

The effect of a session of physical activity and early electrical stimulation on some inflammatory markers of infarcted rats

Mohammad Malekipooya^{*}, Mojtaba Khansooz

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) during inflammation from atherosclerotic lesions, monocytes, macrophages and endothelium of heart patients; it is secreted and plays an essential role in heart attack patients. The present research has investigated the effect of a session of physical activity and early electrical stimulation on some inflammatory markers of infarcted rats. **Materials and Methods:** In this controlled experimental study with a control group, 50 rats with an average weight of 210 ± 20 g were randomly divided into five groups including healthy, infarcted, physical activity, electrical stimulation, and physical activity + electrical stimulation. The intervention groups underwent physical activity on a treadmill (with a speed of 10 to 18 m/min for one hour) and electrical stimulation (with a foot shock device for 0.5 mA and 20 minutes) for one session. Then, immediately after the intervention, the serum levels of the variables were checked by ELISA method. Data analysis was done with one-way ANOVA test at $p < 0.05$ significance. **Results:** Induction of infarction indicated a significant increase in the serum levels of BNP and OPG ($p = 0.0001$ and $p = 0.001$ respectively). Moreover, acute physical activity and its combination with electrical stimulation had no significant effect on BNP values ($p = 0.39$) and OPG serum concentration was not affected by acute physical activity ($p = 0.42$); but OPG levels in electrical stimulation groups showed a significant decrease as compared to acute physical activity ($p = 0.02$). **Conclusion:** It seems that early electrical stimulation alone and along with acute physical activity, by reducing the concentration of BNP and OPG, has no effect on the recovery process of heart markers and needs more study.

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

Cite this article:

Malekipooya, M., & Khansooz, M. (2024). The effect of a session of physical activity and early electrical stimulation on some inflammatory markers of infarcted rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 12(31), 20-32.

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

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

 <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2024.6536.1807>

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

محمد ملکی پویا*، مجتبی خان سوز

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

چکیده

زمینه و هدف: تحقیقات نشان داده است که التهاب عامل 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 اثر فعالیت بدنی بر بیماران قلبی، تحقیق حاضر به بررسی پاسخ یک جلسه فعالیت ورزشی و تحریک الکتریکی زودهنگام بر BNP و OPG برخی از نشان‌گرهای التهابی موش‌های صحرایی انفارکته پرداخته است. **روش تحقیق:** در این مطالعه تجربی کنترل شده با گروه شاهد، ۵۰ سر موش صحرایی با میانگین وزن 20 ± 210 گرم به‌طور تصادفی، به پنج گروه شامل سالم، انفارکته، فعالیت ورزشی، تحریک الکتریکی، و فعالیت ورزشی+تحریک الکتریکی؛ تقسیم شدند. انفارکتوس با تزریق زیرجلدی ایزوپروترونول در دو نوبت القاء گردید. گروه‌های مداخله برای یک جلسه تحت فعالیت ورزشی هوازی روی نوارگردان (با سرعت ۱۰ تا ۱۸ متر/دقیقه برای یک ساعت) و تحریک الکتریکی (با دستگاه فوت شوک برای ۰/۵ میلی‌آمپر و ۲۰ دقیقه) قرار گرفتند. بلافاصله بعد از مداخله، نمونه خونی اخذ گردید و سطوح سرمی متغیرها به روش الایزا بررسی شد. تحلیل داده‌ها با آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه، در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ انجام شد. **یافته‌ها:** القاء انفارکتوس منجر به افزایش معنی‌دار سطوح سرمی BNP و OPG شد (به ترتیب با $p = 0/0001$ و $p = 0/001$). فعالیت ورزشی حاد و تلفیق آن با تحریک الکتریکی، اثر معنی‌داری بر مقادیر BNP نداشت ($p = 0/39$) و غلظت سرمی OPG تحت تاثیر فعالیت ورزشی حاد قرار نگرفت ($p = 0/42$)؛ اما سطوح OPG در گروه‌های تحریک الکتریکی و تحریک الکتریکی - فعالیت، نسبت به فعالیت بدنی حاد، کاهش معنی‌داری ($p = 0/02$) داشت. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تحریک الکتریکی زودهنگام به‌تنهایی و همراه با فعالیت ورزشی حاد، تاثیری بر نشانگرهای قلبی ندارد؛ با این حال موضوع نیازمند مطالعه بیشتر می‌باشد.

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

مقدمه

بیماری‌های قلب و عروق^۱ (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 (گروجن^۲ و دیگران، ۲۰۲۰) درمان‌های طولانی مدت و هزینه بالای این بیماران، چالش مالی بزرگی برای خانواده‌ها و نظام سلامت کشورهایی با ابتلای بیش‌تر است، به طوری 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 به خود اختصاص می‌دهد (وال^۳ و دیگران، ۲۰۱۸). عوامل متعددی از قبیل دیابت، چاقی، فشار خون بالا، دیس‌لیپیدی^۴، بی‌حرکی، دخانیات، ژنتیک و پیری؛ از دلایل ایجاد کننده التهاب و CVD به‌شمار می‌روند (کاپرت^۵ و دیگران، ۲۰۱۲). از میان علل مرگ بیماران سکته قلبی، انفارکتوس میوکارد^۶ (MI)، مهم‌ترین و شایع‌ترین عامل 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 پلاک‌ها، و آسیب قلبی؛ نقش دارد (روس^۷ و دیگران، ۱۹۹۹). التهاب‌های مزمن، به‌ویژه در سنین بالا و پیری، از عوامل مهم خطر ابتلا به CVD محسوب می‌شود (میاکی^۸ و دیگران، ۲۰۱۲).

در بین عوامل مختلف التهابی، سایتوکاین‌هایی همچون عامل نکروز دهنده تومور-آلفا^۹ (TNF- α)، اینترلوکین-۱^{۱۰} (IL-1)، و IL-6؛ به‌عنوان عوامل پاتوفیزیولوژیک مرتبط با این بیماری پیشنهاد می‌شوند (کاربون^{۱۱} و دیگران، ۲۰۱۶). عوامل دیگری هم شناخته شده‌اند که با MI ارتباط دارند که می‌توان به پپتید ناتیوروتیک-B^{۱۲} و استئوپروتئین^{۱۳} (OPG) اشاره نمود. مطالعات کلینیکی جدید نشان از آن دارد که نشانگر BNP یک متغیر استاندارد در پیش‌آگهی، تشخیص،

پیش‌گیری بیماری‌های قلبی - عروقی، تنظیم عملکرد و ارزیابی عملکرد قلب، و درمان‌های پزشکی می‌باشد (پیرسون^{۱۴} و دیگران، ۲۰۱۸). این عامل، یک پلی‌پپتید ۳۲ آمینواسیدی است که توسط سلول قلبی، در پاسخ به کشش میوکارد بطن چپ و استرس دیواره قلب، ترشح می‌شود (تویف^{۱۵} و دیگران، ۲۰۲۰). مطالعات نشان داده‌اند که سطوح سرمی BNP در پاسخ به شرایط پاتوفیزیولوژیک مانند MI، نارسایی قلبی^{۱۶} (HF) حاد و مزمن، هایپرتروفی بطن‌های قلب، ایسکمی قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی، فشار خون بالا، هایپوکسی، دیابت و عفونت؛ افزایش می‌یابد (تویف و دیگران، ۲۰۲۰). بیماری HF با تغییرات ساختاری یا عملکردی قلب، منجر به کاهش برون ده و افزایش فشار داخلی قلب شده و علائمی مانند تنگی نفس، تورم مچ پا و خستگی را به‌همراه دارد. عامل 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 ناتیوروتیک فعال BNP و غیرفعال NT-ProBNP تجزیه می‌شود که با افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی و کاهش بازجذب سدیم، فشارخون را کاهش می‌دهند؛ به‌نحوی که کاهش در میزان این نشانگر زیستی قلبی، اغلب با بهبودی نتایج درمانی بیمار نارسایی قلب، همراه است (فلاکر^{۱۷} و دیگران، ۲۰۰۹). پروتئین OPG یک نشانگر التهابی ۴۰۱ آمینواسیدی است که با عوارض قلبی - عروقی ارتباط دارد و خطر زخم‌های آترواسکلروتیک را در جمعیت عامه افزایش می‌دهد (اسپاندر^{۱۸} و دیگران ۲۰۱۷). OPG و گیرنده آن به‌نام فعال کننده گیرنده لیگاند کاپا B عامل نوکلئار^{۱۹} (RANKL)، یک گلیکوپروتئین محلول ۳۸۰ آمینواسیدی چند وجهی از خانواده گیرنده TNF و TNF متصل به لیگاند مشتق از آپوپتوزیس^{۲۰} (TRAIL) می‌باشد (کولین-ازدوبی^{۲۱} و دیگران، ۲۰۰۴). این پروتئین از عوامل مهم تنظیمی جدیدی است که در اختلال عملکرد اندوتلیال و آسیب‌زایی قلبی و عروق دخیل است (کایداهل^{۲۲} و دیگران، ۲۰۱۰). این عامل هم‌چنین در فعالیت‌های التهابی، استرس بیومکانیکی، کالسیفیکاسیون^{۲۳} کرونری، کاهش عملکرد انقباضی، فعالیت

1. Cardiovascular disease
2. Groenewegen
3. Wall
4. Dyslipidemia
5. Kappert
6. Myocardial infarction
7. Ross
8. Miyaki
9. Tumor necrosis factor- α

10. Interleukin-1
11. Carbone
12. B-type natriuretic peptide
13. Osteoprotegerin
14. Pearson
15. Topf
16. Heart failure
17. Felker
18. Sponder

19. Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
20. TNF-related apoptosis inducing ligand
21. Collin-Osduby
22. Caidahl
23. Calcification

است. همچنین در تحقیقی دیگر، کاهش معنی‌دار سطوح کورتیکواسترون موش‌های صحرایی انفارکته، متعاقب فعالیت بدنی و ES حاد، در موش‌های صحرایی انفارکته مشاهده شده است. همچنین تمرینات استقامتی حاد منجر به کاهش معنی‌دار تروپونین شده، اما این کاهش در گروه‌های ES در خصوص تروپونین، معنی‌دار نبوده است (ملکی‌پویا و دیگران، ۲۰۲۱).

مطالعه واسطه‌های التهابی و واکنش‌های آن به فعالیت‌های ورزشی به‌همراه تحریک الکتریکی، کاملاً جدید و سازوکارهای التهابی آن‌ها به‌خوبی معین نشده است. از یک طرف آمار مرگ‌ومیر بالای بیماران قلبی-عروقی، و از طرف دیگر، اثرات مثبت این دو عامل اثرگذار بر سلامت قلب و عروق بیماران مبتلا به MI، در این مطالعه پاسخ فعالیت ورزشی هوازی و تحریک الکتریکی زود هنگام بر برخی از نشان‌گرهای التهابی موش‌های صحرایی انفارکته مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق

نمونه‌ها و محیط پژوهش: مطالعه حاضر از نوع طرح‌های تجربی با پس‌آزمون بود که طرح آن پس از تصویب در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، با شناسه IR.IAU.ARAK.REC.1398.011 ثبت گردید. در این پژوهش، از ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستاربا سن هشت هفته و میانگین وزنی 20 ± 21 گرم که از انستیتو پاستور خریداری شدند؛ استفاده شد. این حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف و در شرایط کنترل شده محیطی، با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 50 ± 5 درصد، و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت؛ با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش‌های صحرایی، نگهداری شدند. پس از انتقال حیوانات به مکان مورد نظر، به مدت یک هفته، در شرایط جدید قرار گرفتند و پس از سازگاری با محیط آزمایشگاه، به‌طور تصادفی به پنج گروه ۱۰ تایی شامل گروه سالم^۱ (H)، انفارکتوس میوکارد (MI)، انفارکتوس میوکارد - فعالیت ورزشی^۲ (EX-MI)، انفارکتوس میوکارد - تحریک الکتریکی (MI-ES)، و انفارکتوس میوکارد - فعالیت ورزشی - تحریک الکتریکی (MI-EX-ES) تقسیم شدند.

ضد آپوتوزی، بیماری‌های نارسایی قلبی، اختلال فشار خونی، دیابت، بیماری شریان کرونر، 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 بیماران می‌باشد (خلفی و دیگران، ۲۰۲۱). نظر به این که فعالیت ورزشی یک عامل مهم و محافظت‌کننده پس از CVD است، رابطه بین فعالیت ورزشی و تغییرات سطوح BNP و OPG در بیماران مبتلا به انفارکتوس قلبی و افراد سالم؛ بخوبی شناخته نشده است و اطلاعات اندکی در این زمینه وجود دارد. انگلمن^۱ و دیگران (۲۰۰۵) نشان داده‌اند که در حین تمرینات هوازی، مقادیر پلاسمایی BNP بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، افزایش می‌یابد. از دیگر نتایج تحقیق فوق، کاهش معنی‌دار مقادیر BNP، ۳۰ دقیقه بعد از تمرین بود (انگلمن و دیگران، ۲۰۰۵). اسپاندر و دیگران (۲۰۱۷) گزارش کرده‌اند که تمرینات استقامتی مزمن، منجر به تغییرات معنی‌داری در سطوح گلیکوپروتئین OPG بیماران قلبی می‌شود (اسپاندر و دیگران، ۲۰۱۷). جی‌یه‌اون^۲ و دیگران (۲۰۱۹) در تحقیق خود نشان داده‌اند که تمرینات ترکیبی مزمن، منجر به کاهش معنی‌دار بیان پروتئین OPG می‌شود. تحریک الکتریکی^۳ (ES) هم به‌عنوان یک تعدیل‌کننده در درمان ایسکمی به‌کار می‌رود (پترسون^۴ و دیگران، ۱۹۹۹). با توجه به مطالعات انجام شده، انتظار می‌رود که ES یک روش توانبخشی برای افرادی باشد که در تمرینات ورزشی شرکت می‌کنند (دوبسک^۵ و دیگران، ۲۰۰۶). پژوهشگران مطالعه فوق تحقیقاتی که متغیرهای BNP و OPG را متعاقب فعالیت‌های ورزشی با ES، در نمونه‌های انفارکته بررسی کرده باشند، مشاهده نکردند. در تحقیق ملکی‌پویا و دیگران (۲۰۲۲)، کاهش متغیرهای التهابی کربوهیدرات آنتی‌ژن-۱۲۵^۶ و سیستماتین - سی^۷ در موش‌های صحرایی انفارکته نسبت به گروه سکنه قلبی، مشاهده شده است؛ اما فعالیت بدنی حاد تغییرات معنی‌داری در این متغیرها به‌همراه نداشته

1. Engelmann

2. Ji-yeon

3. Electrical stimulation

4. Patterson

5. Dobsák

6. Carbohydrate antigen 125

7. Cystatin C

8. Healthy

9. Exercise

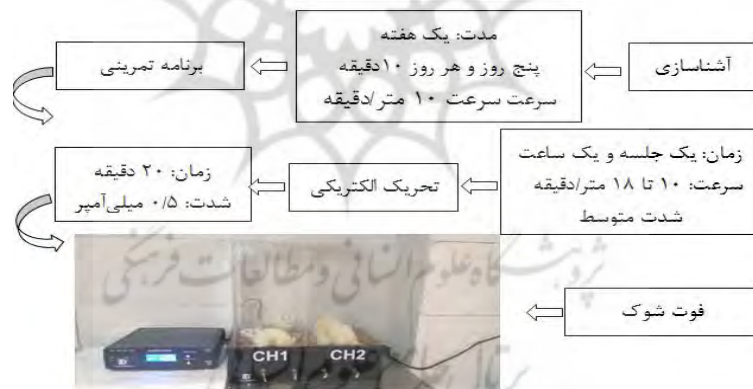
صحرائی با نوارگردان در هفته دوم، به مدت یک هفته، هفته‌ای پنج روز، هر روز به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر/دقیقه، صورت گرفت (ژنگ و دیگران، ۲۰۱۷). بررسی‌ها نشان داده است که این میزان تمرین در حدی نیست که منجر به تغییر بارزی در ظرفیت هوازی شود. موش‌های صحرائی برای دویدن از طریق صدا و تحریک شرطی‌سازی شدند تا از نزدیک شدن، استراحت و برخورد با بخش شوک الکتریکی در بخش انتهایی دستگاه؛ جلوگیری به عمل آید.

نحوه اجرای 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 حیوانات تحت تاثیر ES قرار گرفتند. این جلسه تمرینی بدون شیب و با شدت متوسط در حدود ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، اجرا گردید (یعقوبی و دیگران، ۲۰۱۱). لازم به ذکر است برنامه تحریک الکتریکی، بلافاصله بعد از انجام فعالیت ورزشی صورت گرفت و سپس عمل بی‌هوشی و ارزیابی بیوشیمیایی به عمل آمد.

روش القاء MI: به منظور القاء MI، از تزریق زیر جلدی ایزوپروترنول^۱ (ISO ساخت شرکت سیگما آمریکا) با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد (برتینچنت^۲ و دیگران، ۲۰۰۰). ایزوپروترنول با محلول نرمال سالین (۰/۵ سی‌سی) رقیق شد و در دو روز متوالی، با فاصله ۲۴ ساعت، به موش‌های صحرائی تزریق گردید. این ماده در مدل‌های حیوانی به‌ویژه موش‌های صحرائی، به عنوان یکی از روش‌های رایج القاء MI استفاده می‌شود (لوبوفیلهو^۳ و دیگران، ۲۰۱۱).

روش استفاده از ES: برای ES از دستگاه استیمولیتور^۴ با نام R12Electromodule ساخت شرکت پرتو دانش ایران استفاده شد. میزان شدت جریان الکتریسیته در این برنامه، ۰/۵ میلی‌آمپر برای مدت ۲۰ دقیقه بود که از طریق خروجی‌های استیمولیتور با تنظیمات (Recording Time:1200000, Period:1200000 (مطابق شکل یک) به دستگاه فوت شوک ارسال شد (ژنگ^۵ و دیگران، ۲۰۱۷؛ یوزال^۶ و دیگران، ۲۰۱۲؛ چینگ^۷ و دیگران، ۲۰۱۶).

نحوه آشنایی با نوارگردان: مرحله آشناسازی موش‌های



شکل ۱. مراحل مختلف طرح تحقیق

از کتامین (۷۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) بی‌هوش و کشته شدند. در مراحل مختلف، ضمن رعایت مسائل اخلاقی سعی شد از هر گونه آزار جسمی و روش‌های غیر ضروری اجتناب شود. عمل خون‌گیری بعد از بی‌هوشی، مستقیم از دهلیز سمت راست قلب موش‌های صحرائی با سرنگ‌های تیوب‌دار به مقدار ۱۰ سی‌سی، صورت گرفت. خون گرفته شده در لوله‌های ژل‌دار کلاته ساده ریخته شدند و پس از قرارگرفتن

نحوه جمع‌آوری نمونه خون و ارزیابی بیوشیمیایی: بعد از گذشت ۴۸ ساعت از آخرین تزریق، از هر گروه چند موش صحرائی به صورت تصادفی انتخاب و تحت آزمایش قرآتر گرفتند، تا از القاء MI اطمینان حاصل شود. بدین منظور، تغییرات الکتروکاردیوگرافی (بالا رفتن قطعه ST) همراه با افزایش آنزیم قلبی cTnI (۳۴۴/۰۱) پیکوگرم/میلی‌لیتر) مورد بررسی و تأیید گردید. موش‌ها بلافاصله پس از پایان یک جلسه فعالیت حاد هوازی، با ترکیبی

1. Isoproterenol
2. Bertinchant
3. Lobo Filho

4. stimulator
5. Zheng
6. Uysal

7. Ching

تعقیبی توکی^۴ بهره برداری گردید. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری گراف‌پد (نسخه شش) در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ صورت گرفت.

یافته‌ها

آمار توصیفی و تحلیلی مربوط به مقایسه سطح سرمی BNP در جدول یک و شکل دو ارائه شده است. بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه، تفاوت معنی‌داری بین سطوح BNP گروه‌های شرکت کننده در تحقیق مشاهده شد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که BNP در گروه سالم از سایر گروه‌ها پایین‌تر است (به دلیل افزایش ناشی از تزریق ISO)؛ اما بین سایر گروه‌ها (گروه‌های انفارکتی با مداخله فعالیت ورزشی و تحریک الکتریکی)، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

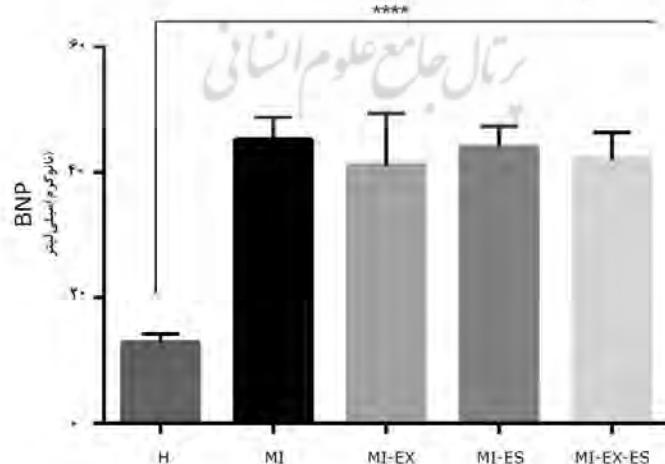
به مدت ۱۰ دقیقه در شرایط دمای محیط و لخته شدن، برای مدت پنج دقیقه و با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. در ادامه، نمونه‌های سرمی برای آنالیز بیوشیمیایی در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. مقادیر سرمی BNP و OPG با روش الایزا^۱ و بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت‌ها، شرکت ایست‌بیوفارم^۲ چین (با ضریب تغییرات برون‌آزمونی کمتر از ۱۰٪ برای هر دو کیت و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب ۰/۰۹ و ۰/۰۵ نانوگرم/میلی‌لیتر) اندازه‌گیری گردید.

روش‌های تحلیل آماری: پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک^۳، برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها، از روش آماری تحلیل واریانس یک راهه و آزمون

جدول ۱. توصیف و مقایسه متغیر BNP در گروه‌های مختلف شرکت کننده در تحقیق

گروه‌ها	مقدار MD	مقدار p	اندازه اثر
MI یا H	۳۲/۳۰	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۳
MI-EX یا H	۲۸/۲۰	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۱
MI-ES یا H	۳۱/۱۰	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۲
MI-EX-ES یا H	۲/۱۰	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۱
MI-EX یا MI	۴/۱۰	۰/۳۹	۰/۱۹
MI-ES یا MI	۱/۱۰	۰/۹۸	۰/۰۷
MI-EX-ES یا MI	۳/۱۰	۰/۶۵	۰/۱۳
MI-ES یا MI-EX	۲/۹۰	۰/۷۰	۰/۱۵
MI-EX-ES یا MI-EX	۰/۹۰	۰/۹۹	۰/۰۶
MI-EX-ES یا MI-ES	۱/۹۰	۰/۹۰	۰/۰۷

*نشانه تفاوت معنی دار گروه H با سایر گروه‌ها؛ MI: گروه انفارکتی، MI-EX: گروه انفارکتی-فعالیت بدنی، MI-ES: گروه انفارکتی-تحریک الکتریکی، MI-EX-ES: گروه انفارکتی-فعالیت بدنی-تحریک الکتریکی؛ سطح معنی‌داری $p < 0/05$.



شکل ۲. مقایسه BNP بین گروه‌های شرکت کننده در تحقیق؛ *نشانه تفاوت معنی دار بین گروه H و سایر گروه‌ها؛ H: گروه سالم؛ MI: گروه انفارکتی؛ MI-EX: گروه انفارکتی-فعالیت بدنی، MI-EX-ES: گروه انفارکتی-فعالیت بدنی-تحریک الکتریکی؛ سطح معنی‌داری $p < 0/05$.

(نسبت به گروه سالم). از طرف دیگر، انجام فعالیت ورزشی و تحریک الکتریکی تغییر معنی داری در این شاخص در گروه های انفارکته ایجاد نکردند؛ اما کاهش معنی دار آن پس از تحریک الکتریکی به تنهایی و توام با فعالیت حاد ورزشی، نیست به اجرای فعالیت حاد، مشاهده شد.

نتایج آمار توصیفی و تحلیلی سطح سرمی OPG در جدول دو و شکل سه ارائه شده است. بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه، تفاوت معنی داری بین سطوح BNP گروه های شرکت کننده در تحقیق مشاهده شد. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که القاء ISO منجر به افزایش معنی دار سطوح OPG فقط در گروه MI و MI-EX شده است

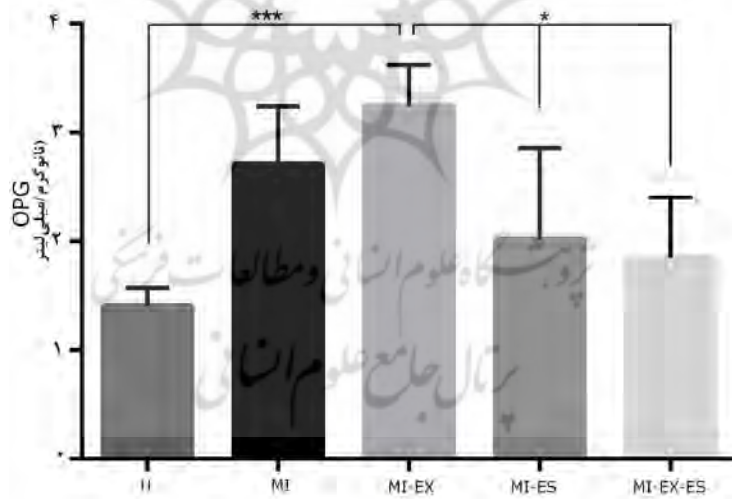
جدول ۲. توصیف و مقایسه متغیر OPG در گروه های مختلف شرکت کننده در تحقیق

اندازه اثر	مقدار p	مقدار MD	گروه ها
۰/۴۴	۰/۰۰۲*	۱/۳۰	MI با H
۰/۸۱	۰/۰۰۰۱*	۱/۸۰	MI-EX با H
۰/۱۹	۰/۳۰	۰/۶۰	MI-ES با H
۰/۱۲	۰/۶۰	۰/۴۰	MI-EX-ES با H
۰/۱۹	۰/۴۲	۰/۵۰	MI-EX با MI
۰/۲۵	۰/۱۹	۰/۷۰	MI-ES با MI
۰/۴۲	۰/۰۶	۰/۸۰	MI-EX-ES با MI
۰/۴۲	۰/۰۰۴*	۱/۲۰	MI-ES با MI-EX
۰/۵۱	۰/۰۰۱*	۱/۳۰	MI-EX-ES با MI-EX
۰/۴۲	۰/۹۸	۰/۲۰	MI-EX-ES با MI-ES

*نشانه تفاوت معنی دار بین گروه ها؛ H: سالم؛ MI: گروه انفارکته، MI-EX: گروه انفارکته - فعالیت بدنی،

MI-ES: گروه انفارکته - تحریک الکتریکی، MI-EX-ES: گروه انفارکته - فعالیت بدنی - تحریک

الکتریکی؛ سطح معنی داری $p < 0.05$.



شکل ۳. مقایسه OPG بین گروه های شرکت کننده؛ *نشانه تفاوت معنی دار بین گروه ها؛ گروه H: گروه سالم؛ MI: گروه انفارکته؛ MI-EX: گروه انفارکته - فعالیت بدنی؛ MI-EX-ES: گروه انفارکته - فعالیت بدنی - تحریک الکتریکی؛ سطح معنی داری $p < 0.05$.

(نسبت به گروه MI)، ایجاد نکرد؛ اما غلظت سرمی BNP در صورت اعمال تحریک الکتریکی به تنهایی و توام با فعالیت حاد ورزشی، نیست به اجرای فعالیت حاد، به طور معنی دار کاهش یافت. نتایج دال بر آن است که شناسایی نشانگرهای التهابی این بیماران و رویکردهای کاهش آن، بسیار مهم

یافته های تحقیق حاضر نشان داد که القاء MI، موجب افزایش معنی دار سطوح سرمی BNP و OPG موش های انفارکته نسبت به گروه سالم می شود. از طرف دیگر، فعالیت ورزشی حاد، تغییرات معنی داری در این دو شاخص

بحث

ناهمسو با نتایج فوق، در گزارش تاناکا^۷ و دیگران (۱۹۹۵)، افزایش سطوح پلاسمایی BNP افراد دارای فشار خون بعد از چهار هفته فعالیت هوازی نشان داده شده است. عواملی مانند نوع، شدت و مدت پروتکل فعالیت بدنی، وضعیت سلامت و بیماری نمونه‌های تحقیقی، و جنسیت؛ می‌تواند دلیل ناهمسوپی در یافته فوق می‌باشد. پژوهش حاضر در نمونه‌های انفارکته، با پروتکل هوازی فزاینده در موش‌های صحرایی نر، انجام شده است و منجر به کاهش غیرمعنی دار در مقادیر BNP گردید. مطالعات بالینی اخیر روی نشانگر BNP نشان داده است که این متغیر 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 که برنامه بازتوانی ورزشی، باعث بهبود عملکرد عضلات بطن چپ بیماران قلبی و به دنبال آن، اکسیژن رسانی بهتر میوکارد می‌شوند؛ تغییراتی که کاهش ترشح این پپتید و بهبود کارایی قلبی را به دنبال دارد (توپف و دیگران، ۲۰۲۰ و سیف و دیگران، ۲۰۱۷).

در خصوص پروتئین OPG، اسپاندر و دیگران (۲۰۱۷) نشان داده‌اند تمرین استقامتی منجر به افزایش غیر معنی‌داری مقادیر گلیکوپروتئین OPG بیماران قلبی می‌شود. همچنین در پژوهش فرزانگی و دیگران (۲۰۱۶)، نشان داده شد که فعالیت بدنی می‌تواند منجر به افزایش معنی‌دار غلظت OPG افراد مورد مطالعه شود. که با نتایج بررسی گائینی و دیگران (۲۰۱۷) در خصوص افزایش بیان ژن OPG موش‌های صحرایی بعد از تمرینات ورزشی نیز همسو است. نتایج مطالعات فوق در مورد افزایش مقادیر OPG، با نتایج تحقیق حاضر همسو است. در تضاد با تحقیق فوق، جی-یه اون و دیگران (۲۰۱۹) نشان دادند تمرینات ترکیبی منجر به کاهش معنی‌دار بیان پروتئین OPG می‌شود. همچنین اسپاندر و دیگران (۲۰۱۷) گزارش کرده‌اند که تمرین استقامتی در افرادی که حداقل یک مورد از عوامل مرتبط با بیماری قلبی مانند اضافه وزن، فشار خون بالا، اختلالات بافت چربی، دیابت، و اعتیاد به سیگار را دارند؛ با کاهش گلیکوپروتئین OPG همراه است؛ یافته‌هایی که

است. التهاب‌های از دلایل مهم خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و نقص عملکرد آن، از علل اصلی پیشرفت پاتولوژیک در بسیاری از بیماری‌ها از جمله سکته قلبی می‌باشد (میاکی و دیگران، ۲۰۱۲). پاسخ‌های التهابی در مراحل اولیه MI، سلول‌های مرده انفارکتوسی و بقایای ماتریکس را پاک‌سازی می‌کند؛ سپس میوفیبروبلاست‌ها و سلول‌های عروقی فرآیندهای ترمیمی را فعال می‌کنند؛ ضمن آن که ممکن است به تشکیل بافت اسکار^۸، بازآرایی فیبروتیک، آپوپتوزیس قلبی و اعمال آریتموژنیک^۹ نیز کمک کنند (نیوبی^۳ و دیگران، ۲۰۱۹). التهاب مزمن در بیماری‌زایی و توسعه نارسایی قلبی پس از سکته قلبی، نقش عمده‌ای دارد. از این‌رو، مداخلاتی که منجر به کاهش علائم التهابی شود، از اولویت‌های اصلی برنامه‌های بازتوانی قلبی به شمار می‌رود. تحقیقات نشان داده است غلظت BNP استراحتی در ورزشکاران و افراد سالم، افزایش پیدا نمی‌کند. سیف جهرمی و دیگران (۲۰۱۷) نشان داده‌اند که تمرینات تناوبی شدید باعث کاهش معنی‌دار مقادیر BNP بیماران قلبی می‌شود. همچنین بندا و دیگران (۲۰۱۵) بیان کرده‌اند که تمرینات تناوبی شدید و استقامتی در بیماران با نارسایی قلبی، کاهش مقادیر BNP را در پی دارد. در تحقیق دیگری که اسمارت^۴ و دیگران (۲۰۱۰) انجام داده‌اند، نیز گزارش شده که تمرینات هوازی و مقاومتی در بیماران با نارسایی قلبی، اثرات مطلوبی به همراه داشته و منجر به کاهش مقادیر BNP می‌شود. در دیگر تحقیقات همچنین کاهش مقادیر ناتریورتیک پپتید (NP) در بیماران چاق با ناراحتی قلبی به دنبال تمرین هوازی نشان داده شده است (میزونو^۵ و دیگران، ۲۰۱۳) که با نتایج تحقیق فوق همسو می‌باشد. اما ناهمسو با پژوهش‌های بیان شده، رهیمائ^۶ و دیگران (۲۰۲۳) نشان داده‌اند که تمرینات بدنی هوازی (برای ۳۰ دقیقه و با شدت ۲۰ متر/دقیقه) و غیرهوازی (برای ۲۰ دقیقه و با شدت ۳۵ متر/دقیقه) در هفت روز، منجر به افزایش BNP موش‌های صحرایی سالم می‌شود. در گزارش دیگری، انگلمن و دیگران (۲۰۰۵) نشان داده‌اند که تمرینات بدنی حاد، منجر به افزایش مقادیر پلاسمایی BNP بیماران فیبریلاسیون دهلیزی می‌گردد.

1. Scar Tissue

2. Arrhythmogenic

3. Newby

4. Smart

5. Mizuno

6. Rahima

7. Tanaka

معنی داری در بهبود وضعیت بیماران با نارسایی قلبی متوسط و شدید می شود. همچنین در گزارشی دیگر، این محققین مجدد نشان دادند که ES عصبی - عضلانی می تواند برخی از فاکتورهای التهابی را به میزان قابل توجهی کاهش داده و اثرات ضدالتهابی داشته باشد (دوبسک و دیگران، ۲۰۱۲). در پژوهشی دیگر، کاهش برخی از این سایتوکاین ها مانند TNF- α و برخی از ملکول های چسبان عروقی و سلولی، به واسطه ES عصبی - عضلانی مشاهده شد که با بهبود وضعیت بیماران قلبی همراه بوده است (کاراویداس^۷ و دیگران، ۲۰۰۶). نتایج مطالعات، کاهش برخی از متغیرهای التهابی موش های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد را با ES و تلفیقی از تحریک و فعالیت بدنی؛ نشان داده اند (ملکی پویا و دیگران، ۲۰۲۲؛ ملکی پویا و دیگران، ۲۰۲۱). نتایج این تحقیقات در مورد نشانگرهای التهابی، با نتایج تحقیق حاضر (علیرغم مشاهده تمایل به کاهش) همسو نیست. ES می تواند مسیرهای ضدالتهابی کولینرژیک را با آزاد کردن واسطه های التهابی مهار کند؛ در نتیجه شروع و پیشرفت بیماری های مختلف مرتبط با التهاب را کندتر نماید (سونگ^۸ و دیگران، ۲۰۱۵). این مسیر عصب واگ و ناقل آن استیل کولین را در بر می گیرد و نقش مهمی در تنظیم پاسخ التهابی دارد. هنگامی که بدن آسیب می بیند، تحریک پذیری عصب واگ افزایش می یابد و این خود، باعث آزاد شدن استیل کولین از انتهای عصب محیطی می گردد. این فرآیند می تواند آزادسازی سایتوکاین های پیش التهابی مانند IL-1b، TNF-a، IL-6 و IL-17 را مهار کند (سان^۹ و دیگران، ۲۰۱۳). ES همچنین می تواند عملکرد سلول های التهابی را در سطح مولکولی تغییر دهد، در نتیجه، با تأثیر بر تعداد سلول های ایمنی به عنوان یک میانجی، از انتشار التهاب جلوگیری می کند (کیم^{۱۰} و دیگران، ۲۰۱۹). به دلیل جدید بودن موضوع و تحقیقات مربوط به بازتوانی ورزشی به همراه ES، بررسی اثرات متقابل آن با تحریک ها و شدت های متفاوت و به ویژه در غالب بیان ژن، نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

نتیجه گیری: در مجموع یافته های تحقیق فوق نشان داد که فعالیت ورزشی حاد تأثیر مثبتی بر کاهش فرایندهای التهاب بیماران مبتلا به انفارکتوس قلبی ندارد. از طرفی، ES و تلفیق آن

با نتایج پژوهش کولین و دیگران (۲۰۱۲) بر روی افراد با اضافه وزن و چاق؛ همسو است. در پژوهش های ملکی پویا و دیگران (۲۰۲۱ و ۲۰۲۲) کاهش برخی از متغیرهای التهابی موش های صحرایی انفارکته بعد از فعالیت بدنی حاد با تحریک الکتریکی مشاهده شد که همسو با کاهش مطالعه حاضر است. علت ناهمسویی های ایجاد شده را می توان به نوع پروتکل تمرینی، سالم بودن نمونه های تحقیق، تمرینات مقاومتی و جنسیت متفاوت مطالعات فوق اشاره نمود. سایتوکاین OPG در فعالیت التهابی، اختلال عملکرد اندوتلیال، استرس بیومکانیکی، مرگ و میرهای قلبی - عروقی، احتقاق قلبی و بیماری شریان کرونری دخیل می باشد (کایدهل و دیگران، ۲۰۱۰). این پروتئین از سلول های متفاوتی مانند قلب و عروق، دیواره شریان ها، عضلات عروق صاف و سلول های اندتلیوم ترشح می شود (فوئرناو^۱ و دیگران، ۲۰۱۴) و در اندوتلیال سلول ها، به واسطه تحریک TNF- α ، IL-1 و INF- α ^۲؛ از گرانول ها ترشح می شود. به این دلیل تزریق ISO منجر به افزایش مارکرهای فوق و در نهایت منجر به افزایش OPG در بیماران انفارکتوس قلبی می شود (برناردی^۳ و دیگران، ۲۰۱۶). افزایش فاکتورهای التهابی منجر به تنظیم بالایی از RANKL از عضلات عروق و به دنبال آن ترشح MMP^۴ و تخریب دیواره عروق و در نهایت ایجاد پلاک، ترمبوز و بی ثباتی عملکرد قلبی می گردد (سندبرگ^۵ و دیگران، ۲۰۰۶). به نظر می رسد تمرین حاد ورزشی تحقیق حاضر نتوانسته فرایندهای التهابی را در بیماران انفارکته کنترل کند و آنگونه که توسط محققین اظهار گردیده (خلفی و دیگران، ۲۰۲۱)؛ به مهار مسیر RANKL منتهی شود؛ در نتیجه، افزایش OPG و در نهایت، بدتر شدن

علائم نمونه های بیماران قلبی تحت مداخله رخ داد. از دیگر نتایج این تحقیق، کاهش غیرمعنی دار غظت BNP و کاهش معنی داری 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 به ویژه در بیماران MI مشاهده نگردید. در تحقیقات اندک انجام شده، دوبسک^۶ و دیگران (۲۰۰۶ ب) نتیجه گرفتند که ES منجر به تغییرات

1. Fuernau

2. Interferon alfa

3. Bernardi

4. Matrix Metalloproteinases

5. Sandberg

6. Dobsk

7. Karavidas

8. Song

9. Sun

10. Kim

با فعالیت ورزشی حاد، هر چند تمایل به روند کاهشی در التهاب بیماران مبتلا به انفارکتوس قلبی را به همراه داشت، نیازمند مطالعات بیشتری جهت بررسی اثربخشی این مداخله می‌باشد. **تضاد منافع**
 نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش وجود ندارد.
قدردانی و تشکر
 بدینوسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را از همکاری در این پژوهش اعلام می‌داریم.

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, 426-427. <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 Research International*, 1752854. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1752854>
- Bertinchant, J.P., Robert, E., Polge, A., Marty-Double, C., Fabbro-Peray, P., Poirey, S., ... & Dauzat, M. (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. *Clinica Chimica 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. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 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. *Current Pharmaceutical Design*, 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>
- Collin-Osdoby, P. (2004). Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circulation Research*, 95(11), 1046-1057. <http://dx.doi.org/10.1161/1001>
- Dobsák, P., Nováková, M., Fiser, B., Siegelová, J., Balcárková, P., Spinarová, L., ... & Wolf, J.E. (2006a). Electrical stimulation of skeletal muscles. An alternative to aerobic exercise training in patients with chronic heart failure? *International Heart Journal*, 47(3), 441-453. <http://dx.doi.org/10.1536/ihj.47.441>
- Dobsak, P., Novakova, M., Siegelova, J., Fiser, B., Vitovec, J., Nagasaka, M., & Imachi, K (2006b). Low-frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure. *Circulation Journal*, 70(1), 75-82. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.70.75>
- Dobšák, P., Tomandl, J., Spinarova, L., Vitovec, J., Dusek, L., Novakova, M., ... & Homolka, P. (2012). Effects of neuromuscular electrical stimulation and aerobic exercise training on arterial stiffness and autonomic functions in patients with chronic heart failure. *Artificial Organs*, 36(10), 920-930. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2012.01474.x>

- 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., Ebrahimi, K.H., & Habibian, 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 Journal of Medical Sciences*, 14(3), [In Persian]. <http://dx.doi.org/10.29252/jmj.14.3.27>
- Felker, G.M., Whellan, D., Kraus, W.E., Clare, R., Zannad, F., Donahue, M., ... & HF-ACTION Investigators. (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. *American Heart Journal*, 158(4), 37-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.011>
- Fuernau, G., Poenisch, C., Eitel, I., de Waha, S., Desch, S., Schuler, G., ...& Holger, T. (2014). Growth-differentiation factor 15 and osteoprotegerin in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *European Journal of Heart Failure*, 16, 880-887. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.117>
- Gaeini, A.A., Eslaminejad, M.B., 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. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 15(2), 93-100. PMID: 28462401
- Groenewegen, A., Rutten, F.H., Mosterd, A., & Hoes, A.W. (2020). Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 22(8), 1342–1356. <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. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 23(1), 13–20. <http://dx.doi.org/10.20463/jenb.22019.20003>
- Kappert, K., Bohm, M., Schmieder, R., Schumacher, H., Teo, K., Yusuf, S., ... & Unger, T. (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 telmisartanalone 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., ... & Zacharoulis, A. (2006). Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *The European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 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. *Obesity Reviews*, 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. *Journal 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. *New England Journal 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., & 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>
- Malekipooya, M., Khansooz, M., Moradi, M., & Sayyah, M. (2022). 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*, 26(2), 147-55. [In Persian]. <http://feyz.kaums.ac.ir/article-1-4533-en.html>
- Malekipooya, M., Khansooz, M., Palizvan M.R., Saremi, A., & Abedi, B. (2021). Changes in serum troponin-I and corticosterone levels after a period of endurance training and electrical stimulation in infarcted Rats. *Razi Journal of Medical Sciences*, 28(12), 271-280. [In Persian]
- 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. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 37(5), 907-911. <http://dx.doi.org/10.1139/h2012-069>
- Mizuno, Y., Harada, E. Katoh, D., Kashiwagi, Y., Morikawa, Y., Nakagawa, H., & 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. *Endocrine Journal*, 60, 87–95. <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.ej12-0239>
- Patterson, C., & Runge, M.S. (1999). Therapeutic angiogenesis: the new electrophysiology? *Circulation*, 99(20), 2614-2616. <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. *Physiological Research*, 60(5), 715-728. <http://dx.doi.org/10.1177/1677354910383549>
- 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. In *3rd Progress in Social Science, Humanities and Education Research Symposium (PSSHRS 2021)* (pp. 364-371). Atlantis Press, 690, 364–371. http://dx.doi.org/10.2991/978-2-494069-33-6_42
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 115-126. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
- Sandberg, W.J., Yndestad, A., Oie, E., Smith, C., Ueland, T., Ovchinnikova, Q., ... & Aukrust, P. (2006). Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization. *Arteriosclerosis*,

Thrombosis, and Vascular Biology, 26, 857-863. [http://dx.doi.org/ 10.1161/1101](http://dx.doi.org/10.1161/1101)

Schefer, V., & Talan M.I. (1996). Oxygen consumption in adult and AGED C57BL/6J mice during acute treadmill exercise of different intensity. *Experimental Gerontology*, 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). [In Persian]

Smart, N.A., & 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. *International Journal of Cardiology*, 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, X.M., Wu, X.j., Li, J.G., Le, L.L., Liang, H., Xu, Y., & Wang, Y.L. (2015). The effect of electroacupuncture at ST36 on severe thermal injury-induced remote acute lung injury in rats. *Journal of the International Society for Burn Injuries*, 41(7), 1449–1458. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.03.004>

Sponder, M., Campean, L.A., Emich, M., Fritzer-Szekeres, M., Litschauer, B., Bergler-Klein, ... & Strametz-Juranek, J. (2017). Endurance training significantly increases serum endocan but not osteoprotegerin levels: a prospective observational study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(3), 1-6. [http://dx.doi.org/ 10.1186/s12872-016-0452-7](http://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0452-7)

Sun, X., Li, M., Shen, D., Hu, L., Cai, R.L., & Wu, Z.J. (2013). Effects of Acupuncture Neiguan (PC 6) and Xinshu (BL 15) on the expression of MMP-9 with coronary heart disease rats. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 036, 5–9. <http://dx.doi.org/56447899>

Tanaka, M., Ishiyama, Y., Kato, J., Kida, O., Kitamura, K., Kangawa, ... & Eto, T. (1995). Exercise-induced secretion of brain natriuretic peptide in essential hypertension and normal subjects. *Hypertension Research*, 18(2), 159–166. [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., ... & Lichtenauer, M. (2020). The diagnostic and therapeutic value of multimarker analysis in heart failure. An approach to biomarker-targeted therapy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 4(7), 579567. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.57956>

Uysal, N., Sisman, A.R., Dayi, A., Ozbal, S., Cetin, F., Baykara, B., ... & Buyuk E. (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](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), 983. [http://dx.doi.org/ 10.15585/mmwr.mm6735a4](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6735a4)

Zheng, Z.T., Dong, X.L., Li, Y.D., Gao, W.W., Zhou, Y., Jiang, R.C., ... & Zhang, J.N. (2017). Electrical stimulation improved cognitive deficits associated with traumatic brain injury in rats. *Brain and Behavior*, 7(11), e00667. [http://dx.doi.org/ 10.1002/brb3.667](http://dx.doi.org/10.1002/brb3.667)