



پاسخ بازتوانی ورزشی همراه با تحریک الکتریکی بر سطوح سرمی ICAM و VCAM موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد تجربی

محمد ملکی پویا: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران (* نویسنده مسئول) maleki.p@gmail.com
مجتبی خان سوز: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

انفارکتوس میوکارد،
بازتوانی ورزشی،
تحریک الکتریکی،
مولکول چسبان سلولی،
مولکول چسبان عروقی

زمینه و هدف: کنترل عوامل التهابی بعد از انفارکتوس، به علت فقدان جریان خون کافی میوکارد از عوامل اثر گذار بر بهبود بیماران سکته قلبی می‌باشد. مولکول‌های چسبان سلولی و عروقی از جمله این عوامل التهابی هستند که در اختلالات قلبی-عروقی نقش به‌سزایی دارند. به همین منظور هدف از این پژوهش بررسی پاسخ اثر ضد التهابی یک دوره حاد تمرین استقامتی به همراه تحریک الکتریکی در موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد تجربی بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی-آزمایشگاهی ۴۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار (۸ هفته‌ای با وزن 220 ± 30 گرم) پس از وزن‌کشی به‌طور تصادفی به ۴ گروه انفارکت، انفارکت-بازتوانی ورزشی، انفارکت-تحریک الکتریکی و انفارکت-بازتوانی ورزشی-تحریک الکتریکی تقسیم شدند. سپس انفارکتوس میوکارد با استفاده از دو تزریق زیرجلدی ایزوپروترونول (۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به فاصله ۲۴ ساعت در گروه‌های انفارکت، انفارکت-بازتوانی ورزشی، انفارکت-تحریک الکتریکی و انفارکت-بازتوانی ورزشی-تحریک الکتریکی (دستگاه فوت شوک برای ۰/۵ میلی‌آمپر و ۲۰ دقیقه) قرار گرفتند. بلافاصله بعد از مداخله، سطوح سرمی مولکول چسبان سلولی و مولکول چسبان عروقی به روش الایزا بررسی شدند. برای آنالیز داده‌ها از آزمون آنووا یک‌طرفه و تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد تحریک الکتریکی در نمونه‌های انفارکت منجر به افزایش معنی‌دار سطوح سرمی مولکول چسبان سلولی ($P = 0/021$) می‌شود. اما میزان مولکول چسبان عروقی در گروه تحریک الکتریکی ($P = 0/040$) و گروه تحریک الکتریکی-بازتوانی ورزشی ($P = 0/038$) کاهش معنی‌داری را نشان داده است.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد با توجه به نتایج مطالعه حاضر هنوز نمی‌توان با قطعیت سمت و سوی اثر بازتوانی حاد ورزشی و تحریک الکتریکی فوت شوک را بر مولکول‌های چسبان تعیین نمود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

MalekiPooya M, Khansooz M. The Response of Exercise Rehabilitation Combined with Electrical Stimulation on the Serum Levels of ICAM and VCAM in rats with Experimental Myocardial Infarction. Razi J Med Sci. 2023;30(6): 127-138.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با **CC BY-NC-SA 3.0** صورت گرفته است.



Original Article

The Response of Exercise Rehabilitation Combined with Electrical Stimulation on the Serum Levels of ICAM and VCAM in rats with Experimental Myocardial Infarction

Mohammad MalekiPooya: Assistant Professor Department of Physical Education and Sports Sciences, Islamic Azad University, Arak Branch, Arak, Iran (* Corresponding author) maleki.p@gmail.com
Mojtaba Khansooz: Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Islamic Azad University, Arak Branch, Arak, Iran

Abstract

Background & Aims: Controlling inflammatory factors after myocardial infarction (MI), due to the lack of sufficient myocardial blood flow, is one of the factors influencing the recovery of infarction patients. Therefore, it is very necessary to know the causes of MI as one of the main causes of death in worldwide. The disease affects nearly three million people global and kills more than one million people in the United States each year (1) and cardiovascular problems caused by MI are the most common cause of MI (2). Research has shown that adhesion molecules play an important role in the pathogenesis of MI. New markers of intercellular adhesion molecule (ICAM) and vascular adhesion molecule (VCAM) have high sensitivity and accuracy in predicting and identifying the risk of heart damage and play an important role in the Prevalence of heart problems (2). It seems that the reduction of inflammatory markers has a positive effect on improving the condition of MI patients (4). Also, finding appropriate training methods and different training intensities has been the focus of researchers in the field of exercise physiology in recent years. There are conflicting studies between endurance training and the expression of ICAM and VCAM genes (5, 6). Also considering that electrical stimulation (ES) is used as a new and effective modality in the treatment of ischemia (8). Therefore, it was used as another intervention in the present study. According to research, it is expected that ES is a rehabilitation method for people who participate in exercise training (10) and also patients with heart failure (HF) (11). However, in other studies, the positive effects of exercise and ES on various aspects of heart health in patients with MI have been noted. For that reason, the researchers of the present study intend to investigate the exercise rehabilitation response with electrical stimulation on serum ICAM and VCAM levels of rats with myocardial infarction.

Methods: In this experimental study, 40 Wistar rats (8 weeks old with an average weight of 220 ± 30 g) were randomly divided into 4 infarction groups, infarction-exercise rehabilitation, infarction electrical stimulation and infarction-exercise rehabilitation-electrical stimulation groups were divided. Then, MI was induced using two subcutaneous injections of Isoproterenol (ISO) (150 mg/kg) with an interval of 24 hours in the infarcted groups. This substance is one of the common methods of inducing MI in animal models, especially rats (14). In this study, heart infarction was confirmed based on electrocardiographic changes (ST segment elevation) along with the increase of cardiac enzyme cTnI (344.01 pg/ml). The intervention groups underwent exercise rehabilitation (treadmill at a speed of 20 m/min for 1 hour) and ES (foot shock device for 0.5 mA and 20 minutes) for one

Keywords

Myocardial Infarction, Exercise Rehabilitation, Electrical Stimulation, Cell Adhesion Molecule, Vascular Adhesion Molecule

Received: 08/07/2023

Published: 09/09/2023

session. Groups were anesthetized and killed immediately after the end of the training protocol with a combination of ketamine (75 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg). Blood sampling was done directly from the right atrium of the rat. The serum levels of ICAM and VCAM were checked by ELISA method. After confirming the normal distribution of the data using the Shapiro-Wilk test, one-way ANOVA and Tukey's post hoc test were used to analyze the data at a significance level of $P < 0.05$.

Results: The results of the analysis of ICAM levels showed a statistically significant difference between MI and MI.ES groups ($F=4.4$ and $P=0.021$), MI.EX and MI.ES ($F=5.9$ and $P=0.002$). But this difference between MI with MI.EX ($F=1.4$ and $P=0.762$), MI with MI.EX.ES ($F=1.17$, $P=0.838$), MI.EX with MI.EX. ES ($F=2.56$, $P=0.292$) and MI.ES with MI.EX.ES ($F=3.26$, $P=0.124$) were not significant. The results of VCAM levels showed a statistically significant difference between MI and MI.ES groups ($F=3.9$ and $P=0.040$) and MI and MI.EX.ES groups ($F=2.3$ and $P=0.038$). But between the groups, MI with MI.EX ($F=1.60$ and $P=0.659$), MI.EX with MI.ES ($F=2.4$, $P=0.343$), MI.EX with MI.EX .ES ($F=2.4$, $P=0.331$) and MI.ES with MI.EX.ES ($F=0.034$, $P=0.999$), this difference was not significant.

Conclusion: Deficiency in the function of cell adhesion molecules is one of the main causes of pathological progress in many diseases, including cardiovascular disorders. Therefore, investigating inflammatory pathways and cellular and molecular processes involved in it is very necessary. The cholinergic anti-inflammatory pathway consisting of the Vagus nerve and its transporter acetylcholine play an important role in regulating the inflammatory response. When the body is injured, the excitability of the Vagus nerve increases, which causes the release of acetylcholine from peripheral nerve endings. This process can inhibit the release of pro-inflammatory cytokines such as IL-1, TNF- α , IL-6 and IL-17 and lead to the reduction of heart damage. Also, ES can change the function of inflammatory cells at the molecular level, thereby preventing the spread of inflammation by affecting the number of immune cells as a mediator. In general, it seems that according to the results of the present study, it is still not possible to determine with certainty the direction and direction of the effect of acute sports rehabilitation and foot shock electrical stimulation on adhesive molecules, and it needs more study.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

MalekiPooya M, Khansooz M. The Response of Exercise Rehabilitation Combined with Electrical Stimulation on the Serum Levels of ICAM and VCAM in rats with Experimental Myocardial Infarction. Razi J Med Sci. 2023;30(6): 127-138.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

مقدمه

انفارکتوس میوکارد (Myocardial Infarction - MI) یکی از علل اصلی مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته جهان است. شیوع این بیماری به سه میلیون نفر در سراسر جهان نزدیک می‌شود و سالانه بیش از یک میلیون نفر در ایالات متحده جان خود را از دست می‌دهند (۱). از بین ناراحتی‌های قلبی-عروقی انفارکتوس میوکارد، شایع‌ترین علت سکته قلبی می‌باشد. عوامل بسیاری مانند پرفشاری خون، دیابت، چاقی، وراثت و شیوه زندگی نامناسب در ایجاد بیماری‌های قلبی موثر می‌باشند و شناسایی این عوامل، کاربرد مهمی را در درمان ایجاد می‌کند (۲). یکی از موارد مهم پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی فاکتورهای التهابی می‌باشد که نقش کلیدی در ایجاد و رشد آترواسکلروزیس انفارکتوس میوکارد دارد. تحقیقات نشان داده است که مولکول‌های چسبان نقش مهمی در پاتوژنز انفارکتوس میوکارد ایفا می‌کنند. مارکرهای جدید مولکول چسبان سلولی (Intercellular Adhesion Molecule - ICAM) و مولکول چسبان عروقی (Vascular Cell Adhesion Molecule - VCAM) در پیش‌گویی و شناسایی خطر آسیب قلبی از حساسیت و دقت بالایی برخوردار هستند و نقش مهمی در بروز مشکلات قلبی دارند (۲). مولکول چسبان سلولی عضو اصلی خانواده ایمونوگلوبین‌های موجود در سطح اندوتلیال است و به‌عنوان یک میانجی به اینتگرین‌های متفاوت متصل شده و پاسخ لکوسیت‌ها به التهاب را تنظیم می‌نمایند. پروتئین مولکول چسبان عروقی با اتصال به مونوسیت‌ها و حرکت آن‌ها به عمق اندوتلیال، روند شکل‌گیری سلول‌های کفی شکل را سریع‌تر می‌کند. افزایش این مولکول‌های باعث هجوم مونوسیت‌ها به اندوتلیال عروق شده و نفوذپذیری و فعال‌سازی پلاکت‌ها را افزایش می‌دهد. با مهاجرت سلول‌های عضلانی صاف از جدار عروق، رسوب فیبروزی بافت در آن محدوده افزایش یافته و موجب گسترش پلاک‌های آتروم می‌شود (۳). بنابراین به‌نظر می‌رسد کاهش نشانگرهای التهابی اثر مثبتی در بهبود وضعیت بیماران انفارکتوسی به‌همراه داشته باشد (۴). از آنجاکه مولکول چسبان سلولی و مولکول چسبان عروقی اهمیت ویژه‌ای در تشخیص بیماری‌های قلبی دارند، دست‌یابی به شیوه‌های تمرینی مناسب و شدت‌های

متفاوت تمرینی در سال‌های اخیر مورد توجه محققان حوزه فیزیولوژی ورزش قرار گرفته است. بررسی عوامل فوق در بافت قلب به دنبال تمرینات استقامتی ضروری به‌نظر می‌رسد. اگر چه مکانیسم‌های احتمالی نیز پیشنهاد شده است، با این حال نتایج مطالعات در خصوص ارتباط میان تمرینات استقامتی و بیان ژن‌های مولکول چسبان سلولی و مولکول چسبان عروقی متناقض است (۵ و ۶). در مطالعه‌ای یک دوره تمرین استقامتی با کاهش معنی‌دار مولکول چسبان سلولی در موش‌های صحرایی همراه بود (۷). در حالی که یک دوره تمرین ورزشی در افراد با مشکلات شریانی، افزایش سطوح سرمی مولکول چسبان سلولی را نشان داد (۶). در پژوهش ناسیس و همکاران تمرین استقامتی تغییرات معنی‌داری در سطوح پلازما مولکول چسبان سلولی و مولکول چسبان عروقی ایجاد نکرد (۵). لذا، با توجه به تناقض در نتایج مطالعات گذشته در خصوص ارتباط میان بازتوانی ورزشی و بیان پروتئین‌های چسبان و نقش حمایتی تمرینات استقامتی در کنترل عوامل درگیر در فشار خون و التهاب قلبی که منجر به کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود، نیاز به مطالعات سلولی و بافتی بیشتری است. همچنین با توجه به اینکه تحریک الکتریکی (Electrical Stimulation-ES) به‌عنوان یک مدالیته جدید و موثر در درمان ایسکمی به کار می‌رود (۸). از این رو به‌عنوان یکی دیگر از مداخله‌ها در تحقیق حاضر به کار گرفته شد. تحریک الکتریکی توسط ولت و همکاران در سال ۱۹۷۲ برای مطالعه بیماران مبتلا به عود تاکی کاردی بطنی پایدار معرفی شد (۹). با توجه به مطالعات انجام شده انتظار می‌رود که تحریک الکتریکی یک روش توان بخشی برای افرادی که در تمرینات ورزشی مشارکت دارند (۱۰) و همچنین بیماران با نارسایی قلبی باشد (۱۱). بحث پروتئین‌های چسبان در سیستم ایمونولوژیک و واسطه‌های التهابی و پاسخ آن‌ها به فعالیت‌های ورزشی و تحریک الکتریکی، کاملاً جدید است و نظریه واحدی در مورد آن‌ها وجود ندارد. به‌هر حال در مطالعات مختلف اثرات مثبت تمرینات ورزشی و تحریک الکتریکی بر جذب‌های مختلف سلامت قلب بیماران مبتلا به میوکارد انفارکتوس مورد توجه قرار گرفته است، اما ساز و کارهای فیزیولوژی یک (با رویکرد عوامل التهابی) آن‌ها به‌خوبی

روشن نیست، از این رو محققان مطالعه حاضر برآنند تا اثر ضد التهابی یک دوره حاد بازتوانی ورزشی به همراه تحریک الکتریکی در موش های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد تجربی را مورد بررسی قرار دهند.

روش کار

تحقیق حاضر از نوع تجربی-آزمایشگاهی و با روش پس آزمون با گروه کنترل می باشد. در این تحقیق از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸ هفته ای با میانگین وزنی 220 ± 30 گرم که از انستیتو پاستور خریداری شده بود استفاده شد. این حیوانات در قفس های پلی کربنات شفاف و در شرایط کنترل شده محیطی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد، رطوبت 50 ± 5 درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش های صحرایی نگهداری شدند. کلیه قوانین و نحوه رفتار با حیوانات (آشنا سازی، تمرین، بی هوشی و کشتن حیوان) بر اساس پروتکل AAALAC انجام شد (۱۲). حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاهی جهت جلوگیری از استرس و تغییر شرایط فیزیولوژیکی به مدت یک هفته در شرایط جدید نگهداری شدند و پس از وزن کشی، بر اساس وزن به طور تصادفی به ۴ گروه ۱۰ تایی انفارکتوس میوکارد (MI)، انفارکتوس میوکارد-بازتوانی ورزشی (MI. Exercise-EX)، انفارکتوس میوکارد-تحریک الکتریکی (MI.E.S) و انفارکتوس میوکارد-بازتوانی ورزشی-تحریک الکتریکی (MI.EX.E.S) تقسیم شدند. معیار ورود به مطالعه حاضر شامل نر بودن موش ها، قرار گرفتن در محدوده وزنی مورد نظر، سلامت کامل موش ها و عدم استفاده از هرگونه دارو بود. معیار خروج از مطالعه عدم اجرای پروتکل تمرینی، مونث بودن و آسیب حین اجرا تمرین بود. روش نمونه گیری با توجه به پیشینه تحقیق و با استفاده از نرم افزار محاسبه حجم نمونه و توان G-power. توان آزمون ۰/۸۰ و خطای احتمالی ۰/۰۵ مشخص گردید. جهت ایجاد انفارکتوس قلبی از تزریق زیر جلدی ایزوپرترونول (ISO) ساخت شرکت Sigma-Aldrich آمریکا به میزان ۱۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز (برای اندازه گیری ایزوپرترونول از ترازوی دیجیتالی آزمایشگاهی سارتریوس مدل MSE224S-00-DU با



شکل ۱- الکتروکاردیوگرام موش صحرایی سالم



شکل ۲- الکتروکاردیوگرام موش صحرایی با انفارکتوس میوکارد



شکل ۳- فوت شوک تحریک الکتریکی

و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب ۰/۰۲ و ۳/۹ نانوگرم/میلی‌لیتر) استفاده شد. پس از تایید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک، برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها، از آنالیز واریانس (آنووا) یک طرفه و سپس از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری گراف‌پد (نسخه ۶) در سطح معنی‌داری ($P < 0/05$) و سطح اطمینان ۹۵٪ انجام شد. کلیه مراحل این مطالعه توسط کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک با کد اخلاق IR.IAU.ARAK.REC.1398.011 به تصویب رسیده است.

یافته‌ها

در نمودار ۱ غلظت سرمی مولکول چسبان سلولی در گروه‌های مورد مطالعه پس از انجام مداخله را نشان می‌دهد. نتایج نشان داد سطوح سرمی مولکول چسبان سلولی تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های MI با MLES ($F = 4/4$ و $P = 0/021$) و MLEX با MLES ($F = 5/9$ و $P = 0/002$) را نشان داد. از طرفی تفاوت غیر معنی‌داری بین MI با MLEX ($F = 1/4$ و $P = 0/762$)، MI با MLEX.ES ($F = 1/17$ و $P = 0/838$)، MLEX.ES با MLES ($F = 2/56$ و $P = 0/292$) و MLEX.ES با MLES ($F = 3/26$ و $P = 0/124$) مشاهده شد. در جدول ۱ اطلاعات مربوط به آمار توصیفی گروه‌ها در غلظت مولکول چسبان سلولی آمده است.

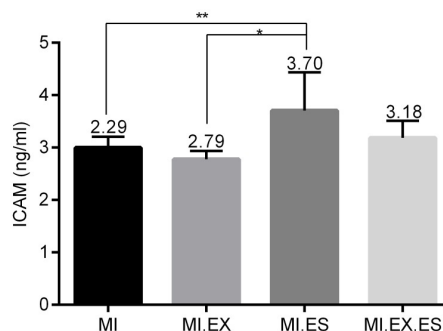
نمودار ۲ غلظت سرمی مولکول چسبان عروقی در گروه‌های مورد مطالعه پس از انجام مداخله را نشان می‌دهد. نتایج نشان داد غلظت سرمی مولکول چسبان عروقی تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های MI با MLES ($F = 3/9$ و $P = 0/040$) و MI با MLEX.ES ($F = 2/3$ و $P = 0/038$) داشت، اما این تفاوت بین گروه‌های MI با MLEX ($F = 1/60$ و $P = 0/659$)، MLEX با MLES ($F = 2/4$ و $P = 0/343$)، MLEX با MLEX.ES ($F = 2/4$ و $P = 0/331$) و MLES با MLEX.ES ($F = 0/34$ و $P > 0/999$) معنی‌دار نبود. در جدول ۲ اطلاعات مربوط به آمار توصیفی گروه‌ها در غلظت مولکول چسبان عروقی آمده است.

نمودار ۲- تغییرات غلظت سرمی مولکول چسبان

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 Trial Period:1200000, Number:1 و Recording Time:1200000 به دستگاه فوت شوک ارسال شد (۱۵). مرحله آشنا سازی موش‌های صحرائی با تردمیل در هفته دوم، به مدت ۱ هفته، هفته‌ای ۵ روز، هر روز به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر/دقیقه انجام شد (۱۶). 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 انتهای دستگاه خودداری کنند. برنامه بازتوانی ورزشی به صورت یک جلسه دویدن روی نوارگردان با مدت ۱ ساعت و با سرعت ۲۰ متر/دقیقه انجام شد. این تمرین بدون شیب و با شدت متوسط در حدود ۵۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود (۱۷). بعد از انجام بازتوانی ورزشی موش‌های صحرائی تحت تحریک الکتریکی با فوت شوک و دستگاه الکتروماژول قرار گرفتند. گروه‌ها بلافاصله پس از پایان پروتکل تمرینی و تحریک الکتریکی با ترکیبی از کتامین (۷۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/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 ۱۰ سی‌سی صورت گرفت. خون گرفته شده در لوله‌های ژل‌دار کلاته ساده ریخته شد و پس از قرار گرفتن به مدت ۱۵ دقیقه در شرایط دمای محیط و لخته زدن، جداسازی سرم به وسیله سانتریفوژ Hermle مدل Z200A ساخت کشور آلمان با دور ۳۵۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه انجام شد. جهت تعیین مقادیر سرمی مولکول چسبان سلولی و مولکول چسبان عروقی از روش الایزا (ELISA) و بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت‌های شرکت ایست‌بیوفارم چین (با ضریب تغییرات برون‌آزمونی کمتر از ۱۰٪ برای هر دو کیت

جدول ۱- اطلاعات مربوط به آمار توصیفی گروه‌ها در غلظت مولکول چسبان سلولی

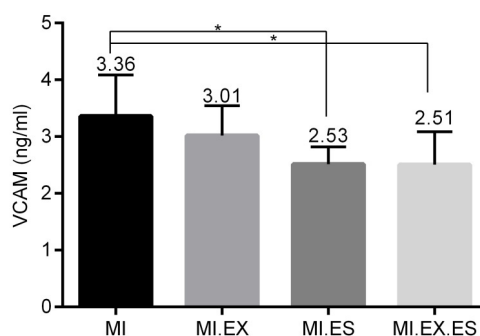
گروه‌ها	ارزش کل	میانگین	انحراف معیار	تعداد
MI	۲۰/۹۹	۲/۲۹	۰/۲۰	۱۰
MI.EX	۱۹/۴۵	۲/۷۹	۰/۱۶	۱۰
MI.ES	۲۵/۹۳	۳/۷۰	۰/۷۳	۱۰
MI.EX.ES	۲۲/۳۰	۳/۱۸	۰/۳۳	۱۰
کل	۸۸/۶۶	۱۱/۹۶	۱/۴۲	۴۰



نمودار ۱- تغییرات غلظت سرمی مولکول چسبان سلولی در گروه‌های انفارکتوس میوکارد: MI؛ بازتوانی ورزشی: MI.EX؛ تحریک الکتریکی: MI.ES و تحریک الکتریکی-بازتوانی ورزشی: MI.EX.ES و معنی‌داری در سطح ($P < 0.05$) و ($P < 0.01$) را نشان می‌دهد.

جدول ۲- اطلاعات مربوط به آمار توصیفی گروه‌ها در غلظت مولکول چسبان عروقی

گروه‌ها	ارزش کل	میانگین	انحراف معیار	تعداد
MI	۳۳/۵۹	۳/۴	۰/۷۳	۱۰
MI.EX	۲۱/۱۳	۳/۰۲	۰/۵۳	۱۰
MI.ES	۱۷/۵۹	۲/۵۱	۰/۳۱	۱۰
MI.EX.ES	۱۷/۵۴	۲/۵۱	۰/۵۸	۱۰
کل	۷۹/۸۵	۱۱/۴۴	۲/۱۵	۴۰



نمودار ۲- تغییرات غلظت سرمی مولکول چسبان عروقی در گروه‌های انفارکتوس میوکارد: MI؛ بازتوانی ورزشی: MI.EX؛ تحریک الکتریکی: MI.ES و تحریک الکتریکی-بازتوانی ورزشی: MI.EX.ES و معنی‌داری در سطح ($P < 0.05$) را نشان می‌دهد.

عروقی در گروه‌های انفارکتوس میوکارد: MI؛ بازتوانی ورزشی: MI.EX؛ تحریک الکتریکی: MI.ES و تحریک الکتریکی-بازتوانی ورزشی: MI.EX.ES و معنی‌داری در سطح ($P < 0.05$) را نشان می‌دهد.

بحث

می‌شود (۲۲). در تحقیقی متضاد دیگری، نمونه‌های خون سیاهرگی قبل و بلافاصله پس از مسابقات دوی ماراتن و نیمه ماراتن از مردان و زنان ورزشکار جمع‌آوری شدند و افزایش سطوح پلاسمای مولکول چسبان سلولی و مولکول چسبان عروقی پس از این مسابقات مشاهده گردید (۲۳). همچنین افزایش مولکول چسبان سلولی پس از ۴۲ کیلومتر دویدن استقامتی و ۳۰ دقیقه دویدن در سراسیبهی در مردان سالم مشاهده شد (۲۴). با این حال به نظر می‌رسد مکانیسم ناشی از کاهش مولکول‌های چسبان بعد از تمرین مزمن، مربوط به کم شدن درصد چربی بدن آزمودنی‌ها باشد. مشخص شده است که ماکروفاژها در بافت چربی گسترده، تجمع می‌یابند؛ جایی که منبع عمده‌ای از سیتوکین‌های پیش‌التهابی مثل $TNF-\alpha$ و $IL-2$ نیز حضور دارند (۲۵) و از آنجا که بافت چربی ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی در بافت چربی را بر عهده دارد و چون $TNF-\alpha$ و اینترلوکین-۲ از بافت چربی تولید و رها می‌شوند و سپس بر عملکرد اندوتلیال اثر گذاشته و موجب تحریک مولکول‌های چسبان می‌شود، به نظر می‌رسد دلیل تناقض به‌دست آمده تاثیر نوع و شدت پروتکل تمرینی بر میزان درصد چربی نمونه‌ها باشد چرا که تمرینات مزمن و طولانی مدت با کاهش درصد چربی بدن موجب کاهش فاکتورهای پیش‌التهابی $TNF-\alpha$ و اینترلوکین-۲ می‌شود و کاهش این سیتوکین‌ها متعاقباً با کاهش رهاسازی واسطه‌های شیمیایی و کاهش فاکتورهای نسخه‌بردار پیش‌التهابی، مانند فاکتور هسته‌ای کاپای-بتا ($NF\kappa\beta$) شده که می‌تواند در تعدیل التهاب عروقی مؤثر باشد. $NF\kappa\beta$ به‌شکل غیرفعال در سیتوپلاسم وجود دارد و واسطه شروع فعالیت اندوتلیالی و ترجمه مولکول چسبان سلولی و مولکول چسبان عروقی می‌باشد (۲۶ و ۲۷). اما دلیل تناقض دیگر در مطالعاتی که از تمرین با شدت و حجم زیاد استفاده کرده‌اند و افزایش معنی‌دار مولکول چسبان سلولی را نشان داده‌اند به این صورت است که تمرینات با شدت زیاد و زمان طولانی موجب افزایش تولید ROS و اکسیداسیون LDL می‌شود. افزایش لیپوپروتئین‌های اکسید شده نیز سبب

نقص در عملکرد مولکول‌های چسبان سلولی یکی از علل اصلی پیش‌رفت پاتولوژیک در بسیاری از بیماری‌ها، از جمله ناراحتی‌های قلبی و عروقی می‌باشد. مولکول چسبان سلولی یکی از اعضای خانواده ایمونوگلوبین‌ها است که میانجی اصلی در فراخوانی لوکوسیت‌ها از جریان خون و مهاجرت بین اندوتلیالی آن‌ها در پاسخ به یک محرک التهابی محسوب می‌شود. از دیگر نشانگرهای سلولی حساس در زمینه شناسایی روند تشکیل پلاک آترواسکلروزی دیواره اندوتلیال عروق مولکول چسبان عروقی است که با اتصال به مونوسیت‌ها و حرکت آن‌ها به عمق اندوتلیال، روند تشکیل سلول‌های کفی شکل را سریع‌تر می‌کند. افزایش مولکول‌های چسبان موجب هجوم مونوسیت‌ها به اندوتلیال عروق می‌شود و در نتیجه نفوذپذیری و فعال‌سازی پلاکت‌ها افزایش می‌یابد. با مهاجرت سلول‌های عضلانی صاف جدار عروق، روند رسوب بافت فیبروزی در آن ناحیه افزایش یافته و موجب گسترش پلاک‌های آتروم می‌شود. بنابراین هرگونه عملی که موجب کاهش شاخص‌های التهابی شود، سبب کاهش احتمال حوادث قلبی عروقی می‌گردد. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد بازتوانی حاد ورزشی منجر به کاهش غیر معنی‌دار سطوح سرمی مولکول چسبان سلولی نمونه‌های انفارکته شد. در همین راستا یک جلسه ورزش هوازی تداومی و تناوبی تغییر معنی‌داری بر سطوح سرمی مولکول چسبان سلولی بیماران عروق کرونر قلب ایجاد نکرد (۱۸). همچنین ۹۰ دقیقه دوچرخه سواری با شدت ۶۵ درصد VO_{2max} تفاوت معنی‌داری در سطوح سرمی مولکول چسبان سلولی افراد چاق و لاغر نشان نداد (۱۹). طبق یافته‌های حقیر و همکاران نیز یک دوره تمرین منتخب تداومی بر سطوح مولکول چسبان سلولی مردان میانسال مبتلا به نارسایی قلبی تاثیر معنی‌داری نداشت (۲۰). در تضاد با این پژوهش شش ماه برنامه تمرین هوازی با شدت متوسط در آزمودنی‌های چاق کم تحرک منجر به کاهش معنی‌دار مولکول چسبان سلولی گردید (۲۱). در همین راستا نشان داده شد که فعالیت بیشینه موجب افزایش معنی‌دار مولکول چسبان سلولی

سازگاری های به وجود آمده از تمرینات طولانی مدت مقادیر کمتر التهاب را به همراه دارد که می تواند با آثار ضد اکسایشی فعالیت ورزشی ارتباط داشته باشد. شواهدی از تحقیقات وجود دارد که براساس آنها، تمرین تداومی و استقامتی با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدان بدن، استرس اکسایشی را به مقدار زیادی کاهش می دهد و با کاهش تحریکات سمپاتیکی و افزایش سایتوکاین های ضد التهابی می تواند غلظت مولکول چسبان عروقی را کاهش دهد (۳۷). ساز و کار افزایش مولکول چسبان عروقی مربوط به تحریک فاکتورهای رشد می باشد. تهاجم بیش تر سلول ها در گردش به بافت بستگی به پروتئازهای تخریب کننده ماتریکس خارج سلولی دارد و به دنبال انجام فعالیت بدنی، سطوح و فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز افزایش می یابد. لذا، فعالیت بدنی به عنوان یک محرک رم دلینگ می تواند منجر به به کارگیری سلول های در گردش شود (۳۸). به طور کلی مکانیسم تغییرات مولکول های چسبان در پی اجرای تمرینات ورزشی می تواند وابسته به مقدار فعالیت ورزشی، شدت، مدت و تکرار جلسات تمرینی باشد به نظر می رسد که دلیل عدم تفاوت معنی دار مولکول چسبان عروقی و مولکول چسبان سلولی کم بودن مدت دوره تمرینی باشد.

از دیگر نتایج این تحقیق تاثیر تحریک الکتریکی از طریق فوت شوک و همچنین تلفیقی از بازتوانی حاد ورزشی همراه با تحریک الکتریکی بر سطوح سرمی مولکول چسبان سلولی و مولکول چسبان عروقی بود. القاء تحریک الکتریکی موجب افزایش معنی دار سطوح سرمی مولکول چسبان سلولی نسبت به گروه انفارکتوس و گروه بازتوانی حاد ورزشی می شود. در این خصوص فاکتور فوق مطالعه حادی پیدا نشد. اما تحریک الکتریکی و تلفیق آن با بازتوانی حاد ورزشی کاهش معنی دار سطوح سرمی مولکول چسبان عروقی را نسبت به گروه انفارکتوس به دنبال داشت. در اندک تحقیقات انجام شده دوبک و همکاران نتیجه گرفتند که تحریک الکتریکی اثرات مثبت و معنی داری بر بیماران با نارسایی قلبی متوسط و شدید داشت (۳۹). همچنین دوبک و همکاران مجدداً نتیجه گرفتند که تحریک الکتریکی

بیان عوامل التهابی از جمله مولکول چسبان سلولی می شود. ساز و کار دیگر در کاهش شاخص التهابی مولکول چسبان سلولی ممکن است اثرات ضد اکسایشی فعالیت های ورزشی هوازی باشد. از آنجایی که رادیکال های آزاد موجب افزایش بیان میانجی التهابی مولکول چسبان سلولی می شوند و با تقویت دفاع ضد اکسایشی می تواند منجر به کاهش شاخص های التهابی و در نهایت مولکول های چسبان گردد (۲۸ و ۲۹). کاهش غیر معنی دار سطوح سرمی مولکول چسبان عروقی نمونه های انفارکتی در پاسخ به بازتوانی حاد ورزشی از دیگر نتایج تحقیق حاضر بود در همین راستا ۳۰ دقیقه پیاده روی سریع همراه با تمرین تناوبی با شدت بالا در مردان سالم فعال موجب عدم تغییرات معنی داری را در سطوح مولکول چسبان عروقی به همراه نداشت (۳۰). در مطالعه همسو دیگری یک جلسه تمرین مقاومتی دایره ای (شامل ۳ ست) با ۱۰ تا ۱۲ تکرار و با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد یک تکرار بیشینه به مدت ۳۰ دقیقه در افراد سالم جوان و چاق تفاوت معنی داری را در سطوح مولکول چسبان عروقی ایجاد نکرد (۳۱). همچنین حسینی و همکاران نشان دادند هشت هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط تاثیر معنی داری بر مقادیر سرم مولکول چسبان عروقی موش های صحرایی چاق یائسه ندارد (۳۲). در تضاد با مطالعه حاضر مقرنسی و همکاران نشان دادند که تمرینات استقامتی با شدت ۵۵ تا ۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی منجر به کاهش معنی دار مولکول چسبان عروقی می شود (۳۳) همچنین ۱۲ هفته تمرین با شدت ۵۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه منجر به کاهش معنی داری سطوح مولکول چسبان عروقی در افراد مبتلا به ناتوانی قلبی می شود (۳۴). در همین راستا برنامه تمرینات هشت هفته ای هوازی تناوبی و تداومی با کاهش معنادار سطوح مولکول چسبان عروقی در مردان مبتلا به نارسایی قلبی همراه بود (۳۵). بارتلیوتو و همکاران نیز افزایش سطوح سرمی مولکول چسبان عروقی را پس از ورزش طولانی مدت گزارش کردند (۳۶). پارادوکس به وجود آمده در یافته های مطالعات گزارش شده می تواند ناشی از تفاوت در نوع آزمودنی، پروتکل تمرینی و طول دوره تحقیق باشد. به طوری که

infarction systems of care in low/middle-income countries. *Heart*. 2019;105(1):20-26.

2. Dansky HM, Barlow CB, Lominska C, Sikes JL, Kao C, Weinsaft J, et al. Adhesion of monocytes to arterial endothelium and initiation of atherosclerosis are critically dependent on vascular cell adhesion molecule-1 gene dosage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(10):1662-7.

3. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M, Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res*. 2005;66(2):265-75.

4. Zebrack JS, Anderson JL. Role of Inflammation in Cardiovascular Disease: How to Use C-Reactive Protein in Clinical Practice. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2007;17(4):174-85.

5. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafilopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism*. 2005;54(11):1472-9.

6. Signorelli SS1, Clorinda Mazzarino M, Di Pino L, Malaponte G, Porto C, Pennisi G, et al. High Circulating Levels of Cytokines (IL-6 and Tnfalpha), Adhesion Molecules (VCAM-1 and ICAM-1) And Selectins in Patients with Peripheral Arterial Disease at Rest and after a Treadmill Test. *Vasc Med*. 2003;8(1):9-15.

7. Mogharnasi M, Gaieni A, Javadi E, Kordi MR, Ravasi AA, Sheikholeslami D, The Effect of Endurance Training on Inflammatory Biomarkers and Lipid Profiles in wistar Rats. *World J Sport Sci*. 2009;2(2):82-8.

8. Patterson C, Runge MS. Therapeutic angiogenesis: the new electrophysiology? *Circulation*. 1999;99(20):2614-6.

9. Wellens WHJ, Schuilenburg RM, Durrer D. Electrical stimulation of the heart in patients with ventricular tachycardia. *Circulation*. 1972;46:216-24.

10. Dobsak P, Tomandl J, Spinarova L, Vitovec J, Dusek L, Novakova M, et al. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation and Aerobic Exercise Training on Arterial Stiffness and Autonomic Functions in Patients With Chronic Heart Failure. *Artif Organs*. 2012;36:920-30.

11. Ploesteanu RL, Nechita AC, Turcu D, Manolescu BN, Stamate SC, Berteau M, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with heart failure – review. *J Med Life*. 2018;11(2):107-118.

12. Kregel KC, Allen DL, Booth FW, Fleshner MR, Henriksen EJ, Musch T, et al. Resource book for the design of animal exercise protocols. *Am Physiol Soc Beth*. 2006: p. 1-80.

13. Khansooz M, Amirsardari B, Palizvan MR,

عصبی-عضلانی برخی از فاکتورهای التهابی را به‌میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد و اثرات ضدالتهابی را به‌همراه دارد (۱۰). در گزارشی دیگر تعدیل برخی از این سایتوکاین‌ها مانند TNF- α ، مولکول چسبان عروقی به واسطه تحریک الکتریکی عصبی-عضلانی با بهبود اثرات منفی بیماران قلبی همراه بوده است (۴۰) که نتایج این تحقیقات با مارکرهای التهابی مولکول چسبان عروقی تحقیق حاضر همسو می‌باشد. تحریک الکتریکی به‌عنوان یک مداخله می‌تواند مسیرهای ضدالتهابی کولینرژیک را با آزاد کردن واسطه‌های التهابی مهار کند، در نتیجه شروع و پیشرفت بیماری‌های مختلف مرتبط با التهاب را کند می‌کند (۴۱). مسیر ضدالتهابی کولینرژیک مت‌شکل از عصب واگ و ناقل آن استیل کولین، نقش مهمی در تنظیم پاسخ التهابی دارد. هنگامی که بدن آسیب می‌بیند، تحریک‌پذیری عصب واگ افزایش می‌یابد که باعث آزاد شدن استیل کولین از انتهای عصب محیطی می‌شود. این روند می‌تواند آزادسازی سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6، TNF-a، IL-1b و IL-17 را مهار کند (۴۲). تحریک الکتریکی همچنین می‌تواند عملکرد سلول‌های التهابی را در سطح مولکولی تغییر دهد، در نتیجه با تاثیر بر تعداد سلول‌های ایمنی به‌عنوان یک میانجی از انتشار التهاب جلوگیری می‌کند (۴۳).

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد تحریک الکتریکی به‌تنهایی و همراه با بازتوانی حاد ورزشی با کاهش غلظت سرمی مولکول‌های چسبان عروقی و التهاب، می‌تواند اثرات مطلوبی در وضعیت بیماران عارضه قلبی داشته باشد.

تقدیر و تشکر

از کلیه کسانی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

References

1. Nascimento BR, Caldeira Brant LC, Marino BCA, Passaglia LG, Ribeiro ALP. Implementing myocardial

- Saremi A. The effect of a period of progressive endurance training on the apoptotic regulator markers in serum of Wistar rats with myocardial infarction. *J Sport Biosci.* 2020;12(1):109.
14. Lobo Filho HG, Ferreira NL, Sousa RBd, Carvalho ERd, Lobo PLD, Lobo Filho JG. Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. *Brazil J Cardiovasc Surg.* 2011;26(3):469-76.
15. MalekiPooya M, Khansooz M, Palizvan M.R, 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.* 2020;28(12):1-12.
16. Zheng ZT, Dong XL, Li YD, Gao WW, Zhou Y, et al. Rong-cai Jiang et al. Electrical stimulation improved cognitive deficits associated with traumatic brain injury in rats. *Brain Behav.* 2017;00:e00667.
17. Schefer V, Talan MI. Oxygen consumption in adult and AGED C57BL/6J mice during acute treadmill exercise of different intensity. *Exp Gerontol.* 1996;31(3):387-392.
18. Barzegari A, Asad MR, Ranjbar H. Effect of one bout continuous versus intermittent aerobic exercise on plasma levels of intercellular adhesion molecules 1 and vascular cell adhesion molecules 1 in patients with coronary heart disease. *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci.* 2020;27(11):2052-62.
19. Smith LL, Anwar A, Fragen M, Rananto M, Johanson R, Holbert D. Cytokines and Cell Adhesion Molecules Associated with High -Intensity Eccentric Exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2000;82(1-2):61-7.
20. Haghiri H, Hjazji SM, Minaee S. Changes of Serum Intercellular Adhesion Molecule - 1, Vascular Adhesion Molecule -1 and C -Reactive Protein in Middle -Aged Men with Heart Failure after Eight Weeks of Aerobic Exercise. *J Sabzevar Univ Med Sci.* 2017;24(12):1013-23.
21. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, Venturi C, Cacciatori V, Moghetti P, et al. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in order patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(8):543-49.
22. Brevetti G, De Caterina M, Martone VD, Ungaro B, Corrado F, Silvestro A, et al. Exercise Increases Soluble Adhesion Molecules ICAM-1 and VCAM-1 in Patients with Intermittent Claudication. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2001;24(3):193-9.
23. Nielsen H, Lyberg T. Long-distance running modulates the expression of leukocytes and endothelial adhesion molecules. *Scand J Immunol.* 2004;60:356-62.
24. Akimoto T, Furudate M, Saitoh M, Sugiura K, Waku T, Akama T, et al. Increased plasma concentrations of intercellular adhesion molecule-1 after strenuous exercise associated with muscle damage. *Eur J Appl Physiol.* 2002;86:185-90.
25. Sell H, Eckel J. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(4):366-70.
26. Yun-Hong D, Young CN, Young X, Luan J, Li Jose A, Rafols J, et al. Exercise conditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion. *Acta Neuropathol.* 2005;109:237-46.
27. Nemet D, Mills P, Cooper D. Effect of intense wrestling exercise on leucocytes and adhesion molecules in adolescent boys. *Br J Sports Med.* 2004;38:154-8.
28. Nikbakht H, Amirtash A, Gharoni M, Zafari A. Correlation of Physical Activity with Serum Fibrinogen and Homocysteine Concentration in Active, Sedentary and with CAD Males. *Olympic.* 2007;38(2):71-80.
29. Abednatanzi H, Choopani Z. The effect of six weeks of high intensity interval training (hiit) on plasmatic levels of cellular adhesion molecules (icam-1) and lipid profile in young overweight women. *Int Res J Appl Basic Sci.* 2014. 8(11):2082-8.
30. Gabriel B, Ratkevicius A, Gray P, Frenneaux MP, Gray SR. High-Intensity Exercise Attenuates Postprandial Lipaemia and Markers of Oxidative Stress. *Clin Sci (Lond).* 2012;123(5):313-21.
31. Petridou A, Chatzinikolaou A, Fatouros I, Mastorakos G, Mitrakou A, Chandrinou H, et al. Resistance Exercise does not Affect the Serum Concentrations of Cell Adhesion Molecules. *Br J Sports Med.* 2007;41(2):76-9.
32. Hosseini M, Akbari gora F. Effect of Eight Weeks Intermittent Medium Intensity Training with Curcumin Intake on Serum Levels of Icam-1 and Vcam-1 in Menopause Fat Rats. *J Rafsanjan Univ Med Sci.* 2017;16(5):409-20.
33. Mogharnasi M, Nasseh M. Relationship between Loss of Exercise Consequences and Risk of Cardiovascular Diseases after Detraining. *Zahedan J Res Med Sci.* 2011;13(2):20-5.
34. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical Training Reduces Peripheral Markers of Inflammation in Patients with Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2001;22(9):791-7.
35. Hosseini Abrishami L, Hejazi SM, Rashdlamir A, Khajei R. The Effect of Eight Weeks of Continuous and Periodic Aerobic Exercise on Serum C-Reactive Protein And Adhesion Molecules in Men with Heart Failure. *Jsums.* 2019;26(4):495-504.
36. Bartzeliotou AI, Margeli AP, Tsironi M, Skenderi K, Bacoula C, Chrousos GP, et al. Circulating levels of adhesion molecules and markers of endothelial activation in acute inflammation induced by prolonged brisk exercise. *Clin Biochem.* 2007;40(11):165-70.
37. Crimi E, Ignarro LJ, Cacciatore F, Napoli C.

Mechanisms by Which Exercise Training Benefits Patients with Heart Failure. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(4):292-300.

38. Strömberg A, Rullman E, Jansson E, Gustafsson T. Exercise-induced upregulation of endothelial adhesion molecules in human skeletal muscle and number of circulating cells with remodeling properties. *J Appl Physiol*. 2017;122(5):1145-54.

39. Dobsk P, Nováková M, Siegelová J, Fiser B, Vítovec J, Nagasaka M, et al. Low-frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2006;70(1):75-82.

40. Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT, Tsekoura DK, Adamopoulos S, Korres DT, et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev. Rehabil*. 2006;13:592-97.

41. Song XM, Wu XJ, Li JG, Le LL, Liang H, Xu Y, et al. The effect of electroacupuncture at ST36 on severe thermal injury-induced remote acute lung injury in rats. *Burns*. 2015;41(1449-58).

42. Sun X LM, Song D, Hu L, Cai RL, Wu ZJ, et al. 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*, 2013;036(5-9).

43. Kim MS, Lee SH, Kim JH, Kin OK, Yu AR, Baik HH. Anti-inflammatory effects of step electrical stimulation on complete Freund's adjuvant (CFA) induced rheumatoid arthritis rats. *J Nanosci Nanotechnol*. 2019;19:6546-53.