



Effects of Exercise Training on Response of Covid-19- Like Vaccines in Older Adults; a Brief Report

Amir Hossein Haghghi¹, Shahrbanoo Talebi², Hadi Shahrabadi^{1*}

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

²Department of Nursing Education, Faculty of Nursing and Midwifery, Medical University of Sabzevar, Sabzevar, Iran

Received: 2021/04/11

Accepted: 2021/07/05

Online published: 2021/07/12

Abstract

Introduction: The 2019 outbreak of coronavirus (covid-19) infections, which began in China in late 2019, is growing rapidly and the disease has spread worldwide. Studies have shown that the elderly have a higher risk of Covid-19 infection and death than others in the community. The aim of the present study was to investigate the effect of exercise on the response to Covid-19-like vaccines in the elderly. Aging is associated with a decline in the normal function of the immune system. Among prevention methods, vaccination is the main drug strategy to reduce the incidence and severity of viral diseases. It is noteworthy that the most vulnerable populations in the community who experience the most severe cases of Covid-19 disease are those who show a decrease in the effectiveness of the vaccine. Reasons for reduced flu vaccine reactions in the elderly may be due to immune aging and chronic disease. The data show that humoral and cellular immune responses after vaccination are low in the elderly. Decreased efficacy of the vaccine may be related to decreased antibody response. The response of cytotoxic T lymphocytes to viral infections and vaccination in the elderly is also impaired. Chronic exercise is also associated with several anti-influenza benefits, including reducing the risk of influenza and increasing the effectiveness of the vaccine. In active elderly, anti-influenza IgG and IgM and influenza-specific lymphocyte proliferation are higher than in sedentary individuals. Therefore, it is recommended that the elderly do training exercise to increase the effectiveness of the vaccines.

Keywords: Exercise Training, Vaccine, COVID-19, Older Adult.

* **Corresponding Author:** Hadi Shahrabadi, PhD in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran. Tel: 0989156917710. Email: h.shahrabadi@gmail.com

Extended Abstract

Among the known viral diseases, coronavirus disease 2019 has a global epidemic that has increased global mortality. In this disease, a strong innate response, indicated by an increase in CD14⁺ CD16⁺ activated monocytes and cytokine responses, is visible approximately 2 days after the onset of symptoms. Immunoglobulin M appears from the fourth day of infection and peaks approximately on the twentieth day and then decreases, while immunoglobulin G appears on the seventh day and reaches its peak on the twenty-fifth day and is maintained at a high level for 4 weeks. The elderly, especially the elderly with chronic diseases, are more prone to affliction and death from this disease. Of course, one of the reasons can be negative structural and functional changes in different

systems, parts and tissues of the body in old age. Among all the preventive methods recommended, vaccination is the primary pharmacological strategy to reduce the incidence and severity of viral diseases. But in old age, the response of special antibodies to the influenza vaccine decreases. A decrease in the number of T cells, especially naive T cells, along with an increase in memory T cells is an important factor in reducing the immune response to vaccination.

In the meantime, regular physical exercises are closely related to the immune response to viral infections. People who exercise regularly have a stronger immune system and a greater anti-inflammatory response than sedentary people. Moderate-intensity exercise is also associated with a reduced risk of influenza and increased efficacy of the vaccine. Antibody levels such as immunoglobulin M and G against the influenza vaccine are higher in the elderly who receive a regular exercise program than the sedentary elderly. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of exercise training in response to covid-19- like vaccines in older adults.

Vaccination in the Elderly

Today, vaccination is one of the most important methods of prevention and protection against infectious diseases. The purpose of it is to create an appropriate, strong and long-lasting immune response against the pathogens. In most countries, the elderly are among the first groups to receive the vaccines. In the elderly who had healthy cell-mediated and humoral immune responses, an increase in the proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells and antibody titers was observed by influenza vaccine injection. The production of interferon gamma has a significant relationship with antibody and cell-mediated responses due to vaccination in this kind of people, so that with the injection of the vaccine, the amount of interferon gamma increased in them. The activity of cytotoxic T lymphocytes has also increased, but vaccination in the elderly hospitalized with chronic diseases does not alter the activity of cytotoxic T lymphocytes, so the activity of these cells is related to the health status of the elderly.

The Effect of Exercise Training on Vaccine Response

The vaccine is recommended as an important preventative measure to prevent infection and related complications in the elderly, but altered immune system function and immunosenescence play a very important role in reducing the effectiveness of the vaccine in these people. Different methods are being studied to improve vaccine response in this vulnerable population. Physical exercise has been identified as an effective way to improve the response to the influenza vaccine.

Considering the appropriate intensity and duration of activity in designing an exercise program plays an important role in increasing vaccine response. It has been suggested that regular exercise for at least one year may increase the immune response to the influenza vaccine in the elderly. Studies have shown that 10 months of aerobic exercise and 3 sessions per week with moderate intensity have beneficial effects on vaccine responses, including a greater increase in antibody concentration after influenza vaccination than sedentary individuals. Higher levels of immunoglobulin M and G, and influenza-specific lymphocyte proliferation have been reported in the elderly who do more than 20 minutes and more than 3 sessions per week of aerobic exercise. Seroprotection in the influenza A/H3N2 and A/H1N1 types after 24 weeks of influenza vaccine injection in the elderly who did long-term aerobic exercise, was also more than the elderly who did not do such exercises.

A moderate-intensity 45-minute walk did not increase the antibody response to the influenza and pneumococcal vaccines. In one study, a moderate-intensity aerobic exercise session before vaccination further increased C-reactive protein and interleukin-6 levels. One acute exercise session only further increased antibodies in the elderly woman who had received the H1N1 influenza vaccine, while exercise had no effect on seroprotection.

The mechanisms for improving vaccine response to endurance training are not fully understood and need further investigation. High antibody titers after vaccination indicate that either the production of antibody is increased or the rate of clearance is decreased. In this context, exercise increases antibody-producing cells in response to the vaccine and decreases immunoglobulin G clearance. Also, the elderly who exercise have a higher level of natural killer cell function than the sedentary elderly. These factors increase the response to the vaccine in these people.

Conclusion

According to the contents of this article, it can be concluded that the vulnerable population experiencing the severe form of coronavirus disease 2019 is the same population that shows reduced vaccine

efficiency. Therefore, long-term exercises can be an effective approach to not only improve the immune response against viral pathogens, but to also improve the effectiveness of the vaccine in the elderly.

Author Contribution: Amir Hossein Haghighi developed original idea, Shahrbanoo Talebi contributed to article writing and Hadi Shahrabadi contributed to article writing and information collection.

Conflict of Interest/Funding/Supports: None.

Ethical Considerations: All ethical issues were considered in this study.

Applicable Remarks: To find newer ways to increase the effectiveness of the covid-19 vaccine in older adults.

اثرات تمرینات ورزشی بر پاسخ واکسن‌های مشابه کووید-۱۹ در سالمندان؛ یک گزارش کوتاه

امیرحسین حقیقی^۱، شهربانو طالبی^۲، هادی شهرآبادی^{۱*}

^۱ گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

^۲ گروه آموزش پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزواری، سبزوار، ایران

انتشار آنلاین: ۱۴۰۰/۴/۲۱

پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۱۴

دریافت: ۱۴۰۰/۱/۲۲

چکیده

اپیدمی عفونت‌های بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) که از اواخر سال ۲۰۱۹ در چین شروع شد، به سرعت رشد کرده و این بیماری در سراسر جهان منتشر شده است. مطالعات نشان دادند که در سالمندان، خطر ابتلا به عفونت کووید-۱۹ و مرگ‌ومیر ناشی از آن نسبت به دیگر افراد جامعه بیشتر است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر پاسخ واکسن‌های مشابه کووید-۱۹ در سالمندان بود. سالمندی با کاهش عملکرد طبیعی سیستم ایمنی بدن همراه است. در میان روش‌های پیشگیری، واکسیناسیون استراتژی اصلی دارویی برای کاهش بروز و شدت بیماری‌های ویروسی است. این نکته قابل توجه است که جمعیت آسیب‌پذیر جامعه که بیشتر حالت شدید بیماری کووید-۱۹ را تجربه می‌کنند، همان جمعیتی هستند که کاهش اثربخشی واکسن را نشان می‌دهند. دلایل کاهش واکنش‌های واکسن آنفولانزا در افراد مسن احتمالاً می‌تواند پیری ایمنی و بیماری‌های مزمن باشد. داده‌ها نشان می‌دهد که پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی بعد از واکسیناسیون در سالمندان کم است. کاهش اثر واکسن ممکن است مربوط به کاهش پاسخ آنتی‌بادی باشد. همچنین پاسخ لنفوسیت T سایتوتوکسیک به عفونت‌های ویروسی و واکسیناسیون در سالمندان دچار اختلال می‌شود. ضمناً تمرین مزمن با چندین مزیت ضد آنفولانزا، از جمله کاهش خطر آنفولانزا و افزایش میزان اثربخشی واکسن همراه است. در افراد سالمند فعال نیز IgG و IgM ضد آنفولانزا و تکثیر لنفوسیت ویژه آنفولانزا بیشتر از افراد بی‌تحرک است؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود که سالمندان جهت افزایش میزان اثربخشی واکسن به تمرینات ورزشی نیز بپردازند.

کلمات کلیدی: تمرینات ورزشی، واکسن، کووید-۱۹، سالمند.

***نویسنده مسئول:** هادی شهرآبادی، دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی،

دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران. تلفن: ۰۹۸۹۱۵۶۹۱۷۷۱۰. ایمیل: h.shahrabadi@gmail.com

مقدمه

همچنین تولید اینترفرون گاما (Interferon gamma; IFN- γ) ارتباط معنی‌داری با پاسخ‌های آنتی‌بادی و با واسطه سلولی در اثر واکسیناسیون در این‌گونه از افراد دارد، به‌طوری‌که با تزریق واکسن، میزان اینترفرون گاما در آن‌ها افزایش می‌یابد [۱۵]. مطالعه Bernstein و همکاران [۱۵] نشان داد که در اثر واکسیناسیون در سالمندان، فعالیت لنفوسیت T سایتوتوکسیک (Cytotoxic T lymphocyte; CTL) افزایش معنی‌داری داشته است، اما در مطالعه‌ای گزارش شد، واکسیناسیون در سالمندان بستری با بیماری‌های مزمن باعث تغییر فعالیت لنفوسیت T سایتوتوکسیک نمی‌شود [۱۶]. در نتیجه فعالیت این سلول‌ها در ارتباط با وضعیت سلامتی سالمندان می‌باشد.

اثر تمرینات ورزشی بر پاسخ واکسن

واکسن به‌عنوان یک ماده پیشگیری‌کننده مهم برای جلوگیری از عفونت و عوارض مرتبط با آن در سالمندان پیشنهاد می‌شود اما تغییر عملکرد سیستم ایمنی بدن و پیری ایمنی (Immunosenescence) نقش بسیار مهمی در کاهش اثر واکسن در این افراد دارد [۱۷]. روش‌های متفاوتی جهت بهبود پاسخ واکسن در این جمعیت آسیب‌پذیر درحالی‌که بررسی است. تمرین جسمانی به‌عنوان یک روش مؤثر جهت بهبود پاسخ واکسن آنفولانزا مشخص شده است [۱۸].

در نظر گرفتن شدت و مدت فعالیت مناسب در طراحی برنامه تمرین نقش مهمی بر افزایش پاسخ واکسن دارد. پیشنهاد شده است که انجام تمرینات منظم برای حداقل یک سال ممکن است باعث افزایش پاسخ ایمنی به واکسن آنفولانزا در افراد سالمند شود [۱۹]. مطالعات نشان دادند که ۱۰ ماه تمرین هوازی و ۳ جلسه در هفته با شدت متوسط اثرات مفیدی بر پاسخ‌های واکسن از جمله افزایش بیشتر غلظت آنتی‌بادی بعد از واکسیناسیون آنفولانزا نسبت به افراد بی‌تحرك دارد [۲۰، ۲۱]. گزارش شده است که میزان بالاتری از IgM، IgG و تکثیر لنفوسیت ویژه آنفولانزا در سالمندانی که بیشتر از ۲۰ دقیقه و بیشتر از ۳ جلسه در هفته تمرین هوازی انجام می‌دهند، دیده شده است [۱۹]. همچنین سرپروتکشن (Seroprotection) در انواع آنفولانزای A/H3N2 و A/H1N1 بعد از ۲۴ هفته از تزریق واکسن آنفولانزا در سالمندانی که تمرینات هوازی طولانی‌مدت انجام می‌دادند، بیشتر از سالمندانی بود که این‌گونه تمرینات را انجام نمی‌دادند [۲۱]. یک جلسه پیاده‌روی به مدت ۴۵ دقیقه و با شدت متوسط باعث افزایش پاسخ آنتی‌بادی به واکسن آنفولانزا و پنوموکوک (Pneumococcal) نشد [۲۲]. در مطالعه‌ای، یک جلسه تمرین هوازی با شدت متوسط قبل از واکسیناسیون باعث افزایش بیشتر میزان پروتئین واکنشی C (C-reactive protein; CRP) و اینترلوکین-۶ (Interleukin-6; IL-6) شد، اما یک جلسه تمرین حاد فقط باعث افزایش آنتی‌بادی بیشتر در سالمندان زنی شد که واکسن آنفولانزای نوع H1N1 را تزریق کرده بودند، درحالی‌که تمرین بر سرپروتکشن بدون اثر بود [۲۳].

در میان بیماری‌های ویروسی شناخته‌شده، بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (Coronavirus disease 2019; COVID-19) همه‌گیر جهانی دارد که مرگ‌ومیر جهانی را افزایش داده است [۱]. در این بیماری پاسخ ذاتی قوی که نشانه آن افزایش در مونسیت‌های CD14⁺ CD16⁺ فعال شده و پاسخ‌های سایتوکاین است، تقریباً ۲ روز پس از بروز علائم قابل‌مشاهده است [۲]. ایمونوگلوبولین M (Immunoglobulin M; IgM) از چهارمین روز عفونت ظاهر می‌شود و میزان آن تقریباً در روز بیستم به اوج خود می‌رسد و سپس کاهش می‌یابد، درحالی‌که ایمونوگلوبولین G (Immunoglobulin G; IgG) از روز هفتم ظاهر می‌شود و در روز بیست و پنجم به اوج خود می‌رسد و تا ۴ هفته در سطح بالا حفظ می‌شود [۳].

مطالعه طالبی و همکاران [۴] نشان داد که سالمندان به‌خصوص سالمندان دچار بیماری‌های مزمن بیشتر در معرض ابتلا و مرگ ناشی از این بیماری هستند. البته یکی از دلایل آن می‌تواند تغییرات منفی ساختاری و عملکردی، دستگاه‌ها، بخش‌ها و بافت‌های مختلف بدن در دوره سالمندی باشد [۵].

در میان همه روش‌های پیشگیرانه ارائه شده، واکسیناسیون استراتژی اصلی دارویی برای کاهش بروز و شدت بیماری‌های ویروسی است [۶]؛ اما در سالمندی پاسخ آنتی‌بادی‌های خاص در برابر واکسن آنفولانزا کاهش می‌یابد [۷]. Goodwin و همکاران [۸] نشان دادند که اثربخشی واکسن آنفولانزا در بزرگسالان جوان ۹۰-۷۰ درصد ولی در افراد مسن ۵۳-۱۷ درصد است. کاهش تعداد سلول‌های T، به‌ویژه سلول‌های T بکر، همراه با افزایش سلول‌های T خاطره عامل مهمی برای کاهش پاسخ ایمنی به واکسیناسیون می‌باشد [۹].

در این میان تمرینات جسمانی منظم با پاسخ ایمنی به عفونت‌های ویروسی ارتباط تنگاتنگی دارد. مطالعه مروری شهرآبادی و همکاران [۱۰] نشان داد، کسانی که تمرین منظم دارند، سیستم ایمنی قوی‌تر و پاسخ ضدالتهابی بیشتری نسبت به افراد بی‌تحرك دارند. همچنین انجام تمرین ورزشی با شدت متوسط در ارتباط با کاهش خطر آنفولانزا و افزایش میزان اثرگذاری واکسن می‌باشد [۱۱] و سطح آنتی‌بادی‌هایی مانند IgM و IgG در برابر واکسن آنفولانزا در سالمندانی که از یک برنامه تمرین ورزشی منظم بهره می‌بردند، بیشتر از افراد بی‌تحرك است [۱۲]؛ بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی اثرات تمرینات ورزشی بر پاسخ واکسن‌های مشابه کووید-۱۹ در سالمندان می‌باشد.

واکسیناسیون در سالمندان

امروزه واکسیناسیون یکی از مهم‌ترین شیوه‌های پیشگیری و محافظت در برابر بیماری‌های عفونی و بدخیم محسوب می‌شود و هدف از واکسیناسیون ایجاد پاسخ ایمنی مناسب، قوی و طولانی‌مدت علیه عامل بیماری‌زا است [۱۳]. در بیشتر کشورها، سالمندان جزء اولین گروه‌های دریافت‌کننده واکسن هستند [۱۴].

در سالمندانی که پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول و هومورال سالم داشتند، با تزریق واکسن آنفولانزا افزایشی در پاسخ‌های تکثیری سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی و تیتراژ آنتی‌بادی مشاهده شد.

محدودیت‌ها

مهم‌ترین محدودیت مقاله حاضر این است که در هیچ مطالعه‌ای اثر تمرینات ورزشی بر پاسخ واکسن کووید-۱۹ در سالمندان بررسی نشده است که می‌تواند تعمیم دادن نتایج و یافته‌های این تحقیق را با محدودیت مواجه کند.

پیشنهادات

با توجه به نتایج تحقیق حاضر و بالا بودن خطر مرگ‌ومیر ناشی از بیماری کووید-۱۹ در سالمندان، تغییرات منفی سیستم ایمنی و کاهش اثر واکسن در دوره سالمندی، پیشنهاد می‌شود که سالمندان به تمرینات ورزشی بپردازند. همچنین پیشنهاد می‌شود در صورت امکان مطالعاتی در خصوص تأثیر تمرینات ورزشی بر پاسخ واکسن کووید-۱۹ در سالمندان انجام شود.

میزان مشارکت نویسندگان

امیرحسین حقیقی (نویسنده اول)، ارائه ایده اصلی و طرح اولیه (۲۵٪)؛ شهربانو طالبی (نویسنده دوم)، نگارش اولیه مقاله (۲۵٪)؛ هادی شهرآبادی (نویسنده سوم و مسئول)، پژوهشگر اصلی/جمع‌آوری مطالب/نگارش اولیه مقاله (۵۰٪).

تضاد منافع

نویسندگان بیان می‌کنند که تضاد منافی در این مطالعه ندارند.

حمایت مالی

ندارد.

مکانیسم‌های بهبود پاسخ واکسن در اثر تمرینات استقامتی به‌طور کامل مشخص نیست و نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. تیتراهای آنتی‌بادی بالا بعد از واکسیناسیون نشان‌دهنده این است که یا میزان تولید آنتی‌بادی افزایش می‌یابد یا اینکه میزان برداشت آن کاهش یافته است. در این زمینه تمرین باعث می‌شود تا سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی در پاسخ به واکسن افزایش و میزان پاک‌سازی IgG کاهش یابد [۲۴]. همچنین سالمندانی که تمرین می‌کنند از سطح بالاتری از عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی در مقایسه با سالمندان بی‌تحرك برخوردارند [۱۰]. این عوامل باعث می‌شود تا پاسخ به واکسن در این افراد افزایش یابد.

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب این مقاله می‌توان نتیجه‌گیری کرد که افراد آسیب‌پذیر جامعه که بیشتر در معرض حالت شدید بیماری کووید-۱۹ هستند، همان جمعیتی هستند که کاهش اثربخشی واکسن را نشان می‌دهند؛ بنابراین انجام تمرینات ورزشی طولانی‌مدت می‌تواند یک رویکرد مؤثر باشد تا نه تنها پاسخ ایمنی در برابر عوامل بیماری‌زای ویروسی، بلکه کارایی واکسن در سالمندان را بهبود بخشد.

تشکر و قدردانی

از تمام عزیزانی که در نشر این مقاله سهیم بوده‌اند، کمال تشکر را داریم.

ملاحظات اخلاقی

کلیه ملاحظات اخلاقی مربوط به نگارش مقالات مروری در این تحقیق رعایت گردید.

References

- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9 PMID: 30531947
- Vetter P, Eberhardt CS, Meyer B, Martinez Murillo PA, Torriani G, Pigny F, et al. Daily Viral Kinetics and Innate and Adaptive Immune Response Assessment in COVID-19: a Case Series. *mSphere.* 2020;5(6). DOI: 10.1128/mSphere.00827-20 PMID: 33177214
- Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu CH. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1269-74. DOI: 10.1080/22221751.2020.1773324 PMID: 32515684
- Talebi S, Nematshahi M, Tajabadi A, Khosrogerdi A. Comparison of Clinical and Epidemiological Characteristics of Deceased and Recovered Patients with COVID-19 in Sabzevar, Iran. *Journal Mil Med.* 2020;22(6):509-16.
- Bahram ME, Pourvagher MJ, Sadeh MR. Effect of 12 weeks of Chosen Pilates Exercise on the Quality of life of Healthy Nonathletic People. *Tolooebehdasht.* 2014;13(1):93-103.
- Berg-Weger M, Schroeffer T. COVID-19 Pandemic: Workforce Implications for Gerontological Social Work. *J Gerontol Soc Work.* 2020;63(6-7):524-9. DOI: 10.1080/01634372.2020.1772934 PMID: 32501174
- Dugan HL, Henry C, Wilson PC. Aging and influenza vaccine-induced immunity. *Cell Immunol.* 2020;348:103998. DOI: 10.1016/j.cellimm.2019.103998 PMID: 31733824
- Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine.* 2006;24(8):1159-69. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.105 PMID: 16213065
- Wong GCL, Strickland MC, Larbi A. Changes in T Cell Homeostasis and Vaccine Responses in Old Age. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr.* 2020;43:36-55. DOI: 10.1159/000504487 PMID: 32294651

10. Shahrabadi H, Haghghi AH, Talebi S. Effects of exercise training on improving the immune system of elderly people at the time of COVID-19 pandemic: A systematic review. *Iranian Journal of War and Public Health*. 2020;12(4):0-.
11. Song Y, Ren F, Sun D, Wang M, Baker JS, Istvan B, et al. Benefits of Exercise on Influenza or Pneumonia in Older Adults: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8). DOI: 10.3390/ijerph17082655 PMID: 32294922
12. Bachi AL, Suguri VM, Ramos LR, Mariano M, Vaisberg M, Lopes JD. Increased production of autoantibodies and specific antibodies in response to influenza virus vaccination in physically active older individuals. *Results Immunol*. 2013;3:10-6. DOI: 10.1016/j.rinim.2013.01.001 PMID: 24600554
13. Zarei-Taher T, Kowsari A, Sheykhasan M, Manoochehri H, Kalhor N, Naserpour L. [Introduce characteristic, types and functional mechanism of adjuvants as a biologic complement]. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. 2019;9(4):1758-73. <http://journal.fums.ac.ir/article-1-72-fa.html>.
14. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine*. 2005;23(22):2851-61. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.11.053 PMID: 15780733
15. Bernstein E, Kaye D, Abrutyn E, Gross P, Dorfman M, Murasko DM. Immune response to influenza vaccination in a large healthy elderly population. *Vaccine*. 1999;17(1):82-94. DOI: 10.1016/s0264-410x(98)00117-0 PMID: 10078611
16. Gorse GJ, Campbell MJ, Otto EE, Powers DC, Chambers GW, Newman FK. Increased anti-influenza A virus cytotoxic T cell activity following vaccination of the chronically ill elderly with live attenuated or inactivated influenza virus vaccine. *J Infect Dis*. 1995;172(1):1-10. DOI: 10.1093/infdis/172.1.1 PMID: 7797897
17. Haq K, McElhaney JE. Immunosenescence: Influenza vaccination and the elderly. *Curr Opin Immunol*. 2014;29:38-42. DOI: 10.1016/j.coi.2014.03.008 PMID: 24769424
18. Keylock KT, Lowder T, Leifheit KA, Cook M, Mariani RA, Ross K, et al. Higher antibody, but not cell-mediated, responses to vaccination in high physically fit elderly. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(3):1090-8. DOI: 10.1152/jappphysiol.00790.2006 PMID: 17095638
19. Kohut ML, Cooper MM, Nickolaus MS, Russell DR, Cunnick JE. Exercise and psychosocial factors modulate immunity to influenza vaccine in elderly individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(9):M557-62. DOI: 10.1093/gerona/57.9.m557 PMID: 12196490
20. Kohut ML, Arntson BA, Lee W, Rozeboom K, Yoon KJ, Cunnick JE, et al. Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. *Vaccine*. 2004;22(17-18):2298-306. DOI: 10.1016/j.vaccine.2003.11.023 PMID: 15149789
21. Woods JA, Keylock KT, Lowder T, Vieira VJ, Zerkovich W, Dumich S, et al. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(12):2183-91. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02563.x PMID: 20121985
22. Long JE, Ring C, Drayson M, Bosch J, Campbell JP, Bhabra J, et al. Vaccination response following aerobic exercise: can a brisk walk enhance antibody response to pneumococcal and influenza vaccinations? *Brain Behav Immun*. 2012;26(4):680-7. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.02.004 PMID: 22386744
23. Ranadive SM, Cook M, Kappus RM, Yan H, Lane AD, Woods JA, et al. Effect of acute aerobic exercise on vaccine efficacy in older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(3):455-61. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182a75ff2 PMID: 23924918
24. Suzuki K, Tagami K. Voluntary wheel-running exercise enhances antigen-specific antibody-producing splenic B cell response and prolongs IgG half-life in the blood. *Eur J Appl Physiol*. 2005;94(5-6):514-9. DOI: 10.1007/s00421-005-1378-4 PMID: 15952025