

The effect of a session of exercise and early electrical stimulation on some inflammatory markers of infarcted rats.

Mohammad Malekipooya¹, Mojtaba Khansooz²

1. Assistant Professor at Department of Exercise Physiology, Arak Branch, Islamic Azad University, Arak, Iran.

2. Assistant Professor at Department of Exercise Physiology, Arak Branch, Islamic Azad University, Arak, Iran.

Abstract

Background and Aim: Research has shown that inflammation is an important factor in atherosclerosis. New markers of heart diseases such as natriuretic peptide-B (BNP) and osteoprotegerin (OPG) are secreted from heart infarction patients during inflammation. The present research has investigated the effect of a session of exercise and early electrical stimulation on some inflammatory markers of infarcted rats. **Materials and Methods:** In this experimental study with the control group, 50 rats (210±20 g) were randomly divided into 5 groups: healthy, infarct, infarct-physical activity, infarct-electrical stimulation and infarct-physical activity-electrical stimulation. Then infarct was induced by subcutaneous injection of Isoproterenol on two occasions. The intervention groups underwent a session of activity and electrical stimulation. Then, immediately after the intervention, the serum levels of the variables were checked by ELISA method. Data analysis was done with ANOVA test and $p < 0.05$ significance. **Results:** The results showed that the induction of infarction led to a significant increase in the serum levels of BNP and OPG in the present study ($p = 0.0001$ and $p = 0.001$). Physical activity and its combination with electrical stimulation had no significant effect on BNP values ($p = 0.396$). Also, the serum concentration of OPG in the training group had a non-significant increase compared to the infarction ($p = 0.425$). But OPG levels in electrical stimulation groups showed a significant decrease compared to acute activity ($p = 0.022$). **Conclusion:** It seems that electrical stimulation alone and together with physical activity by reducing the concentration of both variables leads to the reduction of inflammation in myocardial infarction samples and is effective in improving their condition.

Keywords: Myocardial infarction, Natriuretic peptide-B, Osteoprotegerin, Electrical stimulation, Physical activity.

Corresponding Author, Address: Department of Exercise Physiology, Islamic Azad University Arak Branch, Iran;

E-mail: Mo.malekipooya@iau.ac.ir

اثر یک جلسه فعالیت ورزشی و تحریک الکتریکی زودهنگام بر برخی از نشان‌گرهای التهابی موش‌های صحرائی انفارکته

محمد ملکی پویا^{۱*}، مجتبی خان سوز^۲

۱. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اراک، دانشگاه آزاد اسلامی، اراک، ایران.

۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اراک، دانشگاه آزاد اسلامی، اراک، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: تحقیقات نشان داده است التهاب فاکتور مهمی در بیماری‌زایی آترواسکلروز عروق می‌باشد. نشان‌گرهای جدید بیماری‌های قلبی مانند پپتید ناتریورتیک-B (BNP) و استئوپروتگرین (OPG) هنگام التهاب از زخم‌های آترواسکلروتیک، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و اندوتلیال بیماران قلبی ترشح شده و نقش اساسی در بیماران انفارکته قلبی دارد. با توجه به اثرات مثبت تمرین هوازی بر بیماران قلبی تحقیق حاضر به پاسخ یک جلسه فعالیت ورزشی و تحریک الکتریکی زودهنگام بر برخی از نشان‌گرهای التهابی موش‌های صحرائی انفارکته پرداخته است. روش تحقیق: در این مطالعه تجربی کنترل شده با گروه شاهد ۵۰ سر موش صحرائی (۲۰±۲۱۰ گرم) به‌طور تصادفی به پنج گروه سالم، انفارکته، انفارکته-فعالیت ورزشی، انفارکته-تحریک الکتریکی و انفارکته-فعالیت ورزشی-تحریک الکتریکی تقسیم شدند. سپس انفارکتوس با تزریق زیرجلدی ایزوپروترونول در دو نوبت القاء گردید. گروه‌های مداخله برای یک جلسه تحت فعالیت ورزشی هوازی (تردمیل با سرعت ۱۰ تا ۱۸ مترادقیقه برای یک ساعت) و تحریک الکتریکی (با فوت شوک برای ۰/۵ میلی‌آمپر و ۲۰ دقیقه) قرار گرفتند. سپس بلافاصله بعد از مداخله، سطوح سرمی منتی‌رها به روش الایزا بررسی شد. آنالیز داده‌ها با آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و سطح معنی‌داری $p < 0/05$ انجام شد. یافته‌ها: نتایج نشان داد، القاء انفارکتوس منجر به افزایش معنی‌دار سطوح سرمی BNP و OPG شد ($p = 0/0001$ و $p = 0/001$). فعالیت ورزشی و تلفیقی از آن با تحریک الکتریکی تاثیر معنی‌داری بر مقادیر BNP نداشت ($p = 0/396$). هم‌چنین غلظت سرمی OPG گروه فعالیت ورزشی نسبت به انفارکتوس افزایش غیرمعنی‌داری داشت ($p = 0/425$). اما سطوح OPG در گروه‌های تحریک الکتریکی کاهش معنی‌داری نسبت به فعالیت بدنی نشان داد ($p = 0/022$). نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد تحریک الکتریکی به‌تنهایی و همراه با فعالیت ورزشی با کاهش غلظت هر دو متغیر منجر به کاهش التهاب نمونه‌های انفارکته قلبی شده و در بهبود حال آن‌ها موثر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس میوکارد، پپتید ناتریورتیک-B، استئوپروتگرین، تحریک الکتریکی، فعالیت ورزشی.

مقدمه

بیماری‌های قلب و عروق (CVD) مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر در جهان بوده و پیش‌بینی شده است تا سال ۲۰۳۰ نزدیک به ۳۰ میلیون نفر سالانه جان خود را به دلیل این عارضه از دست خواهند داد (گرونجن و دیگران، ۲۰۲۰) درمان‌های طولانی مدت و هزینه بالای این بیماران، چالش مالی بزرگی برای خانواده‌ها و نظام سلامت کشورهایی با ابتلای بیش‌تر است، به‌طوری که در ایالات متحده سالانه حدود ۳۳۰ میلیارد دلار هزینه‌های مستقیم و غیر مستقیم در بر دارد و حدود یک‌هفتم هزینه‌های حوزه مراقبت و بهداشت را به‌خود اختصاص داده است (وال و دیگران، ۲۰۱۸). عوامل متعددی از قبیل دیابت، چاقی، فشار خون، دیس‌لیپیدی، بی‌حرکی، دخانیات، ژنتیک و پیری از دلایل ایجاد کننده التهاب و هم‌چنین بیماری‌های قلبی‌عروقی است (کاپرت و دیگران، ۲۰۱۲). از میان علل مرگ بیماران سکته قلبی انفارکتوس میوکارد (MI) مهم‌ترین و شایع‌ترین علت این بیماری می‌باشد. با شروع کاهش اکسیژن‌رسانی به قلب پاسخ‌های پیش‌التهابی ابتدایی برای از بین بردن بقایای سلول از بین‌رفته، در محدوده MI القاء می‌شوند. التهاب، واکنش بدن به محرک‌های آسیب‌زایی است که در چندین مرحله و در رشد بیماری‌های قلبی مانند آترواسکلروز، بی‌ثبات‌سازی و پارگی پلاک و آسیب قلبی نقش دارد (روس و دیگران، ۱۹۹۹). التهاب‌های مزمن، به‌ویژه در سنین بالا و پیری از عوامل مهم خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی‌عروقی می‌باشد (میاکی و دیگران، ۲۰۱۲). در بین مولکول‌های مختلف التهابی، سایتوکاین‌های مانند فاکتور نکروز تومور ($TNF-\alpha$)، اینترلوکین-۱ ($IL-1$) و اینترلوکین-۶ ($IL-6$) به‌عنوان عوامل پاتوفیزیولوژیکی که در ارتباط با این بیماری است پیشنهاد می‌شوند (کاربون و دیگران، ۲۰۱۶). در تحقیق حاضر از نشانگرهای التهابی دیگری مانند پپتید ناتریورتیک-B (B) و استئوپروتئین (OPG) که مرتبط با MI می‌باشد استفاده شد. مطالعات کلینیکی جدید نشان می‌دهد نشانگر BNP یک متغیر استاندارد در پیش‌آگهی، تشخیص، پیش‌گیری، تنظیم عملکرد و ارزیابی قلبی، درمان‌های پزشکی و کاهش دیواره آن می‌باشد (پیرسون و دیگران، ۲۰۱۸). این فاکتور یک پلی‌پپتید ۳۲ آمینواسید بوده که توسط کاردیومیوسیت‌ها در پاسخ به کشش میوکارد بطن چپ و استرس دیواره ترشح می‌شود (توپف و دیگران، ۲۰۲۰). مطالعات نشان دادند که سطوح سرمی BNP در پاسخ به شرایط پاتوفیزیولوژیکی مانند MI، نارسایی قلبی (HF) حاد و مزمن، هایپرتروفی بطن، ایسکمی قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی، فشار خون بالا، هایپوکسی،

1. Cardiovascular Disease

2. Myocardial Infarction

3. Tumor necrosis factor- α

4. Interleukin-1

5. Interleukin-6

6. B-Type Natriuretic Peptide

7. Osteoprotegerin

8. Heart Failure

دیابت و عفونت افزایش می‌یابد (تویف و دیگران، ۲۰۲۰). HF با تغییرات ساختاری یا عملکردی قلب، منجر به کاهش برونده و افزایش فشار داخلی قلب شده و علائمی مانند تنگی نفس، تورم مچ پا و خستگی را به همراه دارد. BNP در اثر فشار به دیواره‌ها، اتساع بطن‌های قلب و افزایش فشارخون آزاد می‌شود. این هورمون پس از آزاد شدن از بطن به دو بخش هورمونی پپتید نatriورتیک فعال BNP و غیرفعال NT-ProBNP تجزیه می‌شود که با افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی و کاهش بازجذب سدیم، فشارخون را کاهش می‌دهند. به نحوی که کاهش در میزان این بیومارکر قلبی، اغلب با بهبودی نتایج درمانی بیمار نارسایی قلب ارتباط دارد (فلاکر و دیگران، ۲۰۰۹). پروتئین OPG یک مارکر التهابی ۴۰۱ آمینواسیدی است که در ارتباط با عارضه‌های قلبی عروقی می‌باشد و با افزایش خطر زخم‌های آترواسکلروسیز در جمعیت عامه همراه هست (اسپاندر و دیگران ۲۰۱۷). OPG و رسپتور آن به نام فعال گر گیرنده لیگاند کاپای بتا فاکتور نوکلئار (RANKL)، یک گلیکوپروتئین محلول ۳۸۰ آمینواسیدی چند وجهی از خانواده گیرنده فاکتور نکروز تومور (TNF) و TNF متصل به لیگاند مشتق از آپوپتوز (TRAIL) می‌باشد (کولین و دیگران، ۲۰۰۴). این پروتئین از عوامل مهم تنظیمی جدیدی هست که در اختلال عملکرد اندوتلیال و پاتوژنز قلبی و عروق دخیل است (کایداهل و دیگران، ۲۰۱۰). هم‌چنین در فعالیت‌های التهابی، استرس بیومکانیکی، کالسیفیکاسیون کرونری، کاهش عملکرد انقباضی، فعالیت ضد آپوپتوز، بیماری‌های نارسایی احتقاق قلبی، اختلال فشارخونی، دیابت، بیماری شریان کرونری، بیماری‌های محیطی و عروق مغزی و خطر قلبی عروقی بیماران مبتلا به سندرم متابولیک نقش دارد. علاوه بر درمان‌های پزشکی رایج این بیماران در مواجهه با ناراحتی‌های قلبی عروقی انجام تمرینات ورزشی از اولین توصیه‌های مهم، موثر و ایمن برای پیش‌گیری و بازتوانی آن‌ها می‌باشد (خلافی و دیگران، ۲۰۲۱). نظر به اینکه فعالیت ورزشی یک عامل مهم و محافظت‌کننده پس از بیماری‌های قلبی عروقی است، ارتباط بین فعالیت ورزشی و تغییرات سطوح BNP و OPG در بیماران مبتلا به انفارکتوس قلبی و افراد سالم هنوز ناشناخته است و اطلاعات اندکی در دست می‌باشد. به‌عنوان مثال انگلن و دیگران (۲۰۰۵) نشان دادند در حین تمرینات هوازی مقادیر پلاسمایی BNP بیماران فیبریلاسیون دهلیزی افزایش داشت. هم‌چنین از نتایج دیگر تحقیق فوق کاهش معنی‌دار مقادیر BNP، ۳۰ دقیقه بعد تمرین بود (انگلن و دیگران، ۲۰۰۵). اسپاندر و دیگران (۲۰۱۷) گزارش کردند تمرینات استقامتی منجر به تغییرات معنی‌داری در سطوح گلیکوپروتئین OPG بیماران قلبی می‌شود (اسپاندر و دیگران، ۲۰۱۷). جی یون و دیگران (۲۰۱۹) در تحقیق خود نشان دادند تمرینات ترکیبی منجر به کاهش معنی‌دار بیان پروتئین OPG می‌شود (جی یون و دیگران، ۲۰۱۹). هم‌چنین تحریک‌الکتریکی (ES) به‌عنوان یک مدالیته جدید و مؤثر در درمان ایسکمی به‌کار می‌رود (پترسون و دیگران، ۱۹۹۹). با توجه به مطالعات انجام شده انتظار می‌رود که ES یک روش توانبخشی برای افرادی که در تمرینات ورزشی مشارکت دارند باشد (دوبسک و دیگران، ۲۰۰۶). پژوهشگران تحقیقاتی که متغیرهای BNP و OPG را متعاقب فعالیت‌های ورزشی با تحریک‌الکتریکی در نمونه‌های انفارکتی بررسی کرده باشند مشاهده نکردند. در تحقیق ملکی‌پویا و دیگران کاهش متغیرهای التهابی کربوهیدرات آنتی‌ژن-۱۲۵ و سیستاتین-سی نسبت به گروه سکنه قلبی در موش‌های صحرایی انفارکتی مشاهده شد. اما فعالیت بدنی تغییرات معنی‌داری به‌همراه نداشت (ملکی‌پویا و دیگران، ۲۰۲۲). هم‌چنین در تحقیق دیگر کاهش معنی‌داری سطوح کورتیکواسترون موش‌های صحرایی انفارکتی متعاقب فعالیت بدنی و تحریک الکتریکی مشاهده شد. هم‌چنین تمرینات استقامتی منجر به کاهش معنی‌دار تروپونین شد اما این کاهش در گروه‌های تحریکی معنی‌دار نبود (ملکی‌پویا و دیگران، ۲۰۲۱). مطالعه واسطه‌های التهابی و واکنش‌های آن به فعالیت‌های ورزشی به‌همراه تحریک‌الکتریکی، کاملاً جدید و سازوکارهای

1. Receptor Activator of Nuclear Factor kappa- β Ligand,

2. TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand

3. Electrical Stimulation

التهابی آن‌ها به‌خوبی معین نشده است. از طرفی با توجه به اثرات مثبت این دو مدالیته بر سلامت قلب بیماران مبتلاء به میوکارد انفارکتوس مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است، تا پاسخ فعالیت ورزشی هوازی و تحریک الکتریکی زود هنگام بر برخی از نشان‌گرهای التهابی موش‌های صحرایی انفارکتوس را مورد بررسی قرار دهند.

روش تحقیق

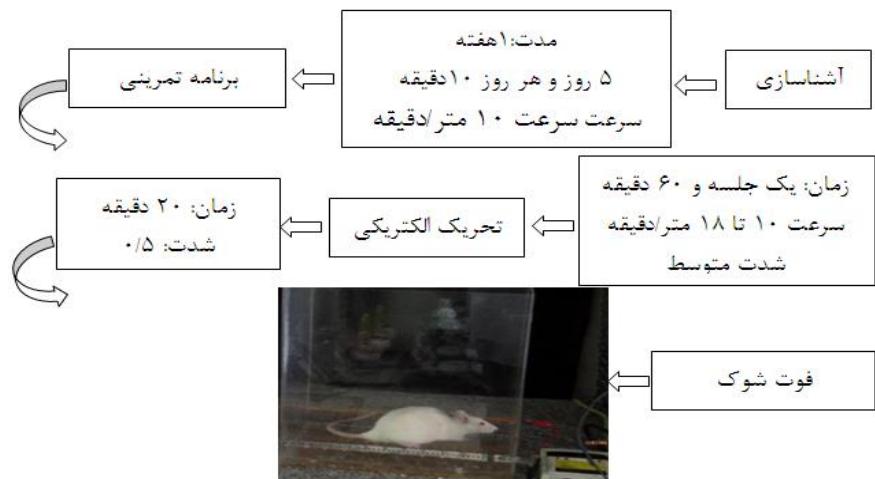
نمونه‌ها و محیط پژوهش: در این پژوهش از ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار هشت هفته‌ای با میانگین وزنی 20 ± 210 گرم که از انستیتو پاستور خریداری شده بود استفاده شد. این حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف و در شرایط کنترل شده محیطی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 50 ± 5 و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش‌های صحرایی نگهداری شدند. پس از انتقال حیوانات به محیط پژوهش به مدت ۱ هفته، در شرایط جدید نگاه‌داری شدند و پس از سازگاری با محیط آزمایشگاه به‌طور تصادفی به پنج گروه ۱۰ تایی سالم (H)، انفارکتوس میوکارد (MI)، انفارکتوس میوکارد-فعالیت ورزشی (EX-MI)، انفارکتوس میوکارد-تحریک الکتریکی (MI.E.S) و انفارکتوس میوکارد-فعالیت ورزشی-تحریک الکتریکی (MI.EX.ES) تقسیم شدند. در این پژوهش از روش پس‌آزمون با گروه کنترل استفاده گردید.

القاء انفارکتوس میوکارد: جهت القاء انفارکتوس میوکارد از تزریق زیر جلدی ایزوپروترونول (ساخت شرکت سیگما آمریکا) با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد (برنیتینج و دیگران، ۲۰۰۰). ایزوپروترونول با محلول نرمال سالین (۰/۰۵ سی‌سی) رقیق شده و در دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت به موش‌های صحرایی تزریق شد. این ماده در مدل‌های حیوانی به‌ویژه موش‌های صحرایی یکی از روش‌های رایج القاء انفارکتوس میوکارد است (لویو و دیگران، ۲۰۱۱).

برنامه تحریک الکتریکی: برای ایجاد تحریک الکتریکی در این پژوهش از دستگاه استیمولیتور R12Electromodule ساخت شرکت پرتو دانش استفاده شد. میزان شدت جریان الکتریسیته در این برنامه ۰/۵ میلی‌آمپر و برای مدت ۲۰ دقیقه در نظر گرفته شد که از طریق خروجی‌های استیمولیتور با تنظیمات Recording Time:1200000, Trial Period:1200000, Trial Number:1 به دستگاه فوت شوک ارسال شد که در شکل یک آمده است (ژنگ و دیگران، ۲۰۱۷؛ یوزال و دیگران، ۲۰۱۲ و چینگ و دیگران، ۲۰۱۶).

آشنایی با تردمیل: مرحله آشناسازی موش‌های صحرایی با تردمیل در هفته دوم، به مدت یک هفته، هفته‌ای پنج روز، هر روز به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر/دقیقه انجام شد (ژنگ و دیگران، ۲۰۱۷). بررسی‌ها نشان داده است که این میزان تمرین در حدی نیست که منجر به تغییر بارزی در ظرفیت هوازی شود. موش‌های صحرایی برای دویدن از طریق صدا و تحریک شرطی‌سازی شدند تا از نزدیک شدن، استراحت و برخورد با بخش شوک الکتریکی در بخش انتهای دستگاه خودداری کنند.

برنامه تمرینی: یک جلسه فعالیت ورزشی به صورت دویدن روی نوارگردان با مدت یک ساعت و با سرعت ۱۰ تا ۱۸ متر/دقیقه انجام شد و سپس تحریک الکتریکی انجام گردید. این جلسه تمرینی بدون شیب و با شدت متوسط در حدود ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود (یعقوبی و دیگران، ۲۰۱۱).



شکل ۱. طرح شماتیک طرح تحقیق

خون گیری و ارزیابی بیوشیمیایی: بعد از گذشت ۴۸ ساعت از آخرین تزریق از هر گروه چند موش صحرایی به صورت تصادفی انتخاب و تحت شرایط آزمایش جهت اطمینان از القاء انفارکتوس قرار گرفت. در این مطالعه انفارکتوس قلبی براساس تغییرات الکتروکاردیوگرافی (بالا رفتن قطعه ST) همراه با افزایش آنزیم قلبی cTnI (۳۴۴/۰۱ پیکوگرم/میلی لیتر) تأیید گردید. گروهها بلافاصله پس از پایان پروتکل یک جلسه تمرین هوازی با ترکیبی از کتامین (۷۵ میلی گرم در کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم در کیلوگرم) بی هوش و کشته شدند. در مراحل مختلف ضمن رعایت مسائل اخلاقی سعی شد از هر گونه آزار جسمی و روش های غیر ضروری اجتناب شود. عمل خون گیری بعد از بی هوشی، مستقیم از دهلیز سمت راست قلب موش های صحرایی با سرنگ های تیوب دار ۱۰ سی سی صورت گرفت. خون گرفته شده در لوله های ژل دار کلاته ساده ریخته شد و پس از قرار گرفتن به مدت ۱۰ دقیقه در شرایط دمای محیط و لخته زدن، در سانتریفوژ برای پنج دقیقه و با ۵۰۰۰ دور در دقیقه گذاشته شد. سپس نمونه های بسومی برای آنالیز بیوشیمیایی در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی گراد قرار داده شدند. جهت تعیین مقادیر سرمی BNP و OPG از روش الایزا و بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت های شرکت ایست بیوفارم (با ضریب تغییرات برون آزمونی کمتر از ۱۰٪ برای هر دو کیت و حساسیت روش اندازه گیری به ترتیب ۰/۰۹ و ۰/۰۵ نانوگرم/میلی لیتر) استفاده شد.

تحلیل آماری: پس از تأیید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک، برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها، از آنالیز واریانس (آنووا) یک راهه و آزمون‌های تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری گرافپد (نسخه شش) در سطح معنی‌داری ($p < 0/05$) و سطح اطمینان ۹۵٪ انجام شد.

ملاحظات اخلاقی: این مطالعه با کد اخلاق IR.IAU.ARAK.REC.1398.011 توسط کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک به تصویب رسیده است.

یافته‌ها

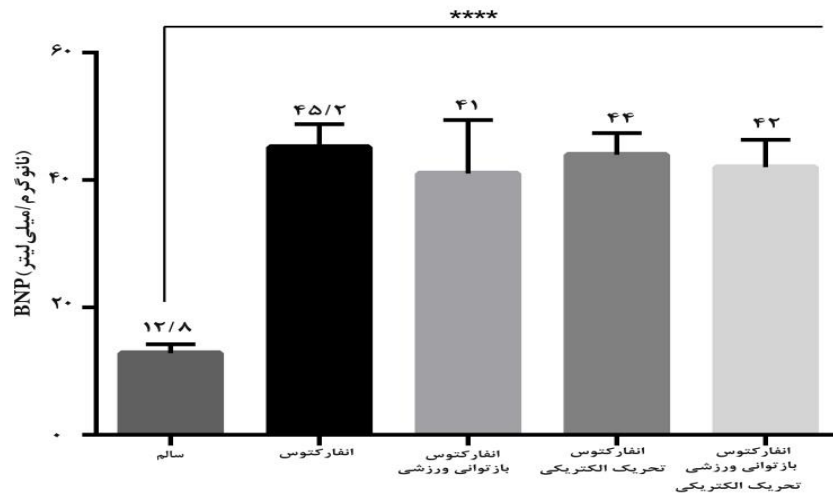
آمار توصیفی سطح سرمی BNP با توجه به شرایط فعالیت ورزشی و تحریک الکتریکی در جدول یک ارائه شده است. همچنین شکل دو غلظت سرمی BNP در گروه‌های مورد مطالعه پس از انجام مداخله را نشان می‌دهد. نتایج بیان کرد القاء ISO منجر به افزایش معنی‌دار سطوح BNP بین گروه H و دیگر گروه‌ها شد ($F = 18/5$ و $p = 0/001$). نتایج آزمون آنوا یک راهه که در جدول یک نیز آمده است، بین گروه‌های فعالیت ورزشی، تحریک الکتریکی، تلفیقی از آن و دیگر گروه‌ها تغییرات معنی‌داری نشان نداد.

جدول ۱. آمار توصیفی تحلیل واریانس دوطرفه متغیر BNP با فعالیت ورزشی و تحریک الکتریکی

ردیف	گروه‌ها	میانگین	SE	DF	F	مقدار P	اندازه اثر
۱	سالم با سکته قلبی	۲۸/۹۹	۲/۳	۳۲	۲۰	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۳
۲	سالم با فعالیت ورزشی	۲۶/۹۳	۲/۳	۳۲	۱۷	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۱
۳	سالم با تحریک	۲۸/۴۱	۲/۳	۳۲	۱۹	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۲
۴	سالم با فعالیت ورزشی-تحریک	۲۷/۴۱	۲/۳	۳۲	۱۸	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۱
۵	سکته قلبی با فعالیت ورزشی	۴۳/۰۹	۲/۳	۳۲	۲/۵	۰/۳۹۶	۰/۱۹
۶	سکته قلبی با تحریک	۴۴/۰۹	۲/۳	۳۲	۰/۷۲	۰/۹۸۶	۰/۰۷
۷	سکته قلبی با فعالیت ورزشی-تحریک	۴۳/۵۸	۲/۳	۳۲	۱/۹	۰/۶۵۰	۰/۱۳
۸	فعالیت ورزشی با تحریک	۴۲/۵۱	۲/۳	۳۲	۱/۸	۰/۷۰۳	۰/۱۵



۰/۰۶	۰/۹۹۳	۰/۵۹	۳۲	۲/۳	۴۱/۵۱	فعالیت ورزشی با فعالیت ورزشی-تحریک	۹
۰/۰۷	۰/۹۰۸	۱/۲	۳۲	۲/۳	۴۲/۹۹	تحریک با فعالیت ورزشی-تحریک	۱۰



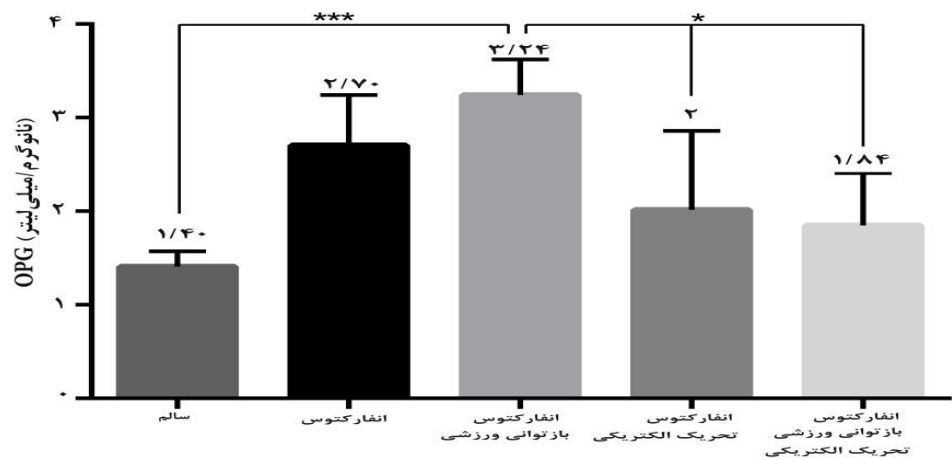
شکل ۲. تغییرات غلظت سرمی BNP در گروه‌های سالم (H)؛ انفارکتوسی میوکارد (MI)؛ فعالیت ورزشی (MI.EX)؛ تحریک الکتریکی (MI.ES) و تحریک الکتریکی - فعالیت ورزشی (MI.EX.ES) و معنی داری در سطح $p < 0/0001$ را نشان می‌دهد.

آمار توصیفی سطح سرمی OPG با توجه به شرایط فعالیت ورزشی و تحریک الکتریکی در جدول دو ارائه شده است. همچنین شکل سه غلظت سرمی OPG در گروه‌های مورد مطالعه پس از انجام مداخله را نشان می‌دهد. نتایج بیان کرد القاء ISO منجر به افزایش معنی دار سطوح OPG بین گروه H با MI و MI.EX شد ($F = 7/25$ و $p = 0/001$)، اما این تغییر افزایشی در دیگر گروه‌ها معنی دار نبود ($F = 2/48$ و $p = 0/456$). انجام فعالیت ورزشی منجر به افزایش غیرمعنی دار مقادیر این بیومارکر نسبت به گروه MI شد ($F = 2/5$ و $p = 0/425$). نتایج ناشی از آنوا یک‌راهه و آزمون توکی کاهش غیر معنی دار بین گروه‌های MI.ES و MI.EX.ES با گروه MI.EX (به ترتیب $F = 6/4$ ، $p = 0/001$ و $F = 5/7$ ، $p = 0/004$) نشان داد. در دیگر گروه‌ها تغییرات معنی داری مشاهده نشد، که در جدول دو آمده است.

جدول ۲- آمار توصیفی تحلیل واریانس دوطرفه متغیر OPG با فعالیت ورزشی و تحریک الکتریکی



ردیف	گروه‌ها	میانگین	مقدار SE	مقدار DF	مقدار F	مقدار P	اندازه اثر
۱	سالم با سکنه قلبی	۲/۰۵	۰/۳۱	۲۴	۶	۰/۰۰۲۵*	۰/۴۴
۲	سالم با فعالیت ورزشی	۲/۳۲	۰/۳۱	۲۴	۸/۵	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۱
۳	سالم با تحریک	۲/۷۱	۰/۳۱	۲۴	۲/۸	۰/۳۰۴	۰/۱۹
۴	سالم با فعالیت ورزشی - تحریک	۱/۶۲	۰/۳۱	۲۴	۲	۰/۶۰۸	۰/۱۲
۵	سکنه قلبی با فعالیت ورزشی	۲/۹۷	۰/۳۱	۲۴	۲/۵	۰/۴۲۵	۰/۱۹
۶	سکنه قلبی با تحریک	۲/۳۵	۰/۳۱	۲۴	۳/۲	۰/۱۹۵	۰/۲۵
۷	سکنه قلبی با فعالیت ورزشی - تحریک	۲/۲۷	۰/۳۱	۲۴	۴	۰/۰۶۹*	۰/۴۲
۸	فعالیت ورزشی با تحریک	۲/۶۲	۰/۳۱	۲۴	۵/۷	۰/۰۰۴*	۰/۴۲
۹	فعالیت ورزشی با تمرین - تحریک	۲/۵۴	۰/۳۱	۲۴	۶/۴	۰/۰۰۱*	۰/۵۱
۱۰	فعالیت ورزشی با تمرین - تحریک	۱/۹۳	۰/۳۱	۲۴	۰/۷۷	۰/۹۸۲	۰/۴۲



نشر شده

شکل ۳. تغییرات غلظت سرمی OPG سالم (H)؛ انفارکتوس میوکارد (MI)؛ فعالیت ورزشی (MI.EX)؛ تحریک الکتریکی (MI.ES) و تحریک الکتریکی - فعالیت ورزشی (MI.EX.ES) و اختلاف معنی داری در سطح $p < 0.05$ و $p < 0.001$ را نشان

می دهد.

بحث

این مطالعه به منظور بررسی پاسخ یک جلسه فعالیت ورزشی و تحریک الکتریکی زود هنگام بر تغییرات غلظت سرمی OPG و BNP موش های صحرایی انفارکته انجام شد. یافته های تحقیق فوق نشان دادند القاء انفارکتوس موجب افزایش معنی داری در سطوح سرمی OPG و BNP نمونه های انفارکته نسبت به سالم شد. فعالیت ورزشی تغییرات معنی داری در مقادیر سرمی دو بیومارکر نسبت به گروه سخته قلبی به همراه نداشت اما غلظت سرمی BNP نمونه های انفارکته را کاهش داد که این مقدار کاهش معنی دار نبود. از این رو شناسایی نشانگرهای التهابی این بیماران و رویکردهای کاهشی آن بسیار مهم است. التهاب های از دلایل مهم خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی و نقص عملکرد آن، از علل اصلی پیشرفت پاتولوژیک در بسیاری از بیماری ها از جمله سخته قلبی می باشد (میای و دیگران، ۲۰۱۲). پاسخ های التهابی در مراحل اولیه MI، سلول های مرده انفارکتوسی و بقایای ماتریکس را پاک سازی می کنند سپس میوفیبروبلاست ها و سلول های عروقی فرایندهای ترمیمی را فعال می کنند. اما همچنین ممکن است به تشکیل بافت اسکار، بازآرایی فیبروتیک، آپوپتوز قلبی و اعمال آریتموژنیک نیز کمک کنند (نوبلی و دیگران، ۲۰۱۹). التهاب مزمن در بیماری زایی و توسعه نارسای قلبی پس از سخته قلبی نقش عمده ای دارد. از این رو مداخلاتی که منجر به کاهش علائم التهابی شود از اولویت های اصلی برنامه های بازتوانی قلبی است. بیومارکرهای بیولوژیک مهمی در پیش بینی خطرات ناشی از قلب و عروق شناسایی شده اند (پوکورنی و دیگران، ۲۰۱۱). با این حال تاکنون، فرایندهای دقیق سلولی و مولکولی زمینه ساز اثرات محافظتی و بهبود بازسازی در تمرینات ورزشی پس از MI به خوبی روشن نشده است. اولین نشانگر التهابی مورد مطالعه در تحقیق حاضر پپتید ناتریوریتیک-B می باشد. نتایج نشان داد القاء انفارکتوس قلبی منجر به افزایش معنی دار سطوح سرمی BNP نسبت به گروه سالم شد. کاهش غیر معنی داری در سطوح سرمی BNP پس از تمرین هوازی نسبت به گروه انفارکتوس میوکارد نشان داده شد. تحقیقات نشان داده است در ورزشکاران و افراد سالم غلظت NP در حالت استراحت افزایش پیدا نمی کند. سیف جهرمی و دیگران (۲۰۱۷) نشان دادند تمرینات بدنی باعث کاهش معنی داری مقادیر BNP بیماران قلبی می شود. همچنین بندا و دیگران (۲۰۱۵) بیان کردند تمرینات ورزشی استقامتی در بیماران با نارسای قلبی کاهش مقادیر BNP را به همراه دارد. در تحقیق دیگری که اسمارت و دیگران (۲۰۱۰) انجام داده بودند، نیز گزارش شد تمرینات هوازی و مقاومتی بیماران با نارسای قلبی می تواند اثرات مطلوبی به همراه داشته و منجر به کاهش مقادیر BNP شود. در دیگر تحقیقات همچنین کاهش مقادیر NP در بیماران نشان داده شده است (میزونو و دیگران، ۲۰۱۳) که با نتایج تحقیق فوق همسو می باشد. در تضاد با پژوهش های بیان شده رهیما و دیگران (۲۰۲۳) نشان دادند تمرینات بدنی هوازی و غیرهوازی منجر به افزایش BNP موش های صحرایی سالم شد. همچنین در گزارش دیگری انگلنم و دیگران (۲۰۰۵) نشان دادند تمرینات بدنی حاد منجر به افزایش مقادیر پلاسمایی BNP بیماران فیبریلاسیون دهلیزی شد. که با نتایج تحقیقی که نشان داد فعالیت بدنی هوازی سطوح پلاسمایی BNP افراد معمولی و دارای فشار خون را افزایش می دهد هم راستا بود (تاناکا و دیگران، ۱۹۹۵) که با نتایج تحقیق فوق در خصوص کاهش تراکم BNP در یک راستا نبود. عواملی مانند نوع، شدت و مدت پروتکل فعالیت بدنی، وضعیت سلامت و بیماری نمونه های تحقیقی و



جنسیت می‌تواند دلیل تناقض به وجود آمده باشد. پژوهش حاضر در نمونه‌های انفارکته، با پرتکل هوازی فزاینده و موش‌های صحرایی نر انجام شد. مطالعات بالینی اخیر روی نشانگر BNP نشان داده است نقش پاتوفیزیولوژیک بسیار مهمی در پاسخ به افزایش کشش بطن چپ، دیواره و کشش میوکارد قلب بیماران مبتلا به نارسایی قلبی دارد. در توجیه علت کاهش این اندوژن می‌توان گفت برنامه بازتوانی ورزشی باعث بهبود عملکرد عضلات بطن چپ بیماران قلبی و به دنبال آن اکسیژناسیون بهتر میوکارد می‌شود. این فرآیند منجر به کاهش ترشح این پپتید و بهبود کارایی قلبی می‌شود (توپف و دیگران، ۲۰۲۰ و سیف و دیگران، ۲۰۱۷). از دیگر نتایج مطالعه حاضر افزایش معنی‌دار سطوح سرمی OPG موش‌های صحرایی الفاء شده با ISO بود. بررسی بیومارکر OPG پس از فعالیت ورزشی افزایش غیرمعنی‌داری را نسبت به گروه MI نشان داد. در خصوص پروتئین OPG اسپاندر و دیگران (۲۰۱۷) نشان دادند تمرین استقامتی منجر به افزایش غیرمعنی‌داری مقادیر گلیکوپروتئین OPG بیماران قلبی می‌شود. همچنین در پژوهش فرزانی و دیگران (۲۰۱۶) نشان داده شد فعالیت بدنی می‌تواند منجر به افزایش معنی‌دار غلظت OPG افراد مورد مطالعه شود. که با نتایج بررسی گائینی و دیگران در خصوص افزایش بیان ژن OPG موش‌های صحرایی بعد تمرینات ورزشی نیز هم‌سو بوده است (گائینی و دیگران، ۲۰۱۷). نتایج مطالعات فوق همسو با تحقیق فوق در افزایش غلظت این مارکر بوده است. در تضاد با تحقیق فوق جی‌یون و دیگران (۲۰۱۹) نشان دادند تمرینات ترکیبی منجر به کاهش معنی‌دار بیان پروتئین OPG می‌شود. همچنین اسپاندر و دیگران (۲۰۱۷) گزارش کردند تمرین استقامتی روی افرادی که حداقل یک مورد از فاکتورهای مرتبط با بیماری قلبی مانند اضافه وزن، هایپرتنشن، فشار خون، دیس‌لیپیدی، دیابت، سیگاری و سابقه ناراحتی را داشتند، کاهش گلیکوپروتئین OPG را نشان داد که پژوهش کولین و دیگران (۲۰۱۲) بر افراد با اضافه وزن و چاق نیز هم‌راستا بود. در پژوهش‌های ملکی‌پویا و دیگران کاهش برخی از متغیرهای التهابی موش‌های صحرایی انفارکته بعد فعالیت بدنی حاد با تحریک الکتریکی مشاهده شد که همسو با کاهش مطالعه حاضر بود (ملکی‌پویا و دیگران، ۲۰۲۲ و ملکی‌پویا و دیگران، ۲۰۲۱). علت تناقض ایجاد شده را می‌توان به نوع پرتکل تمرینی، سالم بودن نمونه‌های تحقیق، تمرینات مقاومتی و جنسیت متفاوت مطالعات فوق اشاره نمود. سیتوکاین OPG در فعالیت التهابی، اختلال عملکرد اندوتلیال، استرس بیومکانیکی، مرگ و میرهای قلبی عروقی، احتقاق قلبی و بیماری شریان کرونری دخیل می‌باشد (کایدهل و دیگران، ۲۰۱۰). این پروتئین از سلول‌های متفاوتی مانند قلب و عروق، دیواره شریان‌ها، عضلات عروق صاف و سلول‌های اندوتلیوم ترشح می‌شود (فوئرناو و دیگران، ۲۰۱۴) در اندوتلیال سلول‌ها OPG به واسطه تحریک $TNF-\alpha$ ، $IL-1$ و $INF-\alpha$ از گرانول‌ها ترشح می‌شود. بدین روش تزریق ISO منجر به افزایش مارکرهای فوق و در نهایت منجر به افزایش OPG در بیماران انفارکتوس قلبی می‌شود (برنارد و دیگران، ۲۰۱۶). افزایش فاکتورهای التهابی منجر به تنظیم بالایی از RANKL از عضلات عروق و به دنبال آن ترشح MMP و تخریب دیواره عروق و در نهایت ایجاد پلاک، ترمبوز و بی‌ثبات عملکرد قلبی می‌گردد (سندبرگ و دیگران، ۲۰۰۶) تمرینات ورزشی حاد نتوانسته فرآیندهای التهابی را کنترل و موجب مهار مسیر بیان شده فوق شود. در نتیجه منجر به افزایش مقادیر OPG و در نهایت بدتر شدن علائم بالینی بیماران قلبی تحت مداخله شده است. از دیگر نتایج این تحقیق کاهش غیرمعنی‌دار غلظت BNP و کاهش معنی‌داری سطوح سرمی OPG به واسطه تحریک الکتریکی و همراه با بازتوانی ورزشی بود. در خصوص تأثیر ES با فوت شوک و تمرین هوازی همراه با ES بر سطوح سرمی BNP و OPG مطالعه مشابهی به‌ویژه بر بیماران MI مشاهده نگردید. در تحقیقات اندک انجام شده دوبک و دیگران (۲۰۰۶) نتیجه گرفتند که ES منجر به تغییرات معنی‌داری در بهبود وضعیت بیماران با نارسایی قلبی متوسط و شدید داشت (دوبسک و دیگران، ۲۰۰۶). همچنین در نتایج دیگر این محقق مجدداً گزارش کردند ES عصبی‌عضلانی می‌تواند برخی از فاکتورهای التهابی را به‌میزان قابل توجهی کاهش داده و اثرات ضدالتهابی به‌همراه دارد (دوبسک و دیگران، ۲۰۱۲). در پژوهشی دیگر کاهش برخی از این سایتوکاین‌ها مانند $TNF-\alpha$ و برخی از ملکول‌های چسبان عروقی و سلولی به واسطه ES عصبی‌عضلانی مشاهده شد که با بهبود وضعیت

بیماران قلبی همراه بوده است (کاراویداس و دیگران، ۲۰۰۶). نتایج مطالعات، کاهش برخی از متغیرهای التهابی موش‌های صحرایی القاء شده به انفارکتوس میوکارد را با تحریک الکتریکی و تلفیقی از تحریک و فعالیت بدنی را نشان دادند (ملکی پویا و دیگران، ۲۰۲۲ و ملکی پویا و دیگران، ۲۰۲۱). نتایج این تحقیقات در مارکرهای التهابی همسو با نتایج تحقیق حاضر بود. ES می‌تواند مسیرهای ضدالتهابی کولینریژیک را با آزاد کردن واسطه‌های التهابی مهار کند، در نتیجه شروع و پیشرفت بیماری‌های مختلف مرتبط با التهاب را کندتر می‌کند (سونگ و دیگران، ۲۰۱۵). این مسیر عصب واگ و ناقل آن استیل‌کولین را در بر گرفته که نقش مهمی در تنظیم پاسخ التهابی دارد. هنگامی که بدن آسیب می‌بیند، تحریک‌پذیری عصب واگ افزایش می‌یابد که باعث آزاد شدن استیل‌کولین از انتهای عصب محیطی می‌شود. این فرآیند می‌تواند آزادسازی سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1b، TNF-a، IL-6 و IL-17 را مهار کند (سان و دیگران، ۲۰۱۳). ES همچنین می‌تواند عملکرد سلول‌های التهابی را در سطح مولکولی تغییر دهد، در نتیجه با تأثیر بر تعداد سلول‌های ایمنی به‌عنوان یک میانجی از انتشار التهاب جلوگیری می‌کند (کیم و دیگران، ۲۰۱۹). به دلیل جدید بودن موضوع و تحقیقات مربوط به بازتوانی ورزشی به‌همراه تحریک الکتریکی بررسی اثرات متقابل آن با تحریک‌ها و شدت‌های متفاوت و به‌ویژه در غالب بیان ژن نیاز به تحقیقات پیش‌تری خواهد داشت و پیشنهادی در این خصوص پژوهش‌گران مشاهده نکردند.

نتیجه‌گیری: در مجموع یافته‌های تحقیق فوق نشان می‌دهد تحریک الکتریکی و تلفیق آن با فعالیت ورزشی در متغیرهای مورد مطالعه روند کاهشی به‌همراه داشته است. با توجه به نتایج فوق به‌نظر می‌رسد برای بهبود روند بیماران قلبی فعالیت ورزشی اگر با تحریک الکتریکی تلفیق شود با کاهش التهاب بیماران مبتلا به انفارکتوس قلبی می‌تواند مزایای بالینی زیادی به‌همراه داشته باشد.

قدردانی و تشکر

از همه افرادی که در این تحقیق مشارکت داشتند تشکر و قدردانی می‌نمایم.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش وجود ندارد.

منابع

Benda, N.M.M., Eijsvogels, T.M.H., Van Dijk, A.P.J., Hopman, M.T.E., Thijssen, D.H.J. (2015). Changes in BNP and cardiac troponin I after high-intensity interval and endurance exercise in heart failure patients and healthy controls.

International journal of cardiology, 184, 426-42 .V. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.083>

Bernardi, S., Bossi, F., Toffoli, B., Fabris, B. (2016). Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Biomed Res Int.*, 1752854. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1752854>

Bertinchant, J.P., Robert, E., Polge, A., Marty-Double, C., Fabbro-Peray, P., Poirey, S., et al. (2000). Comparison of the diagnostic value of cardiac troponin I and T determinations for detecting early myocardial damage and the relationship with histological findings after isoprenaline-induced cardiac injury in rats. *Clin Chim Acta*, 298(1-2), 13-28. [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-8981\(00\)00223-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-8981(00)00223-0).

Caidahl, K., Ueland, T., Aukrust, P. (2010). Osteoprotegerin: A biomarker with many faces. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30(9), 1684-1686. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.1110.208843>.

Carbone, F., Liberale, L., Bonaventura, A., Cea, M., Montecucco, F. (2016). Targeting inflammation in primary cardiovascular prevention. *Curr. Pharm.*, 22 (37), 5662–5675. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612822666160822124546>

Ching-Tung, K., Lin Y.W., Tang, N.Y., Cheng, C.Y., & Hsie, C.L.. (2016). Electric stimulation of the ears ameliorated learning and memory impairment in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury. *Journal of Scientific Reports.*, 6, 20381. <http://dx.doi.org/10.1038/srep20381>

Colin, D., Kenny, H., David, T., Ashley D.T., O'Sullivan, E.P., Smith, D., O'Gorman D.J. (2012). The effect of exercise on osteoprotegerin and TNF-related apoptosis-inducing ligand in obese patients. *EJCI*. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2012.02703.x>

Collin-Osdoby, P. (2004). Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ. Res*, 95(11), 1046–1057. <http://dx.doi.org/10.1161/1001>

Dobšák, P., Nováková, M., Fiser, B., Siegelová, J., Balcárková, P., Spinarová, L., et al. (2006). Electrical stimulation of skeletal muscles. An alternative to aerobic exercise training in patients with chronic heart failure? *J. Int Heart* 47(3), 441–453. <http://dx.doi.org/10.1536/ihj.47.441>

MalekiPooya M, Khansooz M, Moradi M, Sayyah M. Acute response of exercise rehabilitation with electrical stimulation on serum levels antigen, carbohydrate 125 (CA-125) and cystatin (Cys-C) in myocardial infarction rats. *Feyz* 2022; 26(2): 147-55. (Persian).

Malekipooya M, Khansooz M, Palizvan MR, Saremi A, Abedi B. Changes in Serum Troponin-I and Corticosterone Levels after a Period of Endurance Training and Electrical Stimulation in Infarcted Rats. *Razi J Med Sci*. 2021;28(12):271-280. (Persian).

Dobšák P., Tomandl, J., Spinarova, L., Vitovec, J., Dusek, L., Novakova, M., Jarkovsky, J., Krejci, J., Hude, P., Honek, T., Siegelova, J., Homolka, P. (2012). Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation and Aerobic Exercise Training on Arterial Stiffness and Autonomic Functions in Patients With Chronic Heart Failure, *Artif. Organs.*, 36, 920–930 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2012.01474.x>.

Dobsk, P., Nováková, M., Siegelov, J., et al. (2006). Low-frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure. *Circ J*, 70(1), 75-82. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.70.75>.

Engelmann, M.D.M., Niemann, L., Kanstrup, I.L., Skagen, K., & Godtfredsen, J. (2005). Natriuretic peptide response to dynamic exercise in patients with atrial fibrillation. *International journal of cardiology*, 105, 31–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.10.046>

Farzanegi P ENK, H. M. (2016). The Effect of circuit resistance training with Medicago sativa extracts on levels of osteoprotegerin and nuclear factor of Kappa-B in thin girls. *Pars J of Med Sci.*, **14**(3). (Persian).

Felker, G.M., Whellan, D., Kraus, W.E., Clare, R., Zannad, F., Donahue, M., et al. (2009). N-terminal pro-brain natriuretic peptide and exercise capacity in chronic heart failure: data from the Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) study. *Am Heart J*, **158**(4), 37-44. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ahj.2009.07.011>.

Fuernau, G., Poenisch, C., Eitel, I., de Waha, S., Desch, S, et al. (2014). Growth-differentiation factor 15 and osteoprotegerin in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Eur J Heart Fai* .**11**–**11** . <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.117>

Gaeini A, B. E. M., Choobineh S, Mousavi N, Satarifard S, Shafieineek L. . (2017). Effects of exercise prior or during pregnancy in high fat diet fed mice alter bone gene expression of female offspring: An experimental study. *Int J Reprod BioMed*, **15**(2), 93-100. (Persian).

Groenewegen, A., Rutten, F.H., Mosterd, A., Hoes, A.W., . . (2020). Epidemiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail*, **22**(8), 1342–1356. . doi:<https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>.

Ji-yeon, K, Kim, H.J., Chang-Sun, K. (2019). Effects of 12-week combined exercise on RANKL/RANK/OPG signaling and bone-resorption cytokines in healthy college females. *J Exerc Nutr Biochem*, **23**(1), 13–20. <http://dx.doi.org/10.20463/jenb.22019.20003>

Kappert, K., Böhm M., Schmieder, R., et al. (2012). Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the telmisartan randomized assessment study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) and the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global end point trial(ONTARGET). *Circulation* **126**, 934–941. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086660>

Karavidas, A., Raisakis K.G., Parissis, J.T., Tsekoura, D.K., Adamopoulos, S., Korres, D.A., Farmakis, D., Zacharoulis, A., Fotiadis, I., Matsakas, E., Zacharoulis, A. (2006). Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* , **13**, 592–597. <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjr.0000219111.02544.ff>.

Khalafi, M., Malandish, A., Rosenkranz, S.K., Ravasi, A.A. (2021). Effect of resistance training with and without caloric restriction on visceral fat: a systemic review and meta-analysis. *Obes. Rev.*, **22**(9), e13275. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.13275>.

Kim, M.S., Lee, S.H., Kim, J.H., Kin, O.K., Yu, R., Baik, H.H. (2019). Anti-inflammatory effects of step electrical stimulation on complete freund's adjuvant (CFA) induced rheumatoid arthritis rats. *J Nanosci Nanotechnol.* **19**, 6546–6553. <http://dx.doi.org/10.1166/jnn.2019.17077>

LK, N. (2019). Inflammation as a treatment target after acute myocardial infarction. *N Engl J Newby* ,**381**(26), 2562-2563. <http://dx.doi.org/2510.1056/NEJMe1914378>

Lobo Filho, H.G., Ferreira, N.L, Sousa, R.B.D., Carvalho, E.R.D., Lobo, P.L.D., Lobo, Filho J.G. (2011). Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. **26(3)**, 469-476 [http://dx.doi.org/ 10.5935/1678-9741.20110024](http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20110024)

Miyaki, A., Maeda, S., Choi, Y., Akazawa, N., Tanabe, Y., Ajisaka, R. (2012). Habitual aerobic exercise increases plasma pentraxin 3 levels in middle-aged and elderly women. *Appl. Physiol., Nutr., Metab.*, **37(5)**, 907-911. [http://dx.doi.org/ 10.1139/h2012-069](http://dx.doi.org/10.1139/h2012-069)

Mizuno ,Y., Harada, E. Katoh, D.; Kashiwagi, Y.; Morikawa, Y.; Nakagawa, H.; Yoshimura, M.; Saito, Y.; Yasue, H. (2013). Cardiac production of B-type natriuretic peptide is inversely related to the plasma level of free fatty acids in obese individuals-possible involvement of the insulin resistance. *Endocr. J.*, **60**, 87–95 . [http://dx.doi.org/ 10.1507/endocrj.ej12-0239](http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.ej12-0239)

Patterson, C. a. R., M. S. (1999). Therapeutic angiogenesis: the new electrophysiology? *Circulation*, **99(20)**, 2614-2616 . [http://dx.doi.org/ 10.1161/01.cir.99.20.2614](http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.99.20.2614)

Pearson, M. J., King, N., Smart, N.A. (2018). Effect of exercise therapy on established and emerging circulating biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. . *Open Heart*, **5(2)**, 2018-000819. <http://dx.doi.org/10.1136>

Pokorný J, S. V., Vrána M. . (2011). Sudden cardiac death thirty years ago and at present. The role of autonomic disturbances in acute myocardial infarction revisited. *Physiol Res*, **60(5)**, 715-728. <http://dx.doi.org/710.33549>

Rahima, R., Flora R., Theodorus, T. (2023). Increased Secretion of BNP Levels as an Indicator of Overload in the Heart During Physical Exercise Without Rest Days. *PSSHERS , ASSEHR 690*, 364–371. http://dx.doi.org/10.2991/978-2-494069-33-6_42

Ross, R. Atherosclerosis an inflammatory disease, *N Engl J Med*, **340(2)**, 115–126 .[http://dx.doi.org/ 10.1056/NEJM199901143400207](http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901143400207)

Sandberg WJ, Y. A., Oie E, Smith C, Ueland T, et al. (۲۰۰۶). Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **26**, 857-863. [http://dx.doi.org/ 810.1161/1101](http://dx.doi.org/810.1161/1101)

Schefer, V., Talam M.I. (1996). Oxygen consumption in adult and AGED C57BL/6J mice during acute treadmill exercise of different intensity. *Exp Gerontol*, **31(3)**, 387-392. [http://dx.doi.org/ 10.1016/0531-5565\(95\)02032-2](http://dx.doi.org/10.1016/0531-5565(95)02032-2)

SeifJarhi, H., Ebrahim, K.H., Bababeigi, M.A., Nikbakhat, H. (2017). The effect of 24 sessions of intense interval training on the serum levels of brain BNP in patients with heart failure. *Ibnsina Scientific Research Journal (NAJA Health and Relief Administration)*, **19(8)**. (Persian).

Smart, N.A. and Steele, M. (2010). Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. *Int. J. Cardiol*, **140**, 260–265. [http://dx.doi.org/ 10.1016/j.ijcard.2009.07.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.07.004)

Song, XM, Wu, Xj., Li, J.G., Le, L.L., Liang, H., Xu, Y., et al. . (2015). The effect of electroacupuncture at ST36 on severe thermal injury-induced remote acute lung injury in rats. *Burns*, **41**, 1449–1458. <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2015.03.004>

Sponder M, Campean, L.A., Emich, M., Fritzer-Szekeres, M., Litschauer, B., Bergler-Klein, J., Graf, S., Strametz-Juranek, J. (2017) .Endurance training significantly increases serum endocan but not osteoprotegerin levels: a prospective observational study. *BMC Cardio Disorders.*, **17**(3). <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0452-7>

Sun X, L. M., Shen D, Hu L, Cai RL, Wu ZJ, et al. (2013). Effects of Acupuncture Neiguan (PC 6) and Xinshu (BL 15) on the expression of MMP-9 with coronary heart disease rats. *J Tradit Chin Med*, **036**, 5–9. <http://dx.doi.org/>

Tanaka, M. I., Y.; Ishiyama, Y.; Kato, J.; Kida, O.; Kitamura, K.; Kangawa, K.; Matsuo, H.; Eto, T. (1995). Exercise-induced secretion of brain natriuretic peptide in essential hypertension and normal subjects. *Hypertens.* , **18**, 1–۵۹ .
[http://dx.doi.org/10.1016/s0254-6272\(15\)30155-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0254-6272(15)30155-2)

Topf, A., Mirna, M., Ohnewein, B., Jirak, P., Kopp, K., Fejzic, D., Haslinger, M., Motloch, L.J., Hoppe, U.C., Berezin, A., Lichtenauer, M., (2020). The diagnostic and therapeutic value of multimarker analysis in heart failure. An approach to biomarker-targeted therapy. . *Front Cardiovasc Med*, **7**, 579567. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.579567> .

Uysal, N., Sisman, A.R., Dayi, A., Ozbal, S., Cetin, F., Baykara, B., et al. (2012). Acute footshock-stress increases spatial learning–memory and correlates to increased hippocampal BDNF and VEGF and cell numbers in adolescent male and female rats. *Neuroscience Letters* **514**(2), 141– 146 . <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.02.049>

Wall, H.K, Ritchey, M.D., Gillespie, C., Omura, J.D., Jamal, A., George, M.G. (2018). Vital signs: prevalence of key cardiovascular disease risk factors for Million Hearts 2022—United States, 2011–2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report.*, **67**(35):.(35), 983. <http://dx.doi.org/> <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6735a4>

Zheng, Z.T., Dong, X.L., Li, Y.D., et al., . (2017). Electrical stimulation improved cognitive deficits associated with traumatic brain injury in rats. . *Brain Behav*, **00**:e00667 .<http://dx.doi.org/10.1002/brb3.667>