



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

Sport Physiology

Journal homepage: <https://spj.ssric.ac.ir>



Original Article

The Effect of Combined Exercise Training on Endothelin-1 Levels in Relation to Psychological Stress and Haemodynamic Changes in Women with Multiple Sclerosis

Haniyeh Ghaffari¹, Azam Zarneshan^{*1}, Yousef Saberi Banaem¹

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

Received: 13-Nov-2025 | Accepted: 7-Mar-2026 | Available Online: 7-Mar-2026

*Corresponding Author: Azam Zarneshan, E-mail: zarneshan@azaruniv.ac.ir

How to Cite: Ghaffari, H; Zarneshan, A; Saberi Banaem Y. (2026). The Effect of Combined Exercise Training on Endothelin-1 Levels in Relation to Psychological Stress and Haemodynamic Changes in Women with Multiple Sclerosis. *Sport Physiology*, 18(70):110-127. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2026.18804.2418](https://doi.org/10.22089/spj.2026.18804.2418)

Extended Abstract

Background and Purpose

Over the past decade, interest in vascular comorbidities among multiple sclerosis (MS) patients has increased. Recent studies link arterial stiffness to myelin damage and indicate that endothelial dysfunction is more prevalent in MS, accompanied by elevated serum endothelin-1 (ET-1) levels. This increase correlates with altered cerebral circulation time (CCT), cerebrovascular dysfunction, and a higher risk of ischaemic stroke. Many MS patients also exhibit impaired autonomic heart control, often characterised by reduced heart rate variability (HRV) and a shift towards increased sympathetic and decreased parasympathetic activity, which may contribute to fatigue, disability, stress responses, and elevated blood pressure. The complexity of vascular complications throughout MS progression and their impact on health outcomes warrant further investigation. Clinically, assessing vascular function beyond baseline blood pressure – such as arterial stiffness and endothelial function – may improve cardiovascular risk management in MS patients. Although vascular dysfunction precedes cardiovascular damage, understanding its role in MS and the potential of non-pharmacological interventions remains limited. Therefore, this study investigated the effect of a combined exercise training programme on endothelial dysfunction (endothelin-1) and its relationship with psychological and haemodynamic stress in women with MS.

Materials and Methods

Thirty women with MS were selected according to the modified McDonald criteria (2024) and neurologist approval. Using convenience sampling, they were randomly assigned to the exercise



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

group ($n = 15$) or the control group ($n = 15$). Inclusion criteria were relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), age 20–40 years, an EDSS score ≤ 5.5 , and no active relapse in the previous 30 days. Exclusion criteria were other neurological or autoimmune diseases, pregnancy or lactation, use of immunosuppressive drugs, severe cognitive impairment, and medication changes during the study. The experimental group completed a combined exercise program for 12 weeks, three times per week, with sessions lasting at least 60 minutes. The program included aerobic exercises (40–60% maximum heart rate, RPE 11–13, increasing by 5% every three weeks), resistance training (starting with 3 sets of 8 reps, adding 1 set and 3 reps every three weeks), balance exercises (beginning with 4 movements and gradually increasing to 8), and breathing-stretching exercises (5–8 reps, adding one rep every three weeks). Before and after the intervention ET-1 levels were measured by ELISA using a ZellBio kit (Germany). Blood pressure and heart rate were recorded with an Omron M3 digital device. Anxiety was assessed using the Beck Anxiety Inventory (BAI), and motor function was evaluated with the Six-Point Stride Test (SSST). Data were analysed using ANCOVA and Pearson's correlation coefficient, with significance set at $p < 0.05$.

Results

Based on the independent t-test results, no significant differences were found between the experimental and control groups in baseline characteristics, including age (37.25 ± 4.28 vs. 36.3 ± 3.75 years), weight (70.41 ± 11.65 vs. 73.58 ± 10.58 kg), and MS disease duration (7.75 ± 3.51 vs. 6.83 ± 3.21 years). Exercise training significantly increased motor performance and reduced ET-1 levels and anxiety in the experimental group compared to the control group ($p < 0.05$). At baseline, both groups experienced moderate (scores 22–35) to high anxiety levels (scores ≥ 36). In the intervention group, 54% had moderate anxiety and 46% had high anxiety, while in the control group, 64% had moderate and 36% had high anxiety. After the exercise intervention, 31% of the intervention group had low anxiety, 54% moderate, and 15% high anxiety. As shown in Table 2, the intervention group demonstrated a significant reduction in mean anxiety scores compared to controls ($p = 0.001$). Following the intervention, 57% of the control group still experienced moderate anxiety, and 43% had high anxiety. A significant positive correlation was found between reductions in anxiety and ET-1 levels ($r = 0.754$, $p = 0.003$). Despite significant decreases in systolic blood pressure ($p = 0.001$), diastolic blood pressure ($p = 0.005$), and heart rate ($p = 0.001$), there was no significant association between these variables and ET-1 levels ($p > 0.05$). The exercise group showed significant improvements in motor function compared to controls. The combined exercise intervention was associated with a reduced time to complete the six-point step test relative to the control group ($p = 0.002$).

Conclusion

This study demonstrated that a course of combined exercises can reduce serum ET-1 levels. Although the exact mechanism by which combined exercises reduce ET-1 remains unclear, exercise generally modulates oxidative stress and inflammation, enhances nitric oxide bioavailability, and reduces sympathetic activity, thereby decreasing ET-1-mediated vasoconstriction. One benefit of the breathing exercises used in this intervention is increased vagal activity through a significant reduction of sympathetic activity. This process decreases baroreflex sensitivity, lowers total peripheral resistance, and ultimately reduces blood pressure and heart rate. Additionally, these exercises may alleviate anxiety by diminishing sympathetic activity. In the present study, anxiety reduction through combined exercise intervention was significantly correlated with decreased endothelin-1 in MS patients, consistent with similar

research. However no significant correlation was found between blood pressure and ET-1. Predictive studies suggest that higher ET-1 levels may be a risk factor or marker for future hypertension and arterial stiffness may precede the development of hypertension in MS and contribute to disease progression and other comorbidities, such as atherosclerosis and cerebrovascular diseases.

Keywords: Anxiety, Blood Pressure, Combined Training, Endothelial Dysfunction, Endothelin-1, Multiple Sclerosis.

Article Message

Overall, the findings of this study indicate that combined exercises, in addition to improving motor function, can favourably reduce serum ET-1 concentrations related to vascular function in patients with multiple sclerosis (MS). It appears that the reduction in endothelin-1 is due to decreased psychological anxiety rather than changes in blood pressure. These results provide a basis for designing and implementing targeted exercise programmes for patients with MS and similar conditions. Additionally, emphasising combined interventions to improve both motor and psychological aspects can be proposed as a new approach to enhancing the quality of life for this group of patients.

Ethical Considerations

This study complied with the guidelines of the Declaration of Helsinki and was registered with the clinical registry under the ethical code ([IR.AZARUNIV.REC.1402.014](https://www.irazaruiv.org/record/1402014))

Authors' Contributions

Conceptualization: Azam Zarneshan

Data Collection: Azam Zarneshan, Yousef Saberi Banaem, Haniyeh Ghaffari

Data Analysis: Azam Zarneshan

Manuscript Writing: Azam Zarneshan

Review and Editing: Azam Zarneshan, Yousef Saberi Banaem, Haniyeh Ghaffari

Responsible for Funding: Azam Zarneshan, Haniyeh Ghaffari

Literature Review: Azam Zarneshan, Yousef Saberi Banaem

Project Manager: Azam Zarneshan

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest concerning the publication of this article.

Acknowledgments

We sincerely thank all the valued patients who assisted us in this study.



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

فیزیولوژی ورزشی

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



مقاله پژوهشی

اثر مداخله تمرین ورزشی ترکیبی بر شاخص اندوتلین-۱ در رابطه با تغییرات استرس روانی و همودینامیکی در زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

حانیه غفاری^۱، اعظم زرنشان^{۲*}، یوسف صابری بنائم^۳

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

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

۳. استادیار فیزیولوژی ورزشی گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۲۲ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۱۶ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۱۲/۱۶

*نویسنده مسئول: اعظم زرنشان، ایمیل: zarneshan@azaruniv.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: غفاری، حانیه؛ زرنشان، اعظم و صابری بنائم، یوسف. (۱۴۰۵). اثر مداخله تمرین ورزشی ترکیبی بر شاخص اندوتلین-۱ در رابطه با تغییرات استرس روانی و همودینامیکی در زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس. فیزیولوژی ورزشی، ۱۸(۷۰): ۱۱۰-۱۲۷.

چکیده

هدف: با وجود ارتباط بین سفتی شریانی با تخریب میلین، درک اختلال عروقی و نقش مداخلات غیردارویی مانند فعالیت ورزشی در عملکرد عروقی بیماران مولتیپل اسکلروزیس (MS) همچنان محدود است؛ بنابراین در مطالعه حاضر به بررسی اثر مداخله تمرین ورزشی ترکیبی بر شاخص اختلال عملکرد اندوتلیال (اندوتلین-۱) در رابطه با تغییرات استرس روانی و همودینامیکی در زنان مبتلا به MS پرداخته شد.

مواد و روش ها: در این پژوهش تجربی، ۳۰ زن مبتلا به MS (سن $36/8 \pm 3/9$ سال و وزن $72 \pm 11/1$ کیلوگرم) به طور تصادفی و مساوی به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. گروه تجربی ۱۲ هفته در برنامه تمرینی ترکیبی (تمرین هوازی (۱۱-۱۳ RPE)، مقاومتی (باندکشی، ۱-۳ ست ۸ تا ۱۵ تکراری)، تعادلی و تنفسی-کششی حداقل ۶۰ دقیقه، سه جلسه در هفته) شرکت کردند. قبل و بعد از دوره مداخله سطح سرمی اندوتلین-۱، فشارخون، ضربان قلب استراحتی، اضطراب و عملکرد حرکتی ارزیابی شد. تحلیل داده ها به کمک آزمون آنکوا صورت گرفت.

یافته ها: تمرینات ورزشی، سطوح اندوتلین-۱ و اضطراب را در گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل کاهش داده و عملکرد حرکتی را بهبود دادند ($P < 0/05$). همچنین ارتباط معناداری بین کاهش سطح اضطراب و اندوتلین-۱ مشاهده شد ($r = 0/754$). ($P = 0/003$). با وجود بهبود شاخص های همودینامیکی، ارتباط معناداری بین کاهش آن ها و کاهش اندوتلین-۱ وجود نداشت ($P > 0/05$).

نتیجه گیری: تمرین ترکیبی موجب کاهش سطوح اندوتلین-۱ در بیماران مبتلا به MS می شود و این کاهش بیش از آنکه با تغییرات فشارخون مرتبط باشد، ناشی از کاهش اضطراب روانی است. نتایج پژوهش بر نقش مداخلات تمرینی ترکیبی در بهبود هم زمان ابعاد فیزیولوژیک، روان شناختی و عملکرد حرکتی بیماران مبتلا به MS تأکید می کند.

واژگان کلیدی: اضطراب، فشارخون، تمرین ترکیبی، اختلال عملکرد اندوتلیال، اندوتلین-۱، مولتیپل اسکلروزیس.



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

مقدمه

در طول دهه گذشته، علاقه فزاینده‌ای به بررسی بیماری‌های همراه عروقی در بین جمعیت مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS)^۱ وجود داشته‌اس. با وجود اینکه اختلال عملکرد عروقی پیش‌ساز آسیب‌های قلبی عروقی است، درک اختلال عروقی در MS همچنان محدود است (۱). در بیماران مبتلا به MS اختلال عملکرد اندوتلیال^۲ بیشتر دیده می‌شود و با شدت و پیشرفت بیماری مرتبط است (۲)؛ به طوری که سطح سرمی اندوتلین-۱ (ET-1)^۳ در بیماران مبتلا به MS، به‌ویژه در نوع عودکننده-بهبودیابنده (RRMS)^۴ افزایش می‌یابد و این افزایش با تغییرات در زمان گردش خون مغزی (CCT)^۵ مرتبط بوده و نشان‌دهنده‌ی نقش ET-1 در اختلال عملکرد عروق مغزی در این بیماران است (۳). مطالعاتی متاآنالیز نشان داد که افراد مبتلا به MS به طور چشمگیری عملکرد عروقی بدتری، به‌ویژه سفتی شریانی بیشتری در مقایسه با افراد سالم دارند و تفاوت‌های مشاهده‌شده در پیامدهای عروقی بین نمونه‌های MS و کنترل به طور درخور توجهی تحت‌تأثیر نشانگرهای سفتی شریانی است (۱). در بیماری MS، حمله سیستم ایمنی بدن به میلین موجب افزایش التهاب و رخداد استرس اکسیداتیو در مغز می‌شود. استرس اکسیداتیو به‌عنوان عاملی فعال در آسیب عصبی می‌تواند به آسیب دیواره رگ‌های مغزی و اختلال عملکرد اندوتلیال منجر شود (۴، ۵). آسیب سلول‌های اندوتلیال موجب افزایش مقدار ET-1 و در نتیجه جذب و فعال‌سازی سلول‌های ایمنی (مونوسیت‌ها و ماکروفاژها) و افزایش التهاب و تشکیل بافت فیبروز و رشد فیبروبلاست‌ها و در نتیجه سفت شدن دیواره رگ‌ها و مهار تولید نیتریک اکساید (NO)^۶ و کاهش انعطاف‌پذیری رگ‌های خونی و افزایش رخداد بیماری‌های قلبی عروقی و سکتة مغزی در بیماران مبتلا به MS می‌شود (۶، ۷). این یافته‌ها اهمیت بررسی اقدامات، پیامدها و مدیریت اختلال عملکرد عروقی در افراد مبتلا به MS را برجسته می‌کند.

از طرفی گزارش شده است که هورمون‌های استرس حاد (اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین) و مزمن (دگزامتازون، بتا-اندورفین، هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین) باعث آزادسازی درخور توجه ET-1 می‌شوند (۸). مطالعات، افزایش سطح ET-1 را پس از مواجهه با استرس روانی-اجتماعی مزمن (۹) و حاد (۱۰) گزارش کرده‌اند. مطالعات پیشین نشان‌دهنده میزان زیاد افسردگی، اضطراب و پریشانی، کیفیت سطح پایین زندگی و مشکلات در روابط اجتماعی در بیماران مبتلا به MS هستند (۱۱، ۱۲). این علائم روانی می‌تواند ناشی از اثرات مستقیم التهاب و تخریب میلین یا ناشی از ناتوانی‌ها و مسائل روانی اجتماعی منتج از یک بیماری مزمن ناتوان‌کننده و با علت نامشخص باشد (۱۳). بررسی استرس و عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)^۷ در MS نشان می‌دهد که اختلالات در پاسخ HPA با شدت و سیر بیماری MS در ارتباط بوده و این محور بخشی از پاتوفیزیولوژی بیماری است (۱۴)؛ چنانکه افزایش سطح هورمون‌های آدرنال

1. Multiple Sclerosis
2. Vascular Endothelial Dysfunction
3. Endothelin-1
4. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
5. Cerebral Circulation Time
6. Nitric Oxide
7. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal

و کورتیزول در مایع مغزی-نخاعی و بزاق افراد مبتلا به MS مشاهده شده است (۱۵). علت افزایش فعالیت هورمون‌های محور HPA در بیماران مبتلا به MS به‌درستی مشخص نیست، اما تصور بر آن است که افزایش سطح سایتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله اینترلوکین-۶ و $TNF-\alpha$ موجب فعال کردن هورمون‌های محور HPA در بیماران مبتلا به MS می‌شود (۱۶). بررسی‌ها نشان داده‌اند که بسیاری از افراد مبتلا به MS دچار اختلال در کنترل اتونومیک قلب هستند و اغلب کاهش تغییرپذیری ضربان قلب (HRV)^۱ و تمایل به افزایش فعالیت سمپاتیک/کاهش پاراسمپاتیک دارند که ممکن است با خستگی، ناتوانی و پاسخ به استرس مرتبط باشد (۱۷). همچنین داده‌ها نشان می‌دهند، در افراد مبتلا به MS شیوع بیشتر فشارخون بالا (HTN)^۲ وجود دارد که با ناتوانی بیشتر و بدتر شدن پیامدهای بالینی همراه است و با افزایش سن، طول دوره بیماری و برخی عوامل همراه افزایش می‌یابد (۱۸). پیچیدگی‌های عوارض عروقی در بیماری MS در طول دوره‌های بیماری و پیامدهای مرتبط با سلامت و بیماری، انجام تحقیقات بیشتری را می‌طلبد. از دیدگاه بالینی، ارزیابی جامع عملکرد عروق (سفتی شریانی و عملکرد اندوتلیال) فراتر از مقادیر اولیه فشارخون، برای مدیریت خطرات قلبی عروقی در بین افراد مبتلا به MS ممکن است مناسب باشد (۱).

با توجه به مطلب ذکرشده، ترکیب این جنبه‌های چندوجهی روانی و بیولوژیک، اهمیت درک تأثیر تجمعی آن‌ها بر پیشرفت MS را برجسته می‌کند. عوامل روانی و بیولوژیک ممکن است فرایندهای وابسته به هم در نظر گرفته شوند که یکدیگر را تشدید می‌کنند و بر نیاز به به‌کارگیری رویکردهای درمانی جامع و چندهدفی در مدیریت MS تأکید می‌کنند. به‌کارگیری مداخله تمرینات ورزشی با توجه به اثرگذاری چندوجهی آن در کاهش استرس روانی (۱۹)، سیستم ایمنی و بهبود عملکردهای جسمی از قبیل تعادل، توانایی راه رفتن و قدرت عضلانی (۲۰) و همچنین تغییرات بیولوژیک مانند تعدیل هورمون‌های استرسی (۲۱) و بهبود عملکرد اندوتلیال (۲۲) می‌تواند رویکرد درمانی ساده، کم‌هزینه و در دسترس در این گروه از بیماران باشد. گزارش شده است که تمرینات ترکیبی باعث پاسخ‌های فیزیولوژیک و عملکردی گسترده‌تری در مقایسه با تمرینات منفرد می‌شود. همان‌طور که مطالعات در بیماران مبتلا به MS نشان داده‌اند، تمرینات ترکیبی می‌تواند به بهبود شاخص‌های جسمی، عملکردی، فیزیولوژیک و روانی منجر شود (۲۳، ۲۴)؛ با وجود این، نقش مداخله تمرینات ورزشی ترکیبی در ET-1 در رابطه با استرس روانی و شاخص‌های همودینامیکی در بیماران مبتلا به MS نامشخص است؛ بر این اساس، در مطالعه حاضر به بررسی اثر مداخله تمرینات ورزشی ترکیبی بر ET-1 به‌عنوان شاخص اختلال عملکرد اندوتلیال در رابطه با استرس روانی و شاخص‌های همودینامیکی در زنان مبتلا به MS پرداخته شد.

روش پژوهش

مطالعه تجربی حاضر با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون و دو گروه مداخله تمرینی و کنترل بود. جامعه آماری پژوهش بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس براساس معیارهای اصلاح‌شده مک‌دونالد (۲۵) و تأیید متخصص مغز و اعصاب و

1. Heart Rate Variability

2. Hypertension

عضو انجمن MS استان آذربایجان شرقی بودند. از بین بیماران واجد شرایط، ۳۰ نفر به صورت نمونه‌های دردسترس انتخاب شدند و به صورت تصادفی به دو گروه تمرین (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) تخصیص یافتند. تخصیص تصادفی با استفاده از یک مولد توالی مبتنی بر وب (<https://stattrek.com/statistics/random-number-generator>) انجام شد. تحلیلگر داده‌ها در برابر تخصیص گروه‌ها که در SPSS با کدهای ۱ و ۲ کدگذاری شده بودند، کور بود. مطابق با مطالعات قبلی که از طرح تحقیقاتی و حجم نمونه مشابه استفاده کرده‌اند (۲۶)، حجم نمونه در مطالعه حاضر با استفاده از نرم‌افزار G*Power (نسخه ۳.۱.۹.۴) براساس آزمون تی مستقل، اندازه اثر ۰/۹۵، توان آماری ۸۰ درصد و سطح معناداری ۰/۰۵، در مجموع ۳۰ نفر (۱۵ نفر در هر گروه) برآورد شد. معیارهای ورود آزمودنی‌ها به پژوهش، بیماری از نوع RRMS، ۲۰ تا ۴۰ سال، شاخص ناتوانی EDSS کمتر از ۵/۵ ($EDSS \leq 5.5$) و نبود عود فعال در ۳۰ روز گذشته بود. معیارهای خروج آزمودنی‌ها از پژوهش، داشتن سابقه سایر بیماری‌های نورولوژیک یا خودایمنی، بارداری یا شیردهی، مصرف داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، اختلالات شناختی شدید و تغییر دارویی طی مطالعه بود.

ابزار اندازه‌گیری و روند اجرای پژوهش

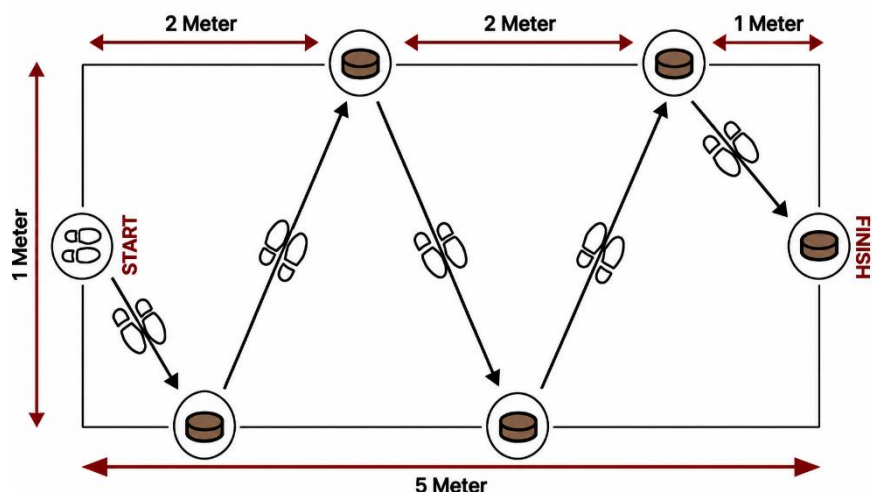
پیش از مداخله، جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک (سن، سابقه بیماری و مصرف دارو) و اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک (قد، وزن و BMI)، خون‌گیری و ارزیابی‌های پیش‌آزمون انجام شد. گروه تمرین در پروتکل تمرینی ۱۲ هفته شرکت کردند و گروه کنترل به فعالیت‌های عادی و معمول زندگی خود ادامه دادند. تمرینات پس از ۷۲ ساعت آغاز شد و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، ارزیابی‌ها و خون‌گیری مجدد انجام شد. بعد از اجرای ۱۲ هفته پروتکل، سه نفر از بیماران به علت شرکت منظم نداشتن در تمرینات (حضور کمتر از ۳۲ جلسه) یا حضور نداشتن در ارزیابی‌های پس‌آزمون، از تحلیل نتایج مطالعه خارج شدند و تعداد افراد گروه تجربی به ۱۳ نفر و گروه کنترل به ۱۴ نفر کاهش یافت.

برای اندازه‌گیری غلظت سرمی ET-1، نمونه‌ها در آزمایشگاه به روش الایزا (ELISA) سنجش شدند. اندازه‌گیری ET-1 با استفاده از کیت شرکت ZellBio آلمان شماره کاتالوگ : CN: ZB-11238C-H9648 و حساسیت ۲/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، دامنه اندازه‌گیری ۲۰ تا ۶۴۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و دقت آزمون $CV < 12\%$ Inter-assay و $CV < 10\%$ Intra-assay انجام شد. نمونه خونی ناشتا ساعت ۸ صبح در هر دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون در شرایط یکسان از قبیل قرارگیری در روزهای هفتم تا سیزدهم چرخه قاعدگی جمع‌آوری شد (۲۷).

عملکرد حرکتی و تعادل بیماران توسط تست گام‌برداری شش نقطه‌ای^۱ (SSST) ارزیابی شد. SSST یک تست عملکرد بالینی است که برای ارزیابی سرعت راه رفتن، تعادل و هماهنگی در بیماران مبتلا به MS استفاده می‌شود. این آزمون به صورت راه رفتن و ضربه زدن است. تست در یک مستطیل علامت‌گذاری شده 1×5 متر انجام می‌شود که در آن دو مکعب در هریک از اضلاع بلند و یک مکعب در وسط هریک از اضلاع کوتاه قرار می‌گیرند (شکل ۱). تست از یکی از ضلع‌های کوتاه شروع می‌شود که مکعب آنجا برداشته می‌شود. از بیمار خواسته می‌شود هرچه سریع‌تر، ولی با

¹. The Six Spot Step Test

ایمنی کامل از مکعبی به مکعب دیگر راه برود و هر مکعب را با پا از مسیر خارج کند. این کار دو بار با استفاده از پای غالب و دو بار با استفاده از پای غیرغالب انجام می‌شود. استفاده از وسایل کمکی مجاز است و میانگین زمان (ثانیه) از چهار اجرا به عنوان نتیجه آزمون در نظر گرفته می‌شود. براساس گزارش نتایج، تست گام‌برداری شش نقطه‌ای در تشخیص اختلالات ظرفیت راه رفتن در افراد مبتلا به MS، در مقایسه با آزمون پیاده‌روی ۲۵ فوتی زمان‌بندی شده و آزمون پیاده‌روی شش دقیقه‌ای برتری دارد (۲۸).



شکل ۱- تست گام‌برداری شش نقطه‌ای
Figure 1- The Six Spot Step Test

به منظور اندازه‌گیری شدت علائم اضطراب، پرسشنامه اضطراب بک^۱ (BAI) استفاده شد. این پرسشنامه از ۲۱ آیتم چهارگزینه‌ای تشکیل شده است. نمره کل حاصل جمع امتیازات ۲۱ آیتم است: نمرات ۰-۲۱ نشان‌دهنده اضطراب کم، ۲۲-۳۵ نشان‌دهنده اضطراب متوسط و ۳۶-۶۳ نشان‌دهنده سطوح بالقوه نگران‌کننده اضطراب است (۲۹). مطالعات قبلی روایی و پایایی این پرسشنامه را با همسانی درونی (آلفای کرونباخ) برابر با ۰/۹۲ تأیید کردند (۳۰). نسخه فارسی پرسشنامه اضطراب بک برای ارزیابی‌های بالینی و تحقیقاتی در جمعیت ایرانی، مناسب تلقی شده است (۳۱).

پروتکل تمرینات ترکیبی

برنامه تمرین ترکیبی^۲ (CE) در مطالعه حاضر مطابق با دستورالعمل‌های کالج پزشکی ورزشی آمریکا (ACSM) برای بیماران مبتلا به MS (۳۲) و تمرینات مطالعات قبلی بود (۳۳، ۳۴). تمرینات به مدت دوازده هفته و با فرکانس سه روز در هفته و حداقل به مدت یک ساعت در هر جلسه به شرح زیر انجام شد (جدول ۱): تمرینات مقاومتی به کمک تراباند یا باند کشی^۳ (رنگ زرد)، ۱ تا ۳ ست با ۸ تا ۱۵ تکرار بود. افزایش بار تمرین مطابق جدول (۱) طی هفته‌ها بود. تمرینات هوازی شامل راه رفتن و دویدن نرم و حرکات ایروبیک با شدت کم تا متوسط

^۱ Beck Dpression Inventory

^۲ - Combined Exercises

^۳ - Elastic Bands

(۴۰-۶ درصد MHR) (۱۱-۱۳ RPE)، به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در هر جلسه، مطابق جدول شماره (۱) اضافه‌بار داده شد. با توجه به اینکه در افراد مبتلا به MS، ضربان قلب (HR) به علت اختلال عملکرد اتونومیک نمی‌تواند به طور قابل‌اطمینان شدت واقعی فشار تمرینی را منعکس کند، استفاده از مقیاس RPE برای کنترل بهتر شدت تمرین توصیه شده است (۳۵)؛ بنابراین در مطالعه حاضر برای کنترل شدت تمرین عمدتاً RPE در کنار ضربان‌سنج مچی به کار برده شد. تمرینات با کنترل و تأیید پزشک متخصص و زیرنظر متخصص فیزیولوژی ورزش در فضایی سرپوشیده با کف‌پوش و دمای مناسب برای بیماران مبتلا به MS انجام گرفت.

جدول ۱- طرح کلی تمرینات ترکیبی | Table 1- Overview of combined exercises

تمرین Exercise	حرکت Movement	شدت Intensity	مدت Duration
گرم کردن Warm-Up	کشش‌های ایستا و پویا Static and Dynamic Stretches	-	ده دقیقه 10 Min
هوازی Aerobic Training	راه رفتن تند و دویدن نرم با کنترل تنفس (دم از بینی و بازدم از دهان)؛ حرکات ایروبیک با کنترل تنفس (راه رفتن درجا، راه رفتن به جلو، راه رفتن به عقب، راه رفتن به پهلو، گام‌های V شکل، گام‌های لمسی) Brisk Walking and Light Jogging With Controlled Breathing (Inhalation Through The Nose, Exhalation Through The Mouth); Aerobic Movements With Controlled Breathing (On-The-Spot Walking, Forward Walking, Backward Walking, Side Walking, V-Steps, Touch Steps)	40-60% حداکثر ضربان قلب (11-13 RPE) (افزایش تدریجی یک درجه RPE هر سه هفته) 40-60% HRmax (11-13 RPE) (Gradually Increase by One RPE Level Every 3 Weeks)	15-30 دقیقه (با 15 دقیقه شروع شد و به تدریج با اضافه کردن 5 دقیقه هر سه هفته افزایش یافت) 15-30 min (Starting at 15 min and Increasing by 5 min Every 3 Weeks)
مقاومتی (با باند کشی) Resistance Training (Using Elastic Bands)	کشش پشت بازو با کش، پرس شانه، کیک‌بک پشت بازو، کرانچ با دوچرخه، ددلیفت، کیک‌بک ایستاده عضلات سرینی، تمرین صدفی لگن، کشش پروانه‌ای Lat Pulldowns, Shoulder Pres, Tricep Kickbacks, Cycle Crunches, Deadlift, Standing Glute Kickback, Clamshells, Butterfly Stretch	1-3 ست 8 تا 15 تکراری (3 تکرار و 1 ست هر سه هفته اضافه می‌شد) 1-3 Sets 8-15 Reps (1 Set and 3 Reps Added Every 3 Weeks)	15-20 دقیقه 15-20 Min
تعادل ایستا و پویا Static and Dynamic Balance Training	ایستادن روی یک پا (چشمان باز و بسته)، بالا آمدن متناوب روی پنجه و پاشنه پا، راه رفتن درجا (زانو بالا)، راه رفتن روی خط مستقیم، راه رفتن روی پنجه پا، راه رفتن روی پاشنه پا، راه رفتن جانبی با گام‌های ضربدری، لانچ متحرک Single-Leg Stance (Open and Close Eyes), Heel Toe Raises, High Knee Marching, Heel Toe (Tightrope) Walking, Walking on Toes, Walking On Heels, Walk to One Side Using Cross-Over Steps, The Walking Lunge	با 4 حرکت شروع شد و به تدریج به 8 حرکت افزایش یافت Began With 4 Balance Exercises, Progressively Increased to 8 Exercises	15-20 دقیقه 15-20 Min
کششی و تنفسی Stretching and Breathing Exercises	تنفس متناوب از طریق سوراخ‌های بینی، تنفس با لب‌های جمع شده تنفس 4-8، کشش پهلو در حالت نشسته، کشش شانه و بازو بالای سر در حالت نشسته، کشش دست‌ها روی پاها در حالت نشسته (دم در زمان کشش و بازدم در زمان آزاد سازی کشش) Alternate Nostril Breathing, Pursed Lip Breathing 8-7-4 Breathing, Seated Side Stretch, Seated Shoulder & Arm Overhead Stretch, Sit and Reach Stretch (Inhale While Stretching and Exhale While Releasing The Stretch)	5-8 تکرار (هر سه هفته یک تکرار اضافه می‌شد) 5-8 Reps (1 Rep Added Every 3 Weeks)	15-20 دقیقه 15-20 Min

تمرینات تعادل در وضعیت ایستاده و پویا انجام شد (۳۶). تمرینات کششی تنفسی در وضعیت نشسته به همراه کنترل تنفس مطابق با پژوهش‌های پیشین اجرا شد (۳۷، ۳۸) (جدول ۱).

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها پس از جمع‌آوری در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ تجزیه و تحلیل شدند. برای پی بردن به طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و به‌منظور مقایسه گروه‌ها با کواریانت قرار دادن مقادیر پیش‌آزمون از آنکوا استفاده شد. رابطه بین متغیرها با ضریب همبستگی پیرسون در سطح معناداری $P < 0/05$ بررسی شد.

نتایج

براساس نتایج آزمون تی مستقل، بین دو گروه تجربی و کنترل از نظر ویژگی‌های پایه شامل سن ($37/25 \pm 4/3$) و وزن ($70/41 \pm 11/6$ و $73/58 \pm 10/6$ کیلوگرم) و سابقه ابتلا به بیماری MS ($7/3 \pm 75/51$) و $6/83 \pm 3/21$ سال)، تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P > 0/05$). جدول (۲) نتایج آزمون آنکوا را نشان می‌دهد. نتایج نشان داد، سطوح ET-1 و اضطراب در گروه تمرینی بعد از مداخله پروتکل دوازده‌هفته‌ای کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل داشتند ($P < 0/05$). هر دو گروه در شرایط پایه به طور میانگین سطح اضطراب متوسط ($22-35$) و بالایی (نمره ۳۶ یا بیشتر) را تجربه کردند. سطح اضطراب ۵۴ درصد از بیماران گروه مداخله در سطح متوسط و ۴۶ درصد در سطح بالا بود. همچنین سطح اضطراب ۶۴ درصد از بیماران گروه کنترل در سطح متوسط و ۳۶ درصد در سطح بالا بود. پس از مداخله تمرینات ورزشی در گروه مداخله، ۳۱ درصد از افراد دارای سطح اضطراب کم، ۵۴ درصد دارای سطح اضطراب متوسط و تنها ۱۵ درصد دارای سطح اضطراب بالا بودند. طبق جدول (۲)، کاهش معناداری در میانگین نمره اضطراب در گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ($P = 0/001$). بعد از دوره مداخله، در گروه کنترل ۵۷ درصد از افراد هنوز اضطراب سطح متوسط و ۴۳ درصد سطح اضطراب بالا را تجربه می‌کردند. گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل بهبودی معناداری را در عملکرد حرکتی نشان داد. مداخله تمرینات ترکیبی در گروه تمرینی همراه با کاهش مدت‌زمان اجرای تست گام‌برداری شش نقطه‌ای در مقایسه با گروه کنترل بود ($P = 0/002$). از طرفی میزان فشارخون سیستولی، دیاستولی و ضربان قلب نیز در گروه تمرینی کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل داشت ($P = 0/005$).

بررسی ارتباط بین تغییرات اضطراب و ET-1 در گروه مداخله بیانگر اثرگذاری تغییرات اضطراب در تغییرات ET-1 بود. کاهش اضطراب ناشی از مداخله همراه با کاهش ET-1 بود ($r = 0/754$ ، $P = 0/003$) (شکل ۲). همچنین ارتباط معناداری بین تغییرات ET-1 و تغییرات همودینامیکی فشارخون سیستولی ($r = 0/262$ ، $P = 0/388$)، دیاستولی ($r = 0/437$ ، $P = 0/135$) و ضربان قلب ($r = 0/525$ ، $P = 0/064$) مشاهده نشد.

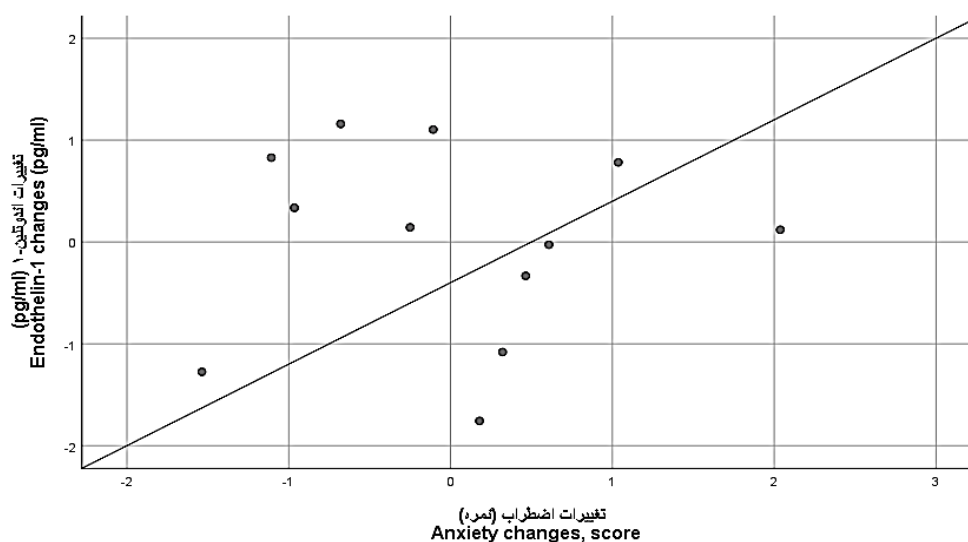
جدول ۲- مقادیر متغیرهای پژوهش در دو گروه در پیش‌آزمون و پس‌آزمون (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد)

Table 2- Comparison of research variables in the two groups in pre- and post-test (Mean $\pm$ SD)

متغیر	مرحله	تجربی	کنترل	F	p	اندازه اثر
Variable	Phase	Experimental	Control			η^2
اندوتلین-۱ (pg/ml)	قبل Pre	57.16 $\pm$ 3.74	52.16 $\pm$ 8.16	0.479	<0.001*	0.479
Endothelin-1 (pg/ml)	بعد Post	41.64 $\pm$ 6.30	50.40 $\pm$ 9.23			
عملکرد حرکتی (ثانیه)	قبل Pre	33.29 $\pm$ 1.87	32.94 $\pm$ 1.64	0.374	0.002*	0.374
Motor performance (sec)	بعد Post	27.72 $\pm$ 5.35	33.01 $\pm$ 1.88			
اضطراب Anxiety	قبل Pre	37.66 $\pm$ 6.21	36.25 $\pm$ 6.89	0.666	<0.001*	0.666
	بعد Post	24.41 $\pm$ 6.17	36.91 $\pm$ 7.43			
فشارخون سیستول (mmHg)	قبل Pre	127.66 $\pm$ 11.3	128.58 $\pm$ 9.3	0.408	<0.001*	0.408
Systolic blood pressure	بعد Post	119.72 $\pm$ 10.4	128.50 $\pm$ 8.5			
فشارخون دیاستول (mmHg)	قبل Pre	87.00 $\pm$ 3.29	88.50 $\pm$ 4.85	0.338	0.005*	0.338
Diastolic blood pressure	بعد Post	81.58 $\pm$ 5.86	88.36 $\pm$ 4.31			
ضربان قلب	قبل Pre	90.66 $\pm$ 9.73	89.08 $\pm$ 5.61	0.719	<0.001*	0.719
Heart rate (bpm)	بعد Post	77.42 $\pm$ 7.99	88.42 $\pm$ 5.24			

* معناداری در سطح $P < 0.05$ براساس آزمون آنکوا با کواریانت قرار دادن مقادیر پایه.

*Significance at the $P < 0.05$ level based on ANCOVA with baseline values as covariates.



شکل ۲- نمودار ارتباط بین تغییرات اندوتلین-۱ و اضطراب ناشی از مداخله تمرینات ترکیبی در زنان مبتلا به MS

Figure 2- Diagram of the relationship between changes in endothelin-1 and anxiety caused by combined exercise intervention in women with MS

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که یک دوره تمرینات ترکیبی، سطوح ET-1، اضطراب، ضربان قلب، فشارخون سیستولی و دیاستولی را در گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل کاهش و عملکرد حرکتی را بهبود داد. نتایج مقایسه بین دو گروه در همه متغیرها، اندازه اثر زیادی را گزارش کرد و نشان می‌دهد مداخله توانست سهم درخور توجهی از واریانس متغیرهای وابسته را تبیین کند که حاکی از اثرگذاری عملی و بالینی مداخله است.

در مطالعه حاضر سطوح سرمی ET-1 به میزان ۱۵/۵۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر در گروه تمرین کاهش یافت. این یافته نشان داد که به‌کارگیری مداخله تمرینات ترکیبی به‌عنوان بخش اصلاح‌شده سبک زندگی می‌تواند بر کاهش سطوح ET-1 و در نتیجه سفتی عروق مؤثر باشد. در مطالعات همسو، کاهش غلظت ET-1 پلاسما بعد از سه ماه تمرین ورزشی هوازی (۳۹) و تمرین مقاومتی هشت‌هفته‌ای گزارش شده است (۴۰). مکانیسم اثر تمرینات ترکیبی بر کاهش ET-1 نامشخص است، ولی در مجموع تمرینات ورزشی با تغییر استرس اکسیداتیو و التهاب ممکن است در کاهش انقباض عروقی با واسطه ET-1 مؤثر باشند. ورزش هوازی منظم یک محرک شناخته‌شده برای تولید اکسید نیتریک است؛ از این رو این امکان وجود دارد که افزایش فراهمی زیستی اکسید نیتریک باعث کاهش تولید ET-1 شود. از طرفی فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک با افزایش ET-1 مرتبط است. تصور می‌شود که ورزش هوازی منظم با کاهش فعالیت سمپاتیک ممکن است در کاهش انقباض عروق با واسطه ET-1 نقش داشته باشد (۴۱). نتایج مطالعات نشان داده است که در بیماران مبتلا به MS فعال عودکننده-بهبودیابنده، اختلال عملکرد پاراسمپاتیک ارتباطی نزدیک با پیشرفت ناتوانی دارد و اختلال عملکرد سمپاتیک با فعالیت بالینی MS مرتبط است. این موضوع نشان می‌دهد که سیستم عصبی خودکار ممکن است ارتباطی نزدیک با اختلال تنظیم ایمنی در MS داشته باشد (۴۲). یکی از مزایای مداخله تمرینات تنفسی در مطالعه حاضر، مطابق با گزارش‌های پیشین، ممکن است افزایش فعالیت عصب واگ از طریق کاهش درخور توجه برانگیختگی سمپاتیک باشد. این فرایند موجب کاهش حساسیت مکانیسم بارورفلکس، کاهش مقاومت محیطی کل و در نهایت کاهش فشارخون و ضربان قلب می‌شود (۴۳، ۴۴).

از طرفی تمرینات ترکیبی مطالعه حاضر به کاهش اضطراب در گروه کنترل در مقایسه با گروه کنترل منجر شد. مطالعات همسو نشان دادند که به‌کارگیری تمرینات تنفسی که در ترکیب تمرینات مطالعه حاضر بوده است، با کاهش فعالیت سمپاتیکی می‌تواند بر کاهش اضطراب مؤثر باشد (۴۵). سایر مطالعات همسو نیز حاکی از اثر تمرینات ترکیبی بر کاهش اضطراب در همه افراد (۴۶) و همچنین افراد مبتلا به MS بودند (۲۳، ۲۴). با توجه به نتیجه درج‌شده در شکل (۲) و مشاهده ارتباط معنادار بین کاهش اضطراب و کاهش ET-1، می‌توان گفت که کاهش اضطراب ناشی از تمرینات ترکیبی بر کاهش ET-1 بیماران مبتلا به MS اثرگذار بوده است. کاهش اضطراب می‌تواند از طریق مهار سیستم سمپاتیک، کاهش کاتکولامین‌ها و کاهش التهاب سیستمیک تولید ET-1 را کاهش دهد و به بهبود عملکرد اندوتلیوم و سلامت عروق کمک کند (۴۷). ترشح بیش‌ازحد هورمون‌های محور HPA می‌تواند تأثیر منفی بر عملکرد

عروق داشته باشد (۹). شواهد نشان می‌دهد که استرس روانی ناگهانی از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های A اندوتلین^۱ باعث اختلال عملکرد طولانی‌مدت اندوتلیال می‌شود. استرس روانی، گشاد شدن عروق وابسته به اندوتلیوم و با واسطه NO را به نصف کاهش می‌دهد (۴۸).

در مطالعه حاضر، مداخله تمرینات ترکیبی اثر مفیدی بر کاهش فشارخون سیستول (۷/۹۴ میلی‌متر جیوه)، دیاستول (۵/۲ میلی‌متر جیوه) و ضربان قلب (۱۳/۲۴ ضربه در دقیقه) گروه تمرینی داشت و این یافته با نتایج مطالعات پیشین همسوست که اثر تمرینات تنفسی (۴۹) و تمرینات ترکیبی اینتروال شدید و تنفسی (۵۰) را بر کاهش فشارخون و ضربان قلب گزارش کرده‌اند. بیماری‌های همراه عروقی (مانند فشارخون بالا و چربی خون بالا) به‌ویژه در MS شایع هستند و بر بیش از ۲۵ درصد از جمعیت MS تأثیر می‌گذارد. نتایج مطالعات پیشین از پایین بودن عملکرد عروقی در افراد مبتلا به MS در مقایسه با افراد سالم پشتیبانی می‌کند. نکته درخور توجه این است که تفاوت‌های عمده مشاهده‌شده، در نشانگرهای سفتی شریانی بوده است. این یافته‌ها ممکن است نشان دهد که تغییرات پاتوفیزیولوژیک در MS ممکن است به طور خاص بر سفتی شریانی بیشتر از سایر جنبه‌های سلامت عروق تأثیر بگذارد (۱). در مطالعه حاضر، با وجود کاهش معنادار شاخص سفتی عروق یعنی ET-1 و فشارخون سیستولی و دیاستولی، ارتباط معناداری بین آن‌ها مشاهده نشد. این نتیجه با نتیجه مطالعه قبلی همسوست (۵۱). نتایج مطالعه‌ای دیگر نشان داد که سطح ET-1 بین ۱۰۳ بیمار مبتلا به فشارخون و ۴۹ فرد سالم تفاوت معنادار نداشت، ولی ET-1 با پارامترهای سختی آنورت همبستگی داشت (۵۲)؛ این در حالی است که مطالعه‌ای در ژاپن روی ۱۴۵۱ فرد با فشارخون نرمال در شروع و هفت سال بعد از دنبال کردن، نشان داد، افرادی که سطح پایه ET-1 آن‌ها در بالاترین سطح بود، در مقایسه با پایین‌ترین سطح، احتمال بیشتری برای ابتلا به فشارخون بالا داشتند. درواقع، این مطالعه پیش‌بینی‌کننده است و نشان می‌دهد که سطح بالاتر ET-1 ممکن است عامل یا نشانگر خطر برای فشارخون آینده باشد (۵۳). احتمال دارد که ET-1 بیشتر با مراحل پیشرفته‌تر یا عوارض فشارخون (مثل سخت شدن رگ‌ها) مرتبط باشد تا تنها عدد فشارخون (۵۲). با وجود اینکه فشارخون بالا یکی از شایع‌ترین بیماری‌های همراه عروقی در MS است، در برخی مطالعات، میانگین فشارخون بازویی در نمونه‌های MS کمتر از آستانه‌های بالینی فشارخون بالا گزارش شده است. این موضوع نشان می‌دهد که سفتی شریانی ممکن است پیش از پاتوژنز فشارخون بالا در MS روی دهد و در پیشرفت بیماری و ایجاد سایر بیماری‌های همراه (مانند تصلب شرایین و بیماری‌های عروق مغزی) نقش داشته باشد (۱). با توجه به محدود بودن مطالعات موجود، به نظر می‌رسد بررسی شاخص‌های همودینامیکی و بیماری‌های همراه عروقی در بیماران مبتلا به MS با رویکرد ارزیابی عملکرد اندوتلیال و کارایی عروق خونی در فرایند خون‌رسانی به بافت‌ها، به‌ویژه بافت مغز، از اهمیت چشمگیری برخوردار باشد.

در مطالعه حاضر، به کارگیری تمرینات تعادل ایستا و پویا در کنار تمرینات هوازی و مقاومتی بر بهبود عملکرد حرکتی بیماران در گروه مداخله، همراه با بهبود سایر شاخص‌های فیزیولوژیک نظیر فشارخون، ضربان قلب، شاخص سفتی

¹ Endothelin-A Receptors

عروقی و نیز شاخص روانی اضطراب، مؤثر و مفید بود. شواهد گسترده پیشین نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی، به‌ویژه تمرینات ترکیبی می‌توانند اثرات سودمندی بر عملکرد حرکتی بیماران مبتلا به MS داشته باشند (۲۰). این نتایج می‌تواند به‌عنوان عاملی انگیزشی برای ترغیب بیماران مبتلا به MS به مشارکت منظم در برنامه‌های تمرینی و اتخاذ سبک زندگی فعال مدنظر قرار گیرد.

این پژوهش با رعایت کامل اصول اخلاقی حاکم بر تحقیقات انسانی انجام شد، اما ثبت نشدن آن در سامانه‌های کارآزمایی بالینی که می‌تواند بر شفافیت روش‌شناختی، قابلیت پایش و تکرارپذیری یافته‌ها اثرگذار باشد، ازجمله محدودیت‌های مطالعه حاضر محسوب می‌شود. افزون بر این، محدودیت در دسترسی به نمونه‌های بیشتر و در نتیجه حجم نمونه نسبتاً کوچک، ممکن است موجب کاهش قدرت آماری آزمون‌ها و تضعیف توان تشخیص روابط معنادار بین متغیرهای پژوهش شده باشد. از سوی دیگر، نبود امکان کنترل کامل برخی متغیرهای مداخله‌گر مرتبط با سبک زندگی، ازجمله الگوی تغذیه، میزان استرس و سایر عوامل روان‌اجتماعی، می‌تواند بر تفسیر نتایج تأثیرگذار باشد. نقطه قوت این مطالعه، تمرکز آن بر افراد مبتلا به MS است که چالش‌های منحصربه‌فردی در جذب و ارائه مداخله ورزشی دارند. انجام چنین تحقیقی، ارتباط و کاربرد یافته‌ها را در محیط‌های بالینی دنیای واقعی افزایش می‌دهد. این امر شواهد ارزشمندی را به مجموعه روبه‌رشد، اما هنوز محدود تحقیقات درمورد مطالعات مداخله ورزشی در بیماران مبتلا به MS ارائه می‌دهد.

پیام مقاله

به طور کلی، یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که تمرینات ترکیبی علاوه بر بهبود عملکرد حرکتی، اثرات مطلوبی در کاهش غلظت سرمی ET-1 در رابطه با عملکرد عروقی در بیماران مبتلا به MS می‌تواند داشته باشد. به نظر می‌رسد، کاهش ET-1 بیش از آنکه با تغییرات فشارخون مرتبط باشد، ناشی از کاهش اضطراب روانی است. این نتایج می‌تواند مبنایی برای طراحی و به‌کارگیری برنامه‌های ورزشی هدفمند در بیماران مبتلا به MS و شرایط مشابه باشد. همچنین تأکید بر مداخلات ترکیبی در بهبود جنبه‌های حرکتی و روان‌شناختی بیماران، می‌تواند به‌عنوان رویکردی نوین در ارتقای کیفیت زندگی این گروه از بیماران مطرح شود.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه مطابق با اصول اخلاقی پژوهش و با کد تأییدیه اخلاقی (IR.AZARUNIV.REC.1402.014) اجرا شد. این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد خانم حانیه غفاری است که بخشی از طرح پژوهشی گسترده‌تری درباره تأثیر تمرینات ترکیبی بر عوامل و متغیرهای مختلف بیماران مبتلا به MS محسوب می‌شود.

مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی: اعظم زرنشان

جمع‌آوری داده‌ها: حانیه غفاری، اعظم زرنشان و یوسف صابری

تحلیل داده‌ها: اعظم زرنشان

نگارش مقاله: اعظم زرنشان

بازبینی و ویرایش: اعظم زرنشان و یوسف صابری

مرور ادبیات: حانیه غفاری، یوسف صابری و اعظم زرنشان

مدیر پروژه: اعظم زرنشان

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تضاد منافع در باره انتشار این مقاله اعلام نمی‌کنند.

تشکر و قدردانی

از همه بیماران عزیزی که در این مطالعه به ما کمک کردند، صمیمانه تشکر می‌کنیم.

منابع

1. Zheng P, DuBose NG, DeJonge SR, Jeng B, Hibner BA, Motl RW, et al. Vascular function in multiple sclerosis: systematic review with meta-analysis. *Multiple Sclerosis*. 2024;91:105902. <http://doi.org/10.1016/j.msard.2024>.
2. Senzaki K, Okada Y, Ochi H, Ochi M, Takei SI, Miura S, et al. Vascular endothelial dysfunction associated with severity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2021;54:103135. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021>
3. Monti L, Morbidelli L, Bazzani L, Rossi A. Influence of circulating endothelin-1 and asymmetric dimethylarginine on whole brain circulation time in multiple sclerosis. *Biomarker Insights*. 2017;12. <http://doi.org/10.1177/1177271917712514>.
4. Dziedzic A, Maciak K, Miller ED, Starosta M, Saluk J. Targeting vascular impairment, neuroinflammation, and oxidative stress dynamics with whole-body cryotherapy in multiple sclerosis treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(7):3858. <https://doi.org/10.390/ijms25073858>
5. Higashi Y. Roles of oxidative stress and inflammation in vascular endothelial dysfunction-related disease. *Antioxidants*. 2022;11(10):1958. <https://doi.org/10.3390/antiox11101958>
6. D'haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2011;10(7):657-66. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70105-3](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70105-3)
7. Brewster LM, Garcia VP, Levy MaV, Stockelman KA, Goulding A, DeSouza NM, et al. Endothelin-1-induced endothelial microvesicles impair endothelial cell function. *Journal of Applied Physiology*. 2020;128(6):1497-505. <http://doi.org/10.152/jappphysiol.00816.2019>
8. Nickel T, Deutschmann A, Hanssen H, Summo C, Wilbert-Lampen U. Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones. *Microvascular Research*. 2009;78(3):364-9. <http://doi.org/10.1016/j.mvr.2009.07.008>
9. Sher LD, Geddie H, Olivier L, Cairns M, Truter N, Beselaar L, et al. Chronic stress and endothelial dysfunction: mechanisms, experimental challenges, and the way ahead. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;319(2):H488-H506. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00244.2020>.
10. Fox BM, Becker BK, Loria AS, Hyndman KA, Jin C, Clark H, et al. Acute pressor response to psychosocial stress is dependent on endothelium-derived endothelin-1. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(4):e007863. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117>.

11. 11. Mahla Gilakhakimabadi1 AT. The effectiveness of compassion-based therapy on rumination, distress tolerance and sense of coherence in patients with Multiple sclerosis (MS). *Research in Psychological Health*. 2021;15(2):56-67. URL: <http://rph.khu.ac.ir/article-1-3997-en.html>.
12. Salehpour G, Rezaei S, Hosseinienezhad M, research m. Quality of life in multiple sclerosis (MS) and role of fatigue, depression, anxiety, and stress: a bicenter study from north of Iran. *Iranian Journal of Nursing*. 2014;19(6):593-9.
13. Dennison L, Moss-Morris R, Chalder TJCpr. A review of psychological correlates of adjustment in patients with multiple sclerosis. *Clinical Psychology Review*. 2009;29(2):141-53. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.12.001>
14. Heesen C, Gold S, Huitinga I, Reul J. Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis—a review. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(6):604-18. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.05.002>
15. Powell DJ, Moss-Morris R, Lioffi C, Schlotz W. Circadian cortisol and fatigue severity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;56:120-31. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.03.010>
16. Gold SM, Krüger S, Ziegler KJ, Krieger T, Schulz K-H, Otte C, et al. Endocrine and immune substrates of depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis patients with comorbid major depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery*. 2011;82(7):814-8. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2010.230029>
17. Mirmosayyeb O, Yazdan Panah M, Alinejadfard M, Oraee S, Vaheb S, Shaygannejad V. Heart rate variability in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurologica Belgica*. 2025;1-17. <http://doi.org/10.1007/s13760-025-02829-5>
18. Dinov D, Richie A, Kent B, Oh U, Goldman MD, Brenton JN, et al. Prevalence of hypertension in pediatric-onset multiple sclerosis and associations with disease course: a case-control study. *Multiple Sclerosis*. 2025;101:106556. <http://doi.org/10.1016/j.msard.2025>
19. Gromisch ES, Neto LO, DelMastro HM, Dhari Z, Pisa M, Turner AP, et al. Physical activity and life stress are associated with illness intrusiveness in persons with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine*. 2024;105(5):876-83. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.10.020>
20. Derakhshani F, Zarneshan A, Azali Alamdari K. Effect of combined exercise training on serum levels of complement C3, C4, C3/C4 ratio and motor performance in multiple sclerosis women. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2025;13(34):52-65. <http://doi.org/10.22077/jpsbs.2024.7652.1870>
21. Blumenthal JA, Fredrikson M, Kuhn CM, Ulmer RL, Walsh-Riddle M, Appelbaum M. Aerobic exercise reduces levels of cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress in subjects without prior evidence of myocardial ischemia. *The American Journal of Cardiology*. 1990;65(1):93-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90032-V](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90032-V)
22. Wenner MM, Welti LM, Dow CA, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA, et al. Aerobic exercise training reduces ET-1-mediated vasoconstriction and improves endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *J American Journal of Physiology-Heart*. 2023;324(6):H732-H8. <http://doi.org/10.1152/ajpheart.00674.2022>
23. Abaspour E, Didani MRZ, Khodaei K. The effect of eight weeks combined training on some induces of physical and psychological function in women with multiple sclerosis. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2020;42(1):82-90. <http://doi.org/10.34172/MJ.2020.023>
24. Medica EM. High-intensity interval training combined with resistance training improves physiological capacities, strength and quality of life in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;54(1):58-67. <http://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04637-8>
25. Montalban X, Lebrun-Fréney C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Amato MP, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2025;24(10):850-65. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(25\)00270-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00270-4)

26. Dalgas U SE, Jakobsen J, Petersen T, Hansen H, Knudsen C, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple Sclerosis Journal–Experimental, Translational*. 2010;16(4):480-90. <http://doi.org/10.1177/1352458509360040>
27. Polderman K, Stehouwer C, Gooren L. 85. Modulation of plasma endothelin levels by the menstrual cycle. *The Netherlands Journal of Medicine*. 1997;50(5):A32. [http://doi.org/10.1016/s0026-495\(00\)80042-6](http://doi.org/10.1016/s0026-495(00)80042-6)
28. Skjerbæk AG, Dalgas U, Stenager E, Boesen F, Hvid LG, Clinical. The six spot step test is superior in detecting walking capacity impairments compared to short-and long-distance walk tests in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal–Experimental, Translational*. 2023;9(4). <http://doi.org/10.1177/20552173231218127>.
29. Saal WL, Kagee A, Bantjes JJ. Evaluation of the Beck Anxiety Inventory in predicting generalised anxiety disorder among individuals seeking HIV testing in the Western Cape province, South Africa. *South African Journal of Psychiatry*. 2019;25(1):1-5. <http://doi.org/10.4102/sajpsychiatry.v25i0.1336>
30. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA, psychology c. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting*. 1988;56(6):893. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.6.893>
31. H. K, As M. Psychometric properties of the Persian version of Beck Anxiety Inventory. *Tehran University Medical Journal*. 2008;65(2):136-40.
32. Pescatello LS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2014, p. 311-4.
33. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurology*. 2017;17(1):185. <http://doi.org/10.1186/s12883-017-0960-9>
34. Kim Y, Lai B, Mehta T, Thirumalai M, Padalabalanarayanan S, Rimmer JH, et al. Exercise training guidelines for multiple sclerosis, stroke, and Parkinson disease: rapid review and synthesis. *American Journal of Physical Medicine Rehabilitation*. 2019;98(7):613-21. <http://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001174>
35. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurology*. 2017;17(1):185. <http://doi.org/10.1186/s12883-017-0960-9>
36. Cattaneo D, Jonsdottir J, Zocchi M, Regola A. Effects of balance exercises on people with multiple sclerosis: a pilot study. *Clinical Rehabilitation*. 2007;21(9):771-81. <http://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001174>
37. Noruzian R, Zarneshan A, Azali Alamdari K. The Effect of six weeks of Breathing Exercise Training on Carboxyhemoglobin, Lactate, Platelet Count and Mean Platelet Volume and some Hemodynamic Variable in Men Smokers. *Journal of Sport Biosciences*. 2022;14(1):49-66. <https://doi.org/10.22059/jsb.2022.332816.1493>
38. Zarneshan A, Research. Effects of regular aerobic with nasal breathing exercise training on olfactory rehabilitation in asthmatic patients with chronic rhino sinusitis. *Journal of Rehabilitation Sciences*. 2020;7(4):178-83. <http://doi.org/10.30476/jrsr.2020.85152.1071>
39. Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, et al. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *Journal of Applied Physiology*. 2003;95(1):336-41. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01016.2002>
40. Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Sugawara J, Nagata Y, Goto K. Resistance exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in healthy young humans. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2004;44:S443-S6. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000166319.91623.b0>

41. Dow CA, Stauffer BL, Brunjes DL, Greiner JJ, DeSouza CA. Regular aerobic exercise reduces endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in overweight and obese adults. *Experimental Physiology*. 2017;102(9):1133-42. <http://doi.org/10.13/EP086454>
42. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka KV. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Multiple Sclerosis Journal-Experimental, Translational*. 2001;7(5):327-34. <http://doi.org/10.1177/135245850100700509>
43. Podder A NS, Sharma A, De A, Singh V, Kumar J, Kumar D, Varsha CS, Jani P, Varsha III CS. Impact of regular breathing exercises on blood pressure phenotypes and BMI in young male individuals. *Aug A Narrative Review Cureus*. 2025;17(8):1-7. <https://10.7759/cureus.90027>
44. Neto LJR, de Lima KS, de Oliveira MR, Righi NC, Jaenisch RB, Puntel GO, et al. Influence of controlled breath on healthy adult autonomic heart modulation. *Acta Scientiarum Health Sciences*. 2023;45(e60429):1-9. <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v45i1.60429>
45. Bentley TG, D'Andrea-Penna G, Rakic M, Arce N, LaFaille M, Berman R, et al. Breathing practices for stress and anxiety reduction: Conceptual framework of implementation guidelines based on a systematic review of the published literature. *Brain Sciences*. 2023;13(12):1612. <https://doi.org/10.3390/brainsci13121612>
46. Banyard H, Edward KL, Garvey L, Stephenson J, Azevedo L, Benson AC. The effects of aerobic and resistance exercise on depression and anxiety: systematic review with meta-analysis. *International Journal of Mental Health Nursing*. 2025;34(3):e70054. <http://doi.org/10.1111/inm>
47. Noll G, Wenzel RR, Schneider M, Oesch V, Binggeli C, Shaw S, et al. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Circulation*. 1996;93(5):866-9. <http://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.866>
48. Spieker LE, Hürlimann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S, et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation*. 2002;105(24):2817-20. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000021598.15895.3>
49. Garg P, Mendiratta A, Banga A, Bucharles A, Piccoli MVF, Kamaraj B, et al. Effect of breathing exercises on blood pressure and heart rate: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk*. 2024;20:200232. <https://10.1016/j.ijcrp.2023>
50. Herawati I, Mat Ludin AF, Ishak I, Mutalazimah M, Farah NM. Impact of combined high-intensity bodyweight interval training and breathing exercise on cardiometabolic health in normal-weight middle-aged adults with hypertension. *BMC Public Health*. 2025;25(1):962. <http://doi.org/10.1186/s12889-025-22139-y>
51. Hirai Y, Adachi H, Fujiura Y, Hiratsuka A, Enomoto M, Imaizumi T. Plasma endothelin-1 level is related to renal function and smoking status but not to blood pressure: an epidemiological study. *Journal of Hypertension*. 2004;22(4):713-8. <http://doi.org/10.1097/00004872-200404000-00013>
52. Nar G, Soyly K, Akcay M, Gulel O, Yuksel S, Meric M, et al. Evaluation of the relationship between arterial blood pressure, aortic stiffness and serum endothelin-1 levels in patients with essential hypertension. *J Clinical*. 2013;35(8):589-94. <http://doi.org/10.3109/10641963.2013.776565>
53. Kumagai S-i, Adachi H, Jacobs Jr DR, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, et al. High level of plasma endothelin-1 predicts development of hypertension in normotensive subjects. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(10):1103-7. <https://doi.org/10.038/ajh.2010.125>