



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

Sport Physiology

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



Original Article

The Effect of Continuous and Interval Training with Different Intensities on PDE9A Gene Expression and Serum NO Levels in a Rat Model of Myocardial Infarction

Shiva Sadeghi¹, Gholamreza Sharifi^{*2} , Khosro Jalali Dehkordi² 

1. PhD student, Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
2. Associate Professor, Department of Sports Physiology, Isfahan Branch (Khorasgan), Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

Received: 16-Jun-2025 | Accepted: 7-Mar-2026 | Available Online: 7-Mar-2026

*Corresponding Author: Gholamreza Sharifi, E-mail: Sharifii.gholamreza@gmail.com

How to Cite: Sadeghi, Sh; Sharifi, Gh; Jalali Dehkordi, Kh. (2026). The Effect of Continuous and Interval Training with Different Intensities on PDE9A Gene Expression and Serum NO Levels in a Rat Model of Myocardial Infarction. *Sport Physiology*, 18(70):17-32. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2026.17837.2359](https://doi.org/10.22089/spj.2026.17837.2359)

Extended Abstract

Background and Purpose

Cardiovascular diseases (CVDs) are major causes of mortality and disability worldwide, with myocardial infarction (MI) being a leading complication. MI occurs due to coronary artery blockage, resulting in ischemic damage and loss of cardiac tissue. Phosphodiesterase 9A (PDE9A) has emerged as a key regulator of myocardial function through modulation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling. Altered PDE9A expression is associated with impaired nitric oxide (NO) signaling, myocardial remodeling, and reduced cardiac performance after ischemic injury. Exercise training is a non-pharmacological approach known to improve cardiac health and regulate molecular pathways related to cardiac repair. Considering the interaction between PDE9A and NO signaling, exercise may influence their expression and activity. Therefore, this study aimed to evaluate the effects of eight weeks of continuous and interval exercise training on PDE9A gene expression and serum nitric oxide (NO) levels in an animal model of myocardial infarction.

Materials and Methods

This experimental laboratory study was conducted on forty adult male Wistar rats. After one week of environmental adaptation and treadmill familiarization (10 min/day at 6 m/min for five consecutive days), the animals were randomly assigned to five groups: healthy control, MI control, continuous training (70% of maximal running speed), and two interval training groups at



Copyright: © 2026 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/>).

80% and 90% of maximal running speed. Myocardial infarction (MI) was induced by subcutaneous injection of isoproterenol (150 mg/kg) on two consecutive days, with the dosage determined based on pilot experiments. Successful MI induction was confirmed through behavioral alterations, macroscopic discoloration of cardiac tissue, and comparison with established histopathological evidence. Following a 48-hour recovery period, the main training intervention commenced and continued for eight weeks, consisting of three sessions per week lasting 30 minutes each. Maximal running speed was determined via a progressive treadmill test, in which speed increased by 3 m/min every two minutes until exhaustion. Serum nitric oxide (NO) concentrations were measured using a commercial ELISA kit, while PDE9A gene expression was quantified by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) using specific primers. Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test to determine group differences. All data were analyzed using SPSS software version 19, and statistical significance was set at $P \leq 0.05$. Graphical illustrations were generated using GraphPad Prism software.

Results

The present study examined the effects of continuous and interval exercise training on PDE9A gene expression and nitric oxide (NO) levels in the cardiac tissue of healthy and myocardial infarction (MI)-induced rats. One-way ANOVA revealed a significant difference in PDE9A expression among the experimental groups ($F(4,35) = 14.2$, $p < 0.001$). Tukey's post hoc test showed that PDE9A expression was significantly higher in the MI control group compared to all other groups ($p < 0.001$). Exercise interventions led to a significant reduction in PDE9A expression compared with the MI group, with the greatest decrease observed in the moderate-intensity interval training group (interval training 1), where the expression levels were nearly comparable to those of the healthy control group ($p \leq 0.05$). These results indicate that exercise, particularly interval training, can suppress the MI-induced overexpression of the PDE9A gene. Similarly, the analysis of nitric oxide (NO) levels demonstrated significant differences among the groups ($F(4,35) = 18.5$, $p < 0.001$). According to Tukey's post hoc test, NO levels were markedly reduced in the MI control group compared to all other groups ($p < 0.001$). Both continuous and interval exercise training significantly increased NO concentrations relative to the MI group, with the highest levels observed in the moderate-intensity interval training group. This improvement suggests that interval exercise enhances NO bioavailability through the activation of the NO-cGMP-PKG signaling pathway. Consequently, such adaptations may contribute to improved endothelial function and reduced oxidative stress following myocardial injury, ultimately providing cardioprotective effects. Overall, these findings demonstrate that exercise training, especially moderate-intensity interval training, effectively downregulates PDE9A expression and enhances NO levels in cardiac tissue after MI, supporting its therapeutic potential in myocardial recovery and remodeling.

Conclusion

The results of this study demonstrate that eight weeks of continuous and interval exercise training at different intensities can effectively decrease PDE9A gene expression and increase serum nitric oxide (NO) levels. Among the exercise protocols, interval training at 80% of maximal running speed produced the most pronounced improvements in both parameters. These findings suggest that exercise, particularly appropriately prescribed interval training, may serve as an effective non-pharmacological intervention for protecting cardiac tissue following myocardial infarction. Moreover, the observed modulation of PDE9A and NO indicates that exercise training could

complement pharmacological strategies aimed at improving cardiac recovery and remodeling after ischemic injury. Therefore, targeted exercise programs may represent a promising adjunctive approach in the prevention and rehabilitation of post-infarction cardiac dysfunction.

Keywords: Myocardial Infarction, Phosphodiesterase, Interval Training, Continuous Training, Nitric Oxide.

Article Message

Cardiovascular diseases remain a leading cause of mortality worldwide, with myocardial infarction often triggering adverse cardiac remodeling and heart failure. The findings of this study underscore the critical role of exercise training, particularly moderate-intensity interval training, in regulating cardiac molecular pathways post-infarction. By specifically reducing PDE9A gene expression—an enzyme that degrades cGMP and impairs nitric oxide (NO) signaling—exercise significantly enhances NO bioavailability. This mechanism contributes to the restoration of myocardial function and attenuates detrimental post-infarction cardiac remodeling. These results emphasize that properly designed exercise protocols serve as effective non-pharmacological strategies for cardiovascular protection and rehabilitation. Furthermore, the modulation of the PDE9A–NO signaling axis by exercise provides a promising foundation for combined therapeutic approaches. Integrating exercise with pharmacological interventions could optimize cardiac recovery after ischemic injury, offering new avenues to improve patient outcomes and reduce the burden of heart failure.

Ethical Considerations

The present study adhered to the ethical principles for working with laboratory animals in accordance with the guidelines of the International Committee and the Ethics Committee of Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch (IR.IAU.KHUISE.REC.1398.136).

Authors' Contributions

All authors contributed in the design, execution, and writing of every section of this research.

Conflict of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest associated with this study.

Acknowledgments

We sincerely appreciate the support and contributions of all those who assisted us in this research endeavor.



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

فیزیولوژی ورزشی

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



مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین تداومی و تناوبی با شدت‌های مختلف بر بیان ژن PDE9A و سطح سرمی NO در مدل حیوانی انفارکتوس میوکارد

شیوا صادقی^۱، غلامرضا شریفی^{۲*}، خسرو جلالی دهکردی^۲

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اصفهان (خوراسگان)، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اصفهان (خوراسگان)، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۲۶ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۱۶ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۱۲/۱۶

*نویسنده مسئول: غلامرضا شریفی، ایمیل: Sharifii.gholamreza@gmail.com

نحوه ارجاع دهی: صادقی، شیوا؛ شریفی، غلامرضا و جلالی دهکردی، خسرو. (۱۴۰۵). تأثیر تمرین تداومی و تناوبی با شدت‌های مختلف بر بیان ژن PDE9A و سطح سرمی NO در مدل حیوانی انفارکتوس میوکارد. فیزیولوژی ورزشی، ۱۸ (۷۰): ۱۷-۳۲.

چکیده

هدف: هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین تداومی و تناوبی با شدت‌های مختلف بر بیان ژن PDE9A و سطح سرمی NO در مدل حیوانی انفارکتوس میوکارد بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه آزمایشگاهی روی ۴۰ سر موش صحرایی نر انجام شد. پس از یک هفته سازگاری با محیط و تردمیل، حیوانات به صورت تصادفی به گروه‌های کنترل سالم، کنترل انفارکتوس میوکارد و سه گروه تمرینی شامل تمرین تداومی و تمرین تناوبی با دو شدت مختلف تقسیم شدند. انفارکتوس میوکارد از طریق تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین القا شد. پس از دوره بهبودی، مداخلات تمرینی به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته اجرا شد. سطح سرمی NO با روش ELISA و بیان ژن PDE9A با روش RT-PCR سنجیده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بیان ژن PDE9A در گروه انفارکتوس میوکارد به طور معناداری بالاتر و سطح NO به صورت معناداری پایین‌تر از سایر گروه‌ها بود. هر دو نوع تمرین تداومی و تناوبی موجب کاهش معنادار بیان ژن PDE9A و افزایش سطح NO نسبت به گروه انفارکتوس شدند. بیشترین بهبود در بیان ژن PDE9A و سطح NO در گروه تمرین تناوبی با شدت متوسط مشاهده شد. نتیجه‌گیری: هشت هفته تمرین تداومی و تناوبی با شدت‌های مختلف باعث کاهش بیان ژن PDE9A و افزایش سطح سرمی NO در مدل حیوانی انفارکتوس میوکارد شد. در میان پروتکل‌ها، تمرین تناوبی با شدت متوسط بیشترین اثر بهبود را نشان داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین ورزشی، به‌ویژه تمرین تناوبی می‌تواند به‌عنوان رویکردی غیردارویی در بهبود وضعیت قلب پس از آسیب ایسکمیک مدنظر قرار گیرد.

واژگان کلیدی: انفارکتوس میوکارد، فسفودی‌استراز، تمرین تناوبی، تمرین تداومی، نیتریک اکسید.



Copyright: © 2026 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/>).

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی از علل اصلی مرگ و ناتوانی برای زنان و مردان در جهان کنونی به شمار می‌رود. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی، سالانه حدود ۱۷/۹ میلیون نفر در جهان بر اثر بیماری‌های قلبی عروقی جان خود را از دست می‌دهند (۱). وخیم‌ترین و اغلب کشنده‌ترین نتیجه بیماری‌های کرونری، انفارکتوس حاد میوکارد (MI)^۱ است که اغلب به دنبال نبود تعادل بین خون‌رسانی عروق کرونری و نیاز قلب، به دلیل انسداد حاد یکی از شریان‌های بزرگ کرونری روی می‌دهد. به دنبال انسداد عروق کرونری، بافت قلبی دچار ایسکمی (قطع جریان خون)^۲ شده و آسیب ایسکمیک و انفارکتوس قلبی ایجاد می‌شود (۲).

فسفودی استرازها^۳ (PDEs) آنزیم‌هایی هستند که نوکلئوتیدهای حلقوی مانند cAMP یا cGMP را به شکل ۵'-منوفسفات مربوطه خود تجزیه می‌کنند. این آنزیم‌ها نقش مهمی در تنظیم سیگنال‌دهی سلولی دارند و هر ایزوفرم PDE عملکرد اختصاصی و کنترل موضعی خاص خود را در سلول‌ها دارد (۳). از میان PDE ها، PDE9A در میوسیت‌های قلبی حضور دارد و با هیدرولیز cGMP در شرایط پاتولوژیک قلب، مانند نارسایی قلبی و انفارکتوس میوکارد، نقش مهمی ایفا می‌کند (۴).

در وضعیت استرس قلبی، فعالیت PDE9A می‌تواند افزایش یابد و با تأثیر بر پاسخ‌های التهابی، آسیب به بافت میوکارد را تشدید کند. این آنزیم در تجزیه cGMP نقش مهمی دارد و افزایش آن ممکن است به کاهش سطح این پیام‌رسان در بافت‌های قلبی منجر شود (۵). علاوه بر این، PDE9A به طور مستقل از مسیر نیتریک‌اکسید (NO) در تنظیم cGMP نقش دارد و در بیماری انفارکتوس میوکارد، افزایش فعالیت آن می‌تواند اثرات محافظتی cGMP را کاهش دهد و در نتیجه باعث اختلال در خون‌رسانی به بافت قلبی شود (۶).

تحقیقات نشان داده‌اند که مهار PDE9A می‌تواند به عنوان یک استراتژی درمانی جدید برای محافظت از قلب در برابر آسیب‌های ناشی از انفارکتوس میوکارد بررسی شود؛ بنابراین PDE9A هدف درمانی بالقوه در مدیریت انفارکتوس میوکارد شناخته می‌شود و تحقیقات بیشتری برای درک بهتر نقش آن و توسعه درمان‌های مؤثرتر نیاز است (۷-۹).

تأثیر فعالیت بدنی بر بیان ژن PDE9A در زمینه انفارکتوس میوکارد درخور توجه است؛ زیرا نشان داده شده است که تمرینات ورزشی بیان ژن را تغییر می‌دهد و نتایج قلبی را بهبود می‌بخشد (۱۰). فعالیت ورزشی پس از MI موجب کاهش بازسازی نامطلوب قلب می‌شود و با تعدیل مسیرهای مولکولی از جمله مسیر cGMP/PKG، احتمالاً بر فعالیت PDE9A نیز اثر می‌گذارد (۱۱).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی علاوه بر کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد اندوتلیال، قادر است بیان ژن‌های دخیل در بازسازی قلبی را تغییر دهد؛ بنابراین به صورت غیرمستقیم ممکن است بر تنظیم PDE9A و بهبود سازگاری قلبی نقش داشته باشد (۱۲). علاوه بر این، نشان داده شده است که تمرینات ورزشی باعث کاهش

-
1. Miocardia Infraction
 2. Ischemia
 3. Phosphodiesterase

اتساع بطن چپ و بهبود هیپرتروفی می‌شود که با تغییرات در بیان ژن، از جمله تغییرات PDE ها مرتبط است (۸). در حالی که اثرات مفید فعالیت ورزشی بر سلامت قلب به خوبی مستند شده است، بررسی مکانیسم‌های تنظیمی خاص PDE9A در پاسخ به فعالیت ورزشی نیازمند انجام تحقیقات بیشتر برای درک کامل نقش آن‌ها در بهبود سکت قلبی است.

از طرفی دیگر، اختلال عملکرد اندوتلیال یکی از ویژگی‌های برجسته بیماری‌های قلبی عروقی است که با ظرفیت فعالیت ورزشی ارتباط معکوس دارد و با کاهش میزان NO مشخص می‌شود؛ بنابراین درمان انواع بیماری‌های قلبی عروقی اغلب به مکمل نیتروژن اکساید نیاز دارد (۱۳)؛ برای مثال، نیتروگلیسرین در آنژین صدری استفاده می‌شود و NO برای کاهش علائم پرفشاری خون ریوی استفاده می‌شود. شواهد نشان می‌دهند که حتی یک جلسه تمرین ورزشی، فارغ از شدت آن، می‌تواند سطح هورمون‌های قلبی را افزایش دهد؛ با این حال، تطابق ناشی از تمرین تناوبی با شدت پایین، موجب تعدیل سطح NO، فعال‌سازی پروتئین گوانیل سیکلاز و تنظیم میزان گوانیل سیکلاز تحریک شده می‌شود. این فرایند در نهایت به کاهش تولید cGMP، افزایش جزئی فعالیت فسفودی‌استراز و کاهش ورود کلسیم به سلول‌های قلبی منجر می‌شود (۱۴)؛ در نتیجه با کاهش سطح cAMP که معمولاً انقباض پذیری قلب را افزایش می‌دهد، میزان تجزیه آن به AMP-5 کمتر می‌شود و در نهایت سطح فعال‌سازی آنزیم PKG نیز کاهش می‌یابد (۱۵).

شدت تمرین ورزشی نیز ممکن است اثرات متفاوتی بر بیان ژن‌های قلبی و تنظیم پیام‌رسان‌هایی مانند NO ایجاد کند؛ به همین دلیل بررسی تمرین‌های تداومی و تناوبی با شدت‌های مختلف در زمینه انفارکتوس میوکارد اهمیت ویژه‌ای دارد. درباره نوع تمرین‌های ورزشی و دستاوردهای حاصل از آن‌ها در برنامه توان‌بخشی قلبی نیز مطالعات متعددی انجام شده‌اند. در حالی که برنامه‌های تمرینی برای بیماران نارسایی قلبی بیشتر بر تمرین‌های استقامتی چون فعالیت‌های ورزشی هوازی از جمله پیاده‌روی متمرکز شده است، شواهد روبه‌رشدی نشان می‌دهند که تمرین‌های تناوبی شدید (HIIT)^۱ می‌توانند به عنوان جایگزینی مؤثر عمل کنند و سازگاری‌های فیزیولوژیک و قلبی عروقی بیشتری را به همراه داشته باشند (۱۸-۱۶)؛ بنابراین با توجه به مطالب ذکر شده، مطالعه حاضر درصدد پاسخ به این پرسش است: آیا بین هشت هفته تمرین تداومی و تناوبی با دو شدت متفاوت بر بیان ژن PDE9A و وضعیت استرس اکسیداتیو در مدل حیوانی انفارکتوس میوکارد، تفاوتی وجود دارد؟ و آیا این مداخلات می‌توانند به بهبود تنظیم PDE9A و استرس اکسیداتیو بافت قلبی متعاقب انفارکتوس میوکارد منجر شوند؟

روش پژوهش

این پژوهش از نوع تحقیقات تجربی بود که به صورت آزمایشگاهی انجام شد. با توجه به مدت زمان لازم برای اجرای طرح پژوهش، پژوهش حاضر مقطعی بود. در این مطالعه، چهل سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار دوماهه با وزن تقریبی 225 ± 40 خریداری شدند و در قفس‌های استاندارد و محیط کنترل شده (دمای ۲۴-۲۲ درجه رطوبت ۵۰-۴۵ درصد و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی-تاریکی)، با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. موش‌های آزمایشگاهی

1. High-Intensity Interval Training

با غذاهای تولید مراکز تولید خوراک دام به صورت پلت تغذیه می‌شوند؛ به طوری که روزانه به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن با ۱۰ گرم پلت تغذیه شدند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید انسیتو پاستور کرج بود. همچنین موش‌ها روزانه به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به ۱۰ تا ۱۲ میلی لیتر آب نیاز داشتند که در این پژوهش آب مورد نیاز هر حیوان به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آن‌ها قرار داده شد.

پس از همگن‌سازی حیوانات براساس وزن و یک هفته عادت به شرایط نگهداری، تمامی موش‌ها در یک برنامه آشناسازی با دویدن روی تردمیل مخصوص موش صحرایی به مدت پنج روز متوالی (سرعت ۶ متر بر دقیقه، ۱۰ دقیقه در هر جلسه و شیب صفر درجه) شرکت داده شدند. در مرحله بعد، ۴۰ سر موش صحرایی نر به صورت تصادفی به پنج گروه (هر گروه $n=8$) کنترل سالم، کنترل بیمار، تمرین تداومی، تمرین تناوبی با شدت متوسط و تمرین تناوبی با شدت بالا تقسیم شدند. در پایان دوره مداخله، تمامی حیوانات زنده‌مانده در هر گروه (کنترل سالم: $n=8$ ، کنترل بیمار: $n=7$ ، تمرین تداومی: $n=8$ ، تمرین تناوبی با شدت متوسط: $n=8$ ، تمرین تناوبی با شدت بالا: $n=7$) وارد مرحله نمونه‌گیری و تحلیل نهایی شدند.

برای ایجاد و تأیید انفارکتوس تجربی میوکارد، از تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین (Isoproterenol; Sigma Chemical Company, St. Louis, USA) به میزان ۱۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت استفاده شد. محلول دارو در نرمال سالین تازه تهیه شد. استفاده از این ترکیب در مدل‌های حیوانی، به‌ویژه در موش صحرایی، یکی از رایج‌ترین و مستندترین روش‌ها برای القای سکته قلبی تجربی محسوب می‌شود. انتخاب دوز تزریقی دارو براساس نتایج مطالعه پایلوت انجام شد؛ به این صورت که سه دوز ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن بررسی شد و در نهایت دوز ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به‌عنوان دوز مؤثر انتخاب شد (۱۹). برای تأیید القای انفارکتوس میوکارد، تغییرات رفتاری (کاهش فعالیت و بی‌حالی حیوانات)، تغییر رنگ بافت قلب پس از کالبدگشایی و تطبیق این یافته‌ها با مطالعات معتبر پیشین مدنظر قرار گرفت که همگی نشانگر موفقیت القای مدل انفارکتوس میوکارد بودند (۲۰، ۲۱).

مطابق با جدول (۱)، پیش از شروع دوره تمرینی، حیوانات برای سازگاری با محیط و دستگاه تردمیل به مدت یک هفته (۱۰ دقیقه در هر جلسه) تحت تمرینات تطبیقی قرار گرفتند. به طور خلاصه، در پایان این دوره، آزمونی برای تعیین حداکثر سرعت دویدن انجام شد. در این آزمون، سرعت اولیه تردمیل ۱۰ متر بر دقیقه در نظر گرفته شد و هر دو دقیقه، سه متر بر دقیقه به آن افزوده می‌شد، تا زمانی که حیوانات به مرحله خستگی می‌رسیدند و قادر به ادامه دویدن نبودند. پس از گذشت ۴۸ ساعت از آزمون اولیه، دوره اصلی تمرینات آغاز شد. حیوانات به مدت هشت هفته و سه روز در هفته تمرین کردند. گروه‌های تمرینی شامل یک گروه تمرین تداومی با شدت ۷۰ درصد حداکثر سرعت و دو گروه تمرین تناوبی با شدت‌های متوسط و بالا بودند. هر جلسه تمرینی به مدت ۳۰ دقیقه اجرا شد (۲۲). تمرینات تناوبی با شدت متوسط شامل سه مرحله بودند: مرحله گرم کردن، بدنه اصلی تمرین و مرحله سرد کردن. در مرحله گرم کردن، حیوانات به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه دویدند. در بدنه اصلی تمرین، حیوانات در هفته اول با دویدن به مدت ۱۰ دقیقه و سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع به تمرین کردند. شدت و مدت تمرین به صورت تدریجی طی چهار

هفته نخست افزایش یافت تا حیوانات برای اجرای فاز اصلی تمرین آماده شوند. از هفته‌های پنجم تا هشتم، تمرین تناوبی در قالب فاز اصلی با شدت هدف اجرا شد. در گروه تمرین تناوبی با شدت متوسط، حیوانات ۱۰ تکرار فعالیت دویدن به مدت ۲ دقیقه با سرعت ۴۰ متر بر دقیقه (معادل ۸۰ درصد) و ۱ دقیقه دویدن با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه (معادل ۴۰ درصد) را انجام دادند. در پایان نیز مرحله سرد کردن به مدت ۵ دقیقه با شدت ۱۰ متر بر دقیقه انجام شد. در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا، الگوی تمرین مشابه گروه شدت متوسط بود؛ با این تفاوت که شدت فازهای کاری و استراحت فعال در فاز اصلی تمرین افزایش یافت. در این گروه، سرعت دویدن در فازهای پرشدت معادل ۹۰ درصد و در فازهای کم‌شدت برابر با ۵۰ درصد در نظر گرفته شد. سایر مراحل تمرین از جمله زمان گرم کردن، مدت کل تمرین (۳۰ دقیقه) و سرد کردن مشابه گروه تمرین تناوبی با شدت متوسط اجرا شد.

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، حیوانات برای انجام جراحی و نمونه‌برداری، تحت بی‌هوشی با استفاده از ترکیب کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از طریق تزریق داخل صفاقی قرار گرفتند. پس از اطمینان از بی‌دردی کامل، خون‌گیری از بطن چپ قلب انجام شد و نمونه‌های خون برای جداسازی سرم به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. در ادامه، بافت قلب (ناحیه بطن چپ در منطقه انفارکتوس و بافت مجاور سالم) به سرعت خارج شد. نمونه‌های بافتی بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شده و تا زمان انجام آنالیزهای بیوشیمیایی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

جدول ۱- پروتکل تمرین | Table 1- Exercise protocol

گروه	شدت تمرین	زمان تمرین
	Group	Exercise Intensity
	CT1	70%
	CT2	80%
	CT3	90%

به‌منظور اندازه‌گیری سطح سرمی NO از کیت آزمایشگاهی الیزا کمپاتی استابیوفارم ساخت کشور آمریکا استفاده شد. ارزیابی بیان ژن PDE9A با استفاده از تکنیک real-time RT-PCR (برای کمی‌سازی میزان بیان ژن PDE9A) صورت گرفت. برای سنجش بیان ژن PDE9A، پرایمرهای اختصاصی طراحی و سنتز شدند (توالی پرایمرها در جدول (۲) ذکر شده است). پرایمرهای ژن‌های ACTB (بتا-اکتین) و GAPDH (گلیسرآلدئید-۳-فسفات دهیدروژناز) به‌عنوان ژن‌های کنترل داخلی به کار رفتند. واکنش‌های Real-Time PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۱۰ نانوگرم cDNA، ۱۲/۵ میکرولیتر SYBR Green Master Mix (Applied Biosystems) و پرایمرهای اختصاصی با غلظت مشخص انجام شدند. واکنش‌ها در پلیت ۹۶ خانه‌ای و با استفاده از دستگاه ABI PRISM 5700 Sequence Detection System (Applied Biosystems) اجرا شدند. برای تأیید صحت و اختصاص واکنش‌ها، پس از اتمام هر چرخه، منحنی ذوب بررسی شد. کارایی تکثیر PCR با استفاده از فرمول $E = (10^{-(1/\text{slope})})$ محاسبه شد که بازدهی

بیشتر از ۹۹ درصد را نشان داد. بیان نسبی ژن PDE9A براساس مقادیر Ct و با نرمال‌سازی نسبت به ژن‌های مرجع ACTB و GAPDH محاسبه شد. تمامی نمونه‌ها در دو تکرار مستقل انجام شدند.

جدول ۲- توالی پرایمرهای استفاده‌شده | Table 2- The primer sequences

F-5'-GGCCACCGAGAAGTCCAGA-3'
R-5'-CCCGCTTTCCTCAGGCA-3'

تجزیه و تحلیل آماری

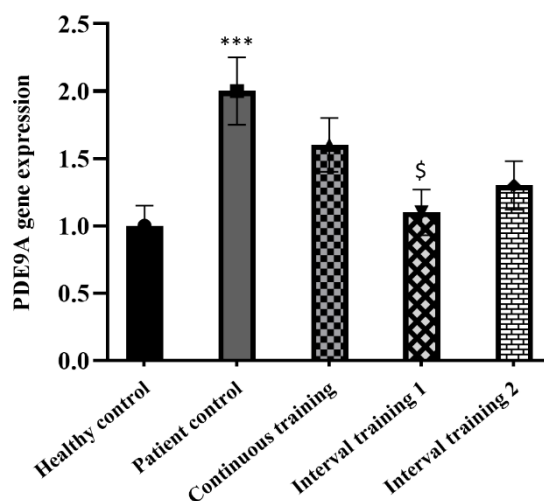
به‌منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها آزمون شاپیرو-ویلک در هر گروه به کار رفت. برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه بهره گرفته شد و در صورت معنادار بودن نتایج، برای تعیین جایگاه تفاوت‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همه تحلیل‌های آماری در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ در سطح معناداری $P \leq 0.05$ انجام شد. همچنین نمودارها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism ترسیم شد.

نتایج

در این پژوهش، بیان ژن PDE9A در بافت قلبی گروه‌های کنترل سالم، کنترل بیمار (انفارکتوس میوکارد)، تمرین تداومی، تمرین تناوبی ۱ و تمرین تناوبی ۲ بررسی شد. نتایج آزمون واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌ها تفاوت معناداری در بیان PDE9A وجود داشت ($F(4,35)=14/2$, $P<0.001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان PDE9A در گروه کنترل بیمار به طور معناداری بالاتر از سایر گروه‌ها بود ($P<0.001$). همچنین تمرین‌های ورزشی موجب کاهش بیان PDE9A در مقایسه با گروه بیمار شدند؛ به طوری که تمرین تناوبی ۱ بیشترین کاهش را نشان داد و سطح آن تقریباً مشابه با گروه کنترل سالم بود ($P \leq 0.05$). این یافته‌ها بیانگر آن است که تمرین ورزشی، به‌ویژه تمرین تناوبی می‌تواند بیان بیش‌ازحد ژن PDE9A ناشی از انفارکتوس قلبی را مهار کند (جدول ۳ و شکل ۱).

جدول ۳- میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان ژن PDE9A و سطح سرمی NO
Table 3- Mean $\pm$ SD of PDE9A Gene Expression and serum NO

Group گروه	PDE9A	NO
کنترل سالم (Healthy Control)	1.00 $\pm$ 0.15	1.00 $\pm$ 0.15
کنترل بیمار (Patient Control)	2.00 $\pm$ 0.25	0.55 $\pm$ 0.12
تمرین تداومی (Continuous Training)	1.60 $\pm$ 0.20	0.85 $\pm$ 0.14
تمرین تناوبی با شدت متوسط (Interval Training 1)	1.10 $\pm$ 0.17	1.25 $\pm$ 0.12
تمرین تناوبی با شدت بالا (Interval Training 2)	1.30 $\pm$ 0.18	1.10 $\pm$ 0.14

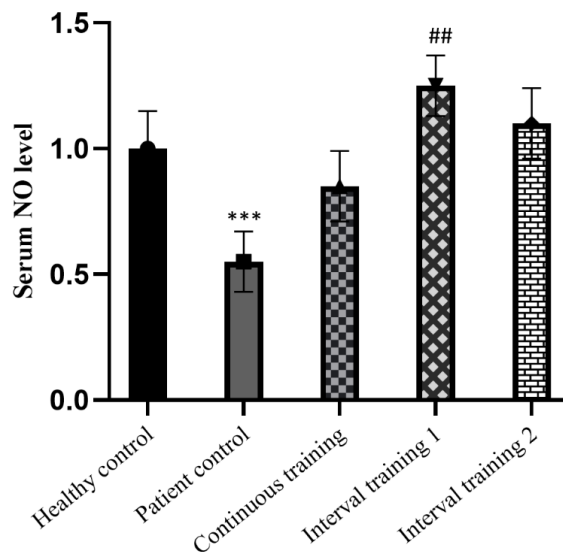


شکل ۱- مقادیر بیان ژن PDE9A | Figure 1- The values of PDE9A gene expression

مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD) نشان داده شده است. گروه‌ها عبارت بودند از: کنترل سالم؛ کنترل بیمار؛ تمرین تداومی؛ تمرین تناوبی ۱؛ تمرین تناوبی ۲. بیان ژن PDE9A در گروه کنترل بیمار در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش یافت ($P \leq 0.001$) و تمرین‌های ورزشی موجب کاهش نسبی بیان این ژن در بیماران شدند ($P \leq 0.05$).

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). The groups include healthy control, patient control, continuous training, interval training 1, and interval training 2. The expression of the PDE9A gene increased in the patient control group compared to the healthy control group ($***P \leq 0.001$), and exercise training led to a relative reduction in the gene expression in patients ($*P \leq 0.05$).

در این پژوهش، سطح نیتریک اکسید (NO) در بافت قلبی گروه‌های مختلف شامل کنترل سالم، کنترل بیمار (انفارکتوس میوکارد)، تمرین تداومی، تمرین تناوبی ۱ و تمرین تناوبی ۲ اندازه‌گیری شد. تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌ها تفاوت معناداری در مقدار NO وجود داشت ($F(4,35) = 18.5$, $P < 0.001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی مشخص کرد که سطح NO در گروه کنترل بیمار به طور درخور توجهی کمتر از سایر گروه‌ها بود ($P < 0.001$). اجرای تمرین‌های ورزشی موجب افزایش معنادار NO در مقایسه با گروه بیمار شد؛ به طوری که بیشترین افزایش در گروه تمرین تناوبی ۱ مشاهده شد ($P < 0.001$). این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین تناوبی با بهبود مسیر NO-cGMP-PKG موجب افزایش فراهمی زیستی NO در بافت قلبی پس از انفارکتوس می‌شود و احتمالاً از طریق بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش استرس اکسیداتیو، نقش حفاظتی در قلب ایفا می‌کند (جدول ۳ و شکل ۲).



شکل ۲- سطح سرمی NO در گروه‌های مختلف

مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD) نشان داده شده‌اند. گروه‌ها عبارت بودند از: کنترل سالم؛ کنترل بیمار؛ تمرین تداومی؛ تمرین تناوبی ۱؛ تمرین تناوبی ۲. سطح سرمی NO در گروه کنترل بیمار در مقایسه با کنترل سالم کاهش یافت ($***P \leq 0.001$) و تمرین‌های ورزشی به‌ویژه تمرینات تناوبی ۱ موجب افزایش سطح سرمی NO در بیماران شدند ($##P \leq 0.01$).

Figure 2- Serum levels of NO in different groups

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). The groups include healthy control, patient control, continuous training, interval training 1, and interval training 2. Serum levels of NO reduction in the patient control group compared to the healthy control group ($***P \leq 0.001$), and exercise training particularly interval training led to serum levels of NO in patients ($##P \leq 0.01$).

بحث و نتیجه‌گیری

هدف پژوهش حاضر بررسی اثر یک دوره تمرین تداومی و تناوبی با شدت‌های متفاوت بر بیان ژن PDE9A و سطح سرمی NO در موش‌های مدل انفارکتوس میوکارد بود. یافته‌های مطالعه نشان داد که پس از انفارکتوس، بیان PDE9A در بافت قلبی به طور معناداری افزایش داشت و هم‌زمان سطح NO کاهش یافت. مداخلات تمرینی موجب کاهش معنادار PDE9A و افزایش NO شدند؛ به‌ویژه در گروه تمرین تناوبی با شدت ۸۰ درصد که نزدیک‌ترین مقادیر به وضعیت سالم را نشان داد و اثرات حفاظتی برجسته‌ای را ایجاد کرد.

این نتایج با مطالعات پیشین در زمینه نقش PDE9A و NO در آسیب قلبی همخوانی دارد (۹). شواهد پیش‌بالینی نشان می‌دهد که افزایش PDE9A در قلب آسیب‌دیده با کاهش cGMP و تضعیف مسیر PKG همراه است و مهار PDE9A موجب بهبود سیگنالینگ cGMP و کاهش هیپرتروفی و فیبروز می‌شود (۲۳). همچنین بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که تمرین منظم باعث افزایش NO و متابولیت‌های آن می‌شود و عملکرد اندوتلیال را تقویت می‌کند؛ با این حال، پاسخ PDE9A و NO به تمرین بسته به نوع آسیب، شدت و مدت تمرین متفاوت است و در برخی شرایط اثرات تمرین بر مسیر NO-cGMP-PKG متناقض گزارش شده که نشان‌دهنده پیچیدگی تنظیم مولکولی این مسیر است (۲۴).

مطالعات پیشین نیز نشان داده‌اند که تمرینات مزمن موجب افزایش تولید NO از طریق eNOS و بهبود عملکرد اندوتلیال می‌شوند؛ برای مثال، سیسا^۱ و همکاران گزارش کردند که ۱۰ روز دویدن روی تردمیل بیان ژن eNOS و تولید NO در عروق کرونر سگ‌ها را افزایش داده و تمرینات طولانی‌تر تا ۱۶ هفته نیز بیان ژن eNOS را در مدل‌های خوک تغییر می‌دهد (۲۶، ۲۵). همچنین فعالیت ورزشی مزمن موجب افزایش EDRF/NO در پاسخ به انسداد مختصر و استیل کولین می‌شود و ظرفیت اتساع شریان‌های کرونر را افزایش می‌دهد که نشان‌دهنده نقش تمرین در تحریک تولید NO و تقویت عملکرد اندوتلیال است (۲۷). نتایج حاضر با مطالعات نام^۲ و همکاران (۱۶)، بیلبرگ^۳ و همکاران (۱۷)، کسوتا^۴ و همکاران (۱۸) و وانگ^۵ و همکاران (۲۸) همخوانی دارد. این پژوهش‌ها اثر تمرینات تناوبی و تداومی بر ژن‌های مرتبط با اختلالات قلبی-عروقی را بررسی کرده‌اند و نشان داده‌اند که تمرین تناوبی با شدت متوسط می‌تواند اثرات حفاظتی درخور توجهی را ایجاد کند.

از نظر مکانیسم، NO تولیدشده توسط eNOS گوانیلات سیکلاز حلال (sGC) را فعال می‌کند و تولید cGMP را افزایش می‌دهد. cGMP با فعال‌سازی PKG اثرات ضدهایپرتروفی، ضدفیبروزی و تنظیم عملکرد کلسیم را اعمال می‌کند (۲۹). پس از انفارکتوس، کاهش NO این مسیر حفاظتی را تضعیف می‌کند و می‌تواند به بازسازی پاتولوژیک قلب منجر شود. PDE9A با تجزیه cGMP، به‌ویژه cGMP ناشی از مسیر پپتیدهای ناتیورپپتیک، سطح cGMP را کاهش می‌دهد و اثرات محافظتی PKG را محدود می‌کند (۳۰). تمرین، به‌ویژه تمرین تناوبی با شدت ۸۰ درصد، با افزایش eNOS و NO، بالا بردن سطح cGMP و فعال‌سازی PKG و کاهش محرک‌های مولکولی افزایش PDE9A، مانند استرس اکسیداتیو و التهاب، بازسازی قلبی را به سمت پاسخ سازگارانه هدایت می‌کند (۳۱). با توجه به مطالب بیان‌شده، انتظار می‌رود انجام تمرینات تداومی و تناوبی با دو شدت متفاوت باعث کاهش ANP و NO شود که نتایج پژوهش حاضر مؤید این مطلب است. به طور کلی، به دنبال تمرینات ورزشی، به علت سازوکار پمپ‌های عضلانی و تنفسی، بازگشت وریدی افزایش می‌یابد و کشش بیشتری بر عضلات قلب وارد می‌شود که این سازوکار به نوبه خود بر NO تأثیرگذار است (۲۲)؛ این مطالعات با نتایج پژوهش حاضر همخوانی دارد.

به طور کلی، یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که تمرین، به‌ویژه تمرین تناوبی با شدت ۸۰ درصد، می‌تواند هم‌زمان بیان PDE9A را کاهش دهد، مسیر NO-cGMP-PKG را تقویت کند، بازسازی پاتولوژیک را مهار کند و عملکرد قلب پس از انفارکتوس را بهبود بخشد. این داده‌ها پایه‌ای برای طراحی استراتژی‌های تمرینی و ترکیبی با مداخلات دارویی، مانند مهار PDE9A فراهم می‌کند. مطالعات آینده باید شامل اندازه‌گیری هم‌زمان PDE9A، cGMP، بافتی، فسفوریلاسیون اهداف PKG و متابولیت‌های NO، بررسی اثرات حاد و مزمن تمرین و ارزیابی اثرات ترکیبی تمرین با مهار PDE9A در مدل‌های حیوانی و انسانی باشد تا شواهد دقیق‌تر و قوی‌تری از مکانیسم‌های حفاظتی ارائه شود.

-
1. Sessa
 2. Nam
 3. Bilberg
 4. Košuta
 5. Wang

درمجموع نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که هشت هفته تمرین تداومی و تناوبی با شدت‌های متفاوت بیان PDE9A را کاهش داده و سطح سرمی NO را افزایش می‌دهد. تمرین تناوبی با شدت ۸۰ درصد بیشترین اثر را بر بهبود این پارامترها نشان داد. این یافته‌ها حاکی از آن است که تمرین، به‌ویژه تمرین تناوبی با شدت مناسب می‌تواند به‌عنوان مداخله غیردارویی مؤثری در محافظت از بافت قلب پس از انفارکتوس میوکارد استفاده شود و پلایه‌ای برای طراحی استراتژی‌های تمرینی و ترکیبی با مداخلات دارویی فراهم می‌کند.

یکی از محدودیت‌های این مطالعه، استفاده از مدل انفارکتوس القایی با ایزوپرنالین بود که عمدتاً از طریق تحریک بیش از حد بتا آدرنرژیک و استرس کاتکول‌آمینی ایجاد می‌شود. این مدل ممکن است با مکانیسم‌های انسداد واقعی عروق کرونری در انسان متفاوت باشد و آسیب میوکاردی ایجادشده ممکن است با آسیب میوکاردی ناشی از آترواسکلروز انسانی تفاوت داشته باشد؛ بنابراین تعمیم نتایج به شرایط بالینی باید با احتیاط صورت گیرد.

پیام مقاله

یافته‌های این مطالعه نقش بسیار مهم تمرینات ورزشی، به‌ویژه تمرینات تناوبی با شدت متوسط را در تنظیم مسیرهای مولکولی قلب پس از انفارکتوس میوکارد نشان می‌دهد. با کاهش بیان ژن PDE9A و افزایش در دسترس بودن NO، تمرین ورزشی به بازسازی عملکرد میوکارد و کاهش بازآرایی قلبی پس از انفارکتوس کمک می‌کند. این نتایج تأکید می‌کند که طراحی صحیح برنامه‌های ورزشی می‌تواند به‌عنوان راهبرد غیردارویی مؤثری برای محافظت و بازتوانی قلب استفاده شود. علاوه بر این، تعدیل محور پیام‌رسانی PDE9A-NO توسط تمرین ورزشی، مبنایی امیدبخش برای توسعه رویکردهای درمانی ترکیبی فراهم می‌سازد که در آن تمرین با مداخلات دارویی تلفیق شده و به بهبود بهینه عملکرد قلب پس از آسیب ایسکمیک منجر می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

در مطالعه حاضر از اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی منطبق بر کمیته بین المللی و ضوابط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان واحد خوراسگان پیروی شد (IR.IAU.KHUISF.REC.1398.136).

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت داشتند.

تعارض منافع

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

تشکر و قدردانی

از همه کسانی که در این پژوهش ما را همراهی کردند، صمیمانه تشکر می‌نماییم.

منابع

1. Gupta K, Rawlley B, Meloche C, Minhas AMK, Hermel M, Slipczuk L, et al. Highlights of cardiovascular disease prevention studies presented at the 2024 American College of Cardiology

- Conference. Current Atherosclerosis Reports. 2024;1-15. <https://doi.org/10.1007/s11883-024-01218-2>
2. Dalal JJ, Krittayaphong R, Nicholls S, Soomro K, Yeo K. Consensus recommendations of the Asia Pacific Cardiometabolic Consortium on secondary prevention strategies in myocardial infarction: recommendations on pharmacotherapy, lifestyle modification and cardiac rehabilitation. J Asian Pac Soc Cardiol. 2023;2:e01. <https://doi.org/10.15420/japsc.2022.24>
 3. Fu Q, Wang Y, Yan C, Xiang YK. Phosphodiesterases in heart and vessels-from physiology to diseases. Physiological Reviews. 2023. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2023>
 4. Dunkerly-Eyring B, Kass DA. Myocardial phosphodiesterases and their role in cGMP regulation. J Cardiovasc Pharmacol. 2020;75(6):483-93. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000773>
 5. Bigot M, Guy JM, Monpere C, Cohen-Solal A, Pavy B, Iliou MC, et al. Cardiac rehabilitation recommendations of the Group Exercise Rehabilitation Sports–Prevention (GERS-P) of the French Society of Cardiology: 2023 update. Archives of Cardiovascular Diseases. 2024;117(8-9):521-41. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2024.05.119>
 6. Harding S. Investigating the role of phosphodiesterases in myofibroblast transformation in Peyronie's disease: Anglia Ruskin Research Online (ARRO); 2024. <https://hdl.handle.net/10779/aru.25723446>
 7. Simonsen ML, Alessio HM, White P, Newsom DL, Hagerman AE. Acute physical activity effects on cardiac gene expression. Experimental Physiology. 2010;95(11):1071-80. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.054858>
 8. Mao S, Zhang X, Chen M, Wang C, Chen Q, Guo L, et al. Beneficial effects of Baduanjin exercise on left ventricular remodelling in patients after acute myocardial infarction: an exploratory clinical trial and proteomic analysis. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2021;35:21-32. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07047-0>
 9. Methawasin M, Strom J, Borkowski T, Hourani Z, Runyan R, Smith III JE, Granzier H. Phosphodiesterase 9a inhibition in mouse models of diastolic dysfunction. Circulation: Heart Failure. 2020;13(5):e006609. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006609>
 10. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, Cho G-S, Hamdani N, Holewinski R, et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. Nature. 2015;519(7544):472-6. <https://doi.org/10.1038/nature14332>
 11. Freimann S, Kessler-Icekson G, Shahar I, Radom-Aizik S, Yitzhaky A, Eldar M, Scheinowitz M. Exercise training alters the molecular response to myocardial infarction. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2009;41(4):757-65. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31819125b6>
 12. Garza MA, Wason EA, Zhang JQ. Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction. World Journal of Cardiology. 2015;7(2):52. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i2.52>
 13. Krumenacker JS, Hanafy KA, Murad F. Regulation of nitric oxide and soluble guanylyl cyclase. Brain Research Bulletin. 2004;62(6):505-15. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(03\)00102-3](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(03)00102-3)
 14. Sugawara J, Maeda S, Otsuki T, Tanabe T, Ajisaka R, Matsuda M. Effects of nitric oxide synthase inhibitor on decrease in peripheral arterial stiffness with acute low-intensity aerobic exercise. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2004;287(6):H2666-H9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00077.2004>
 15. Montfort WR, Wales JA, Weichsel A. Structure and activation of soluble guanylyl cyclase, the nitric oxide sensor. Antioxidants & Redox Signaling. 2017;26(3):107-21. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6693>
 16. Nam H, Jeon HE, Kim WH, Joa KL, Lee H. Effect of maximal-intensity and high-intensity interval training on exercise capacity and quality of life in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med. 2024;60(1):104-12. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.23.08094-2>

17. Bilberg A, Mannerkorpi K, Borjesson M, Svedlund S, Sivertsson J, Klingberg E, Bjersing J. High-intensity interval training improves cardiovascular and physical health in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*. 2024;bjsports-2024-108369. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2024-108369>
18. Košuta D, Novaković M, Božić Mijovski M, Jug B. Acute effects of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on haemostasis in patients with coronary artery disease. *Scientific Reports*. 2024;14(1):1963. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52521-6>
19. Shukla SK, Sharma SB, Singh UR. β -Adrenoreceptor agonist isoproterenol alters oxidative status, inflammatory signaling, injury markers and apoptotic cell death in myocardium of rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2015;30:27-34. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0401-5>
20. Panda S, Kar A, Biswas S. Preventive effect of Agnucastosiside C against Isoproterenol-induced myocardial injury. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16146. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16075-0>
21. Mi X, Zhang Z, Cheng J, Xu Z, Zhu K, Ren Y. Cardioprotective effects of schisantherin A against isoproterenol-induced acute myocardial infarction through amelioration of oxidative stress and inflammation via modulation of PI3K-AKT/Nrf2/ARE and TLR4/MAPK/NF- κ B pathways in rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2023;23(1):277. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04081-x>
22. Galvao TF, Matos KC, Brum PC, Negrao CE, da Luz PL, Chagas ACP. Cardioprotection conferred by exercise training is blunted by blockade of the opioid system. *Clinics*. 2011;66(1):151-7. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000100026>
23. Thatcher S, Khalid A, Ahmed A-B, Gill R, Kia A. PDE9A Promotes calcium-handling dysfunction in right heart failure via cGMP-PKG pathway suppression: a mechanistic and therapeutic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(13):6361. <https://doi.org/10.3390/ijms26136361>
24. Du L, Zhang X, Chen K, Ren X, Chen S, He Q. Effect of high-intensity interval training on physical health in coronary artery disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2021;8(11):158. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110158>
25. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circulation Research*. 1994;74(2):349-53. <https://doi.org/10.1161/01.RES.74.2.349>
26. Arce-Esquivel AA, Kreutzer KV, Rush JW, Turk JR, Laughlin MH. Exercise Does Not Attenuate Early Coronary Artery Disease Progression in a Pig Model. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2012;44(1):27. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318228879b>
27. Powers S, Sollanek K, Wiggs M, Demirel H, Smuder A. Exercise-induced improvements in myocardial antioxidant capacity: the antioxidant players and cardioprotection. *Free Radical Research*. 2014;48(1):43-51. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.825371>
28. Wang B, Zhou R, Wang Y, Liu X, Shou X, Yang Y, et al. Effect of high-intensity interval training on cardiac structure and function in rats with acute myocardial infarct. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;131:110690. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110690>
29. Park M, Sandner P, Krieg T. cGMP at the centre of attention: emerging strategies for activating the cardioprotective PKG pathway. *Basic Research in Cardiology*. 2018;113(4):24. <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0679-9>
30. Richards DA, Aronovitz MJ, Liu P, Martin GL, Tam K, Pande S, et al. CRD-733, a novel PDE9 (phosphodiesterase 9) inhibitor, reverses pressure overload-induced heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2021;14(1):e007300. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007300>

31. Fallahi A, Gaeini A, Shekarfroush S, Khoshbaten A. Cardioprotective effect of high intensity interval training and nitric oxide metabolites (NO₂⁻, NO₃⁻). Iranian Journal of Public Health. 2015;44(9):1270. Available on: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4645785/>