



Research Article

## Effect of Aerobic and Interval Training on Insulin-Like Growth Factor-1, GATA4 Gene, and Cardiac Structure

Mohammad Ali Gharaat<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Physical Education, Farhangian University, P.O. Box 14665-889, Tehran, Iran

\* **Corresponding author:** Mohammad Ali Gharaat, Department of Physical Education, Farhangian University, P.O. Box 14665-889, Tehran, Iran. Email: [alighara@cfu.ac.ir](mailto:alighara@cfu.ac.ir)

DOI: [10.61186/jams.27.4.186](https://doi.org/10.61186/jams.27.4.186)

### How to Cite this Article:

Gharaat MA. Effect of Aerobic and Interval Training on Insulin-Like Growth Factor-1, GATA4 Gene, and Cardiac Structure. *J Arak Uni Med Sci.* 2024;27(4): 186-93. DOI: [10.61186/jams.27.4.186](https://doi.org/10.61186/jams.27.4.186)

Received: 10.07.2024

Accepted: 22.08.2024

### Keywords:

Aerobic training;  
Interval training;  
Cardiac hypertrophy;  
GATA4 gene;  
Male rat

© 2024 Arak University of Medical Sciences

### Abstract

**Introduction:** Physical activity causes cardiac hypertrophy by a non-pathological change in cardiac structure, called physiological hypertrophy. Several molecular changes are involved in this process. Insulin-like growth hormone-1 (IGF-1) is an important hormone involved in hypertrophy of cardiomyocytes. Also, the role of GATA4 as a possible gene involved in cardiac hypertrophy is controversial. Therefore, the present study was conducted to find the effect of aerobic and interval training on IGF-1, GATA4 gene, and cardiac tissue.

**Methods:** Eighteen male Wistar rats ( $243.72 \pm 23.41$  g) were randomly divided into control, aerobic, and interval training groups ( $n = 6$ ). The aerobic group trained for 8 weeks/4 days a week/38 minutes/ 65% of maximum oxygen consumption (VO<sub>2</sub> max). The intermittent group trained 8 weeks/4 days a week/5 set/4 minutes/85-90% of VO<sub>2</sub> max running with 2 minutes rest between the sets. The weight of the heart and left ventricle, IGF-1 concentration, and GATA4 gene expression were measured 48 hours after the training. The evaluation was conducted with a one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test at a significance level of 0.05.

**Results:** The weight of the heart and left ventricle increased significantly in trained groups. IGF-1 and GATA4 gene expression increased in both the training groups than the control group.

**Conclusions:** Aerobic and Interval training increases IGF-1, GATA4 gene, left ventricle, and heart weight. Considering the shorter time interval training takes, it seems that interval training is more beneficial than aerobic training.

## اثر تمرین هوازی و اینتروال بر هورمون رشد شبه انسولینی-۱، ژن GATA4 و ساختار عضله قلب

محمدعلی قرائت<sup>۱\*</sup> ID

<sup>۱</sup> گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول: محمدعلی قرائت، گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران. ایمیل: [alighara@cfu.ac.ir](mailto:alighara@cfu.ac.ir)

DOI: 10.61186/jams.27.4.186

<b>چکیده</b>	تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۴/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۶/۱
<b>مقدمه:</b> فعالیت بدنی با ایجاد تغییرات در ساختار عضله قلبی، موجب هایپرتروفی قلب می‌شود. تنظیمات هورمونی و ژنی در این تغییرات نقش مهمی ایفا می‌کنند. هورمون رشد شبه انسولینی-۱ (IGF-1) از هورمون‌های درگیر در مسیر هایپرتروفی سلول‌های عضلانی است. همچنین، نقش GATA4 به عنوان یکی از ژن‌های احتمالی مؤثر در هایپرتروفی، نیازمند بررسی بیشتر است. این پژوهش جهت یافتن اثر تمرین هوازی و اینتروال بر IGF-1، ژن GATA4 و توده‌ی قلب رت‌های سالم انجام گرفت.	واژگان کلیدی: تمرین هوازی؛ تمرین اینتروال؛ هایپرتروفی قلب؛ GATA4 رت نر
<b>روش کار:</b> تعداد ۱۸ رت ویستار نر با میانگین وزنی $23/41 \pm 243/72$ گرم در ۳ گروه شاهد، تمرین هوازی و تمرین اینتروال بطور تصادفی قرار گرفتند ( $n = 6$ ). گروه تداومی به مدت ۸ هفته، ۴ روز در هفته به مدت ۳۸ دقیقه با ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه فعالیت نمودند. گروه تناوبی نیز در مدت مشابه با ۵ ست ۴ دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه و ۲ دقیقه استراحت به فعالیت پرداختند. ۴۸ ساعت پس از اتمام تمرین، وزن قلب و بطن چپ، غلظت IGF-1 به روش الایزا و بیان ژن GATA4 با روش RT-PCR اندازه‌گیری شد. ارزیابی با روش تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام گرفت.	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
<b>یافته‌ها:</b> وزن قلب در گروه اینتروال ( $P = 0/001$ ) و هوازی گروه هوازی ( $P = 0/01$ ) نسبت به گروه شاهد بطور معنی‌داری افزایش داشت. وزن بطن چپ نیز در گروه اینتروال ( $P = 0/02$ ) و هوازی گروه هوازی ( $P = 0/01$ ) بطور معنی‌داری افزایش نشان داد. غلظت هورمون IGF-1 در گروه هوازی و تناوبی افزایش داشت (به ترتیب ۰/۰۳ و ۰/۰۱). میزان افزایش بیان ژن GATA4 نسبت به گروه شاهد در گروه هوازی ۳/۸۱ و تناوبی ۴/۲۰ برابر و نسبت به گروه شاهد، معنی‌دار بود (به ترتیب ۰/۰۱ و ۰/۰۱).	
<b>نتیجه‌گیری:</b> هر دو نوع تمرین هوازی و اینتروال در شرایط پژوهش حاضر، موجب افزایش هورمون IGF-1، ژن GATA4، وزن بطن چپ و قلب می‌شود. با توجه به مدت زمان کوتاه‌تر و جذابیت بیشتر تمرین اینتروال، بنظر می‌رسد این نوع تمرین بهینه‌تر است.	

ارجاع: قرائت محمدعلی. اثر تمرین هوازی و اینتروال بر هورمون رشد شبه انسولینی-۱، ژن GATA4 و ساختار عضله قلب. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک ۲۷، ۴، ۱۸۶-۱۹۳.

### مقدمه

قلب که مستلزم تنظیم فاکتورهای مؤثر در افزایش حجم عضله قلبی است (۴). مطالعات نشان داده‌اند که هایپرتروفی فیزیولوژیک بافت قلب در پی طی نمودن مسیرهای فیزیولوژیک فزاینده عملکرد همچون ورزش، عملکرد سیستمیک را بدون ایجاد فیبروز یا مرگ سلولی حفظ نموده یا آنرا افزایش می‌دهد (۵).

فعالیت‌های بدنی با شدت‌ها و مدت زمان‌های مختلف، و ویژگی‌های منحصربفرد ممکن است سطوح مختلفی از هایپرتروفی قلب را فعال‌سازی کنند. مطالعات نشان داده‌اند که سازگاری قلب در پی ورزش با حفظ یا افزایش عملکرد انقباضی همراه است (۶). این مطالعات، به تأیید اثر مثبت تمرین ورزشی به ویژه تمرین‌های هوازی بلند مدت بر حجم و توده بطن چپ پرداخته‌اند (۳، ۶).

Tucker و همکاران، در مطالعه خود نشان دادند که تمرین هوازی یک درمان مؤثر جهت بازسازی بطن چپ بیماران قلبی است که این اثرات

تکثیر طبیعی سلول‌های قلبی پس از تولد در پستانداران به کمتر از ۱ درصد می‌رسد. از آن پس، رشد اندازه قلب بدون تقسیم سلولی در پاسخ به افزایش بار کار بر روی بافت قلب امکان‌پذیر است (۱). چنین افزایشی در اندازه سلول‌های قلبی باعث هایپرتروفی قلب می‌شود (۱، ۲). به‌طور کلی، هایپرتروفی عضله قلبی به عنوان پاسخ بافت قلب به محرک‌های پاتوفیزیولوژیک مختلف (مانند تمرین بدنی، نارسایی دریچه قلب، فشارخون بالا، تنگی آئورت و انفارکتوس میوکارد) شناخته می‌شود (۳). فعالیت بدنی با افزایش فشارخون و پیش بار بطنی از طریق برقراری مکانیزم فرانک استارلینگ، موجب راه‌اندازی سیگنال‌های هایپرتروفی‌دهنده می‌شود (۲). اینگونه هایپرتروفی را که با تغییر ساختار قلب، افزایش بیان ژن‌های تنظیم‌کننده هایپرتروفی، سوخت و ساز طبیعی و بهبود در عملکرد میوکارد همراه است هایپرتروفی فیزیولوژیک نامند، تغییراتی در ساختار

به نقش تمرین ورزشی در افزایش سطوح IGF-1 و گزارشات مبنی بر راهاندازی مسیرهای بیان ژن‌های تنظیم‌کننده هایپرتروفی فیزیولوژیک همچون HAND2، NKX2.5، GATA4، تصور می‌شود ورزش از مسیر سلولی ذکر شده نقش مهمی بر هایپرتروفی قلبی و عملکرد عضله قلب داشته باشد (۱، ۸، ۱۷، ۱۸).

ژن GATA4 از عوامل رونویسی است که در هایپرتروفی قلب نقش دارد. این عامل در ارتباط با مسیرهای سلولی IGF1/PI3K/PKB، Calcineurin/NFAT، C/EBPβ است و رونویسی ژن‌های ساختاری و قلبی-عروقی، از جمله زنجیره سنگین میوزین (MHC) و سنتز NO را تنظیم می‌کند. علاوه بر این، GATA4 نقش اساسی در تعدیل پاسخ‌های مقایسه‌ای در قلب مانند بقای میوسیت‌ها و هایپرتروفی در پاسخ به ورزش ایفا می‌کند (۱۸، ۱۹).

در یک مطالعه، یافته‌ها نشان داد که جلسات شنای استقامتی افزایشی (۹۰-۱۰ دقیقه) که منجر به هایپرتروفی فیزیولوژیک می‌شود، باعث فعال شدن فاکتور رونویسی قلبی GATA4 می‌گردد (۱۹). GATA4 در تمایز سلول‌های قلبی در طول رشد جنینی نقش دارد و بیان بالایی در سلول‌های قلبی بالغ نشان می‌دهد. همچنین، مطالعه دیگری گزارش داد که ۶ هفته فعالیت کم شدت (۱۰ ست ۴ دقیقه در ۵۵ درصد-۶۰ درصد VO2max)، متوسط (۱۰ ست ۴ دقیقه در ۶۵ درصد-۷۰ درصد VO2max) و شدید (۱۰ ست ۴ دقیقه در ۸۵ تا ۹۰ درصد VO2max) بیان سطوح GATA4 را در موش‌های صحرایی تنظیم می‌کند (۱۹).

تعامل بین ژن GATA4 و دیگر ژن‌های تنظیم‌کننده هایپرتروفی به عنوان مکانیزم افزایش بیان ژن ویژه قلبی گزارش شده است (۸). بازداری از تعامل بین ژن GATA4 با ژن HAND2 در دوره جنینی جلوی رشد طبیعی قلب را گرفته و منجر به بیماری نارسایی سپتوم بطنی مادرزادی شد (۲۰).

هرچند مطالعات گذشته کمابیش به نقش مؤثر هورمون IGF-1 به عنوان یک فاکتور بالادستی و نقش ژن GATA4 به عنوان یک عامل اثرگذار در شکل‌گیری ساختار قلب از مسیر هایپرتروفی فیزیولوژیک اشاره دارند، اما میزان پاسخ‌پذیری این فاکتورها در فعالیت‌های ورزشی با شدت‌ها و گونه‌های متفاوت مانند فعالیت اینتروال و هوازی از ابهاماتی برخوردار بوده و نیازمند بررسی بیشتر است. از آنجا که این گونه‌های مختلف فعالیت، ممکن است با اثرات غیرمشابه بر سیستم فیزیولوژیک بدن همچون مسیرهای تولید انرژی و متابولیت‌های متفاوت، پاسخ‌های نایکسانی را در فاکتورهای مؤثر بر هایپرتروفی قلب ایجاد کنند بنابراین، این پژوهش در نظر دارد تا به بررسی نقش دو گونه تمرین هوازی و اینتروال بر هورمون IGF-1 و ژن GATA4 در مسیر هایپرتروفی عضله قلبی از نوع فیزیولوژیک بپردازد.

## روش کار

در انجام این پژوهش تجربی، ۱۸ سر رت سالم بالغ نر نژاد ویستار سالم ۴ ماهه با وزن میانگین  $23/41 \pm 243/72$  گرم تهیه و بطور تصادفی در سه گروه شاهد ( $n = 6$ )، تمرین هوازی ( $n = 6$ ) و تمرین اینتروال ( $n = 6$ ) قرار گرفتند. موش‌ها در حیوان‌کده دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم

با ادامه دوره تمرینی تا ۶ ماه افزایش نشان می‌دهد. همچنین اثرات تمرین تناوبی با شدت بالا بر ساختار و عملکرد بطن چپ مورد تأیید قرار گرفته است (۷). فعالیت‌های ورزشی برنامه‌ریزی شده در دو مدل هوازی و اینتروال همچنین در کنترل مسیرهای سلولی منجر به هایپرتروفی قلبی از طریق فاکتورهای مختلف مشارکت می‌کنند (۸).

اثرات تمرین هوازی با افزودن سارکومرها به صورت سری نمایان می‌شود که افزایش طول سلول‌های میوسیت، افزایش دائمی توده قلبی و در نهایت بزرگ شدن حفره بطنی را در پی دارد. در عوض، تمرین مقاومتی با ایجاد تغییرات همودینامیکی همانند افزایش موقتی فشارخون به میزان قابل توجهی، منجر به افزایش موازی سارکومرها می‌شود (۹). این فرایند منجر به افزایش در سطح مقطع سلول کاردیومیوسیت و به دنبال آن افزایش ضخامت دیواره بطن چپ بدون کاهش اندازه حفره داخلی در دیاستول و ایجاد هایپرتروفی متحدالمرکز بطن چپ می‌شود (۱۰). از سوی، مسیرهای کلی سیگنالینگ تمرین‌های مقاومتی و هوازی مشابه هستند که با افزایش محتوای میتوکندری عضله قلب، افزایش فعالیت پروتئین‌های انتقالی سیترات سنتاز و سیتوکروم C اکسیداز و ارتقای محتوای گلیکوژنی همراهند (۱، ۸، ۹). البته به نظر می‌رسد فعالیت قدرتی بصورت تناوبی شدید نسبت به فعالیت هوازی طولانی‌مدت، بدلیل ایجاد هایپوکسی و فشار مکانیکی شدیدتر به قلب موجب ایجاد تحریک قویتر و سیگنال‌دهی بالاتر شود (۱۱).

اخیراً بررسی مسیرهای هورمونی و ژنتیکی در گیر در هایپرتروفی فیزیولوژیک مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. پژوهشگران حوزه ژنتیک بیان می‌دارند که فاکتورهای رونویسی بسیاری در میانه مسیر تحریک تا تغییر در بافت‌های بدن بوسیله تعامل پیچیده سلولی درگیر می‌شوند. مسیر سیگنالینگ فاکتور رشد شبه انسولینی-۱ (IGF-1) نقش مهمی در اثرات محافظت قلبی ناشی از تمرین بدنی در پیری دارد (۴).

برخی پژوهش‌ها بر افزایش تولید IGF-1 در پی فعالیت ورزشی تأکید دارند. برخی نیز افزایش IGF-1 را پس از ۴ هفته تمرین اینتروال شدید نشان دادند (۱۲).

Roelen و همکاران (۱۳)، افزایش معنی‌دار این هورمون را پس از ۲ هفته تمرین دوچرخه سواری شدید (تمرین اینتروال شدید) و Chicharro و همکاران (۱۴)، افزایش این هورمون را پس از ۷ هفته فعالیت هوازی گزارش نمودند. در حالیکه برخی دیگر، عدم تغییر این هورمون در پی فعالیت هوازی و مقاومتی شدید (۱۵) را نشان داده‌اند یا حتی به کاهش آن اشاره داشته‌اند (۱۶).

از دیگر عملکردهای بارز IGF-1، تنظیم فعالیت تلومراز میوکارد، افزایش بیان پروتئین کیناز فسفریله Akt و تنظیم هوموستاز و هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب است (۶، ۱۲). همچنین برنامه‌های تمرین ورزشی طولانی‌مدت، تولید IGF-1 و فعالیت هورمونی آنرا افزایش می‌دهد که می‌تواند سبب تاخیر در روند کاتابولیک عضله قلبی ناشی از بیماری، هایپرتروفی فیزیولوژیک و در نهایت منجر به کاهش حمله قلبی و مرگ شود (۱۵).

مطالعات نشان داده‌اند که موش‌های دارای ژن IGF-1 بالا، هایپرتروفی قلبی با افزایش اندازه میوسیت و بهبود عملکرد سیستمولیک را نشان دادند و هیچ شواهدی از هیستوپاتولوژی وجود نداشت (۲). با توجه

میزان هایپرتروفی، وزن بدن حیوان (W) در حالت بیهوشی ثبت شد. در ادامه، قلب از ناحیه سینه خارج و بطن چپ نیز جداسازی و وزن شدند. بافت بطن چپ بلافاصله در تانک ازت قرار داده شد و برای استخراج RNA به فریزر منفی ۸۰ درجه منتقل گردید.

**استحصال RNA و بیان ژن به روش RT-PCR**  
 استحصال RNA بر اساس شیوه نامه شرکت Transgene Biotech انجام پذیرفت. ابتدا ۵۰ میلی گرم بافت منجمد بطن چپ از دیواره پستی قلب برداشت و پس از افزودن ۱ میلی لیتر محلول تریزول و هموژن کردن در دستگاه هموژنایزر، در دمای اتاق به مدت ۵ دقیقه انکوبه گردید. سپس این محلول را به مدت ۳۰ ثانیه بشدت تکان داده و ۰/۲ میلی لیتر کلروفرم سرد به آن افزوده و پس از پییت نمودن، به مدت ۳ دقیقه در دمای اتاق قرار دادیم. بعد از سانتریفیوژ نمودن با دور ۱۰۰۰۰ G برای ۱۵ دقیقه، رویه فوقانی را به میکروتیوب جدید انتقال دادیم (تقریباً ۰/۵ میلی لیتر). ۰/۵ میلی لیتر ایزوپروپانول را به این محلول افزوده و پس از ۱۰ دقیقه انکوبه در دمای معمولی اتاق، ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰ G سانتریفیوژ کردیم. محلول روی میکروتیوب را خالی نموده و محتوای میکروتیوب را خشک نمودیم (پلیت RNA در انتهای میکروتیوب قابل مشاهده بود). در ادامه، ۱ میلی لیتر اتانول ۷۵ درصد را درون میکروتیوب ریخته و تکان دادیم تا مخلوط شود و به مدت ۵ دقیقه در سانتریفیوژ با دور ۷۵۰۰ G قرار دادیم. محلول روی نمونه را خالی نمود تا کاملاً خشک شود. در پایان، ۰/۵ میلی لیتر آب مقطر به محلول افزوده و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۵۵-۶۰ درجه سانتی گراد در دستگاه سانتریفیوژ قرار دادیم.

غلظت RNA استخراج شده با نانودراپ ۱۰۰۰ ارزیابی گردید و در نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰، میزان ۱/۸ تا ۲ به عنوان میزان تلخیص مطلوب در نظر گرفته شد. سپس سنتز cDNA با استفاده از کیت و روش پیشنهادی شرکت بیوفکت انجام گرفت. همه مراحل بر اساس دستورالعمل با استفاده از **Oligo** انجام شد. ترموسایکلر بکار رفته در این بخش متعلق به شرکت ایندورف آلمان بود. میزان RNA لازم از هر یک از نمونه‌ها با توجه به غلظت نمونه در دستگاه نانودراپ و تقسیم نمودن عدد ۲ بر میزان غلظت خواننده شده بدست آمد. در ضمن ۱۰ میکرولیتر از محلول پرمیکس به هر نمونه اضافه و حجم محلول توسط آب مقطر به ۲۰ میکرولیتر رسید. محصول نهایی بدست آمده جهت انجام RT-PCR بکار رفت.

روش انجام RT-PCR: جهت آماده سازی نمونه‌ها و قراردعی آنها در دستگاه مدل کوربت، میزان ۱ میکروگرم از cDNA هر نمونه با ۵ میکروگرم محلول سایبرگرین شرکت بیوفکت، ۲/۵ میکروگرم آب خالص و ۰/۵ میکروگرم پرایمر Hand2 بعنوان ژن هدف یا پرایمر ژن  $\beta$ -actin بعنوان ژن شاهد (۰/۲۵ میکروگرم Forward و ۰/۲۵ میکروگرم Reverse) طراحی شده در آزمایشگاه تحقیقات جامع زیر نظر دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تهران مخلوط گردید و بصورت دوگانه در دستگاه قرار داده شد (اطلاعات پرایمرها در جدول ۲ مشاهده می شود). در تمام مراحل از سمپلرهای شرکت Eppendorff استفاده گردید. سپس از پروتکل ۲ مرحله ای کیت بیوفکت بصورت ۱۵ دقیقه دمای ۹۵ درجه، ۲۰ ثانیه ۹۵ درجه، ۳۰ ثانیه AT با دمای ۶۰ درجه، ۳۰ ثانیه ۷۲-۷۰ درجه و دمای Melt نیز ۵۵ تا ۹۵ درجه استفاده گردید.

پزشکی ایران با شیوه دسترسی آزاد به آب و غذا (پلت)، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، میانگین دما ۲۱ درجه سانتی گراد) نگهداری شدند. کلیه مراحل مطابق با توافق نامه هلسینکی بر اساس پروتکل اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد IUMS,95,06,10,04 انجام گردید.

**ارزیابی توان هوازی:** بدلیل در دسترس نبودن ابزار اندازه گیری مستقیم، میزان اکسیژن مصرفی بیشینه با آزمون فزاینده روی نوارگردان مطابق با پروتکل هویدال و همکاران مورد ارزیابی قرار گرفت. ابتدا ۱۰ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه انجام شد. سپس موش‌ها با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه آغاز به دویدن نموده و سرعت هر ۲ دقیقه به میزان ۰/۳ متر بر ثانیه تا حد واماندگی افزایش یافت. سرعت در واماندگی ثبت گردید و به عنوان سرعت دستیابی به VO2max در نظر گرفته شد تا بعداً درصدی از آن سرعت بعنوان سرعت تمرین مد نظر در تمرین، بکار رود (۲۱). گروه شاهد، هیچ فعالیت ورزشی نداشت. تنها برای ایجاد شرایط برابر، ۵ بار در هفته به مدت ۱۱ تا ۱۵ دقیقه برای سازگاری با محیط بر روی نوارگردان بی حرکت قرار داده می شدند. پس از آشنایی اولیه با تردمیل، آزمون ظرفیت ورزشی ۴۸ ساعت پیش از آغاز دوره تمرین و ۴۸ ساعت پس از پایان جلسه تمرین اندازه گیری شد.

**پروتکل تمرین:** برنامه تمرین موش‌ها به مدت ۸ هفته بود. تعداد جلسات در هر هفته ۴ جلسه بود. برای برقراری اصل اضافه بار تمرینی، هر هفته ۰/۲ متر بر ثانیه به سرعت افزوده شد تا با توجه به اصل پیشرفت، شدت تمرین در حد مورد نظر باقی بماند. برای اطمینان از یکسان بودن بار تمرین در هر ۳ گروه تمرینی، زمان خالص تمرین با روش رانگمو و همکاران محاسبه و ۲۸ دقیقه تمرین اینتروال با شدت‌های میانگین ۸۷/۵ درصد فعالیت شدید و ۵۵ درصد استراحت فعال معادل ۳۸ دقیقه تمرین هوازی با شدت میانگین ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی تعیین شد.

پروتکل تمرین هوازی: این پروتکل شامل ۵ دقیقه گرم کردن با ۵۰-۶۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه، ۳۸ دقیقه بدنه اصلی تمرین دویدن با ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه و ۵ دقیقه سرد کردن با ۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه بود. تعداد جلسات تمرینی، ۴ جلسه و طول دوره تمرین، ۸ هفته بود.

پروتکل تمرین اینتروال: هر جلسه تمرین اینتروال با مدت کلی ۳۸ دقیقه (شامل گرم کردن و سرد کردن) انجام شد. پس از گرم کردن به مدت ۵ دقیقه با شدت ۵۰-۶۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه، ۵ تناوب ۴ دقیقه ای فعالیت با شدت ۸۵-۹۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه و ۲ دقیقه استراحت فعال با شدت ۵۰-۶۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه در نظر گرفته شد. سرد کردن نیز بمدت ۵ دقیقه با شدت ۴۰-۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه انجام گرفت. تعداد جلسات تمرینی، ۴ جلسه و طول دوره تمرین، ۸ هفته بود.

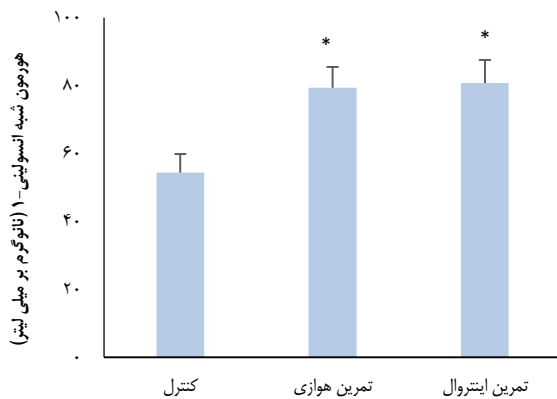
**بافت برداری:** ۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین ورزشی و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، موش‌ها از طریق تزریق صفاقی ترکیب کتامین (۵ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلیزین (۵۰ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. پژوهش‌های پیشین برای برآورد میزان هایپرتروفی قلب از اندازه نسبت وزن بطن چپ به وزن کل قلب و وزن بدن، وزن بطن چپ و وزن کل قلب به وزن بدن بهره برده اند (۲۲). بنابراین برای تأیید

جدول ۱. مشخصات طراحی پرایمرهای بکار رفته در پژوهش حاضر

نام تجاری نوکلئوتید	جهت	توالی F پرایمر	توالی R پرایمر
GATA4	F	ATGTTTCAGGCTGGAGAGCAAG	TGGGTGCAGTGCAGATGTTAC
$\beta$ -actin	F	CGGTCAGGTCATCACTATCGG	ATGCCACAGGATTCATACCCA

نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن (LVW/BW) در جدول ۲ آمده است. همانگونه که مشاهده گردید، میانگین وزن گروه شاهد از دیگر گروه‌ها بیشتر بود. این تفاوت بین گروه شاهد با تمرین هوازی ( $P = 0/02$ ) و گروه شاهد با تمرین اینتروال ( $P = 0/03$ ) معنی‌دار بود. در بررسی وزن کل قلب، این شاخص در گروه‌های تمرین هوازی ( $P = 0/01$ ) و اینتروال ( $P = 0/01$ ) بطور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود. وزن بطن چپ در گروه تمرین هوازی نسبت به شاهد ( $P = 0/01$ ) و گروه تمرین اینتروال ( $P = 0/02$ ) بیشتر بود. همچنین وزن بطن در گروه اینتروال نسبت به گروه شاهد ( $P = 0/01$ ) بالاتر بود. نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن در هر دو گروه هوازی و اینتروال نسبت به گروه شاهد بالاتر بود (به ترتیب  $0/01, 0/02, P = 0/01$ ). همچنین این نسبت در گروه تمرین هوازی بیشتر از تمرین اینتروال بود ( $P = 0/01$ ).

نتایج بررسی سطوح هورمون رشد شبه انسولینی-۱ نشانگر اختلاف معنی‌دار آن بین گروه‌ها بود ( $F = 6/1, P = 0/01$ ). این هورمون در گروه تمرین هوازی نسبت به شاهد به میزان ۴۶ درصد ( $P = 0/03$ ) و در گروه اینتروال نسبت به شاهد به میزان ۴۸ درصد ( $P = 0/01$ ) افزایش نشان داد. ولی سطوح این هورمون در گروه تمرین اینتروال نسبت به گروه هوازی تفاوت معنی‌داری نشان نداد.



شکل ۱. میزان غلظت هورمون رشد شبه انسولینی-۱ در گروه تمرین هوازی، تمرین اینتروال و شاهد (\*: نشانگر اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد در سطح ۰/۰۵ است).

پس از پایان واکنش و تعیین خط آستانه، سیکل آستانه (Ct) هر نمونه بدست آمد. از نسبت سیکل آستانه ژن هدف با ژن شاهد ( $\beta$ -actin)، میزان بیان نسبی ژن GATA4 از روش  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  بدست آمد. ابتدا سیکل آستانه ژن هدف هر نمونه از سیکل آستانه ژن شاهد همان نمونه کم گردید.

$$\Delta Ct = Ct \text{ Target} - Ct \text{ Reference}$$

در مرحله بعد  $\Delta Ct$  هر نمونه تمرین یافته از نمونه کنترل کم گردیده و منفی عدد بدست آمده را به توان ۲ رسانده و بیان نسبی ژن GATA4 را در هر دو گروه مداخله تمرینی نسبت به گروه شاهد بدست آوردیم. در نهایت با استفاده از نتایج بدست آمده، پروفایل مربوط به بیان ژن GATA4 نسبت به ژن  $\beta$ -actin ترسیم شد. از فرمول‌های زیر برای اندازه‌گیری تغییرات نسبی ژن بهره بردیم.

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct \text{ Target} - \Delta Ct \text{ Reference}$$

$$\text{Final Fold Change} = 2^{-\Delta\Delta Ct}$$

آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) برای توصیف داده‌ها بکار رفت. از آزمون Shapiro-Wilk برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها و از آزمون Levene برای بررسی همگنی آنها استفاده شد. برای بررسی اثر تمرین بر تغییر بیان ژن و اندازه‌های نسبی قلب، آزمون تحلیل واریانس یک سویه در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۴ (version 14, SPSS Inc., Chicago, IL) بکار رفت که در صورت معنی‌داری F، از آزمون تعقیبی Tukey در سطح ۰/۰۵ بهره گرفتیم.

کلید مراحل مطابق با توافق نامه هلسینکی بر اساس پروتکل اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد IUMS,95,06,10,04 انجام گردید.

## یافته‌ها

پس از اندازه‌گیری ویژگی‌های آنترپومتریکی و ساختاری قلب، داده‌ها جهت بررسی تفاوت‌های بین این فاکتورها در نتیجه فعالیت‌های مختلف ورزشی یا بدون هیچ فعالیتی مورد استفاده قرار گرفت. میانگین فاکتورهای وزن پایانی بدن (BW)، وزن قلب (HW)، وزن بطن چپ (LVW) و

جدول ۲. وزن بطن چپ (LVW)، وزن قلب (HW)، وزن بدن در انتهای تمرین (BW) و نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن (LVW/BW) در گروه‌های تمرین و شاهد

گروه‌ها (میانگین ± انحراف استاندارد)	LVW بطن چپ (میلی‌گرم)	HW وزن قلب (میلی‌گرم)	BW تمرین (گرم)	LVW/BW نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن (میلی‌گرم بر گرم)
تمرین هوازی	۱۰۲/۱۴ ± ۸۶۹/۴۱*	۱۳۱/۴۲ ± ۱۳۱/۵۰*	۲۷/۵۴ ± ۲۹۲/۷۷	۳/۰۶*
تمرین اینتروال	۷۹/۹۰ ± ۸۲۱/۴۶*	۱۰۴/۲۲ ± ۱۲۹۷/۰۳*	۲۹/۹۰ ± ۲۹۸/۷۲	۲/۷۵**
شاهد	۵۶/۷۸ ± ۷۲۴/۷۶	۹۶/۱۱ ± ۱۰۶۲/۳۱	۲۲/۸۲ ± ۳۲۱/۵۹	۲/۲۵

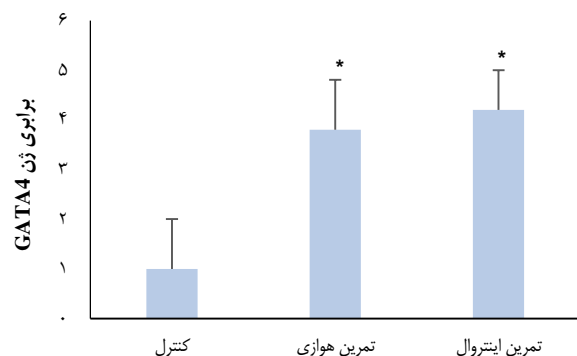
\*: اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد در سطح ۰/۰۵، \*\*: اختلاف معنی‌دار با گروه اینتروال در سطح ۰/۰۵.

چپ به وزن بدن در پی دوره طولانی برنامه تمرین هوازی با وزنه در آب گزارش نمودند که آن را به سازگاری هایپرتروفیک قلبی ناشی از تمرین نسبت دادند (۲۴). البته مقایسه یافته‌های حاضر با نتایج پژوهش‌های حاصل از تمرین در آب، با توجه به وجود فشار هیدروستاتیکی آب بر روی بدن با احتیاط انجام می‌شود. در بررسی وزن بطن چپ و وزن قلب بین گروه‌ها، افزایش در گروه اینتروال نسبت به گروه هوازی بیشتر بود. در همین راستا، قرائت و همکاران، افزایش وزن قلب را در پی تمرین اینتروال در آب نسبت به گروه تمرین هوازی و شاهد گزارش نمودند (۸). تفاوت معنی‌دار در ساختار قلبی بین گروه هوازی و اینتروال با نتایجی که نشانگر سیگنال‌دهی قویتر سلولی فعالیت‌های اینتروال شدید و کوتاه زمان نسبت به فعالیت‌های هوازی و بلندمدت و ایجاد تفاوت‌های بیشتر در پی تمرین اینتروال است همراستا است (۲۵). ولی با نتایج پژوهش Gharaat و همکاران که تفاوت معنی‌دار در ساختار قلب در پی تمرین هوازی و اینتروال گزارش نموده‌اند، همخوانی نداشت (۶). این تناقض می‌تواند ناشی از اختلاف در شدت تمرین در پژوهش حاضر با وزنه بکار رفته در گروه اینتروال و شدت تمرین در گروه شنا باشد. بطور کلی، تمرین‌های سیستم بی‌هوازی همانند تمرین قدرتی و اینتروال منجر به افزایش سطح مقطع کاردیومیوسیت‌ها و افزایش ضخامت دیواره بطن چپ بدون کاهش اندازه حفره داخلی بطن می‌شود (۹، ۲۶). در صورتی که تمرین هوازی عمدتاً با افزودن سارکومرها به صورت سری، منجر به افزایش طول سلول‌های کاردیومیوسیت و در نهایت، منجر به بزرگ شدن حفره بطنی می‌شود (۱۰).

از سویی، باید به مزیت زمانی که بدلیل پایین‌تر بودن مدت فعالیت اینتروال بوجود می‌آید، توجه ویژه نمود. مزیت تمرین به عنوان یکی از شاخص‌های مثبت تمرین‌های اینتروال در مقایسه با تمرین‌های هوازی با مدت زمان بیشتر در نظر گرفته می‌شود. برخی پژوهش‌ها در همین راستا بیان داشته‌اند که تمرینات تناوبی از لحاظ زمانی به صرفه‌تر است و بدلیل جذابیت بیشتر، میل به ادامه آنها نسبت به تمرین‌های مداوم استقامتی بیشتر است (۱۱). تمرین‌های اینتروال مدل بسیار کارآمدی برای فعالیت‌های ورزشی هستند که همان سازگاری‌های سوخت و سازی فعالیت‌های هوازی و منظم را در بدن راه‌اندازی می‌نماید (۲۷). در بررسی نسبت وزن بطن چپ به وزن کل بدن، هر دو گروه تمرین افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان دادند. این تفاوت با گزارشات فتحی و همکاران (۱۷) و قرائت و همکاران (۸) که تفاوت معنی‌دار در نسبت بطن چپ به وزن بدن در گروه هوازی مشاهده نمودند، همخوانی داشت (۸، ۱۷).

در بررسی اثرات فعالیت بدنی بر میزان IGF-1، افزایش معنی‌دار این هورمون را در هر دو گروه هوازی و اینتروال مشاهده نمودیم. این نتایج با پژوهش‌های پیشین که افزایش معنی‌دار در IGF-1 در پی ورزش را نشان می‌دهند، همراستا بود (۱۲، ۱۴). ولی با پژوهش‌هایی که عدم تغییر این هورمون در پی فعالیت هوازی (۱۵) و اینتروال مقاومتی شدید (۱۶) را نشان داده‌اند یا حتی به کاهش آن اشاره داشته‌اند (۱۵) در تناقض بود. دلیل این تناقض را می‌توان در انواع ناهمگون فعالیت (دوچرخه‌سواری در مقابل دویدن) و شدت‌های غیرهمسان فعالیت مشاهده کرد. در پی افزایش این هورمون در هر دو گونه فعالیت هوازی و اینتروال، ممکن است

همانگونه که در شکل ۲ قابل مشاهده است، در بررسی نتایج حاصل از میزان بیان ژن بین گروه‌ها با توجه به در نظر گرفتن میزان بیان ژن گروه شاهد بصورت عدد ۱، میزان برابری (Change Fold) بیان ژن GATA4 در گروه تمرین هوازی ۳/۸ برابر و در گروه اینتروال ۴/۲ برابر بود. همانگونه که در شکل مشخص است، تفاوت‌های بیان ژن بین گروه‌ها معنی‌دار بود ( $F = 6/1$ ,  $P = 0/01$ ). این تفاوت‌ها در هر دو گروه تمرین هوازی ( $P = 0/01$ ) و تمرین اینتروال ( $P = 0/01$ ) نسبت به گروه شاهد به میزان معناداری مشاهده شد. ولی میزان افزایش بیان ژن بین دو گروه تمرینی تفاوت معنی‌داری نشان نداد.



شکل ۲. میزان برابری بیان ژن GATA4 نسبت به ژن بتا اکتین در دو گروه تمرین هوازی و تمرین اینتروال نسبت به گروه شاهد (\*: نشانگر اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد در سطح ۰/۰۵ است)

## بحث

نتایج پژوهش حاضر نشانگر افزایش سطوح هورمون شبه انسولینی-۱ و میزان بیان ژن GATA4 در پی تمرین هوازی و اینتروال بود. همچنین افزایش وزن قلب و بطن چپ نشانگر هایپرتروفی ماهیچه قلبی در پی هر دو نوع تمرین است.

در پژوهش حاضر، هر دو نوع تمرین هوازی و اینتروال، منجر به افزایش معنی‌دار در وزن قلب نسبت به گروه شاهد شدند. همچنین وزن بطن چپ در گروه هوازی و اینتروال بطور معنی‌داری بیش از گروه شاهد بود. در بررسی نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن، تفاوت گروه شاهد با هر دو گروه تمرینی معنی‌دار بود.

فتحی و همکاران نیز عدم تفاوت معنی‌دار در وزن مطلق بطن چپ و وزن کلی قلب را در پی تمرین هوازی گزارش نموده‌اند (۱۷). البته این پژوهشگران، تغییرات نسبی وزن قلب و وزن بطن چپ به سطح رویه بدن را در گروه تمرین گزارش نمودند که نشانگر هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب و همراستا با یافته‌های پژوهش حاضر است. از سویی، این نتایج با یافته‌های پیشین قرائت و همکاران مبنی بر افزایش وزن قلب و بطن چپ در پی تمرین ورزشی شنا به دو شیوه تداومی و تناوبی فزاینده همراستا بود (۳، ۶).

Medeiros و همکاران، نیز افزایش به میزان ۱۳ درصد در وزن بطن چپ قلب در پی ۲ ماه فعالیت هوازی به مدت ۱ ساعت در آب مشاهده کردند که می‌توان با نتایج پژوهش حاضر همسو دانست (۲۳).

Da Silva و همکاران نیز افزایش ۳۰ درصدی را در نسبت وزن بطن



خود، عدم تغییر معنی‌دار در وزن در گروه تمرین تناوبی و تداومی را گزارش نمودند که بر خلاف این یافته هاست. تفاوت در نوع تمرین (شنا در مقابل دویدن) ممکن است منجر به این گونه تفاوت ایجاد شده باشد (۸).  
بدلیل وجود محدودیت هزینه کرد در این پژوهش، امکان اندازه‌گیری فاکتورهای هورمونی و ژنتیکی بیشتر که احتمال تأثیر بر روند هایپرتروفی قلب را دارند، و نیز بررسی میزان بیان پروتئین و مقایسه آن در گروه‌ها وجود نداشت. لذا پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آتی به بررسی دیگر فاکتورهای مؤثر و نیز بیان پروتئین در پی تمرین‌های گوناگون بپردازند.

### نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت تمرین هوازی و اینتروال با راه‌اندازی مسیرهای هورمونی و سلولی همچون IGF-1 و ژن GATA4 موجب هایپرتروفی قلب شده که این هایپرتروفی، می‌تواند به بهبود عملکرد قلبی و گردش خون بهینه بیانجامد (۳۰). از آنجا که مزیت‌های تمرین اینتروال در زمینه‌های فیزیولوژیکی گاهی بر تمرین استقامتی نشان داده شده (۱۱، ۲۵، ۲۷، ۳۱) و این نوع تمرین از مزیت زمانی نیز برخوردار است، لذا افزایش هورمون IGF-1 بیان ژن GATA4، وزن قلب و بطن چپ در هر دو گروه موجب می‌شود که تمرین‌های اینتروال با هزینه کرد زمان کمتر نسبت به تمرین هوازی استقامتی به عنوان دستاورد اصلی این پژوهش مورد توجه قرار گرفته و بر مزیت نسبی تمرین اینتروال تأکید گردد.

### تشکر و قدردانی

از متخصصان و کارشناسان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران که اینجانب را در انجام این پژوهش راهنمایی و یاری نمودند سپاسگزارم.

### سهم نویسندگان

تمام مطالب این مطالعه، بر عهده نویسنده مقاله بوده است.

### تضاد منافع

نویسنده بدین وسیله اعلام می‌دارد که در این پژوهش، هیچگونه تعارض منافی وجود ندارد. ضمناً کلیه هزینه‌های طرح توسط نویسنده تأمین گردیده است.

## References

- Li J, Gao E, Vite A, Yi R, Gomez L, Goossens S, van Roy F, Radice GL. Alpha-catenins control cardiomyocyte proliferation by regulating Yap activity. *Circ Res*. 2015;116(1):70-9. [pmid: 25305307](#) [doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304472](#)
- McMullen J, Genings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):255-62.
- Gharaat MA, Kashef M, Jameie B, Rajabi H. Effect of endurance and high intensity interval swimming training on cardiac hypertrophy of male rats [in Persian]. *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci*. 2018;26(4):306-18.
- Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol & Therapeut* 2010;128(1):191-227. [doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.04.005](#)
- Xiang K, Qin Z, Zhang H, Liu X. Energy metabolism in exercise-induced physiologic cardiac hypertrophy. *Front Pharmacol*. 2020;11:1133. [pmid: 32848751](#) [doi: 10.3389/fphar.2020.01133](#)
- Gharaat MA, Kashef M, Jameie B, Rajabi H. Regulation of PI3K and Hand2 gene on physiological hypertrophy of heart following high-intensity interval, and endurance training. *J Res Med Sci*. 2019;24:32. [pmid: 31143233](#) [doi:](#)

- 10.4103/jrms.JRMS\_292\_18
7. Tucker WJ, Beaudry RI, Liang Y, Clark AM, Tomczak CR, Nelson MD, et al. Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: a 10-year update. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;62(2):163-71. **pmid:** 30227187 **doi:** 10.1016/j.pcad.2018.08.006
  8. Gharaat MA, Kashef M, Jameie B, Rajabi H. Effect of endurance and high intensity interval swimming training on cardiac structure and Hand2 expression of rats [in Persian]. *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci.* 2017;25(9):748-58.
  9. Holloway TM, Bloemberg D, Da Silva ML, Simpson JA, Quadrilatero J, Spriet LL. High Intensity Interval and Endurance Training Have Opposing Effects on Markers of Heart Failure and Cardiac Remodeling in Hypertensive Rats. *PLoS One.* 2015;10(3): e0121138. **pmid:** 25803693 **doi:** 10.1371/journal.pone.0121138
  10. Fernandes T, Soci U, Oliveira E. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44:836-47. PMID: 21881810 DOI: 10.1590/s0100-879x2011007500112
  11. Sheykhloovand M, Gharaat MA. Optimal homeostatic stress to maximize the homogeneity of adaptations to interval interventions in soccer players. *Front Physiol.* 2024;15:1377552. **pmid:** 38655030 **doi:** 10.3389/fphys.2024.1377552
  12. Nasrollahi H, Gaeini A, Biglari S, Ghardashi A. Changes of insulin-like growth factor I gene expression in gastrocnemius muscle of male Wistar rats after a period of high-intensity interval training [in Persian]. *Daneshvar Med.* 25(5):31-8.
  13. Roelen C, De Vries W, Koppeschaar H, Vervoorn C, Thijssen J, Blankenstein M. Plasma insulin-like growth factor-I and high affinity growth hormone-binding protein levels increase after two weeks of strenuous physical training. *Int J Sports Med* 1997;18(04):238-41. **pmid:** 9231837 **doi:** 10.1055/s-2007-972626
  14. Chicharro JL, López-Calderon A, Hoyos J, Martín-Velasco AI, Villa G, Villanua M, et al. Effects of an endurance cycling competition on resting serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and its binding proteins IGFBP-1 and IGFBP-3. *Br J Sports Med.* 2001;35(5):303-7. **pmid:** 11579061 **doi:** 10.1136/bjism.35.5.303
  15. Ock S, Ham W, Kang CW, Kang H, Lee WS, Kim J. IGF-1 protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting  $\alpha$ SMA. *Cell Death Dis.* 2021;12(7):688. **pmid:** 34244467 **doi:** 10.1038/s41419-021-03965-5
  16. Rosendal L, Langberg H, Flyvbjerg A, Frystyk J, Ørskov H, Kjær M. Physical capacity influences the response of insulin-like growth factor and its binding proteins to training. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(5):1669-75. **pmid:** 12381752 **doi:** 10.1152/jappphysiol.00145.2002
  17. Fathi M, Gharakanlou R, Abroun S, Mokhtari-Dizaji M, Rezaei R. Considerations in the evaluation of cardiac changes following endurance training in male Wistar rats [in Persian]. *Yafteh* 2013;15(5):112-23.
  18. Broderick TL, Parrott CR, Wang D, Jankowski M, Gutkowska J. Expression of cardiac GATA4 and downstream genes after exercise training in the db/db mouse. *Pathophysiology.* 2012;19(3):193-203. **pmid:** 22809789 **doi:** 10.1016/j.pathophys.2012.06.001
  19. Naderi N, Hemmatinfar M, Gaeini AA, Bahramian A, Ghardashi-Afousi A, Kordi MR, et al. High-intensity interval training increase GATA4, CITED4 and c-Kit and decreases C/EBP $\beta$  in rats after myocardial infarction. *Life Sci.* 2019;221:319-26. **pmid:** 30802510 **doi:** 10.1016/j.lfs.2019.02.045
  20. Day YS, Cserjesi P, Markham BE, Molkentin J. The Transcription Factors GATA4 and dHAND Physically Interact to Synergistically Activate Cardiac Gene Expression through a p300-dependent Mechanism. *J Biol Chem.* 2002;277(27):24390-8. **pmid:** 11994297 **doi:** 10.1074/jbc.M202490200
  21. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(6):753-60. **pmid:** 18043295 **doi:** 10.1097/HJR.0b013e3281eacef1
  22. Gharaat MA, Choobdari HR, Khajavi N, Shafabakhsh SR. Effect of swimming training on cardiac morphological factors, Apelin and Insulin Like Growth Factor-1 in male wistar rats [in Persian]. *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci.* 2023;31(8):6944-54. **doi:** 10.18502/ssu.v31i8.13945
  23. Medeiros A, Oliveira EM, Gianolla R, Casarini DE, Negrão CE, Brum PC. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37:1909-17. **pmid:** 15558199 **doi:** 10.1590/s0100-879x2004001200018
  24. Da Silva JND, Fernandes T, Soci UPR, Monteiro AWA, Phillips MI, De Oliveira EM. Swimming training in rats increases cardiac MicroRNA-126 expression and angiogenesis. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(8):1453-62. **pmid:** 22330028 **doi:** 10.1249/MSS.0b013e31824e8a36
  25. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res* 2005;67(1):161-7. **pmid:** 15949480 **doi:** 10.1016/j.cardiores.2005.03.010
  26. Haykowsky MJ, Dressendorfer R, Taylor D, Mandic S, Humen D. Resistance training and cardiac hypertrophy. *Sports Med.* 2002;32(13):837-49. **pmid:** 12392444 **doi:** 10.2165/00007256-200232130-00003
  27. Gibala MJ, McGee SL. Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? *Exerc Sport Sci Rev.* 2008;36(2):58-63. **pmid:** 18362686 **doi:** 10.1097/JES.0b013e318168ec1f
  28. 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. Adv Exp Med Biol.* 2017;1000:187-210. **pmid:** 29098623 **doi:** 10.1007/978-981-10-4304-8\_12
  29. Nishida Y, Matsubara T, Tobina T, Shindo M, Tokuyama K, Tanaka K, et al. Effect of low-intensity aerobic exercise on insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding proteins in healthy men. *Int J Endocrinol.* 2010; 2010:452820. **pmid:** 20885914 **doi:** 10.1155/2010/452820
  30. Gharaat MA, MehriAlvar Y. Effect of resistance training modalities on angiogenic indices in sedentary male students [in Persian]. *Tehran U Med Sci J.* 2023;81(6):441-9.
  31. Sheykhloovand M, Khalili E, Agha-Alinejad H, Gharaat MA. Hormonal and physiological adaptations to high-intensity interval training in professional male canoe polo athletes. *J Strength Cond Res.* 2016;30(3):859-66. **pmid:** 26349044 **doi:** 10.1519/JSC.0000000000001161