

## تأثیر ترکیبی تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) و تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) بر پاسخ پروتئین‌های تانخورده میتوکندریایی (UPRmt) مرتبط با سیرتوئین در بطن چپ رت‌های سالمند

مهدی کیائی<sup>۱</sup>، مهدی مارزلو<sup>۲</sup>، حامد علیزاده پهلوانی<sup>۳</sup>، ندا آقایی بهمن‌بگلو<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** هدف از مطالعه‌ی حاضر، تأثیر ترکیبی تمرینات هوازی با شدت بالا و متوسط بر پاسخ پروتئین‌های تانخورده میتوکندریایی (UPRmt) مرتبط با سیرتوئین در بطن چپ رت‌های سالمند بود.

**روش‌ها:** پژوهش تجربی-بنیادی حاضر شامل ۱۲ سر رت نر ۲۰ ماهه از نژاد ویستار با میانگین وزنی  $400 \pm 30$  گرم بود. معیار ورود رت‌های بالای ۲۰ ماهگی بود. رت‌های مسن به طور تصادفی به گروه ترکیبی تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) و تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) (شش رت) و یک گروه کنترل (شش رت) تقسیم شدند. تمرینات ترکیبی HIIT و MICT هشت هفته و هر هفته پنج جلسه انجام شد. برنامه‌ی HIIT با وهله‌های پرشدت (۸۵-۹۵ درصد سرعت بیشینه) و استراحت (۴۰-۵۵ درصد) و برنامه MICT با شدت ۴۰-۷۰ درصد انجام شد.

**یافته‌ها:** بعد از هشت هفته تمرین ترکیبی هوازی میزان پروتئین سیرتوئین ۳ ( $P = 0.001$ ) و FOXO3a ( $P = 0.001$ ) افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل داشت. با این حال، انجام هشت هفته تمرین ترکیبی هوازی میزان پروتئین سیرتوئین ۷ ( $P = 0.025$ ) تغییر معناداری نداشت؛ ولی میزان پروتئین NRF1 ( $P = 0.007$ ) افزایش معناداری را نشان داد. میزان SOD ( $P = 0.02$ ) و کاتالاز ( $P = 0.001$ ) در گروه تمرین ترکیبی هوازی افزایش معناداری را نسبت به گروه کنترل نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** افزایش سطوح سیرتوئین ۳، FOXO3a، NRF1، SOD و کاتالاز بر اهمیت ورزش هوازی برای افراد سالمند جهت سلامت سلولی و مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو از طریق UPRmt تأکید می‌کند.

**واژگان کلیدی:** سالمندی؛ تمرینات هوازی با شدت بالا و متوسط؛ قلب؛ بطن چپ؛ پاسخ پروتئین تانخورده (UPRmt)

**ارجاع:** کیائی مهدی، مارزلو مهدی، علیزاده پهلوانی حامد، آقایی بهمن‌بگلو ندا. تأثیر ترکیبی تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) و تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) بر پاسخ پروتئین‌های تانخورده میتوکندریایی (UPRmt) مرتبط با سیرتوئین در بطن چپ رت‌های سالمند. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۵۳): ۲۷۹-۲۸۸.

### مقدمه

توجهی بر کیفیت زندگی در جمعیت سالمندان تأثیر می‌گذارد (۲). میتوکندری به عنوان نیروگاه‌های سلول، مسئول تولید آدنوزین تری فسفات (Adenosine triphosphate) ATP برای حفظ سلامت قلب ضروری است. با این حال، پیری با اختلال عملکرد میتوکندری همراه است و با کاهش تولید ATP، افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال پویایی میتوکندری شناخته می‌شود (۱). این تغییرات به تجمع پروتئین‌های معیوب، استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد بیولوژیکی کمک می‌کند و باعث ایجاد پاسخ پروتئین تانخورده میتوکندری

پیری، یک فرایند بیولوژیکی پیچیده است که همراه با کاهش تدریجی عملکردهای فیزیولوژیکی، افزایش آسیب‌پذیری در برابر بیماری‌ها و افزایش خطر مرگ و میر است. یکی از جنبه‌های مهم پیری، عدم سلامت قلبی عروقی است که اغلب با تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب همراه است (۱). بطن چپ، مسئول پمپاژ خون اکسیژن‌دار به بدن، به طور ویژه در معرض تغییرات مربوط به سن قرار دارد. این تغییرات می‌تواند منجر به نارسایی قلبی شود، شرایطی که به طور قابل

۱- استادیار، گروه علوم بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران.

۲- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی‌آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی‌آباد کتول، ایران.

۳- استادیار، گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی ۸۸۹-۱۴۶۶۵ تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حامد علیزاده پهلوانی: استادیار، گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی ۸۸۹-۱۴۶۶۵ تهران، ایران

Email: ha.alizadeh@cfu.ac.ir

مطالعات نشان دادند ورزش هوازی سبب افزایش ضربان قلب، افزایش استقامت قلبی- عروقی، بهبود برون‌ده قلبی و کاهش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی می‌شود (۱۱). در افراد سالخورده، ورزش منظم هوازی می‌تواند اختلال میتوکندری قلب، کاهش بهبود سلامت متابولیک و تنزل کیفیت کلی زندگی را کاهش دهد (۱۲). انجمن قلب آمریکا توصیه می‌کند، بزرگسالان برای سلامت قلب حداقل ۱۵۰-۳۰۰ دقیقه فعالیت بدنی هوازی با شدت متوسط در هفته یا ۷۵-۱۵۰ دقیقه فعالیت با شدت بالا یا فعالیت ترکیبی با شدت متوسط و شدید انجام دهند (۱۳). یک متآنالیز گزارش داد تمرین اینتروال با شدت بالا (High-intensity interval training) HIIT به دلیل بهره‌وری در بهبود آمادگی قلبی- عروقی و سلامت تنفسی در یک بازه‌ی زمانی کوتاه‌تر در مقایسه با تمرین تداومی با شدت متوسط (Moderate-intensity continuous training) MICT محبوبیت بیشتری دارد (۱۴).

پروتکول HIIT شامل انفجارهای کوتاه‌مدت شدید و سپس دوره‌های استراحت یا فعالیت با شدت کم است که منجر به سازگاری‌های قلبی- عروقی می‌شود. در مقابل، MICT استقامت قلبی عروقی را تقویت می‌کند و با آسیب کمتر همراه است و این امر را برای بزرگسالان مسن مناسب‌تر می‌کند (۱۵-۱۹).

این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرینات ترکیبی هوازی با شدت بالا و متوسط بر UPRmt در بطن چپ موش‌های مسن انجام شده است. درک تعامل بین پروتئین‌های درگیر در UPRmt در دوران سالمندی و ورزش برای شناسایی اهداف درمانی بالقوه بسیار مهم است. به نظر می‌رسد مداخلات ورزشی می‌توانند سلامت میتوکندری را بهبود بخشند و از اختلال عملکرد قلبی در دوران سالمندی جلوگیری کنند. یافته‌های این مطالعه می‌تواند به توسعه مداخلات ورزشی هدفمند برای بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی در افراد مسن کمک کند.

## روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی- بنیادی بود که به صورت گروه‌های تمرینات ترکیبی هوازی (تمرین استقامتی و تناوبی پرشدت) و کنترل انجام گرفت. در این پژوهش، ۱۲ سر رت نر ۲۰ ماهه از نژاد ویستار با میانگین وزنی  $30 \pm 4.0$  گرم از دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری شدند و در دانشگاه شیراز نگهداری شدند. معیار ورود رت‌ها سن بود که سن ۲۰ ماه و بالاتر در نظر گرفته شد. رت‌ها در آزمایشگاه مخصوص حیوانات آزمایشگاهی با دمای  $22 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰-۴۰ درصد و چرخه‌ی تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگهداری شدند. غذای رت‌ها به صورت آزادانه و استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی تهیه شد. همچنین آب مورد نیاز

به عنوان یک مسیر تطبیقی و محافظتی می‌شوند که به حفظ هموستاز میتوکندری کمک می‌کند (۳، ۴).

فعال‌سازی UPRmt شامل یک سری آشارهای سلولی است که تقویت بیوژنز میتوکندری و تحریک اتوفازی را برای از بین بردن میتوکندری آسیب دیده انجام می‌دهد. این پاسخ به طور ویژه در زمان پیری بسیار مهم است، زیرا توانایی میتوکندری برای مقابله با استرس سالمندی کاهش می‌یابد (۵). به طور ویژه UPRmt با سیرتوئین‌ها (Sirtuin) مرتبط است و کاهش فعالیت سیرتوئین‌ها به روند پیری و کاهش عملکرد میتوکندری کمک می‌کند (۶). سیرتوئین‌ها به هفت عضو (سیرتوئین ۱ تا ۷) طبقه‌بندی می‌شوند که سیرتوئین ۳ و ۷ به طور ویژه با UPRmt، عملکرد میتوکندری و پیری مرتبط هستند. سیرتوئین ۳ برای ترویج بیوژنز میتوکندری و تقویت UPRmt است، که برای حفظ یکپارچگی و عملکرد میتوکندری بسیار مهم می‌باشد (۷). در هاتریس میتوکندری سیرتوئین ۳ همچنین تعادل ردوکس را تنظیم می‌کند و سلول‌ها را از استرس اکسیداتیو با واسطه ROS محافظت می‌کند. فعال‌سازی سیرتوئین ۳ باعث افزایش UPRmt، تسهیل حذف پروتئین‌های ناکارآمد و ترویج کنترل کیفیت میتوکندری می‌شود (۷). سیرتوئین ۷ در بیوژنز ریوزوم و سنتز پروتئین نقش دارد و فعالیت عوامل القاء هیپوکسی را مهار می‌کند؛ و به عنوان مولکول آداپتور طرفدار بقا در شرایط استرس سلولی شناخته می‌شود (۸، ۹).

در میتوکندری تحت شرایط استرس اکسیداتیو، ROS و پروتئین‌های معیوب به تدریج تجمع می‌یابند و مسیر سیرتوئین ۳ و FOXO3A فعال می‌شود. سپس FOXO3A می‌تواند میتوکندری و هسته را برای تنظیم مجدد شرایط آنتی‌اکسیدانی تحت سلطه سوپراکسید دسموتاز (SOD) (Superoxide dismutase) و کاتالاز قرار دهد و تشدید استرس اکسیداتیو میتوکندری را مهار کند. بنابراین، فعالیت‌های سیرتوئین ۳، FOXO3A، SOD و کاتالاز به طور مستقیم با هموستاز پروتئین میتوکندری مرتبط است؛ و اثر هم‌افزایی این مسیر، اکسیداسیون ناقص و پروتئین‌های ناکارآمد و معیوب میتوکندری را محدود می‌کند (۱۰). لذا، سیرتوئین ۳ می‌تواند دو مسیر آنتی‌اکسیدانی و اتوفازی میتوکندری را هماهنگ کند؛ و مسیر SIRT3-FOXO3-SOD به طور عمده نقش آنتی‌اکسیدانی و نقش محوری در UPRmt ایفا می‌کند (۱۰).

استرس فضای بین غشایی میتوکندری به ترتیب منجر به افزایش ROS و فعال‌سازی گیرنده استروژن  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) می‌شود. سپس ER $\alpha$  به عنوان یکی از مسیرهای نظارتی و تنظیم کننده UPRmt، باعث بیان فاکتور تنفسی هسته‌ای ۱ (Nuclear respiratory factor 1) NRF1 و پاسخ محافظتی سلول برای حفظ تمامیت میتوکندری می‌گردد؛ که می‌تواند اختلال هموستاز پروتئین میتوکندری به دلیل استرس اکسیداتیو و تجمع پروتئین‌های معیوب را خنثی کند (۱۰).

پیوسته انجام شد. در مرحله‌ی اول تمرین HIIT با وهله‌های پرشدت ۹۵-۸۵ درصد حداکثر سرعت (متر بر دقیقه) و دوره‌های استراحت فعال با شدت ۴۰-۵۵ درصد حداکثر سرعت (متر بر دقیقه) برای هر جلسه انجام شد. سپس برنامه MICT با شدت ۴۰-۷۰ درصد حداکثر سرعت (متر بر دقیقه) برای هر جلسه انجام شد (۱، ۲۱، ۲۲). در نهایت، هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر تمرین ترکیبی HIIT و MICT با گروه کنترل بوده است نه مقایسه‌ی دو روش تمرین با همدیگر (جدول ۱).

### روش بافت‌برداری

برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه‌ی تمرینی، بعد از ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت بطن چپ قلب بدن حیوان برداشته و بعد از شستشو در سرم فیزیولوژیک، بلافاصله در تانک ازت منجمد شد. سپس نمونه‌های بافتی برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- در فریزر گذاشته شد.

### روش‌های آزمایشگاهی

از روش الایزا برای اندازه‌گیری SOD و کاتالاز استفاده شد. از طرفی از روش وسترین‌بلات برای سنجش محتوای پروتئین‌های SIRT-3، FOXO3a، SIRT-7 و NRF-1 در بافت بطن چپ قلب استفاده شد. برای سنجش میزان پروتئین‌ها ابتدا نمونه‌های بافتی در بافر لایز هموژنیزه و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند تا سوپرناتانت پروتئینی استخراج گردد. پس از سنجش غلظت پروتئین‌ها به روش بردفورد با استفاده از آلبومین سرم گاوی به عنوان استاندارد، نمونه‌ها

حیوانات به‌صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی، در اختیار آن‌ها قرار داده شد. اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب مورد توجه قرار گرفت. شماره کد اخلاق ثبت شده در سامانه ملی کد اخلاق IR.US.PSYEDU.REC.1403.040 است. رت‌های سالمند به‌صورت تصادفی به ۲ گروه: ۱- گروه ترکیبی تمرین هوازی (۶ سر)، ۲- گروه کنترل (۶ سر) تقسیم شدند. گروه کنترل در طول انجام تحقیق هیچ‌گونه فعالیتی نداشت.

### مؤلفه‌های برنامه‌های تمرینی

#### آشناسازی

رت‌ها در گروه تمرین یک برنامه‌ی ۸ هفته‌ای و هر هفته ۵ جلسه دویدن بر روی تردمیل را اجرا کردند. در ابتدا رت‌ها به مدت یک هفته جهت کاهش و از بین بردن استرس با تردمیل مخصوص جوندگان آشنا شدند که سرعت تردمیل ۵ متر بر دقیقه با شیب صفر درجه و مدت زمان ۵ دقیقه بود.

#### آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت

قبل از شروع برنامه‌های تمرین اصلی آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت بر روی گروه پیلوت (۵ سر) که حدوداً یک هفته جلوتر از گروه تمرین اصلی بودند، جهت تنظیم و کنترل سرعت رت‌های گروه تمرین اصلی انجام گرفت. این رت‌های گروه پیلوت با سرعت ۵ متر بر دقیقه شروع به دویدن کردند و هر ۳ دقیقه سرعت تردمیل ۵ متر بر دقیقه افزایش یافت تا رت‌ها به خستگی برسند. معیار خستگی رت‌ها چسبیدن به انتهای تردمیل بود. سرعتی که در آن رت‌ها به خستگی رسیدند، به‌عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد (۲۰).

#### برنامه‌ی تمرین ترکیبی (تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و

#### تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT))

برنامه‌ی تمرین ترکیبی به صورت HIIT و MICT به صورت

جدول ۱. برنامه‌ی تمرینات ترکیبی (تناوبی با شدت بالا (HIIT) و متوسط (MICT)) (۱، ۲۱، ۲۲).

هفته	جلسه در هفته	بدنه اصلی تمرین تناوبی با شدت بالا			برنامه MICT		
		تکرار	مدت زمان (دقیقه)	شدت	تکرار	مدت زمان (دقیقه)	شدت تمرین
اول	۵	۳	۲	۲	۸	۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت	
دوم	۵	۳	۲	۲	۸	۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت	
سوم	۵	۴	۲	۳	۱۱	۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت	
چهارم	۵	۴	۲	۳	۱۱	۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت	
پنجم	۵	۵	۲	۴	۱۴	۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت	
ششم	۵	۵	۲	۴	۱۴	۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت	
هفتم	۵	۶	۲	۵	۱۷	۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت	
هشتم	۵	۶	۲	۵	۱۷	۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت	

نمودارها در نرم‌افزار GraphPad Prism طراحی و گزارش شد. سطح معناداری  $P \leq 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

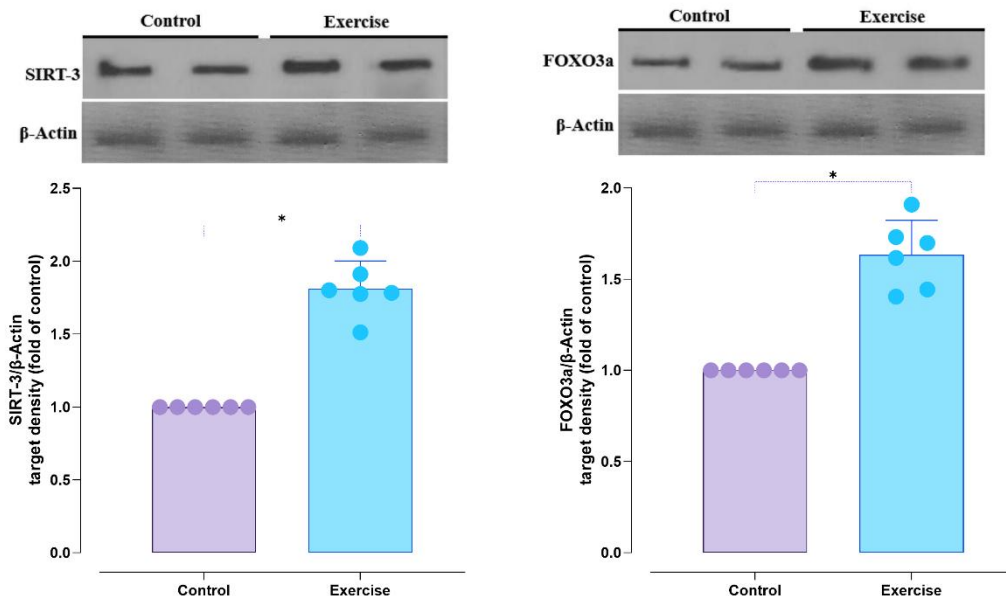
تجزیه و تحلیل داده‌ها از طریق آزمون  $t$  مستقل نشان داد شد میزان پروتئین SIRT-3 افزایش معناداری بعد از انجام هشت هفته تمرین ترکیبی هوازی نسبت به گروه کنترل دارد ( $\text{Choen'd} = 6/05$ ;  $P = 0/001$ ;  $t = 10/49$ ) (شکل ۱). اندازه اثر میزان پروتئین SIRT-3 برابر با  $6/05$  در دامنه  $8/88$  تا  $3/19$  بود. همچنین میزان پروتئین FOXO3a افزایش معناداری را بعد از انجام هشت هفته تمرین ترکیبی هوازی نسبت به گروه کنترل نشان داد ( $\text{Choen'd} = 4/74$ ;  $P = 0/001$ ;  $t = 8/22$ ) (شکل ۱). اندازه اثر میزان پروتئین FOXO3a برابر با  $4/74$  در دامنه  $7/06$  تا  $2/38$  بود.

از طرفی میزان پروتئین SIRT-7 تغییر معناداری را بعد از انجام هشت هفته تمرین ترکیبی هوازی نسبت به گروه کنترل نشان نداد ( $\text{Choen'd} = 0/70$ ;  $P = 0/25$ ;  $t = 1/22$ ) (شکل ۲). اندازه اثر میزان پروتئین SIRT-7 برابر با  $0/70$  در دامنه  $1/86$  تا  $0/48$  بود. در مقابل میزان پروتئین NRF1 افزایش معناداری را بعد از انجام هشت هفته تمرین ترکیبی هوازی نسبت به گروه کنترل نشان داد ( $\text{Choen'd} = 2/31$ ;  $P = 0/007$ ;  $t = 4/34$ ) (شکل ۲). اندازه اثر میزان پروتئین NRF1 برابر با  $2/50$  در دامنه  $4/04$  تا  $0/91$  بود.

با بافر حاوی سدیم دودسیل سولفات مخلوط و در  $100$  درجه سانتی‌گراد دناتوره شدند. سپس پروتئین‌ها بر روی ژل پلی‌آکریل‌آمید با سیستم الکتروفورز سدیم دودسیل سولفات-پلی‌آکریل‌آمید ژل الکتروفورز در ولتاژ  $120$  ولت جدا شده و به روش انتقال الکتریکی به غشای پلی‌وینیلیدین دی‌فلوراید منتقل گردیدند. پس از بلاک کردن با آلبومین سرم گاو، غشاهای به ترتیب با آنتی‌بادی‌های اولیه اختصاصی SIRT-3، FOXO3a، SIRT-7، NRF-1 و بتا-اکتین (به عنوان کنترل کنترل بارگذاری) و سپس آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه با پراکسیداز انکوبه شدند. در نهایت سیگنال‌های پروتئینی با استفاده از سوبسترای کمولومینسانس آشکارسازی و با فیلم رادیوگرافی ثبت گردیدند که زمان‌های نوردهی به ترتیب  $60-80$  ثانیه برای SIRT-3، FOXO3a، SIRT-7، NRF-1 و  $10$  ثانیه برای بتا-اکتین در نظر گرفته شد. نتایج با استفاده از نرم‌افزارهای تخصصی آنالیز و میزان بیان پروتئین‌های هدف نسبت به کنترل محاسبه گردید.

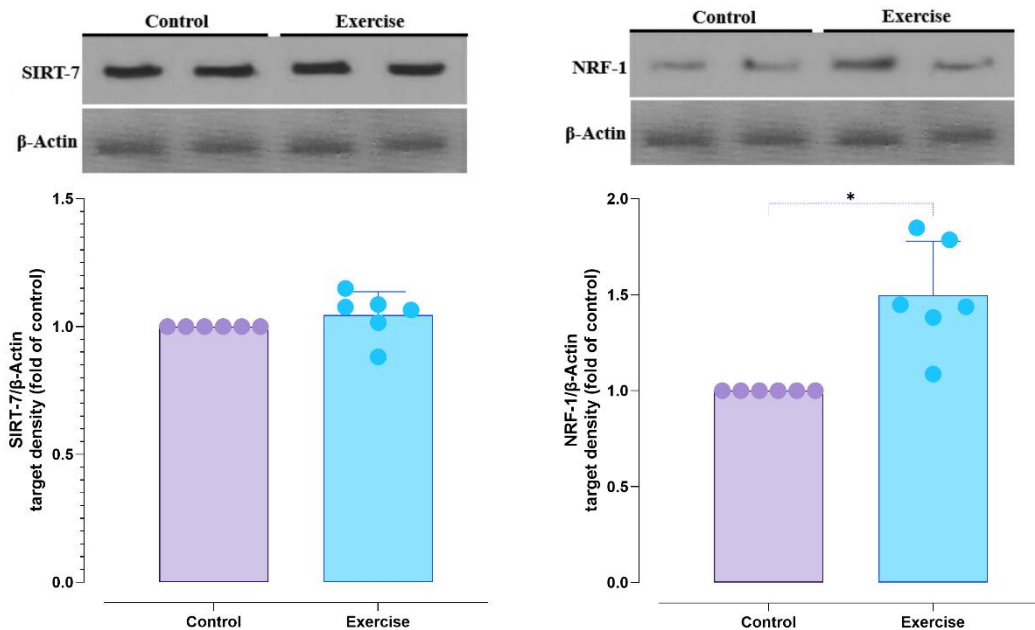
### تجزیه و تحلیل اطلاعات

نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری Shapiro-Wilk بررسی شد. با توجه به نرمال بودن، داده‌های متغیرهای تحقیق حاضر از طریق آزمون آماری  $t$  مستقل تجزیه و تحلیل شدند. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS نسخه‌ی ۲۹ (IBM Corporation, Armonk, NY) و GraphPad Prism نسخه‌ی ۱۰/۵ انجام گرفت. اندازه اثر از طریق آزمون Choen'd بررسی شد؛ و



شکل ۱. میانگین و انحراف استاندارد میزان پروتئین‌های SIRT-3 و FOXO3a در بافت قلب رت‌های سالمند

تصاویر وسترن‌بلات در دو گروه کنترل و تمرین در بالای هر نمودار گزارش شده است  
 (\*: نشان دهنده افزایش معنادار بین گروه تمرین نسبت به گروه کنترل)

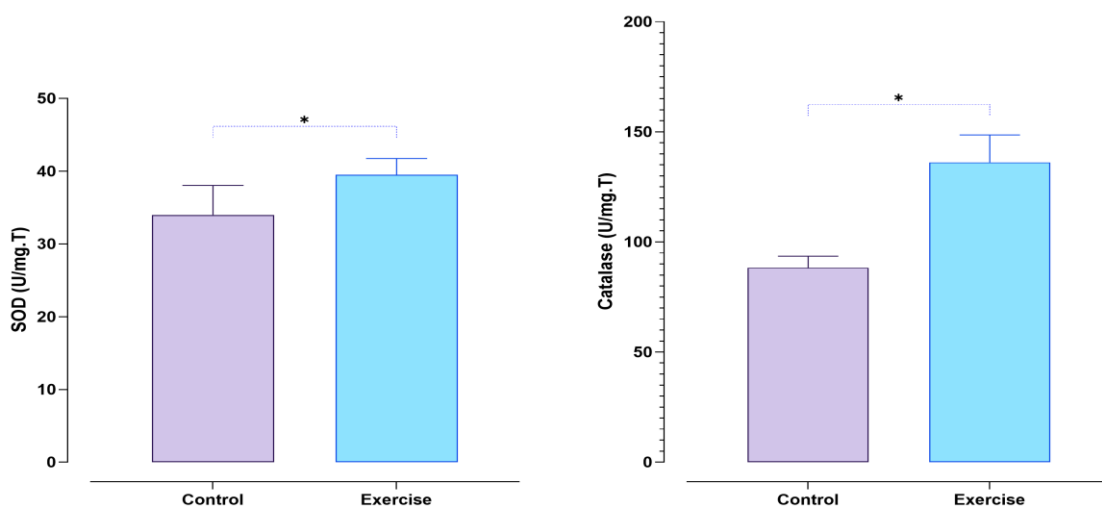


شکل ۲. میانگین و انحراف استاندارد میزان پروتئین‌های SIRT-7 و NRF-1 در بافت قلب رت‌های سالمند

تصاویر وسترن‌بلات در دو گروه کنترل و تمرین در بالای هر نمودار گزارش شده است (\*: نشان دهنده‌ی افزایش معنادار بین گروه تمرین نسبت به گروه کنترل)

کاتالاز (U/mg.T) نیز افزایش معناداری را بعد از انجام هشت هفته تمرین ترکیبی هوازی نسبت به گروه کنترل نشان داد (Hedge's = ۴/۶۳؛  $P = ۰/۰۰۱$ ؛  $t = ۸/۶۹$ ) (شکل ۳). اندازه اثر میزان کاتالاز برابر با ۵/۰۱ در دامنه ۷/۴۳ تا ۲/۵۵ بود.

همچنین میزان SOD (U/mg.T) افزایش معناداری را بعد از انجام هشت هفته تمرین ترکیبی هوازی نسبت به گروه کنترل نشان داد (Hedge's = ۱/۶۷؛  $P = ۰/۰۲$ ؛  $t = ۲/۹۰$ ) (نمودار ۳). اندازه اثر میزان SOD برابر با ۱/۶۷ در دامنه ۲/۹۹ تا ۰/۳۰ بود. از طرفی میزان



شکل ۳. میانگین و انحراف استاندارد میزان SOD و کاتالاز (U/mg.T)

(\*: نشان دهنده‌ی افزایش معنادار بین گروه تمرین نسبت به گروه کنترل)

## بحث

یافته‌های این مطالعه بینش قابل توجهی در مورد سازگاری‌های میتوکندریایی ناشی از تمرین ترکیبی هوازی در رت‌های مسن ارائه می‌دهد، و مزایای احتمالی چنین مداخلاتی را در پیری برجسته می‌کند. افزایش قابل توجه سطوح پروتئین‌های سیرتوئین ۳ و FOXO3A پس از هشت هفته تمرین هوازی ترکیبی، اهمیت ورزش در تقویت عملکرد میتوکندری، دفاع آنتی‌اکسیدانی و ترویج سلامت سلولی در رت‌های سالمند را تأکید می‌کند.

افزایش سطح سیرتوئین ۳ نشان داد که تمرین هوازی ترکیبی ممکن است متابولیسم انرژی، بیوزنز و عملکرد میتوکندری را تقویت کند، که اغلب در پیری به خطر می‌افتند. این نتیجه با مطالعاتی همسو بود که گزارش دادند، ورزش سیرتوئین ۳ را فعال می‌کند و همراه با افزایش عملکرد بیوزنز میتوکندری، افزایش تولید ATP و افزایش عملکرد آنتی‌اکسیدانی میتوکندری است (۲۳، ۲۴).

اعتقاد بر این است سیرتوئین ۳، یک دی‌استیلاز میتوکندری وابسته به NAD<sup>+</sup>، در تنظیم متابولیسم انرژی، بیوزنز میتوکندری و محافظت از سلول در برابر استرس اکسیداتیو نقش جدی دارد (۲۵). شایان ذکر است دلیل اختلال عملکرد میتوکندری مربوط به سن و آسیب اکسیداتیو چند عاملی است و یک محرک بالقوه افزایش استیلاسیون پروتئین در میتوکندری در طول پیری است؛ که توسط نقص چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA)، نقص زنجیره انتقال الکترون، نقص فاکتورهای رونویسی SOD، PGC1- $\alpha$  و FOXO نشان داده شده است (۲۶).

هایپراستیل شدن این آنزیم‌ها و فاکتورهای رونویسی منجر به کاهش هموستاز میتوکندری و بیماری‌های سالمندی می‌شود. به طور مثال، استیل شدن SOD فعالیت کاتالیزوری آن را سرکوب می‌کند و سطح آنیون سوپراکسید را در میتوکندری بالا می‌برد و در نتیجه منجر به آسیب اکسیداتیو لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA میتوکندری می‌شود (۲۶). در مقابل، تنظیم مثبت سیرتوئین ۳ سبب دی‌استیلاسیون SOD و تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو میتوکندری می‌شود؛ که نشان‌دهنده‌ی رابطه‌ی سیرتوئین ۳ و SOD در تعادل ردوکس است (۲۶).

علاوه بر این، سیرتوئین ۳ سبب دی‌استیلاسیون و فعال کردن آنزیم چرخه‌ی TCA و ایزوسیترات دهیدروژناز می‌شود و به دوباره پر کردن استخر NADPH میتوکندری کمک می‌کند که عامل اصلی فعال‌سازی گلوکاتاتیون ردوکناز بخشی از سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در برابر استرس اکسیداتیو سلول است. از طرف دیگر، موش‌های فاقد سیرتوئین ۳ به دلیل نقص در زنجیره انتقال الکترون دارای سطح ATP پایین‌تر در قلب، کلیه و کبد هستند (۲۶). بنابراین، این مطالعه نشان داد

سیرتوئین ۳ مهم‌ترین دی‌استیلاز میتوکندری است و نقش مهمی در جلوگیری از اختلال عملکرد میتوکندری وابسته به سن و استرس اکسیداتیو با دی‌استیلاسیون از طریق ورزش هوازی ترکیبی دارد.

به طور مشابه، افزایش معنی‌دار FOXO3A پس از تمرین هوازی ترکیبی نشان داد، ورزش هوازی ممکن است مسیرهایی را فعال کند که باعث افزایش طول عمر و مقاومت در برابر استرس شود. زیرا FOXO3A به دلیل تنظیم ژن‌های درگیر در پاسخ به استرس اکسیداتیو، دفاع آنتی‌اکسیدانی، کنترل چرخه سلولی و آپوپتوز شناخته شده است. این نتایج همسو با مطالعه‌ای بود که نشان داد، ورزش کوهنوردی باعث جلوگیری از کاهش FOXO3A مربوط به سن می‌شود؛ و عدم کاهش FOXO3A نقش مهمی در برابر اختلالات عضله قلبی مربوط به سن ایفا می‌کند؛ و سبب فعال‌سازی SOD و همچنین مسیر FOXO/PGC-1 $\alpha$ /SDH می‌شود (۲۷).

در این راستا، مطالعه‌ی دیگر تأیید کرد، تمرین ایتروال با شدت بالا باعث کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد قلبی از طریق مسیر سیگنالینگ SIRT3/FOXO3A/SOD2 در موش‌های مبتلا به نارسایی قلبی می‌شود (۲۸). علاوه بر این، زنان سالمند ۸۵ ساله قبل از تمرین، FOXO3A سیتوزولی کمتری را نشان دادند و پس از ۱۲ هفته تمرین مقاومتی FOXO3A سیتوزولی بالاتری نسبت به زنان جوان نشان دادند. این داده‌ها نشان می‌دهد سیگنالینگ FOXO3A و بیان ژن هدف مرتبط با FOXO3A در زنان سالمند پس از تمرین ورزشی تغییر می‌کنند (۲۹). این موضوع به طور ویژه در افراد سالخورده بسیار مهم است که غالباً افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی را تجربه می‌کنند.

برخلاف افزایش سیرتوئین ۳ و FOXO3A عدم تغییر قابل توجه در سیرتوئین ۷ سؤالاتی را در مورد نقش‌های خاص سیرتوئین‌های مختلف در زمینه‌ی تمرین هوازی ایجاد می‌کند. سیرتوئین ۷ نسبت به هم‌تایان خود کمتر بررسی شده است، و عملکرد آن ممکن است مستقیماً تحت تأثیر ورزش هوازی به همان شیوه قرار نگیرد. این یافته نشان داد، در حالی که سیرتوئین‌های خاص در پاسخ به ورزش تنظیم مثبت می‌شوند، اما سایر سیرتوئین‌ها ممکن است برای ایجاد تغییرات به محرک‌ها یا شرایط مختلفی نیاز داشته باشند. تحقیقات بیشتر برای روشن شدن مکانیسم‌های نظارتی حاکم بر سیرتوئین ۷ و نقش‌های بالقوه آن در پیری و ورزش لازم است.

علاوه بر این، افزایش قابل توجه پروتئین NRF1 پس از تمرین هوازی ترکیبی قلیل توجه است؛ زیرا NRF1 یک تنظیم‌کننده مهم بیوزنز میتوکندری و فسفوریلاسیون اکسیداتیو است. اندازه‌ی اثر قابل توجه کوهن نشان‌دهنده‌ی تأثیر قوی تمرینات هوازی ترکیبی بر روی این پروتئین است و این ایده را تقویت می‌کند که چنین پروتئول

حداکثر سود برنامه‌ی ورزشی کسب شود (۳۳).

پیامدهای این یافته‌ها برای بهداشت عمومی و اهمیت بالینی از اهمیت قابل توجهی برخوردار هستند. زیرا با افزایش طول عمر جمعیت جهانی، شیوع بیماری‌های مرتبط با سن روبه افزایش است و نیاز فوری به مداخلات مؤثر برای ارتقاء پیری سالم را برجسته می‌کند. نتایج این مطالعه از تمرینات هوازی ترکیبی در رژیم‌های ورزشی برای بزرگسالان مسن پشتیبانی می‌کند، زیرا به نظر می‌رسد باعث تحریک تغییرات سلولی مفید می‌شود که می‌تواند باعث افزایش UPRmt، سلامت متابولیک و کاهش خطر بیماری‌های مرتبط با سن شود. متخصصان مراقبت‌های بهداشتی و متخصصان تناسب اندام باید توصیه‌های برنامه‌های تمرینی هوازی را به عنوان بخشی از رویکرد جامع برای پیری در نظر بگیرند. چنین برنامه‌هایی را می‌توان متناسب با توانایی‌های جسمی افراد سالخورده، اطمینان از ایمنی و پایداری شخصی‌سازی کرد.

در حالی که این مطالعه بینش ارزشمندی را ارائه می‌دهد، اما باید چندین راه برای تحقیقات آینده مورد بررسی قرار گیرد. در مرحله اول، مطالعات طولی ضروری است زیرا به بررسی اثرات طولانی‌مدت تمرین هوازی ترکیبی بر بیان پروتئین‌ها و پیامدهای سلامت در جمعیت‌های مسن می‌پردازد. مرحله‌ی دوم، درک چگونگی تکامل این سازگاری‌ها با گذشت زمان، بینش‌های عمیق‌تری در مورد مکانیسم‌های پیری و پتانسیل ورزش برای کاهش اثرات آن ارائه می‌دهد. علاوه بر این، مطالعاتی باید برای بررسی اثرات انواع مختلف تمرینات هوازی (به عنوان مثال، تمرین ایترنال با شدت بالا در مقابل تمرین تداومی متوسط) بر روی این پروتئین‌ها انجام شود که می‌تواند بینش‌هایی در مورد بهینه‌سازی نسخه‌های ورزشی برای افراد مسن ارائه دهد. دانستن روش‌های تمرینی خاص که مهمترین سازگاری‌های بیوشیمیایی را به همراه دارد، دستورالعمل‌هایی را برای مداخلات مؤثر در ورزش ایجاد می‌کند.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه، تأثیر عمیق تمرینات هوازی ترکیبی بر پروتئین‌های کلیدی UPRmt و مدیریت استرس اکسیداتیو در موش‌های مسن را نشان داد. افزایش قابل توجه سطوح سیرتوئین ۳، FOXO3A، NRF1، SOD و کاتالاز بر اهمیت ورزش منظم هوازی در ارتقاء سلامت سلولی و مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو تأکید می‌کند. این سازگاری‌ها نه تنها باعث افزایش کارایی متابولیک می‌شوند بلکه می‌توانند خطر ابتلا به بیماری‌های مرتبط با سن را کاهش دهند و از این طریق به بهبود سلامت و طول عمر کمک می‌کنند.

از آنجا که ما همچنان به آشکار کردن رابطه‌ی پیچیده بین ورزش، پیری و سازگاری‌های مولکولی ادامه می‌دهیم، مشخص است که

ورزشی می‌تواند تولید میتوکندری جدید را تحریک کند، و از این طریق ظرفیت عضلات را برای متابولیسم هوازی تقویت می‌کند. این امر با ادبیات قبلی هماهنگ است که نشان داد، ورزش به طور قابل توجهی بیان PGC-1 $\alpha$  میوکارد را در گروه ورزش دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی افزایش می‌دهد (۳۰).

همچنین مطالعه‌ی دیگر گزارش داد، ورزش باعث تحریک بیورژنر میتوکندری می‌شود و سالمندی را با افزایش ظرفیت اکسیداتیو میتوکندری در عضلات اسکلتی و سایر اندام‌ها از طریق سیگنالینگ PGC-1 $\alpha$  بهبود می‌بخشد (۳۱). PGC-1 $\alpha$  یک فاکتور رونویسی حساس به ردوکس است که توسط پروتئین کیناز فعال شده با AMPK (AMPK) فعال می‌شود تا NRF-1 و بیان فاکتور رونویسی A میتوکندری (mtTFA)، یک تنظیم‌کننده کلیدی رونویسی DNA میتوکندری را تحریک کند. PGC-1 $\alpha$  نیز بیان پروتئین‌های آنتی اکسیدانی مانند گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPX) و SOD را افزایش می‌دهد؛ به طوری که مرگ و میر زودرس موش‌ها ناشی از جهش‌های میتوکندری را معکوس می‌کند (۳۱).

افزایش قلیل توجه سطوح SOD و کاتالاز بیشتر از این مفهوم پشتیبانی می‌کند که تمرین هوازی ترکیبی باعث افزایش سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی در رت‌های مسن می‌شود. SOD و کاتالاز آنتی‌اکسیدان‌های مهمی هستند که نقش محوری در سم‌زدایی ROS دارند. سطح بالای این آنتی‌اکسیدان‌ها نشان می‌دهد تمرین هوازی ممکن است توانایی بدن در مدیریت استرس اکسیداتیو را تقویت کند، که به طور ویژه برای جمعیت سالمند مستعد آسیب اکسیداتیو بسیار مهم است. در این راستا گزارش شد یک تمرین استقامتی طولانی‌مدت (۲۴ هفته) باعث افزایش فعالیت SOD در میوکارد موش شده و کاهش قلیل توجهی در میزان آپوپتوز ایجاد کرده است (۳۲). بنابراین، افزایش سطح SOD و کاتالاز نشان می‌دهد، تمرین هوازی نه تنها باعث کاهش آپوپتوز، تقویت سلامت میتوکندری می‌شود بلکه مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی سلولی را تقویت می‌کند. این امر برای محافظت در برابر آسیب اکسیداتیو بسیار مهم است که در پاتورژن بیماری‌های مختلف مرتبط با سن، از جمله اختلالات عصبی، بیماری‌های قلبی-عروقی و سندرم متابولیک نقش دارد. با افزایش فعالیت این آنتی‌اکسیدانی، تمرین هوازی ممکن است به بهبود نتایج سلامت و طول عمر در افراد مسن کمک کند. با این حال، این یافته متضاد با نتایج مطالعه‌ای است که نشان داد ورزش شدید و طولانی‌مدت باعث استرس اکسیداتیو در عضله‌ی اسکلتی می‌شود؛ زیرا کاهش سطح فعالیت SOD، کاتالاز و گلوکوتاتیون پراکسیداز در حیوانات پس از ورزش افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی در عضله را نشان می‌دهد. این مطالعه پیشنهاد داد باید سطح بهینه‌ای از برنامه تمرینی تعیین شود تا

## تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل تلاش نویسندگان حاضر می‌باشد که با همکاری یکدیگر به ثمر رسیده است. از تمامی افرادی که در این راستا به ما کمک و یاری رسانند کمال تشکر را داریم.

تمرین هوازی ترکیبی ابزاری قدرتمندی برای تقویت سلامت در جمعیت سالمند است. ارتقاء چنین مداخلات ورزشی برای پرداختن به چالش‌های ایجاد شده در جامعه سالمند بسیار مهم است و در نهایت منجر به یک زندگی سالم‌تر، فعال‌تر و طولانی‌تر برای افراد سالمند می‌شود.

## References

- Alizadeh R, Salehi O, Rezaeinezhad N, Hosseini SA. The effect of high intensity interval training with genistein supplementation on mitochondrial function in the heart tissue of elderly rats. *Exp Gerontol* 2023; 171: 112039.
- Pahlavani HA. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 950927.
- Shpilka T, Haynes CM. The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implications in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19(2): 109-20.
- Shi L, Tan Y, Zheng W, Cao G, Zhou H, Li P, et al. CTRP3 alleviates mitochondrial dysfunction and oxidative stress injury in pathological cardiac hypertrophy by activating UPRmt via the SIRT1/ATF5 axis. *Cell Death Discov* 2024; 10(1): 53.
- Schulz AM, Haynes CM. UPRmt-mediated cytoprotection and organismal aging. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1847(11): 1448-56.
- Guarente L, editor Sirtuins, aging, and metabolism. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2011.
- Nahálková J. Focus on molecular functions of anti-aging deacetylase SIRT3. *Biochemistry (Mosc)* 2022; 87(1): 21-34.
- Hubbi ME, Hu H, Gilkes DM, Semenza GL. Sirtuin-7 inhibits the activity of hypoxia-inducible factors. *J Biol Chem* 2013; 288(29): 20768-75.
- Tsai Y-C, Greco TM, Cristea IM. Sirtuin 7 plays a role in ribosome biogenesis and protein synthesis. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13(1): 73-83.
- Liu J, He X, Zheng S, Zhu A, Wang J. The mitochondrial unfolded protein response: a novel protective pathway targeting cardiomyocytes. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 6430342.
- Pahlavani HA, Rajabi H, Nabiuni M, Motamedi P, Khaledi N. The effect of anaerobic exercise with melatonin consumption on the expression of Bax and Bcl-2 markers in rat myocardium after ischemic-reperfusion [in Persian]. *Med J Tabriz Univ Med Sci* 2019; 41(3): 68-77.
- Alizadeh Pahlavani H, Laher I, Knechtel B, Zouhal H. Exercise and mitochondrial mechanisms in patients with sarcopenia. *Front Physiol* 2022; 13: 1040381.
- Piercy KL, Troiano RP. Physical activity guidelines for Americans from the US department of health and human services: Cardiovascular benefits and recommendations. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11(11): e005263.
- Su L, Fu J, Sun S, Zhao G, Cheng W, Dou C, et al. Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14(1): e0210644.
- Pahlavani HA, Khozani MN, Bahmanbeglou NA, Zouhal H. Simultaneous effects of high-speed circuit training (HSCT) and high-speed interval training (HSIT) on physical fitness and lung volumes of males after coronavirus disease. *J Bodyw Mov Ther* 2024; 40: 1828-36.
- Shabani M, Sharafati Moghadam M, Daryanoosh F, Alizade Pahlavani H. The effect of four weeks high intensity interval training (HIIT) and aerobic training on troponin T content in healthy male Wistar rats myocardial tissue [in Persian]. *J Sabzevar Univ Med Sci* 2017; 24(5): 305-10.
- Marezloo M, Aghaei Bahmanbeglou N, Alizadeh Pahlavani H, Asgharpour H. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on the contents of dynamin-like protein 1 (DRP1) and optic atrophy 1 (OPA1) in the left ventricle of aged male rats [in Persian]. *J Isfahan Med Sch* 2024; 42(776): 615-23.
- Solhdoust F, Alizadeh Pahlavani H, Sherafati Moghadam M. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on reticulophagy-related proteins in the left ventricle of the heart of rats with type 2 diabetes [in Persian]. *J Sabzevar Univ Med Sci* 2025; 32(2): 207-20.
- Alizadeh Pahlavani H, Sherafati Moghadam M, Solhdoust F. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on the content of eIF2 $\alpha$ , ATF4 and CHOP proteins in the left ventricle of obese diabetic rats [in Persian]. *Daneshvar Medicine* 2025; 32(6): 41-52.
- Garcia NF, Sponton AC, Delbin MA, Parente JM, Castro MM, Zanesco A, et al. Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr $^{-/-}$  mice: role of aerobic exercise training. *Am J Cardiovasc Dis* 2017; 7(2): 64-71.
- Soori R, Gerami M, Pornemati P, Eskandari A. Effect of high intensity interval training and continus training on antioxidant enzymes in the heart of the old rats [in Persian]. *J Gorgan Univ Med Sci* 2019; 21(2): 26-31.
- Deschenes MR, Li S, Adan MA, Oh JJ, Ramsey HC. Muscle fibers and their synapses differentially adapt to aging and endurance training. *Exp Gerontol* 2018; 106: 183-91.
- Vargas-Ortiz K, Pérez-Vázquez V, Macías-Cervantes MH. Exercise and sirtuins: a way to mitochondrial health in skeletal muscle. *Int J Mol Sci* 2019; 20(11): 2717.
- Cho S-Y, Chung Y-S, Yoon H-K, Roh H-T. Impact of exercise intensity on systemic oxidative stress, inflammatory responses, and sirtuin levels in healthy

- male volunteers. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(18): 11292.
25. Cencioni C, Spallotta F, Mai A, Martelli F, Farsetti A, Zeiher AM, et al. Sirtuin function in aging heart and vessels. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 83: 55-61.
  26. Zhou L, Pinho R, Gu Y, Radak Z. The role of SIRT3 in exercise and aging. *Cells* 2022; 11(16): 2596.
  27. Wen D-t, Gao Y-h, Wang J, Wang S, Zhong Q, Hou W-q. Role of muscle FOXO gene in exercise against the skeletal muscle and cardiac age-related defects and mortality caused by high-salt intake in *Drosophila*. *Genes Nutr* 2023; 18(1): 6.
  28. Ghardashi Afousi A. Effect of high-intensity interval training on cardiac SIRT3/FOXO3a pathway and oxidative stress in rats with heart failure [in Persian]. *Sport Physiol* 2023; 15(59): 115-26.
  29. Williamson DL, Raue U, Slivka DR, Trappe S. Resistance exercise, skeletal muscle FOXO3A, and 85-year-old women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65(4): 335-43.
  30. Mehrpuya E, Keshavarz S, Banitalebi E, Naghizadeh H, Ramezani J. Effect of aerobic exercise on the expression of Ppargc-1 $\alpha$  and SIRT1 in cardiac muscle of diabetic male wistar rats. *Research in Molecular Medicine* 2021; 9(4): 259-66.
  31. Sallam N, Laher I. Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 7239639.
  32. Ahmadiasl N, Soufi FG, Alipour M, Bonyadi M, Sheikhzadeh F, Vatankhah A, et al. Effects of age increment and 36-week exercise training on antioxidant enzymes and apoptosis in rat heart tissue. *J Sports Sci Med* 2007; 6(2): 243-9.
  33. Thirumalai T, Therasa SV, Elumalai E, David E. Intense and exhaustive exercise induce oxidative stress in skeletal muscle. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2011; 1(1): 63-6.

## The Combined Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) and Moderate-Intensity Continuous Training (MICT) on the Sirtuin-Related Mitochondrial Unfolded Protein Response (Uprmt) in the Left Ventricle of Aged Rats

Mehdi Kiaei<sup>1</sup>, Mahdi Marezloo<sup>2</sup>, Hamed Alizadeh Pahlavani<sup>3</sup>, Neda Aghaei Bahmanbeglou<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The aim of the present study is to investigate the combined effect of high- and moderate-intensity aerobic training on the sirtuin-related mitochondrial unfolded protein response (UPRmt) in the left ventricle of aged rats.

**Methods:** The present experimental-basic study included 12 20-month-old male Wistar rats with an average weight of 400±30 g. The inclusion criteria were rats older than 20 months of age. The aged rats were randomly divided into a combined high-intensity interval training (HIIT) and moderate-intensity continuous training (MICT) group (six rats) and a control group (six rats). Combined HIIT and MICT training was performed for eight weeks, five sessions per week. The HIIT program was performed with high-intensity intervals (85-95% of maximum speed) and rest (40-55%), and the MICT program was performed with an intensity of 40-70%.

**Findings:** After eight weeks of combined aerobic training, the levels of sirtuin 3 (P = 0.001) and FOXO3a (P = 0.001) proteins significantly increased compared to the control group. However, after eight weeks of combined aerobic training, the levels of sirtuin 7 (P = 0.25) proteins did not change significantly; however, the levels of NRF1 (P = 0.007) proteins showed a significant increase. The levels of SOD (P = 0.02) and catalase (P = 0.001) in the combined aerobic training group showed a significant increase compared to the control group.

**Conclusion:** The increase in the levels of sirtuin 3, FOXO3A, NRF1, SOD and catalase emphasizes the importance of aerobic exercise for elderly people for cellular health and resistance to oxidative stress through UPRmt.

**Keywords:** Aging, high- and moderate-intensity aerobic exercise, Heart, Left ventricle, Unfolded protein response (UPRmt)

**Citation:** Kiaei M, Marezloo M, Alizadeh Pahlavani H, Aghaei Bahmanbeglou N. **The Combined Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) and Moderate-Intensity Continuous Training (MICT) on the Sirtuin-Related Mitochondrial Unfolded Protein Response (Uprmt) in the Left Ventricle of Aged Rats.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(853): 279- 88.

1- Department of Clinical Sciences, School of Medicine, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

2-Department of Physical Education and Sport Sciences, AK.C, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran

3- Department of Physical Education, Farhangian University, P.O. Box 14665-889, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Hamed Alizadeh Pahlavani, Department of Physical Education, Farhangian University, P.O. Box 14665-889, Tehran, Iran; Email: ha.alizadeh@cfu.ac.ir