



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

Sport Physiology

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



Original Article

The Effect of Different Exercise on The Expression of Cardiac Anti-Aging Genes in Myocardial Tissue, Sinoatrial Node (SA) and Atrioventricular Node (AV) in Elderly Rats

Zahra Amraei¹ , Sajad Ahmadizad*² , Rana Fayaz Milani³ ,
Ulrik Wisloff⁴ 

1. PhD Student in Exercise Physiology, Faculty of Sport and Health Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
2. Professor in Exercise Physiology, Faculty of Sport and Health Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
3. Assistant Professor in Exercise Physiology, Faculty of Sport and Health Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
4. Professor in Exercise Physiology, Department of Circulation and Medical Imaging, Faculty of Medicine and Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Norway

Received: 6-Mar-2025 | Accepted: 9-Jun-2025 | Online Published: 9-Jun-2025

*Corresponding Author: Sajad Ahmadizad, E-mail: s_ahmadizad@sbu.ac.ir

How to Cite: Amraei, Z; Ahmadizad, S; Fayaz Milani R; Wisloff U. (2025). The Effect of Different Exercise on The Expression of Cardiac Anti-Aging Genes in Myocardial Tissue, Sinoatrial Node (SA) and Atrioventricular Node (AV) in Elderly Rats. *Sport Physiology*, 17(67):122-137. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2025.17836.2360](https://doi.org/10.22089/spj.2025.17836.2360)

Extended Abstract

Background and Purpose

Recently, aging has become one of the major health challenges. Unfortunately, physiological changes during aging lead to a decrease in the quality of life and an increase in the mortality rate in elderly people. Although it is impossible to stop these changes, numerous studies have shown that many factors, including exercise and physical activity, can improve the quality of life and cardiovascular function in elderly people. One of the important factors affected by exercise is the expression of cardiac genes in different tissue like as myocardium, SA node, and AV node. Two important cardiac anti-aging genes that have recently attracted the attention of researchers are AKT1 and GATA4. Many studies have shown that moderate and high-intensity aerobic exercise can cause significant changes in cellular and molecular signals upstream of AKT1 and GATA4 expression in cardiac tissue. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of



Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

various types of exercise on the expression of anti-aging genes in myocardial tissue, SA node, and AV node in elderly rats.

Materials and Methods

Twenty-four male Wistar rats aged 23 months with a body mass between 420 and 510 g were recruited in this study. Prior to the study, all rats were familiarized with the pool and swimming at a shallow depth. Familiarization involved placing the rats in shallow water at 32°C for 10 minutes per day for three consecutive days. Therefore, the maximal load for each rat was measured. To calculate and determine the maximal workload for all rats, a metal weight equal to 5% of their body weight was attached to their tails with leukoplast tape. After 5 min swimming was 1g added to the workload and continued swimming till exhaustion. The highest amount of weight that rats able to swim with was considered as maximal workload. After determining the maximum workload, the rats were randomly assigned to 4 equal groups (n=6): control, continuous exercise, high intensity interval exercise (HIIE-HV), and low intensity interval exercise (HIIE-LV). The continuous exercise consisted of 35 min swimming at 65% maximal workload. The HIIE-HV consisted of 35 min interval swimming encompassed 5 sets of 4 min swimming at 85% maximal workload and 3 min of passive recovery. The HIIE-LV consisted of 7 min interval swimming encompassed 14 sets of 30 s swimming at 110 % maximal workload interspersed by 30 s of passive recovery. After exercise, all rats were dried gently with towel and anesthetized with ketamine and xylazine. After extraction of their hearts, all tissues were placed in a nitrogen tank and transferred to the laboratory. To determine the gene expression levels of GATA4 and AKT1 in the left ventricular myocardium tissue, SA node, and AV node, reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) or quantitative real time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was performed. To analyze the research findings, to determine the normality of the data the Shapiro-Wilk test were used. To compare of means between different groups, ANOVA one-way analysis of variance with Tukey's post- hoc test were used ($p < 0.05$).

Results

Data analysis of the present study showed that HIIE-HV exercise significantly increased the expression of GATA4 and AKT1 genes in the left ventricular myocardial tissue, SA node, and AV node compared to the control group and other exercise groups. While HIIE-LV exercise significantly increased the expression of GATA4 and AKT1 genes in the left ventricular myocardial tissue and SA node compared to the control group ($P < 0.05$), and there was no change in the level of AKT1 and GATA4 expression in AV node compare than control group ($P < 0.05$). Although, the results of post-hoc test showed that there was a significant change in AKT1 and GATA4 expression between HIIE-HV, HIIE-LV, and continuous exercise ($P < 0.05$). In addition, there were significant changes in expression of AKT1 and GATA4 between HIIE-HV, HIIE-LV, and continuous groups in the left ventricular myocardium tissue, SA node, and AV node ($P < 0.05$).

Conclusion

Based on the findings of the present study, it seems that high intensity interval exercise with low and high volume can activate anti-aging genes in myocardial tissues, SA and AV node in elderly

rats. Although, the level of AKT1 and GATA4 expression in myocardial tissues, SA and AV node in response to continuous exercise at moderate intensity compare to control group were not significant changed but the level of these anti-aging genes were higher than control group. It seem that aerobic exercise with any type and intensity can promote cardiac function. Previous studies have suggested that various molecular cellular signals are involved in the expression of anti-cardiac aging genes. Interestingly, exercise can increase the expression of these cardiac anti-aging genes by activating signals related to cellular metabolism, stress, and mechanical factors such as cell wall stretch.

Key Words: Aging, High Intensity Interval Exercise, Continuous Exercise, Cardiac Conduction, Cardiomyocyte Aging

Article Message

Recent studies have highlighted the effect of different exercise protocols on gene expression related to anti-ageing in the hearts of elderly rats. This study demonstrated that high intensity interval exercise with high volume can increase significantly the level of GATA4 and AKT1 in the left ventricular myocardium, SA node, and AV node of elderly rats.

Ethical Considerations

The animal study protocol was approved by the Ethics Committee of Shahid Beheshti University. Ethics Code: IR.SBU.REC.1403.134

Authors' Contributions

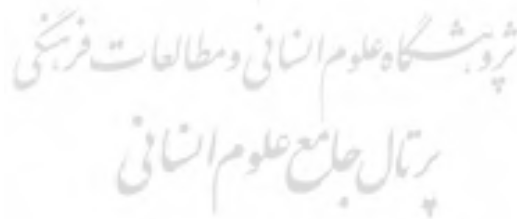
All authors contributed to the design, implementation, and writing of all parts of the present study.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

We thank all those who helped us in this study. This study received no funding from public, commercial, or nonprofit organizations.





فیزیولوژی ورزشی

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



مقاله پژوهشی

تأثیر انواع فعالیت ورزشی بر بیان ژن های ضد پیری قلب در بافت میوکارد، گره سینوسی دهلیزی (SA) و گره دهلیزی بطنی (AV) در رت های سالمند

زهرا امرائی^۱، سجاد احمدی زاد^۲، رعنا فیاض میلانی^۳، الریک ویسلوف^۴

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۴. استاد، گروه گردش خون و تصویربرداری پزشکی، دانشکده پزشکی و علوم بهداشت، دانشگاه علم و صنعت نروژ (NTNU)، تروندهایم، نروژ

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۶ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۱۹ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۰۳/۱۹

*نویسنده مسئول: سجاد احمدی زاد، ایمیل: s_ahmadizad@sbu.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: امرائی، زهرا؛ احمدی زاد، سجاد؛ فیاض میلانی، رعنا و ویسلوف، الریک. (۱۴۰۴). تأثیر انواع فعالیت ورزشی بر بیان ژن های ضد پیری قلب در بافت میوکارد، گره سینوسی دهلیزی (SA) و گره دهلیزی بطنی (AV) در رت های سالمند. فیزیولوژی ورزشی، ۱۷(۶۷): ۱۲۲-۱۳۷.

چکیده

هدف: هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر انواع فعالیت ورزشی بر بیان ژن های ضد پیری در بافت میوکارد، گره SA و گره AV در رت های سالمند بود.

مواد و روش ها: ۲۴ سر رت نر و بیستار ۲۳ ماهه پس از تعیین حداکثر بار فعالیت، در ۴ گروه مساوی (n=۶) کنترل، فعالیت تداومی، فعالیت تناوبی با شدت بالا-حجم بالا (HIIE-HV) و فعالیت تناوبی با شدت بالا-حجم کم (HIIE-LV) قرار گرفتند. پروتکل فعالیت تداومی ۳۵ دقیقه شنا با شدت ۶۵٪ حداکثر بار، پروتکل شنای HIIE-HV در ۵ نوبت ۴ دقیقه ای با شدت ۸۵٪ و ریکاوری های ۳ دقیقه ای غیرفعال و پروتکل HIIE-LV در ۱۴ نوبت ۳۰ ثانیه ای با شدت ۱۱۰٪ حداکثر بار و ریکاوری های غیرفعال ۳۰ ثانیه ای بود. بعد از اتمام فعالیت، بافت قلب رت ها برای اندازه گیری بیان ژن های GATA4 (فاکتور رونویسی GATA) و AKT1 (پروتئین کیناز B) با استفاده از روش PCR real time تحلیل گردید.

یافته ها: تحلیل داده ها نشان داد که HIIE-HV باعث افزایش معنی دار بیان ژن های GATA4 و AKT1 در بافت میوکارد بطن چپ، گره SA (سینوسی - دهلیزی) و گره AV (گره دهلیزی - بطنی) نسبت به گروه کنترل گردید (p<0.05). در حالیکه HIIE-LV باعث افزایش معنی دار بیان ژن های GATA4 و AKT1 تنها در گره SA و بافت میوکارد بطن چپ نسبت به گروه کنترل شد (p<0.05).

نتیجه گیری: براساس یافته های پژوهش حاضر، به نظر می رسد فعالیت تناوبی با شدت بالا، با فعال سازی مسیرهای سلولی مولکولی مختلف می تواند باعث فعال سازی بیان ژن های ضد پیری در بافت های میوکارد، گره SA و گره AV در رت های سالمند شود

واژگان کلیدی: سالمندی، فعالیت تناوبی شدید، فعالیت تداومی، هدایت قلبی، پیری کاردیومیوسیت



مقدمه

سالمندی یکی از دوره های رشدی انسان است که با پیری سلولی که یک فرآیند فیزیولوژیکی طبیعی است همراه می گردد. پیری سلولی باعث کاهش توانایی و عملکرد بافت های مختلف بدن براساس شرایط و سبک زندگی افراد سالمند می شود. با افزایش سن، تغییرات فیزیولوژیکی چشمگیری در بافت قلب افراد سالمند ایجاد می شود که باعث کاهش ظرفیت و عملکرد قلبی عروقی می شود (۷-۲). پیری سلولی در بافت قلب توسط مکانیسم های سلولی مولکولی زیادی ایجاد می شود که از مهمترین آنها می توان به افزایش فاکتورهای التهابی، آسیب DNA، ROS (گونه های فعال اکسیژن) و کاهش طول تلومر اشاره گردد (۸). عوامل زیادی در کنترل پیری سلول های قلبی نقش دارند که به نظر می رسد ژن $GATA4^1$ (فاکتور رونویسی $GATA$) یکی از کلیدی ترین این عوامل است. $GATA4$ در دوران جنینی باعث رشد و تمایز کاردیومیوسیت ها می شود که بعد از دوران جنینی علاوه بر رشد کاردیومیوسیت ها در دیگر فرآیندهای سلولی مهم قلبی نیز نقش اساسی دارد (۹، ۱۰). مطالعات اخیر نشان داده اند که حذف ژن $GATA4$ در کاردیومیوسیت ها و فیبروبلاست های قلبی باعث ایجاد پیری سلولی می گردد. در این پژوهش مشخص گردید که حذف ژن $GATA4$ در کاردیومیوسیت های دوران جنینی در رت ها باعث مرگ این سلول ها می شود. جالبتر آنکه حذف ژن $GATA4$ در فیبروبلاست های قلبی باعث مرگ سلولی به صورت چشمگیری در این سلول ها می شود (۱۱). از مهمترین فعال کننده های $GATA4$ می توان به PKB^2 (پروتئین کیناز B)، $Nkx2.5^3$ (پروتئین هموباکس $Nkx2.5$)، کلسی نورین / $NFAT^4$ ، کلسیم کالمودولین، PKC (پروتئین کیناز C)، $MAPKs^5$ ، $p53$ و $p16$ اشاره کرد، در حالی که GSK (گلیکوژن سنتتاز کیناز) یک مهارکننده موثر $GATA4$ است (۱۲، ۱۳). علاوه بر ژن $GATA4$ ، ژن کد کننده $AKT1$ (پروتئین کیناز سرین/ترئونین RAC -آلفا) به عنوان یک عامل کلیدی در فرآیند پیری کاردیومیوسیت ها شناخته شده است (۱۴). پروتئین کیناز $AKT1$ در طیف گسترده ای از فرآیندهای زیستی همچون تکثیر سلولی، تمایز سلولی، آپوپتوز، سرطان زایی، ساخت گلیکوژن و جذب گلوکز نقش دارند (۱۵، ۱۶). مهمترین فعال کننده های $AKT1$ عبارتند از $PI3K$ (فسفواینوزیتول ۳ کیناز) و $IGF1$ (فاکتور رشدی شبه انسولین) (۱۷-۱۹).

عوامل زیادی در تنظیم و کنترل بیان ژن $GATA4$ و $AKT1$ نقش دارند که از مهم ترین آنها می توان سبک زندگی، فعالیت بدنی، استرس، سیگار کشیدن و تغذیه را نام برد (۲۰). فعالیت بدنی با دستکاری عوامل بالادست و پایین دست بیان ژن های مذکور نقش مهمی در پیری سلول های قلبی ایفا می کند. فعالیت ورزشی با تحریک عواملی هم چون نوسانات کلسیم ورودی/خروجی سلولی توسط $SERCA$ و PLB (فسفولومبان B)، تنظیم بیان ژن های فاکتورهای

1 $GATA4$ transcription factor

2 Protein kinase B

3 Homeobox protein $Nkx-2.5$

4 Calcineurin/ Nuclear factor of activated T-cells (NFAT)

5 Mitogen activated protein kinases (MAPKs)

التهایی همچون $\text{NF}\kappa\text{B}$ ¹، افزایش مصرف ATP حین فعالیت باعث تولید ROS و AMP در کاردیومیوسیت ها و فیبروبلاست های قلبی، نقش بسیار حیاتی در بیان فاکتورهای ضد پیری در قلب ایفا می کند (۲۰، ۲۱). عموماً فعالیت هوازی با شدت بالا باعث افزایش بیشتری در پاسخ های قلبی عروقی به فعالیت ورزشی نسبت به دیگر فعالیت ها می شود، اما تاکنون پروتکل فعالیت ورزشی دقیقی با شدت بالا برای بیماران قلبی عروقی یا سالمندان ارائه نشده است (۲۲، ۲۳). به نظر می رسد فعالیت ورزشی شدید با فعالسازی تعداد بسیار زیادی سیگنال های سلولی مولکولی باعث ایجاد پاسخ های چشمگیری در همه افراد بخصوص بیماران قلبی - عروقی و سالمندان می شود. البته باید توجه نمود که همزمان با فعال سازی این سیگنال های ارزشمند تعدادی سیگنال مخرب مانند سیگنال $\text{NF}\kappa\text{B}$ و ROS ایجاد می شود که باعث تداخل و کاهش عملکرد سیگنال های ارزشمند مذکور می گردد. به همین علت تاثیر پروتکل های ورزشی و بهینه سازی آن در افراد مختلف باید با نهایت دقت مورد بررسی قرار گیرد. علی رغم تعداد زیاد مطالعاتی که با هدف بررسی تاثیر فعالیت های ورزشی متنوع بر عوامل بالادست و پایین دست ژن های GATA4 و AKT1 انجام شده است، متأسفانه تاکنون پژوهشی که با هدف بررسی تاثیر انواع فعالیت ورزشی بر بیان ژن های GATA4 و AKT1 در کاردیومیوسیت ها و فیبروبلاست های قلبی در نقاط مختلف بافت قلب هم چون گره های قلبی که مسئول هدایت الکتریکی قلب هستند، صورت نگرفته است. به طور کلی مطالعات نشان داده اند که ژن های AKT1 و GATA4 در تمامی قسمت های مختلف قلب بیان می شوند، اما متأسفانه در مورد مقایسه مقادیر و چگونگی بیان این دو ژن به صورت همزمان در قسمت های مختلف قلب مانند میوکارد، گره SA و گره AV اطلاعاتی در دسترس نیست. همچنین، تمامی نتایج گزارش شده در تحقیقات پیشین مربوط به بافت میوکارد (بطن چپ) به صورت بافت میکس بوده است و هیچ کدام از این تحقیقات به بررسی بیان ژن های مذکور در بافت قلب افراد سالمند و بویژه در بافت های مختلف قلب در پاسخ به فعالیت ورزشی نپرداخته اند. بنابراین، هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر انواع فعالیت ورزشی بر بیان ژن های GATA4 و AKT1 در کاردیومیوسیت ها و فیبروبلاست های میوکارد و گره های قلبی SA و AV در رت های سالمند بود.

روش پژوهش

آزمودنی های این پژوهش ۲۴ سر رت نر ویستار ۲۳ ماهه با وزن بین ۴۲۰ تا ۵۱۰ گرم بودند. رت ها تحت شرایط کنترل شده با رطوبت ۷۵ تا ۸۵ درصد، دمای 23 ± 2 درجه سانتی گراد و چرخه نور-تاریکی ۱۲ ساعته (۷ صبح تا ۷ بعد از ظهر) نگهداری شدند. قبل از شروع پژوهش، کد اخلاق از کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه شهید بهشتی دریافت شد (IR.SBU.REC.1403.134). قبل از اجرای مطالعه، همه رت ها جهت آشناسازی با استخر و اجرای فعالیت، پروتکل آشناسازی را انجام دادند. پروتکل آشناسازی شامل قرار دادن رت ها در آب با عمق کم در دمای ۳۲ درجه سانتی گراد به مدت سه روز متوالی (۱۰ دقیقه در هر روز) بود. بعد از مرحله آشناسازی، تعیین حداکثر مقدار بار فعالیت برای همه رت ها به صورت جداگانه انجام شد تا براساس آن شدت فعالیت و بار کار را تعیین کنیم. برای تعیین حداکثر بار برای

1 The Nuclear Factor Kappa B (NFkB)

همه رت ها، وزنه فلزی معادل ۵ درصد وزن بدنشان با نوار لکوپلاست به انتهای دم آنها چسبانده شد. بعد از ۵ دقیقه شنا کردن یک گرم به بار کار اضافه گردید تا زمانی که رت ها به مرحله واماندگی می رسیدند. بیشترین وزنه ای که رت ها می توانستند تا انتهای فعالیت (واماندگی) حمل کنند بعنوان حداکثر بار فعالیت برای آنها در نظر گرفته شد. پس از تعیین حداکثر بار فعالیت، رت ها به صورت تصادفی در ۴ گروه مساوی (n=۶) کنترل، فعالیت تداومی، فعالیت تناوبی با شدت بالا (HIE-HV) و فعالیت تناوبی با شدت کم (HIE-LV) قرار گرفتند و پروتکل های مربوطه را انجام دادند. فعالیت تداومی شامل ۳۵ دقیقه فعالیت شنا با شدت ۶۵ درصد حداکثر بار بود و فعالیت HIE-HV شامل ۳۵ دقیقه فعالیت شنا که شامل ۵ ست ۴ دقیقه ای با شدت ۸۵ درصد حداکثر بار و ۵ ست ۳ دقیقه ای ریکاوری غیرفعال بود. فعالیت HIE-LV شامل ۷ دقیقه فعالیت شنا که شامل ۱۴ ست ۳۰ ثانیه ای فعالیت با شدت ۱۱۰ درصد حداکثر بار و ۱۴ ست ۳۰ ثانیه ای ریکاوری غیرفعال بود. بعد از اتمام فعالیت برای جداسازی بافت قلب تمام رت ها سریعاً با تزریق کتامین و زایلوزین بیهوش و سپس قفسه سینه آن ها جراحی گردید. بافت های استخراج شده بعد از شست و شو به وسیله محلول نرمال سالین در فالکن های مخصوص قرار داده شدند و داخل تلیک ازت برای انجام فرآیندهای آزمایشگاهی قرار داده شدند.

جدول ۱- توالی پرایمرها

Table 1- Sequence of primers

Gens	Sequencing primers	
Gata4	r-Gata4-F	TGTGCTAGAACTGGCAACCC
	r-Gata4-R	CCTTGAGGGAGAAACAGCGT
AKT1	r-AKT1-F	CCCTTCCTTACAGCCCTCAAG
	r-AKT1-R	ACACAATCTCCGCACCGTAG
GAPDH	r-GAPDH-F	AGGTTCGGTGTGAACGGATTG
	r-GAPDH-R	AGGTTCGGTGTGAACGGATTG

برای بررسی بیان ژن ها به روش PCR-qRT ابتدا سلول ها به وسیله آنزیم EDTA/Trypsin به صورت منفرد درآمدند و بعد از سانتریفیوژ پلاک خشک سلولی در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. به منظور جداسازی کل RNA از سلولها از محلول تریزول استفاده شد. برای اجتناب از آلودگی RNase، در همه مراحل از میکروتیوب ها و سرسمپلرهای عاری از RNase و DNase و اتوکلاو شده استفاده شد. بررسی کیفی RNA با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر (Nanodrop spectrophotometer ND-1000) انجام شد. پس از تعیین میزان جذب نمونه، معادل ۵ میکروگرم RNA برداشته و با نصف میزان RNA یعنی ۲/۵ میکروگرم DNase تیمار شد. پس از انجام تیمار آنزیمی، برای کسب اطمینان از عدم وجود آلودگی DNA مقدار ۰/۵ میکروگرم از نمونه را در ژل آگارز یک درصد بارگذاری کرده و باندهای 18s و 28s و عدم وجود باند DNA در نمونه بررسی شد. DNA مکمل (cDNA) با استفاده از oligo (dt) 20 primer به عنوان پرایمر (جدول ۱) و کیت پارس طوس (Parstous, Iran) انجام شد. برای انجام واکنش های Real Time PCR از دستگاه Corbett Research Rotor-Gene 3000 استفاده شد. برای افزایش دقت، از هر نمونه آزمایشی سه

تکرار مستقل زیستی در نظر گرفته شد. ژن GAPDH به عنوان کنترل داخلی در نظر گرفته شد و از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ برای مقایسه تغییرات بیان ژن ها استفاده شد. برای اندازه گیری میزان بیان ژن های مورد نظر در بافت های مختلط قلب از روش تخمینی تعداد سلول در واحد مقطع میکروسکوپی استفاده شد.

نتایج

برای تحلیل داده های پژوهش حاضر از روش آماری تحلیل واریانس یکطرفه آنووا و آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید ($P < 0/05$). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی باعث افزایش معنی دار بیان ژن GATA4 و AKT1 در بافت میوکارد بطن چپ، گره SA و گره AV نسبت به گروه کنترل شد ($P < 0/05$) (جدول شماره ۲) (شکل ۱ و ۲). آزمون تعقیبی نشان داد فعالیت HIIE-HV باعث افزایش معنی دار بیان ژن های GATA4 و AKT1 در بافت میوکارد بطن چپ و گره AV گردید در حالیکه فعالیت های HIIE-HV و HIIE-LV باعث افزایش معنی دار بیان ژن های مذکور در گره SA شد ($P < 0/05$) (جدول ۳).

جدول ۲- مقادیر بیان ژن های GATA4 و AKT1 در میوکارد بطن چپ (LV)، گره های SA و AV

Table 2- GATA4 and AKT1 gene expression values in the left ventricular (LV) myocardium, SA and AV nodes

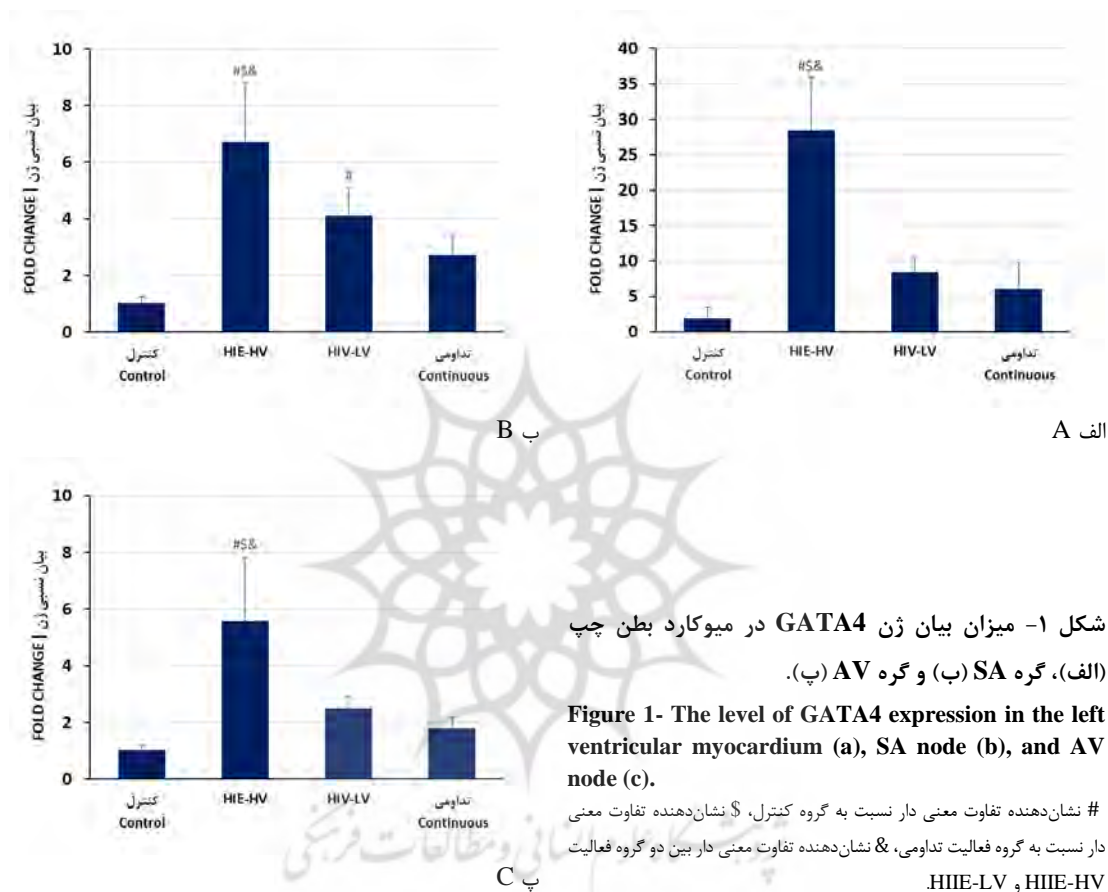
		Control	HIIE-HV	HIIE-LV	Continuous	One way ANNOVA test	
						F	P
AKT1	LV بطن چپ	1.38 ± 0.67	4.26 ± 1.11	1.93 ± 0.61	2.1 ± 1.2	9.13	0.001
	SA گره SA node	1.03 ± 0.28	6.52 ± 1.9	4.64 ± 2	2.93 ± 1.67	10.27	0.001
	AV گره AV node	1.04 ± 0.35	2.42 ± 0.59	1.4 ± 0.21	1.06 ± 0.12	15.62	0.000
GATA4	LV بطن چپ	1.86 ± 1.76	28.36 ± 17.6	8.41 ± 2.12	6.04 ± 3.67	8.64	0.001
	SA گره SA node	1.01 ± 0.22	6.7 ± 2.09	4.1 ± 0.98	2.72 ± 0.65	19.86	0.000
	AV گره AV node	1.01 ± 0.18	5.57 ± 2.21	2.49 ± 0.41	1.77 ± 0.4	15.21	0.000

جدول ۳- مقایسه جفتی بیان ژن های GATA4 و AKT1

Table 3- Pairwise comparison of GATA4 and AKT1 gene expression

		HIIE-HV vs continuous		HIIE-LV vs continuous		HIIE-HV vs HIIE-LV	
		Mean difference	P	Mean difference	P	Mean difference	P
AKT1	LV بطن چپ	-2.16	0.01	-0.16	0.99	2.32	0.006
	SA گره SA node	-3.59	0.01	-1.71	0.37	-1.88	0.3
	AV گره AV node	-1.36	0.000	-0.33	0.48	1.02	0.002
GATA4	LV بطن چپ	-22.32	0.005	-2.37	0.96	19.94	0.01
	SA گره SA node	-3.98	0.000	-1.38	0.3	2.6	0.01
	AV گره AV node	-3.8	0.000	-0.72	0.75	3.07	0.003

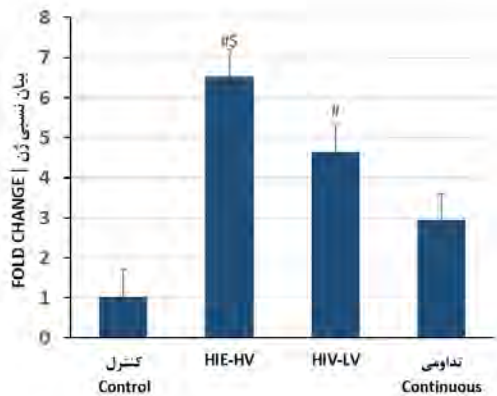
هم چنین بررسی نتایج پژوهش حاضر نشان داد تفاوت معنی داری در بیان ژن های GATA4 و AKT1 بین گروه فعالیت تداومی و HIIE-HV و هم چنین بین گروه HIIE-HV و HIIE-LV در بافت میوکارد بطن چپ، گره SA و گره AV وجود داشت ($P < 0/05$). جالب آنکه در بیان ژن های GATA4 و AKT1 بین گروه فعالیت تداومی و HIIE-LV در هیچ کدام از بافت های میوکارد بطن چپ، گره SA و گره AV تفاوت معنی داری دیده نشد ($P < 0/05$) (جدول ۳) (شکل های ۱ و ۲).



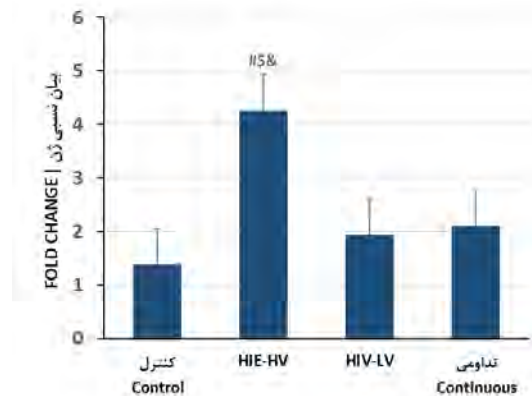
شکل ۱- میزان بیان ژن GATA4 در میوکارد بطن چپ (الف)، گره SA (ب) و گره AV (پ).

Figure 1- The level of GATA4 expression in the left ventricular myocardium (a), SA node (b), and AV node (c).

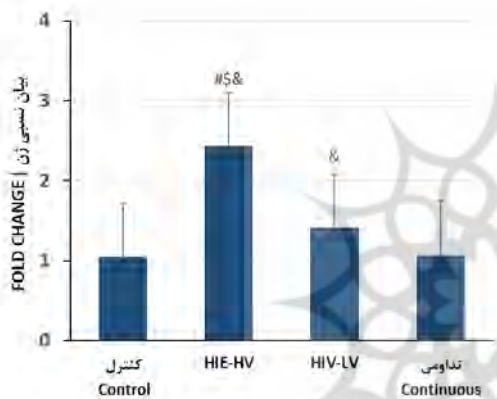
نشان دهنده تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل، \$ نشان دهنده تفاوت معنی دار نسبت به گروه فعالیت تداومی، & نشان دهنده تفاوت معنی دار بین دو گروه فعالیت HIIE-LV و HIIE-HV.



ب پ



الف A



پ پ

شکل ۲- میزان بیان ژن AKT1 در میوکارد بطن چپ (الف)،

گره SA (ب) و گره AV (پ).

Figure 2- The level of AKT1 expression in the left ventricular myocardium (a), SA node (b), and AV node (c).

نشان دهنده تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل، § نشان دهنده تفاوت معنی دار نسبت به گروه فعالیت تداومی، & نشان دهنده تفاوت معنی دار بین دو گروه فعالیت HIIE-LV و HIIE-HV.

بحث و نتیجه گیری

نتایج این پژوهش نشان داد بیان ژن های AKT1 و GATA4 در پاسخ به فعالیت ورزشی HIIE-HV به صورت معنی داری افزایش یافت در حالیکه در سایر گروه های فعالیت ورزشی این افزایش معنی دار نبود. باید در نظر داشت حتی در صورت معنی دار نبودن نتایج، همین مقدار کم تغییرات به همراه دیگر فواید فعالیت ورزشی با شدت بالا می تواند در بهبود و ارتقا سلامتی در افراد با شرایط خاص مانند سالمندان و بیماران قلبی عروقی مفید باشد. متأسفانه مطالعات بسیار اندکی به بررسی بیان ژن های قلبی در پاسخ به فعالیت ورزشی پرداخته اند و همین تعداد محدود مطالعات مربوط به بیان فاکتورهای بالا دست ژن های مذکور است. در مطالعه ای که اخیراً توسط ژانگ و همکاران (۲۰۲۳) با هدف بررسی تعیین فاکتورهای بالا دست بیان ژن GATA4 در بافت میوکارد قلب انجام شد مشخص گردید که حذف بیان فاکتورهای p53 و p16 بیان ژن GATA4 را به صورت کامل مهار می کند (۱۲). علاوه بر مطالعه مذکور، مطالعات دیگری با هدف بررسی و تعیین فاکتورهای بالا دست بیان ژن GATA4 در بافت میوکارد قلب انجام شده

است که نتایج این مطالعات نشان داده اند که فاکتورهای (calcineurin/NFAT, Nkx2.5, AKT(PKB), کلسیم کالمودولین، PKC و MAPKs مهمترین فعال کننده های GATA4 هستند در حالی که GSK یک مهارکننده بسیار قدرتمند GATA4 است (۱۲، ۱۳). لاجوئی و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که فعالیت ورزشی تداومی (تردمیل) با شدت ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی به صورت معنی داری باعث افزایش AKT1 در بافت بطن چپ رت های کم تحرک مبتلا به پرفشار خونی بالا شد و همچنین مشخص شد که میزان فسفوریلاسیون AKT1 با GSK-3 β ارتباط معنی داری دارد (۲۴). شن و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که فعالیت ورزشی تداومی با شدت ۶۵ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی باعث افزایش فعال شدن PKC ϵ ، PKC δ و PKC α در بافت میوکارد رت های جوان شد (۲۵). هم سو با این نتایج ملینگ و همکاران (۲۰۰۴) نشان داده اند که فعالیت ورزشی تداومی با شدت ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی به مدت ۶۰ دقیقه، باعث افزایش سطوح کاتکولامین ها، PKA و PKC در بافت میوکارد قلب انسان حین و بعد از فعالیت می شود (۲۶). همانطور که نتایج تحقیقات فوق نشان دادند که فعالیت ورزشی با شدت بالا باعث افزایش سطوح فاکتورهای بالادست ژن های AKT1 و GATA4 در افراد و رت های غیرسالمند می شود. دو فاکتور SIRT1 و SIRT3 از مهم ترین فعال کننده های AKT هستند. SIRT3 و SIRT1 ها داستیلاز های وابسته به NAD⁺ هستند که عموماً زمانی که سطح شارژ سلولی (NADH/NAD⁺) کاهش می یابد (مانند فعالیت ورزشی و روزه داری) فعال می شوند. به نظر می رسد فعالیت ورزشی شدید با افزایش مصرف زیاد انرژی باعث کاهش سطح شارژ سلولی و فعال سازی SIRT1 و SIRT3 می شود. هم راستا با این نتایج، دومینیکو و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که فعالیت تداومی با شدت ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی در بیماران انفارکتوس میوکارد باعث فعال سازی مسیره های SIRT1 و SIRT3 می شود که در نهایت موجب مهار فعالیت p53 می شود (۲۷). مطالعات اخیر نشان داده اند که فعالیت تداومی با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بیان IGF-1 و AKT1 را در بافت میوکارد قلب انسان به صورت معناداری افزایش می دهد (۲۸، ۲۹). جالب آنکه فعالیت هوازی با شدت ۵۲ تا ۷۸ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی باعث انقباض چشمگیر بافت میوکارد قلب می شود که این امر موجب افزایش سطوح کلسیم، فسفوریلاسیون PLB، SERCA2 و فعال سازی CaMKII می گردد (۳۰). CaMKII یکی از کلیدی ترین فاکتورهای فعال سازی هر دو ژن AKT1 و GATA4 است. فعالیت ورزشی با شدت بالا باعث افزایش رهاسازی کلسیم داخل سلولی و در نهایت افزایش سطوح CaMKII می شود. حین فعالیت تناوبی و تداومی با شدت بالا میزان رها سازی کلسیم به سیتوپلاسم سلولی افزایش می یابد. یکی از عواملی که باعث مهار کمپلکس کلسیم- کالمودولین می شود ROS است. در فعالیت تناوبی شدید در مرحله فعالیت سطوح ROS به شدت بالا می رود ولی بعد از آن در دوره ریکاروی میزان ROS تولید شده توسط سیستم بافری سلول خنثی می شود این در حالی است که حین فعالیت تداومی میزان تولید ROS با گذر زمان به صورت صعودی افزایش می یابد که همین امر موجب مهار فعالیت CaMKII می شود (۳۱). با توجه به نتایج فوق، به نظر می رسد که فعالیت ورزشی حاد با فعال کردن مسیر سیگنال های مختلف می تواند بیان ژن های AKT و Gata4 را در بافت میوکارد فعال کند. متأسفانه اطلاعات اندکی در زمینه بیان ژن های مذکور در بافت میوکارد وجود دارد و همین اطلاعات اندک مربوط به مطالعاتی است که به بیان عوامل بالا دستی و

پایین دستی بیان این ژن ها پرداخته اند. هم چنین در این مطالعات عموماً فعالیت به صورت تداومی با شدت متوسط و بالا بوده است. از آنجایی که امروزه فعالیت تناوبی با شدت بالا به عنوان یک پروتکل ورزشی جهت درمان و ارتقای سلامت در بین همه افراد جامعه اعم از سالم و بیمار مطرح شده است، به نظر می رسد بررسی پاسخ های ژن های قلبی به این نوع فعالیت یک امر ضروری است. مطالعات بسیار زیادی نشان داده اند که فعالیت تداومی با شدت متوسط و بالا نسبت به فعالیت تناوبی با شدت بالا، باعث افزایش بسیار بیشتری در سطوح گونه های فعال اکسیژن (ROS) می شود (۳۲-۳۴). هم چنین مشخص شده است که میزان جریان و جابجایی کلسیم داخل سلولی در پاسخ به فعالیت تناوبی با شدت بالا نسبت به فعالیت تداومی با شدت بالا بسیار بیشتر است. از آنجایی که کلسیم و ROS از قدرتمندترین فاکتورهای فعال کننده و مهار کننده فاکتور GATA4 و AKT1 هستند، پس منطقی به نظر می رسد که فعالیت تناوبی با شدت بالا باعث افزایش بیشتر بیان ژن های GATA4 و AKT1 نسبت به فعالیت تداومی با شدت بالا در رت های سالمند شود (۳۵). در مطالعات پیشین بیشتر پروتکل های فعالیت ورزشی به صورت تداومی با شدت بالا تجویز شده است. از آنجایی که افراد سالمند به علت مشکلات سلامتی، کاهش دامنه تحرکی، ضعف عضلانی و از همه مهمتر ترس از سقوط حین فعالیت، از انجام دادن فعالیت ورزشی با شدت بالا خودداری می کنند. مهمتر آنکه فعالیت ورزشی تداومی با شدت بالا نسبت به فعالیت تناوبی با شدت بالا و همزمان با فاکتورهای تهدید آمیز سیستم قلبی عروقی مانند فشار خون بالا، خشکی عروق و حالت بیش انعقادی در افراد سالمند باعث افزایش ریسک حوادث قلبی - عروقی حین فعالیت هم چون ایجاد ترومبوز و در نهایت سکته قلبی یا مغزی می شود. به همین علت به نظر می رسد تجویز فعالیت ورزشی تداومی با شدت بالا در افراد سالمند می تواند خطرات احتمالی حین فعالیت را چندین برابر کند. از آنجایی که فواید فعالیت ورزشی با شدت بالا غیرقابل چشم پوشی است، بنابراین منطقی به نظر می رسد تعدیل فعالیت تداومی با شدت بالا به فعالیت تناوبی با شدت بالا در افراد سالمند می تواند شانس استفاده از فعالیت با شدت بالا را در این افراد افزایش دهد (۳۶، ۳۷). نکته بسیار جالب اینکه، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در بافت میوکارد و گره AV تنها در پاسخ به فعالیت HII-E-HV بیان ژن های GATA4 و AKT1 به صورت معنی داری افزایش می یابد در حالیکه در گره SA دو فعالیت HII-LV و HII-E-HV باعث افزایش معنی دار دو ژن مذکور می گردد. این نتایج نشان می دهد که بافت گره SA برخلاف گره AV و بافت میوکارد بطن چپ حتی با حداقل مدت فعالیت تناوبی با شدت بالا می تواند به فعالیت ورزشی با شدت بالا پاسخ می دهد. هم راستا با نتایج پژوهش حاضر، مطالعات سلولی مولکولی پیشین نشان داده اند که حساسیت سلول های گره SA به سیگنال های فیزیولوژیکی دریافتی نسبت به گره AV ۴ برابر بیشتر است (۳۸، ۳۹). هرچند در زمینه بیان ژن های مذکور در پاسخ به فعالیت های ورزشی در بافت میوکارد، گره SA و گره AV اطلاعاتی وجود ندارد، ولی به نظر می رسد نتایج این پژوهش و هم سویی آن با نتایج تحقیقات حوزه سلولی مولکولی می تواند روشنگر این مسئله باشد که فعالیت ورزشی شدید حتی در مدت زمان محدود (۷ دقیقه) می تواند باعث بهبود عملکرد دستگاه هدایت پیام در قلب افراد سالمند شود.

نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد فعالیت تناوبی با شدت بالا باعث افزایش بیان ژن های مرتبط با پیری قلب می شود. هم چنین مشخص گردید که فعالیت تناوبی با شدت بالا نسبت به فعالیت تداومی با شدت متوسط باعث افزایش چشمگیر بیان این ژن ها در بافت میوکارده، گره SA و گره AV در رت های سالمند می شود. از آنجایی که عوامل بسیار زیادی در فرآیند پیری قلب تاثیرگذار هستند، به نظر می رسد که بررسی بیان دیگر فاکتورها همراه با ژن های مذکور می تواند به روشن شدن و درک بیشتر از مکانیسم هایی که تحت تاثیر فعالیت ورزشی می تواند باعث بهبود و ارتقا عملکرد قلب شوند، به محققان در این زمینه کمک نماید.

پیام مقاله

پژوهش اخیر تاثیر انواع فعالیت ورزشی بر بیان ژن های ضد پیری قلب در رت های سالمند را نشان داد. این پژوهش نشان داد که فعالیت تناوبی با شدت بالا می تواند سطح بیان ژن های GATA4 و AKT1 را در رت های سالمند به صورت معنی داری افزایش دهد.

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر از اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی منطبق بر کمیته بین المللی و ضوابط کمیته اخلاق در پژوهش های زیستی دانشگاه شهید بهشتی پیروی نموده است (IR.SBU.REC.1403.134)

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان به یک میزان در اجرای پژوهش و نگارش مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، مقاله حاضر فاقد هرگونه تعارض منافع بوده است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حامی مالی ندارد و برگرفته از رساله دکتری در دانشگاه شهید بهشتی است. از همه کسانی که در این کار پژوهشی ما را همراهی کردند، صمیمانه تشکر می نمایم.

منابع

1. World Health Organization. Ageing and health. 2025, Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
2. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, Karia K, Panguluri SK. Cardiovascular risks associated with gender and aging. Journal of cardiovascular development and disease. 2019 Apr 27;6(2):19. <https://doi.org/10.3390/jcdd6020019>
3. Morris BJ, Willcox DC, Donlon TA, Willcox BJ. FOXO3: a major gene for human longevity-a mini-review. Gerontology. 2015 Oct 1;61(6):515-25. <https://doi.org/10.1159/000375235>
4. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, Chan SP, Goh R, Kueh MT, Li H, Chin YH, Kong G, Anand VV, Wang JW. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. European Journal of Preventive Cardiology. 2024 Sep 13;zwae281. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae281>

5. Díez-Villanueva P, Jiménez-Méndez C, Bonanad C, García-Blas S, Pérez-Rivera Á, Allo G, García-Pardo H, Formiga F, Camafort M, Martínez-Selles M, Ariza-Sole A. Risk factors and cardiovascular disease in the elderly. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022 May 25;23(6):188. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2306188>
6. Gadó K, Szabo A, Markovics D, Virág A. Most common cardiovascular diseases of the elderly—A review article. *Developments in Health Sciences*. 2022 Jan 13;4(2):27-32. <https://doi.org/10.1556/2066.2021.00048>
7. Sazlina SG, Sooryanarayana R, Ho BK, Omar MA, Krishnapillai AD, Mohd Tohit N, Inche Zainal Abidin S, Ariaratnam S, Ahmad NA. Cardiovascular disease risk factors among older people: Data from the National Health and Morbidity Survey 2015. *PLoS One*. 2020 Oct 21;15(10):e0240826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240826>
8. Lewis-McDougall FC, Ruchaya PJ, Domenjo-Vila E, Shin Teoh T, Prata L, Cottle BJ, Clark JE, Punjabi PP, Awad W, Torella D, Tchkonja T. Aged-senescent cells contribute to impaired heart regeneration. *Aging cell*. 2019 Jun;18(3):e12931. <https://doi.org/10.1111/acer.12931>
9. Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, Oka T, Sargent MA, York A, Klevitsky R, Vaikunth S, Duncan SA, Aronow BJ, Robbins J. Cardiomyocyte GATA4 functions as a stress-responsive regulator of angiogenesis in the murine heart. *The Journal of clinical investigation*. 2007 Nov 1;117(11):3198-210. <https://doi.org/10.1172/jci32573>
10. Malek Mohammadi M, Kattih B, Grund A, Froese N, Korf-Klingebiel M, Gigina A, Schrameck U, Rudat C, Liang Q, Kispert A, Wollert KC. The transcription factor GATA 4 promotes myocardial regeneration in neonatal mice. *EMBO molecular medicine*. 2017 Feb;9(2):265-79. <https://doi.org/10.15252/emmm.201910678>
11. Zhang Z, Shayani G, Xu Y, Kim A, Hong Y, Feng H, Zhu H. Induction of Senescence by Loss of Gata4 in Cardiac Fibroblasts. *Cells*. 2023 Jun 17;12(12):1652. <https://doi.org/10.3390/cells12121652>
12. Zhang Z, Shayani G, Xu Y, Kim A, Hong Y, Feng H, Zhu H. Induction of Senescence by Loss of Gata4 in Cardiac Fibroblasts. *Cells*. 2023 Jun 17;12(12):1652. <https://doi.org/10.3390/cells12121652>
13. Jurado Acosta A, Rysä J, Szabo Z, Moilanen AM, Serpi R, Ruskoaho H. Phosphorylation of GATA4 at serine 105 is required for left ventricular remodelling process in angiotensin II-induced hypertension in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2020 Sep;127(3):178-95. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13398>
14. Du N, Yang R, Jiang S, Niu Z, Zhou W, Liu C, Gao L, Sun Q. Anti-Aging Drugs and the Related Signal Pathways. *Biomedicines*. 2024 Jan 8;12(1):127. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010127>
15. Yoshida Y, Yamanaka S. Commentaries on Cutting Edge Science Reprogramming Technology Toward Clinical Applications. *Circulation*. 2016;20–2. <http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.308075>
16. Zhou H, Dickson ME, Kim MS, Bassel-Duby R, Olson EN. Akt1/protein kinase B enhances transcriptional reprogramming of fibroblasts to functional cardiomyocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015 Sep 22;112(38):11864-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516237112>
17. Liao Y, Li H, Pi Y, Li Z, Jin S. Cardioprotective effect of IGF-1 against myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt pathway in rats in vivo. *Journal of International Medical Research*. 2019 Aug;47(8):3886-97. <https://doi.org/10.1177/0300060519857839>
18. Pantazi K, Karlafti E, Bekiaridou A, Didangelos M, Ziakas A, Didangelos T. Insulin receptors and insulin action in the heart: The effects of left ventricular assist devices. *Biomolecules*. 2022 Apr 14;12(4):578. <https://doi.org/10.3390/biom12040578>
19. Ceccato TL, Starbuck RB, Hall JK, Walker CJ, Brown TE, Killgore JP, Anseth KS, Leinwand LA. Defining the cardiac fibroblast secretome in a fibrotic microenvironment. *Journal of the American Heart Association*. 2020 Oct 6;9(19):e017025. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017025>

20. Oliveira RS, Ferreira JC, Gomes ER, Paixao NA, Rolim NP, Medeiros A, Guatimosim S, Brum PC. Cardiac anti-remodelling effect of aerobic training is associated with a reduction in the calcineurin/NFAT signalling pathway in heart failure mice. *The Journal of physiology*. 2009 Aug 1;587(15):3899-910. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.173948>
21. Weeks KL, Bernardo BC, Ooi JY, Patterson NL, McMullen JR. The IGF1-PI3K-Akt signaling pathway in mediating exercise-induced cardiac hypertrophy and protection. *Exercise for cardiovascular disease prevention and treatment: from molecular to clinical, part 2*. 2017 Nov 3:187-210. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4304-8_12
22. Costache AD, Maștaleru A, Leon MM, Roca M, Gavril RS, Cosău DE, Rotundu A, Amagdalinei AI, Mitu O, Costache Enache II, Mitu F. High-Intensity Interval Training vs. Medium-Intensity Continuous Training in Cardiac Rehabilitation Programs: A Narrative Review. *Medicina*. 2024 Nov 15;60(11):1875. <https://doi.org/10.3390/medicina60111875>
23. Chichagi F, Alikhani R, Hosseini MH, Azadi K, Shirsalimi N, Ghodsi S, Jameie M. The effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on patients underwent Coronary Artery Bypass Graft surgery; a systematic review. *American Journal of Cardiovascular Disease*. 2024 Dec 15;14(6):306. <https://doi.org/10.3390/medicina60111875>
24. Lajoie C, Calderone A, Trudeau F, Lavoie N, Massicotte G, Gagnon S, Béliveau L. Exercise training attenuated the PKB and GSK-3 dephosphorylation in the myocardium of ZDF rats. *Journal of Applied Physiology*. 2004 May;96(5):1606-12. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00853.2003>
25. Shen YJ, Pan SS, Zhuang T, Wang FJ. Exercise preconditioning initiates late cardioprotection against isoproterenol-induced myocardial injury in rats independent of protein kinase C. *The Journal of Physiological Sciences*. 2011 Jan;61:13-21. <https://doi.org/10.1007/s12576-010-0116-9>
26. Melling CJ, Thorp DB, Noble EG. Regulation of myocardial heat shock protein 70 gene expression following exercise. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2004 Oct 1;37(4):847-55. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.05.021>
27. Donniacuo M, Urbanek K, Nebbioso A, Sodano L, Gallo L, Altucci L, Rinaldi B. Cardioprotective effect of a moderate and prolonged exercise training involves sirtuin pathway. *Life sciences*. 2019 Apr 1;222:140-7. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.001>
28. Tao L, Bei Y, Zhang H, Xiao J, Li X. Exercise for the heart: signaling pathways. *Oncotarget*. 2015 Aug 8;6(25):20773. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4770>
29. No MH, Heo JW, Yoo SZ, Kim CJ, Park DH, Kang JH, Seo DY, Han J, Kwak HB. Effects of aging and exercise training on mitochondrial function and apoptosis in the rat heart. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2020 Feb;472:179-93. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02357-6>
30. Oliveira RS, Ferreira JC, Gomes ER, Paixao NA, Rolim NP, Medeiros A, Guatimosim S, Brum PC. Cardiac anti-remodelling effect of aerobic training is associated with a reduction in the calcineurin/NFAT signalling pathway in heart failure mice. *The Journal of physiology*. 2009 Aug 1;587(15):3899-910. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.173948>
31. Weeks KL, Bernardo BC, Ooi JY, Patterson NL, McMullen JR. The IGF1-PI3K-Akt signaling pathway in mediating exercise-induced cardiac hypertrophy and protection. *Exercise for cardiovascular disease prevention and treatment: from molecular to clinical, part 2*. 2017 Nov 3:187-210. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4304-8_12
32. Lesmana R, Parameswari C, Mandagi GF, Wahyudi JF, Permana NJ, Radhiyanti PT, Gunadi JW. The Role of Exercise-Induced Reactive Oxygen Species (ROS) Hormesis in Aging: Friend or Foe. *Cellular Physiology & Biochemistry (Cell Physiol Biochem Press GmbH & Co. KG)*. 2022 Nov 1;56(6). <https://doi.org/10.33594/000000594>
33. Vieira-Souza LM, Santos JL, Marçal AC, Voltarelli FA, Aida FJ, Miguel-dos-Santos R, Costa RD, Matos DG, Santos SL, Araújo SS. Biomarker responses of cardiac oxidative stress to high intensity

- interval training in rats. *Motriz: Revista de Educação Física*. 2021 Mar 5;27:e1021021420. <https://doi.org/10.1590/S1980-65742021021420>
34. Lu Y, Wiltshire HD, Baker JS, Wang Q. Effects of high intensity exercise on oxidative stress and antioxidant status in untrained humans: A systematic review. *Biology*. 2021 Dec 4;10(12):1272. <https://doi.org/10.3390/biology10121272>
35. Kemi OJ. Exercise and calcium in the heart. *Current Opinion in Physiology*. 2023 Apr 1;32:100644. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2023.100644>
36. Ciumărnean L, Milaciu MV, Negrean V, Orașan OH, Vesa SC, Sălăgean O, Iluț S, Vlaicu SI. Cardiovascular risk factors and physical activity for the prevention of cardiovascular diseases in the elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Dec 25;19(1):207. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010207>
37. Liu WL, Lin YY, Mündel T, Chou CC, Liao YH. Effects of acute interval exercise on arterial stiffness and cardiovascular autonomic regulatory responses: A narrative review of potential impacts of aging. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022 May 10;9:864173. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.864173>
38. Cheitlin MD. Cardiovascular physiology—changes with aging. *The American journal of geriatric cardiology*. 2003 Jan;12(1):9-13. <https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2003.01751.x>
39. Hastings MH, Zhou Q, Wu C, Shabani P, Huang S, Yu X, Singh AP, Guseh JS, Li H, Lerchenmüller C, Rosenzweig A. Cardiac ageing: from hallmarks to therapeutic opportunities. *Cardiovascular Research*. 2024 Jun 26;cvae124. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae124>

