Results of sleep quality subscales

p	F مقدار	تجربی Experimental	کنترل Control	مرحله Phase	متغیر Variable
0.335	0.998	1.62 ± 0.06	1.66 ± 0.86	پیش‌آزمون Pre	کیفیت ذهنی خواب
		1.25 ± 0.16	1.22 ± 0.97	پس‌آزمون Post	
0.720	0.134	1.87 ± 0.12	1.77 ± 0.97	پیش‌آزمون Pre	تأخیر در به خواب رفتن
		2.00 ± 0.75	1.88 ± 0.78	پس‌آزمون Post	
0.434	0.649	2.12 ± 0.83	2.00 ± 1.00	پیش‌آزمون Pre	مدت زمان خواب
		1.5 ± 1.19	1.55 ± 0.23	پس‌آزمون Post	
0.852	0.036	1.62 ± 1.30	1.88 ± 1.05	پیش‌آزمون Pre	میزان بازدهی خواب
		1.25 ± 1.28	1.66 ± 1.00	پس‌آزمون Post	
0.331	0.014	1.62 ± 0.91	1.55 ± 0.88	پیش‌آزمون Pre	اختلال خواب
		1.37 ± 1.06	1.22 ± 0.97	پس‌آزمون Post	
*0.013	0.102	1.12 ± 0.35	0.33 ± 0.70	پیش‌آزمون Pre	استفاده از داروهای خواب‌آور
		1.25 ± 0.32	0.22 ± 0.44	پس‌آزمون Post	
0.898	0.017	1 ± 1.06	1 ± 1.11	پیش‌آزمون Pre	اختلال عملکردی روزانه
		1.50 ± 1.06	0.88 ± 0.78	پس‌آزمون Post	
0.359	0.900	10 ± 4.27	10.22 ± 1.85	پیش‌آزمون Pre	امتیاز کل خواب
		8.87 ± 3.48	8.66 ± 3.08	پس‌آزمون Post	

همان‌طور که در جدول (۳) گزارش شده است، تنها در زیرمقیاس استفاده از داروهای خواب‌آور اختلاف معناداری مشاهده شد، اما در سایر زیرمقیاس‌ها تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P > 0.05$).



شکل ۲- سطوح ملاتونین در دو مرحله پژوهش

Figure 2- Melatonin levels in the two stages of the study

جدول ۴- نتایج زیرمقیاس‌های کیفیت زندگی

Table 4- The results of the sub-scales of quality of life

متغیر	مرحله	کنترل	تجربی	مقدار F	p
Variable	Phase	Control	Experimental		
کارکرد جسمی	پیش‌آزمون Pre	89.94 ± 7.54	87 ± 10.91	0.159	0.696
	پس‌آزمون Post	80.55 ± 20.98	82.5 ± 24.05		
اختلال نقش به خاطر سلامت جسمی	پیش‌آزمون Pre	86.11 ± 25.34	68.75 ± 25.87	0.074	0.790
	پس‌آزمون Post	86.11 ± 25.34	65.62 ± 35.19		
اختلال نقش به خاطر سلامت هیجانی	پیش‌آزمون Pre	59.25 ± 4.06	41.66 ± 4.60	0.999	0.335
	پس‌آزمون Post	51.85 ± 4.44	54.16 ± 5.19		
انرژی/خستگی	پیش‌آزمون Pre	50 ± 14.79	58.12 ± 23.28	0.831	0.377
	پس‌آزمون Post	55.66 ± 19.36	48.12 ± 23.28		
بهبودی هیجانی	پیش‌آزمون Pre	84.44 ± 13.48	59 ± 15.08	0.656	0.432
	پس‌آزمون Post	62.22 ± 18.55	54 ± 22.92		
کارکرد اجتماعی	پیش‌آزمون Pre	72.22 ± 23.19	73.43 ± 29.45	0.772	0.087
	پس‌آزمون Post	59.44 ± 28.41	60 ± 25.07		
درد	پیش‌آزمون Pre	76.38 ± 24.59	67.5 ± 31.65	0.268	0.613
	پس‌آزمون Post	70 ± 22.22	61.25 ± 24.16		
سلامت عمومی	پیش‌آزمون Pre	68.33 ± 19.84	72.50 ± 16.25	0.120	0.734
	پس‌آزمون Post	60.41 ± 19.26	57.03 ± 20.97		

نتایج مربوط به زیرمقیاس‌های کیفیت زندگی نشان می‌دهد که بین گروه تمرین مقاومتی و کنترل در هیچ‌یک از زیرمقیاس‌های کیفیت زندگی تفاوت معناداری وجود نداشت ($P > 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

هدف مطالعه حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی خانگی بر غلظت سرمی هورمون ملاتونین، سرتونین، کیفیت خواب و کیفیت زندگی در زنان مبتلا به بیماری MS بود. نتایج این مطالعه با یافته‌های دایچمن و همکاران (۳۴) و شبیری و همکاران (۳۵) ناهم‌سوست. دایچمن و همکاران نشان دادند، ورزش هوازی می‌تواند به افزایش سطح سروتونین و فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز^۱ (BDNF) منجر شود که نقش مهمی در محافظت عصبی دارد و به طور بالقوه به مقابله با تخریب عصبی کمک کند (۳۴، ۳۵). به نظر می‌رسد، نوع مداخله صورت گرفته در مطالعه حاضر، اصلی‌ترین دلیل ناهم‌سویی نتایج با یافته‌های مطالعه مذکور باشد. سرتونین یکی از انتقال‌دهنده‌های سیستم عصبی است و همچون نوراپی نفرین و گلوتامات نقش مهمی در اثرات محافظت کننده عصبی داروهای ضد افسردگی در MS ایفا می‌کند؛ این امر به دلیل نقش سرتونین در تنظیم التهاب، به عنوان مکانیسم رایج در افسردگی ناشی از بیماری MS است (۳۶). فعالیت ورزشی به طور بالقوه خاصیت ضدالتهابی دارد که می‌تواند در رابطه با شرایط التهابی نقش مهمی ایفا کند (۳۷، ۳۸)؛ از این رو پیشنهاد شده است که این خواص عمدتاً مربوط به کاهش توده چربی، افزایش مزمن سلول‌های T تنظیم‌کننده شرایط ضدالتهابی و متعاقب آن کاهش مزمن سیتوکین‌های التهابی است (۳۹)؛ این در حالی است که سروتونین ممکن است با تعدیل فعالیت سلول‌های ایمنی و تولید سیتوکین‌ها بر التهاب عصبی تأثیر بگذارد. اثر ضدالتهابی سروتونین مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRIs) بر MS و EAE نشان داده شده است (۴۰). اثر ضدالتهابی سروتونین می‌تواند از طریق تأثیر بر زیرمجموعه‌های سلول‌های T پیش التهابی، به ویژه سلول‌های Th17 که نقش مهمی در بیماری‌های التهابی سیستم عصبی مرکزی مانند MS، EAE و افسردگی ایفا می‌کنند، مدنظر قرار گیرد (۴۱). HT-۵ آزادسازی دوپامین^۲ (DA) را از طریق گیرنده‌های HT4-۵ در جسم مخطط افزایش می‌دهد. فعال‌سازی ناحیه لوكوس سرولئوس^۳ ترشح DA را به طور مستقیم از طریق شلیک به نورون‌های دوپامینرژیک^۴ ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA)^۵ مغز یا به طور غیرمستقیم از طریق نورون گلوتاماترژیک موضعی برای فعال کردن نورون‌های ناحیه تگمنتوم شکمی مغز تحریک می‌کند.

از یافته‌های دیگر تحقیق حاضر می‌توان به نبود اختلاف در سطوح سرمی ملاتونین در دو گروه اشاره کرد. تحقیقات محدودی در مورد تأثیر تمرینات مقاومتی بر ملاتونین و کیفیت خواب بیماران MS وجود دارد. نشان داده شده است که ملاتونین معیارهای عینی کیفیت خواب را در بیماران MS بهبود می‌بخشد. ملاتونین هورمونی است که چرخه خواب و بیداری را تنظیم می‌کند و معمولاً به عنوان داروی بهبود دهنده کیفیت خواب تجویز می‌شود. مورگنتالر^۶ و همکاران دریافتند، مصرف ملاتونین معیارهای عینی کیفیت خواب را در بیماران MS بهبود می‌بخشد؛ بنابراین ترکیبی از ورزش و ملاتونین ممکن است یک استراتژی بالقوه برای بهبود کیفیت خواب در بیماران MS باشد (۴۲). از طرفی دیگر، هسو^۷ و همکاران در مطالعه‌ای تجویز ملاتونین بر کیفیت خواب بیماران MS را بررسی کردند. آن‌ها مشاهده کردند که استفاده از ملاتونین به طور درخور توجهی میانگین کل زمان خواب را بهبود بخشید (۱۳). همچنین میانگین شاخص شدت بی‌خوابی به عنوان مؤلفه کیفیت خواب را بهبود داد. تعدادی از مطالعات بهبود کیفیت خواب خود را پس از مداخلات

1. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

2. Dopamine (DA)

3. Locus Coeruleus

4. Dopaminergic Neurons

5. Ventral Tegmental Area

6. Morgenthaler

7. Hsu

ورزشی در MS نشان داده‌اند (۴۴، ۴۳)؛ برای مثال، مطالعه آی^۱ و همکاران نشان داد که با یک برنامه ورزشی چندبخشی شامل یک جلسه ۹۰ دقیقه‌ای ورزش مقاومتی در هفته به مدت ۱۲ هفته، کیفیت خواب را در بزرگسالان میانسال بهبود بخشید. این یافته نشان می‌دهد که ورزش مقاومتی ممکن است اثرات مثبتی بر کیفیت خواب بیماران MS نیز داشته باشد (۴۵). فقدان تغییر کیفیت خواب اندازه‌گیری شده ذهنی در مطالعه حاضر ممکن است منعکس‌کننده محدودیت‌های معیارهای خودگزارش‌دهی به جای نبود اثر باشد. اکتی‌گرافی یا پلی‌سومنوگرافی^۲ به عنوان دو روش مطالعه و تست خواب می‌توانند بهبودهای عینی خواب را نشان دهند که توسط پرسشنامه‌ها ثبت نشده است (۴۶)؛ با این حال، همسو با نتایج مطالعه حاضر، سایر مطالعات تغییرات در خور توجه ناشی از فعالیت ورزشی در ملاتونین را شناسایی نکرده‌اند (۴۸، ۴۷). در مطالعه میازاکی^۳ و همکاران، یک دوره تمرینات هوازی در بعداز ظهر یا شب، تغییرات چشمگیری در ریتم ملاتونین ایجاد نکرد (۴۷). عوامل روش شناختی ممکن است زمینه‌ساز این اختلافات باشد؛ به عنوان مثال، تغییرات در سطح ملاتونین پس از فعالیت ورزشی ممکن است موقتی تا مزمین باشد؛ بنابراین زمان اندازه‌گیری بسیار مهم است (۴۹). همچنین به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی بسته به عواملی مانند سطح ناتوانی بیماران، خستگی، اختلالات خلقی و استفاده از داروهای تعدیل‌کننده ایمنی، اثرات متفاوتی بر ملاتونین دارد (۴۳)؛ از این رو تنوع فردی در نمونه MS فعلی می‌تواند تغییرات متوسط سطح ملاتونین را پس از تمرین پنهان کند. همچنین عواملی همچون ترس از بدتر شدن سلامتی، خستگی، تشویق نشدن، پشتیبانی محدود، نگرانی‌های ایمنی، نبود انگیزه، افسردگی و اضطراب از جمله معایب تمرینات خانگی برای بیماران MS است؛ این در حالی است که تمرینات گروهی و تحت نظارت این معایب را ندارد؛ بنابراین در اجرای تمرینات ورزشی بدون نظارت ممکن است بیماران نتوانند از ایمن و مؤثر بودن تمرینات خود اطمینان حاصل کنند که می‌تواند به اجرای ضعیف یا ناقص حرکات و در نهایت تاحدی کاهش اثربخشی تمرینات منجر شود. یافته نهایی این مطالعه حاکی از آن است که تمرینات مقاومتی مبتنی بر اجرای خانگی باعث بهبود سطوح ملاتونین و سرتونین یا کیفیت زندگی و خواب و برخی هورمون‌های مرتبط با آن‌ها در بیماران MS نمی‌شود.

پیام مقاله

به نظر می‌رسد اجرای تمرینات بدون نظارت مستقیم حداقل در بازه زمانی ۸ هفته‌ای در مبتلایان به بیماری MS، فاقد اثر تماشاگر و انگیزه لازم، برای اثربخشی آن‌ها خواهد بود.

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر با کد اخلاق (SSRI.REC-2106-1085 (R2) از پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافی گزارش نکردند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از ریاست درمانگاه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی رشت و همه شرکت‌کنندگان محترم اعلام می‌کنند.

1. Ai
2. Actigraphy or polysomnography
3. Miyazaki

منابع

1. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: a review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(3):210-220.
2. Sparasci D, Fanfulla F, Ferri R, Aricò D, Distefano D, Pravata E, et al. Sleep-related breathing disorders in multiple sclerosis: prevalence, features and associated factors. *Nature and Science of Sleep*. 2022;741-50.
3. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1992;49(6):641-3.
4. Caminero A, Bartolomé M. Sleep disturbances in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;309(1-2):86-91.
5. Melamud L, Golan D, Luboshitzky R, Lavi I, Miller A. Melatonin dysregulation, sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;314(1-2):37-40.
6. Dijk D-J, Cajochen C. Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG. *Journal of Biological Rhythms*. 1997;12(6):627-35.
7. Sanchez-Barcelo EJ, Rueda N, Mediavilla MD, Martinez-Cue C, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin in neurological diseases and mental and behavioural disorders. *Current Medicinal Chemistry*. 2017;24(35):3851-78.
8. Bøe Lunde HM, Aae TF, Indrevåg W, Aarseth J, Bjorvatn B, Myhr K-M, et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PloS one*. 2012;7(11):e49996.
9. Kołtuniuk A, Kazimierska-Zajac M, Pogłódek D, Chojdak-Łukasiewicz J. Sleep disturbances, degree of disability and the quality of life in multiple sclerosis patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(6):3271.
10. Farez MF, Mascanfroni ID, Méndez-Huergo SP, Yeste A, Murugaiyan G, Garo LP, et al. Melatonin contributes to the seasonality of multiple sclerosis relapses. *Cell*. 2015;162(6):1338-52.
11. Dokoochaki S, Ghareghani M, Ghanbari A, Farhadi N, Zibara K, Sadeghi H. Corticosteroid therapy exacerbates the reduction of melatonin in multiple sclerosis. *Steroids*. 2017;128:32-6.
12. Anderson G, Rodriguez M. Multiple sclerosis, seizures, and antiepileptics: role of IL-18, IDO, and melatonin. *European Journal of Neurology*. 2011;18(5):680-5.
13. Hsu W-Y, Anderson A, Rowles W, Peters KE, Li V, Stone KL, et al. Effects of melatonin on sleep disturbances in multiple sclerosis: A randomized, controlled pilot study. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*. 2021;7(4):205521732111048756.
14. Adamczyk-Sowa M, Pierzchała K, Sowa P, Polaniak R, Kukla M, Hartel M. Influence of melatonin supplementation on serum antioxidative properties and impact of the quality of life in multiple sclerosis patients. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(4):543-50.
15. Muñoz-Jurado A, Escribano BM, Caballero-Villarraso J, Galván A, Agüera E, Santamaría A, et al. Melatonin and multiple sclerosis: Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action. *Inflammopharmacology*. 2022;30(5):1569-96.
16. Malinova TS, Dijkstra CD, de Vries HE. Serotonin: a mediator of the gut–brain axis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(9):1144-50.
17. Koch MW, Patten S, Berzins S, Zhornitsky S, Greenfield J, Wall W, et al. Depression in multiple sclerosis: a long-term longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(1):76-82.
18. Ghareghani M, Zibara K, Sadeghi H, Dokoochaki S, Sadeghi H, Aryanpour R, et al. Fluvoxamine stimulates oligodendrogenesis of cultured neural stem cells and attenuates inflammation and demyelination in an animal model of multiple sclerosis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):4923.
19. Leavitt V, Cirnigliaro C, Cohen A, Farag A, Brooks M, Wecht J, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurocase*. 2014;20(6):695-7.
20. Hosseini SM, Fallahmohammadi Z, Talebi V. The effect of regular interval training on histochemical symptoms and cytokine and neurotrophic levels of brain tissue of the Lewis rats in experimental model of multiple sclerosis. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2018;22(5):450-7. (Persian)

21. Talebi V, Fallah-Mohammadi Z, Seadat P, Hoseni-Nejad SE. Comparing power and activity of lower body muscles in two types of multiple sclerosis patients and healthy individuals. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2020;24(1):90-8. (Persian)
22. Fatemi SF S, FalahMohammadi ZF Z, Hoseini H H, Talebi V. The preventive effect of one course of resistance training with injections of vitamin d3 on the levels of klotho in the brain tissue of female rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Armaghane Danesh*. 2018;23(4):401-12. (Persian)
23. Talebi V, Fallahmohammadi Z, Saadat P, Hosseini Nejad SE. A comparison of the strength, range of motion and balance in active and inactive groups with multiple sclerosis. *Journal of Sport Biosciences*. 2020;12(3):263-76. (Persian)
24. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ, et al. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health*. 2017;3(1):6-19.
25. Ghahfarrokhi MM, Banitalebi E, Negaresh R, Motl RW. Home-based exercise training in multiple sclerosis: a systematic review with implications for future research. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;55:103177.
26. Putzolu M, Manzini V, Gambaro M, Cosentino C, Bonassi G, Botta A, et al. Home-based exercise training by using a smartphone app in patients with Parkinson's disease: a feasibility study. *Frontiers in Neurology*. 2023;14:1205386.
27. Al Ozairi E, Alsaheed D, Al Roudhan D, Jalali M, Mashankar A, Taliping D, et al. The effect of home-based resistance exercise training in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2023;39(7):e3677.
28. Longobardi I, Goessler K, de Oliveira Júnior GN, do Prado DML, Santos JVP, Meletti MM, et al. Effects of a 16-week home-based exercise training programme on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-19: a randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*. 2023;57(20):1295-303.
29. Kim Y, Lai B, Mehta T, Thirumalai M, Padalabalanarayanan S, Rimmer JH, et al. Exercise training guidelines for multiple sclerosis, stroke, and Parkinson's disease: Rapid review and synthesis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2019;98(7):613.
30. DeBolt LS, McCubbin JA. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2004;85(2):290-7.
31. shahbazi m, saidie p, Saberi A. The effect of resistance and aerobic exercises on the hormones of the HPA axis in patients with multiple sclerosis. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2024;11(1):139-56. (Persian)
32. Shah R, Kulhara P, Grover S, Kumar S, Malhotra R, Tyagi S. Contribution of spirituality to quality of life in patients with residual schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2011;190(2-3):200-5.
33. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1989;28(2):193-213.
34. Diechmann MD, Campbell E, Coulter E, Paul L, Dalgas U, Hvid LG. Effects of exercise training on neurotrophic factors and subsequent neuroprotection in persons with multiple sclerosis—a systematic review and meta-analysis. *Brain Sciences*. 2021;11(11):1499.
35. Shobeiri P, Karimi A, Momtazmanesh S, Teixeira AL, Teunissen CE, van Wegen EE, et al. Exercise-induced increase in blood-based brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of exercise intervention trials. *PloS one*. 2022;17(3):e0264557.
36. Grech LB, Butler E, Stuckey S, Hester R. Neuroprotective benefits of antidepressants in multiple sclerosis: are we missing the mark? *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2019;31(4):289-97.
37. Talebi V, Azali Alamdari K. Effect of regular versus complex wheel running on hippocampal interleukin-10 level and histology, spatial memory function and depression level in rat model of Alzheimer's Disease. *Sport Physiology & Management Investigations*. 2023;16(2):33-49. (Persian)

38. Talebi V, Alamdar KA, Patel DI. Simple and complex wheel running effect on depression, memory, neuroinflammation and neurogenesis in Alzheimer's rat model. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2024;56(6):1159-67.
39. Weihold M, Shimabukuro-Vornhagen A, Franke A, Theurich S, Wahl P, Hallek M, et al. Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(5):1607-10. e8.
40. Lin T-W, Kuo Y-M. Exercise benefits brain function: the monoamine connection. *Brain Sciences*. 2013;3(1):39-53.
41. Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P. Serotonin: a potent immune cell modulator in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:186.
42. Minich D, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler C, Frame J. Is Melatonin the “Next Vitamin D”? A review of emerging science, clinical uses, safety, and dietary supplements. *Nutrients*. 2022;14:3934.
43. Sá MJ. Exercise therapy and multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of Neurology*. 2014;261:1651-61.
44. Gupta M, Martens K, Metz LM, de Koning AJ, Pfeffer G. Long noncoding RNAs associated with phenotypic severity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;36:101407.
45. Ai J-Y, Kuan G, Juang LY-T, Lee C-H, Kueh Y-C, Chu I-H, et al. Effects of multi-component exercise on sleep quality in middle-aged adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(23):15472.
46. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, et al. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14(7):1209-30.
47. Miyazaki T, Hashimoto S, Masubuchi S, Honma S, Honma K-I. Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2001;281(1):R197-R205.
48. Elias A, Wilson A, Pandian M, Rojas F, Kayaleh R, Stone S, et al. Melatonin and gonadotropin secretion after acute exercise in physically active males. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1993;66:357-61.
49. Escames G, Ozturk G, Baño-Otálora B, Pozo MJ, Madrid JA, Reiter RJ, et al. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *Journal of Pineal Research*. 2012;52(1):1-11.