

## Artikel Penelitian

# Peran HIIT dan MICT terhadap Kadar Angiotensin II, Ekspresi Fibronektin, dan Gambaran Histologis Aorta pada Model Tikus Hipertensi Induksi NOS Inhibitor

Fitri B. Naibaho,<sup>1\*</sup> Dewi I. S. Santoso,<sup>2</sup> Nurul Paramita,<sup>2</sup> Monica D. Jalma,<sup>1</sup>  
Roman A. Goenarjo,<sup>2</sup> Imelda R. Sianipar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Magister Ilmu Biomedik, <sup>2</sup>Departemen Fisiologi dan Biofisika Kedokteran,  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

\*Penulis korespondensi: fitri.boru@ui.ac.id  
Diterima 29 Januari 2024; Disetujui 16 Juli 2024  
<https://doi.org/10.23886/ejki.12.746.146>

## Abstrak

Salah satu mekanisme adaptif terhadap hipertensi adalah perubahan struktur pembuluh darah, sehingga perubahan tekanan darah berhubungan dengan perubahan struktur aorta. High-Intensity Interval Training (HIIT) dan Moderate-Intensity Continuous Training (MICT) berperan menurunkan hipertensi dan memperbaiki kerusakan pembuluh darah. Tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui perbandingan HIIT dan MICT terhadap kadar angiotensin dan fibronektin tikus hipertensi yang diinduksi N(gamma)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) dengan desain penelitian eksperimental. Penelitian ini dilakukan di empat Laboratorium di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada bulan Maret 2023–Januari 2024. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus Novergicus*) usia 10–13 minggu dengan berat 220–300 g di awal penelitian. Tikus dibagi menjadi empat kelompok yaitu: tikus kontrol, tikus yang diberi L-NAME secara oral selama 5 minggu, tikus L-NAME yang diberi perlakuan HIIT dan kelompok tikus L-NAME yang diberi perlakuan MICT. Penelitian awal menunjukkan tikus HIIT mengalami penurunan berat badan yang bermakna dibandingkan kontrol. Pada tikus yang diinduksi L-Name, tekanan darah meningkat dibandingkan kelompok kontrol. Setelah perlakuan 5 minggu, tekanan darah pada kelompok L-NAME, HIIT dan MICT menurun tidak bermakna dibandingkan dengan kontrol. Kadar angiotensin II pada kelompok HIIT menunjukkan penurunan tekanan darah secara bermakna dibandingkan MICT dan HIIT secara bermakna lebih berperan dalam menurunkan kadar fibronektin dibandingkan MICT. Disimpulkan induksi L-NAME dapat menyebabkan hipertensi dan HIIT dapat menurunkan berat badan, kadar angiotensin II, dan kadar fibronektin dibandingkan MICT. HIIT lebih berperan menurunkan risiko hipertensi dibandingkan MICT.

**Kata kunci:** hipertensi, aorta, fibronektin, HIIT, MICT.

## The Role of HIIT and MICT on Angiotensin II Levels, Fibronectin Expression, and Aorta Histological Features in NOS Inhibitor-Induced Hypertension Rat Models

### Abstract

One of the adaptive mechanisms for hypertension involves changes in the structure of blood vessels. Changes in blood pressure are closely related to alterations in the structure of the aorta. High-Intensity Interval Training (HIIT) and Moderate-Intensity Continuous Training (MICT) play a role in reducing hypertension and repairing blood vessel damage. The purpose of this study is to determine the comparison of HIIT and MICT on angiotensin and fibronectin levels in hypertensive rats induced by N(gamma)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) with an experimental research design. This study conducted in four laboratories at the Faculty of Medicine, University of Indonesia in March 2023–January 2024. This study used 24 male white rats of the Wistar strain (*Rattus Novergicus*) aged 10–13 weeks weighing 220–300 grams at the beginning of the study. The rats were divided into four groups: control rats, rats given L-NAME orally for 5 weeks, L-NAME rats treated with HIIT and L-NAME rats group treated with MICT. Initial research results showed that HIIT mice experienced significant weight differences in the form of weight loss compared to the control group. In the group of rats given the L-Name induction, blood pressure increased and they became hypertensive compared to the control group. The results of the comparison of body weight showed that the L-NAME, HIIT, and MICT groups experienced an insignificant decrease compared to the control. Angiotensin II levels showed that the HIIT group had decreased compared to MICT and the results on fibronectin showed that HIIT was significantly superior in reducing fibronectin in mice induced by L-NAME compared to MICT. The conclusion is that L-Name induction can cause hypertension and HIIT is significant in reducing body weight, angiotensin II, and fibronectin levels compared to MICT. HIIT is more superior than MICT for reducing hypertension.

**Keywords:** hypertension, aorta, fibronectin, HIIT, MICT.

## Pendahuluan

Pola aktivitas manusia moderen menurunkan aktifitas fisik sehingga meningkatkan risiko hipertensi yaitu tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg. Hipertensi berhubungan erat dengan penyakit kardiovaskuler.<sup>1</sup> Hipertensi dapat merusak organ tubuh, seperti jantung, pembuluh darah, ginjal, otak, mata, dan organ lainnya. Hipertensi merupakan *silent killer* karena sulit untuk dideteksi dan dikelola.<sup>2</sup> Hipertensi berkaitan erat dengan risiko penyakit kardiovaskular seperti kelebihan berat badan, resistensi insulin, dan diabetes melitus.<sup>5</sup> Hipertensi menjadi salah satu faktor penyebab kematian di dunia dengan angka sembilan juta per tahun.<sup>1</sup>

Salah satu mekanisme adaptif terhadap hipertensi adalah perubahan struktur pembuluh darah, sehingga peningkatan tekanan darah berhubungan dengan perubahan struktur aorta.<sup>3</sup> Aorta berhubungan erat dengan fungsi jantung yakni mengedarkan darah kaya oksigen ke seluruh tubuh. Perubahan struktur kolagen dan elastisitas aorta dapat memengaruhi fungsinya, meningkatkan tekanan darah dan menyebabkan hipertensi. Salah satu faktor yang memengaruhinya adalah kadar nitrogen oksida (NO) dan angiotensin II yang berfungsi menghambat sintesis NO. Jika hal tersebut terjadi dalam jangka waktu lama maka dapat menyebabkan fibrosis jaringan dan rusaknya fungsi aorta serta dapat menyebabkan kerusakan berbagai organ.

Latihan fisik bermanfaat menurunkan tekanan darah tinggi.<sup>4</sup> *High-Intensity Interval Training* (HIIT) dan *Moderate-Intensity Continuous Training* (MICT) diharapkan dapat memulihkan kerusakan aorta yang disebabkan hipertensi yang diamati melalui jaringan histologis dan molekuler yaitu angiotensin II dan ekspresi fibronektin.<sup>6</sup> Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh HIIT dan MICT terhadap kerusakan aorta akibat hipertensi dengan menganalisis jaringan histologis hingga molekuler yakni kadar angiotensin II dan fibronektin. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi peran HIIT dan MICT dalam mencegah dan menurunkan penyakit kardiovaskuler.

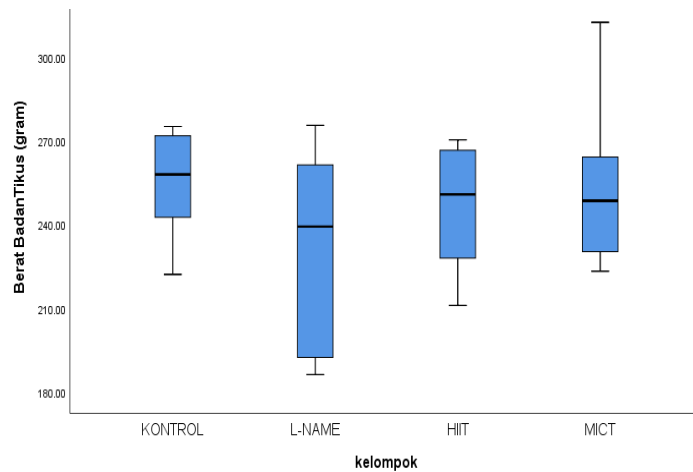
## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan 24 ekor tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) usia 10–13 minggu dengan berat 220–300 g pada awal penelitian. Penelitian ini telah Lolos Kaji Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia - RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Nomor Surat: KET1159/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2022, *Protocol number*: 22-09-1102.

Tikus dibagi empat kelompok yaitu, kelompok A: kelompok kontrol tanpa perlakuan (hanya air putih biasa) maupun latihan fisik; Kelompok B: kelompok tikus yang diberikan induksi *N(gamma)-nitro-L-arginine methyl ester* (L-NAME) tanpa latihan fisik; Kelompok C: kelompok tikus yang diberikan induksi L-NAME dan latihan fisik metode HIIT; Kelompok D: kelompok tikus yang diberikan induksi L-NAME dan latihan fisik metode MICT. Pengambilan darah dan organ dilakukan setelah lima minggu. Darah diambil dari mata bagian pleksus retro-orbitalis dengan pipet hematokrit setelah tikus dibius. Aorta diambil, dipotong, dan dihilangkan bagian lemaknya kemudian ditimbang. Darah disentrifugasi dengan kecepatan 2000–3000 xg selama 10 menit lalu serum disimpan pada suhu -80 °C. Kadar angiotensin II dan fibronektin diuji menggunakan *sandwich* Elisa Kit, ab288178-Rat AGT *Rat Fibronectin* ELISA Kit (ab108850). Data dianalisis menggunakan SPSS 23 dengan uji one way-ANOVA untuk data berdistribusi normal atau uji Mann-Whitney untuk data berdistribusi tidak normal. Variabel yang diuji adalah tekanan darah, angiotensin II, dan fibronektin.

## Hasil

Berat badan tikus berbeda tidak bermakna ( $p=0,051$ ) pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol. Kelompok yang diinduksi L-NAME mengalami penurunan berat badan. Kelompok HIIT dan MICT juga mengalami penurunan berat badan namun penurunannya lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok L-NAME (Gambar 1).

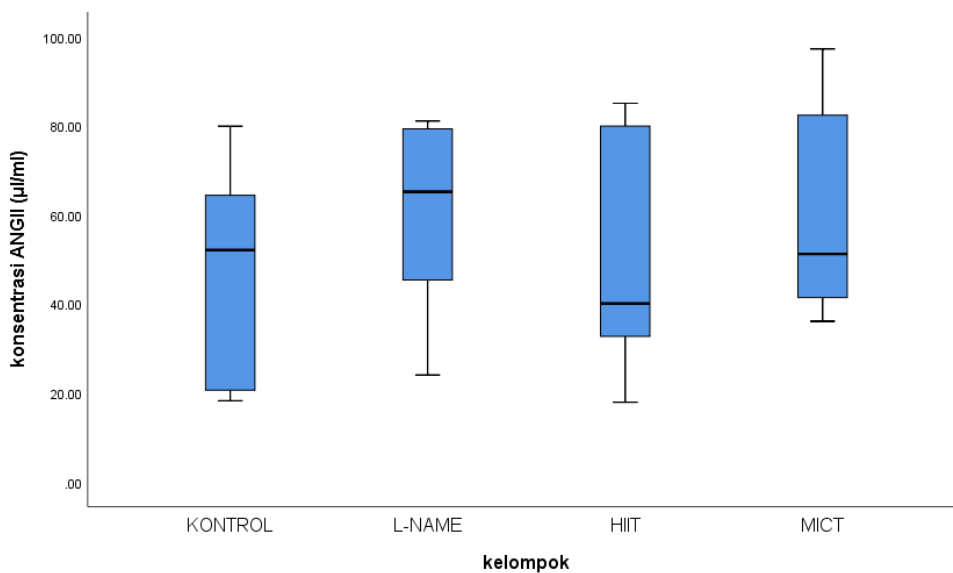


**Gambar 1. Perbandingan Berat Badan Tikus**  
**L-NAME: *N(gamma)*-nitro-L-arginine methyl ester,**  
**HIIT: *High Intensity interval training,***  
**MICT: *Moderate intensity continous training***

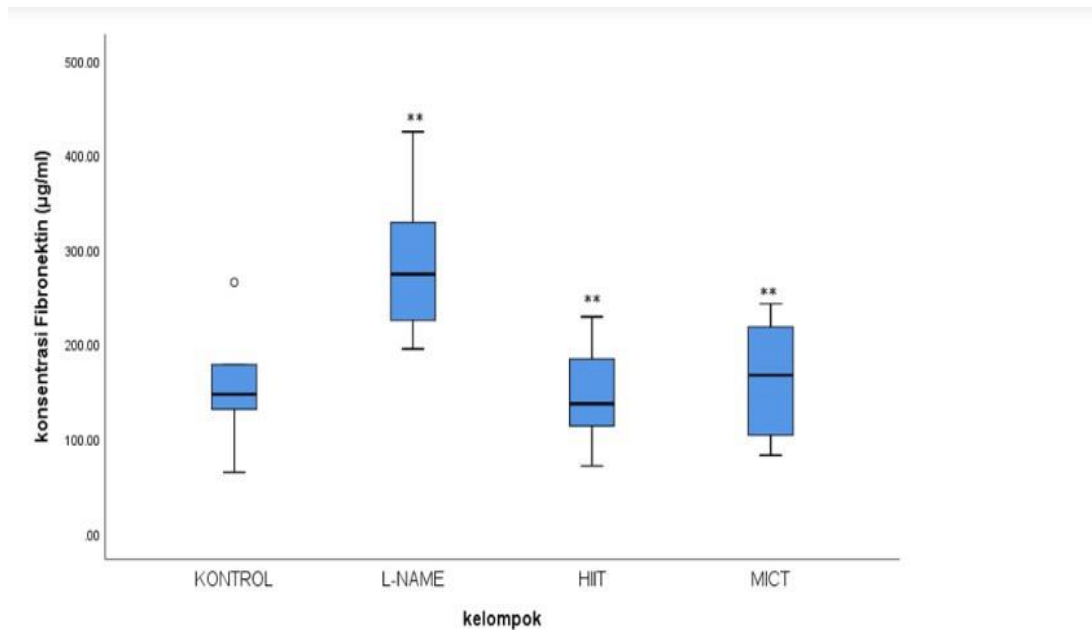
Kadar angiotensin meningkat, namun tidak bermakna ( $p=0,738$ ), pada kelompok tikus yang diinduksi L-NAME tanpa perlakuan latihan fisik dibandingkan dengan kontrol. Kadar angiotensin menurun pada kelompok HIIT menjadi 52 mg/ml dan pada kelompok MICT menjadi 59 mg/ml,

namun penurunan tidak bermakna (Gambar 2).

Kadar fibronektin ( $p=0.05$ ) dapat dilihat di Gambar 3 ( $*p=0.05$ ,  $**p=0.001$ ) meningkat bermakna pada kelompok L-NAME dan menurun pada kelompok HIIT dan MICT, namun penurunan lebih bermakna pada HIIT.



**Gambar 2. Perbandingan Kadar Angiotensin Serum Tikus**  
**L-NAME: *N(gamma)*-nitro-L-arginine methyl ester,**  
**HIIT: *High Intensity interval training,***  
**MICT: *Moderate intensity continous training***



Gambar 3. Perbandingan Kadar Fibronektin Tikus (\* $p=0.05$ , \*\* $p=0.001$ )

L-NAME: *N(gamma)*-nitro-L-arginine methyl ester,

HIIT: *High Intensity interval training*,

MICT: *Moderate intensity continuous training*

## Diskusi

Pada kelompok L-NAME terjadi penurunan berat badan secara bermakna tanpa pemberian perlakuan. Hal tersebut sejalan dengan studi sebelumnya bahwa L-NAME dapat mengurangi volume sel lemak serta akumulasi trigliserida. Sesuai dengan hal tersebut, L-NAME membalikkan efek merugikan dari diet tinggi lemak pada kandungan trigliserida hati, toleransi glukosa, dan sensitivitas insulin *in-vivo*. Efek tersebut disebabkan oleh peningkatan pembuangan energi karena L-NAME meningkatkan kadar mRNA dari protein *uncoupling* 1 dan 3 di otot dan jaringan adiposa coklat. L-NAME juga meningkatkan ekspresi reseptor yang diaktifkan oleh proliferasi peroksisom  $\delta$  dalam otot. Faktor transkripsi ini sangat penting untuk oksidasi lemak dalam otot. Inhibisi NO berhubungan langsung dengan peningkatan metabolisme lemak.<sup>7</sup>

Mekanisme L-NAME dan hipertensi diawali dengan disfungsi endothel dan diikuti dengan terjadinya hipertensi serta penyakit mikrovaskuler. Hasil berat badan ditemukan terdapat penurunan bermakna dari tikus yang diberi intervensi latihan fisik. HIIT lebih superior dalam menurunkan berat badan dibandingkan MICT. Penelitian Wang et al<sup>8</sup> menunjukkan bahwa HIIT dan MICT menurunkan lemak visceral. Hal tersebut menunjukkan HIIT dan

MICT meningkatkan pengeluaran jumlah energi (kalori) tubuh. Jumlah energi yang digunakan pada saat aktivitas tubuh meningkat berhubungan lurus dengan penggunaan oksigen oleh tubuh. HIIT menggunakan energi yang lebih tinggi dibanding MICT.<sup>8</sup>

Penurunan berat menunjukkan bahwa keduanya secara efektif mempromosikan oksidasi lemak. MICT dengan intensitas 60-65% oksigen *uptake* merupakan jumlah yang tinggi untuk oksidasi lemak. Aktivitas fisik meningkatkan metabolisme otot tubuh untuk memecah cadangan lemak yang disebabkan oleh peningkatan enzim asiltransferase kolesterol lisin yang bertanggung jawab dalam pembentukan HDL.<sup>8</sup> Hormon lipolitik, baik katekolamin maupun *growth hormone*, juga mengalami kenaikan akibat program latihan teratur. Katekolamin meningkatkan lipolisis di sel adiposit menggunakan  $\beta$ -adrenoceptors.<sup>8</sup> HIIT juga menstimulasi lipolisis dengan meningkatkan katekolamin dan *growth hormone*. Peningkatan serapan oksigen maksimal dari HIIT yang lebih tinggi membuktikan peningkatan volume sistolik, *cardiac output*, dan jumlah mitokondria yang berfungsi sebagai organel penghasil energi sel. Peningkatan mitokondria ditandai dengan meningkatnya jumlah enzim aktif mitokondria.<sup>9</sup>

Penelitian pada pasien *coronary artery bypass graft* (CABG) menunjukkan HIIT memberikan

dampak lebih bermakna dibandingkan MICT pada serapan oksigen maksimal. HIIT menginduksi lebih banyak stimulus baik penggunaan energi, serapan oksigen maksimal, dan intensitas stress.<sup>9</sup> HIIT lebih efektif dalam mencegah dan memperbaiki kerusakan pembuluh darah seperti aterosklerosis atau penyakit kardiovaskuler lainnya.<sup>9</sup>

NO merupakan molekul yang berperan besar dalam fungsi endotel. Salah satu mekanisme sentral aktivitas fisik dalam menurunkan tekanan darah berdampak langsung pada fungsi endotel. Penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa latihan fisik memperbaiki vasodilatasi pembuluh darah melalui NO. Jalur lain yang berperan dalam memperbaiki disfungsi pembuluh darah adalah melalui perbaikan *remodelling* vakular, regulasi sel endotel, dan *remodelling* otot polos pembuluh darah/*smooth muscle remodeling*.<sup>10</sup>

Endotelium vaskular merupakan sel selapis yang berfungsi penting dalam homeostasis vaskular, seperti mempertahankan aliran darah, mengatur tonus pembuluh darah, dan mengatur produksi molekul mediator inflamasi/antiinflamasi.<sup>11</sup> Hipertensi akibat L-NAME berhubungan dengan perubahan struktur sel endotel dan struktur otot polos pembuluh darah.<sup>12</sup> L-NAME terbukti meningkatkan vasokonstriksi pembuluh di berbagai organ yang diikuti dengan peningkatan angiotensin.

Angiotensin merupakan sistem hormonal Renin-Angiotensin System (RAS) yang berperan dalam mengatur keseimbangan cairan dan tekanan darah. Hormon tersebut dihasilkan dari sel aparatus jukstaglomerular ginjal yang akan dipecah oleh peptida angiotensinogen yang dilepaskan hati. *The angiotensin-converting enzyme* (ACE) memediasi konversi sehingga terbentuk Ang II yang merupakan peptide vasoaktif dan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah. Reseptor angiotensin terletak di berbagai organ seperti hati, paru, otak, dan pembuluh darah. L-NAME merupakan inhibitor non-selektif dan dapat mempengaruhi sistem kardiovaskuler seperti inhibisi asetilkolin yang berperan sebagai vasodilator dan meningkatkan tekanan darah.<sup>13</sup> Ketidakseimbangan angiotensin berkaitan erat dengan perkembangan hipertensi yang dapat mengaktifasi fungsi saraf simpatis. Ang II merupakan penyebab utama *remodeling* vaskular. Penelitian pada tikus yang diinduksi L-NAME menunjukkan peningkatan jumlah ekspresi reseptor AT1R.<sup>14</sup>

Mekanisme L-NAME juga bekerja dalam inhibisi cGMP di jaringan aorta dan meningkatkan aktivitas reseptor angiotensin di aorta. Inhibisi cGMP

akibat angiotensin menyebabkan disregulasi jalur persinyalan seluler. Mekanisme *remodelling* jaringan terjadi di jalur *cyclic adenosine monophosphate/cyclic guanosine monophosphate* (cAMP/cGMP).<sup>15</sup> Studi Pechanova pada tikus diinduksi L-NAME menunjukkan tidak ada perubahan kadar eNOS.<sup>16</sup> Perubahan baru terjadi setelah induksi panjang yaitu lebih dari tujuh minggu, sementara ekspresi NF- $\kappa$ B sudah meningkat pada masa induksi empat minggu.

Mekanisme L-NAME dalam menginduksi hipertensi secara langsung disebabkan oleh inhibisi agen vasodilatasi pembuluh, peningkatan aktivitas RAS, dan aktivitas saraf simpatis. Peningkatan stres oksidatif dan produksi prostaglandin adalah dampak paling serius induksi L-NAME. Induksi NOS inhibitor seperti L-NAME meningkatkan level *reactive oxygen species* (ROS) dan secara langsung mengaktifasi protein transkripsi *regular nuclear factor*- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), yang tidak bergantung dari peningkatan tekanan darah dan terjadi inflamasi di jaringan pada minggu ke-4 induksi L-NAME. Mekanisme L-NAME dalam meningkatkan tekanan darah melibatkan beberapa jalur seperti RAS, sistem saraf pusat, dan ROS. Menurut Pechanova<sup>16</sup> yang membandingkan efek L-NAME sebagai NOS inhibitor di berbagai organ termasuk aorta, jantung, dan hati, otak adalah organ yang paling terdampak oleh penurunan eNOS. Hal tersebut menunjukkan bahwa hipertensi akibat L-NAME bekerja melalui sistem saraf pusat, khususnya melalui reseptor melanokortin 3 dan 4 (MC3/4R).<sup>15</sup>

Penelitian lain pada tikus yang diinduksi L-NAME 60mg/kgBB selama dua minggu menunjukkan terjadi hipertensi namun tidak berdampak secara langsung terhadap NOS inhibitor dan lebih dominan pada sistem RAS dan sistem saraf pusat. Terjadi upregulasi reseptor AT1R yang ditemukan di ginjal dan pembuluh darah.<sup>17</sup> Hal tersebut dapat dilihat dari hasil penelitian yang sudah dilakukan yang menunjukkan terdapat peningkatan fibronektin secara bermakna pada kelompok L-NAME dibanding kontrol, sementara itu kadar angiotensin meningkat pada L-NAME namun tidak bermakna. Pada kelompok latihan fisik, HIIT menurunkan fibronektin secara bermakna dibandingkan kelompok L-NAME dan kelompok MICT. HIIT lebih superior dalam meningkatkan antioksidan alami tubuh dan memicu pelepasan NO yang berfungsi sebagai antistres oksidatif. HIIT juga lebih baik dalam meningkatkan aliran darah sehingga memicu *shear stress* dan melepaskan NO.<sup>18</sup>

Latihan fisik dapat mengurangi kadar angiotensin II dalam plasma namun tidak ada perubahan pada kadar renin karena mekanisme independen renin dalam mengaktivasi angiotensin. Penelitian pada kasus hipertensi yang diberi perlakuan latihan fisik menunjukkan bahwa tidak ada perubahan bermakna dari kadar angiotensin, namun terjadi penurunan tekanan darah secara bermakna. Hal tersebut diduga bahwa perubahan tekanan darah dan hormonal mungkin berhubungan secara tidak langsung terhadap kadar plasma, salah satunya angiotensin.<sup>18</sup>

Mekanisme lainnya adalah melalui dominansi aktivitas saraf simpatis melalui reseptor barorefleksi. Terjadi pemulihan kontrol barorefleksi yang memicu penurunan aktivitas saraf simpatis yang diikuti dengan aktivitas fisik. Aktivitas fisik memicu peningkatan NO diikuti penurunan stres oksidatif. Selain itu, terdapat mekanisme adaptasi dari aktivitas fisik kronik yang menyebabkan reduksi fungsi neuro-endokrin yang menurunkan respons terhadap perubahan homeostasis tubuh.<sup>18</sup> Penelitian mengenai aktivitas fisik dan fibronektin oleh Alghadir et al<sup>19</sup> dan DuBose et al<sup>20</sup> menggunakan intensitas sedang menunjukkan bahwa kadar fibronektin berkurang secara bermakna pada pasien diabetes melitus. Pada tikus L-NAME terjadi peningkatan fibronektin. Saat terjadi disfungsi vaskular ditemukan upregulasi fibronektin yang berfungsi sebagai akumulasi makrofag.<sup>21</sup> Padila et al<sup>21</sup> melaporkan latihan fisik berperan dalam menurunkan kekakuan aorta pada tikus hipertensi, terutama struktur ekstraseluler matriks fibrinogen.

Aktivitas fisik berkontribusi dalam generasi hormon yang berperan sebagai agen terapeutik pada kelainan seperti hipertensi dan gagal jantung. Latihan fisik menurunkan fibronektin melalui peningkatan *shear stress* yang mengaktivasi AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) dan menginduksi pelepasan agen ateroprotektor dan kardioprotektor yang menurunkan regulasi ekspresi reseptor angiotensin II tipe 1 endotel, yang kemudian menurunkan aktivitas *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase dan produksi anion superoksida, sehingga mengurangi produksi ROS dan menekan ekspresi TGF- $\beta$ , p-Smad2/3, CTGF, MMP2, dan MMP9 untuk mengurangi fibrosis.<sup>20, 22</sup>

Aktivitas fisik secara teratur dapat mencegah dan mengurangi keparahan hipertensi. Upaya tersebut sejalan dengan tersedianya berbagai obat untuk mencegah hipertensi, namun angka kejadian

hipertensi tetap meningkat. Hasil penelitian dari berat badan dan kadar fibronektin menunjukkan HIIT lebih berperan dalam menurunkan berat badan dan menurunkan risiko hipertensi serta berdampak lebih baik dengan waktu yang relatif singkat.<sup>23</sup>

### Kesimpulan

L-NAME meningkatkan kadar angiotensin yang tidak bermakna, namun secara bermakna meningkatkan kadar fibronektin yang berkaitan dengan mekanisme ROS. Hasil intervensi menunjukkan bahwa HIIT lebih efektif dalam menurunkan kadar fibronektin dibandingkan MICT. Selain itu, terdapat penurunan berat badan dan kadar angiotensin II pada kelompok HIIT, meskipun tidak bermakna.

### Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini dibiayai oleh hibah Magister Penelitian Kemendikbudristek Tahun 2023. Dengan No. kontrak NKB-1110/UN2.RST/HKP.05.00/2023.

### Daftar Pustaka

1. Redon J, Tellez-Plaza M, Orozco-Beltran D. Impact of hypertension on mortality and vascular disease burden in patients with cardiovascular risk factors from a general practice setting: the escarval-risk study. *J Hypertens.* 2016;34:1075–83. doi: 10.1097/HJH.0000000000000930.
2. Susanto S E, Wibowo TH. Effectiveness of giving deep relaxation to reduce pain in hypertension patients in Edelweis Room Down, Kardinah Tegal Hospital. *Jurnal Inovasi Penelitian.* 2022;3:5841-6. doi: 10.47492/jip.v3i6.1961.
3. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension.* 2001;38:581–7. doi: 10.1161/hy09t1.096249.
4. Farzanegi P, Dana A, Ebrahimipoor Z, Asadi M, Azarbayjani MA. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): roles of oxidative stress and inflammation. *Eur J Sport Sci.* 2019;19:994-1003. doi: 10.1080/17461391.2019.1571114.
5. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, Barber-Chamoux N. Resistant hypertension: novel insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16:61-72. doi: 10.2174/1573402115666191011111402
6. Wang Y, Wang L, Zhang F, Zhang C.. Inhibition of PARP prevents angiotensin II-induced aortic fibrosis in rats. *Int J Cardiol.* 2013;167:2285-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.050.
7. Joost HG, TschöpMH. NO to obesity: does nitric oxide regulate fat oxidation and insulin sensitivity? *Endocrinology.* 2007;148:4545–7. doi: 10.1210/en.2007-0866.

8. Min CL, Sung KL, Suk YJ, Hyung HM. New insight of high-intensity interval training on physiological adaptation with brain functions. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2018;22:1-5. doi: 10.20463/jenb.2018.0017.
9. Zhang H, Tong Tk, Qiu W, Zhang X, Zhou S, Liu Y, et al. Comparable effects of high-intensity interval training and prolonged continuous exercise training on abdominal visceral fat reduction in obese young women. *J Diabetes Res.* 2017;2017:5071740. doi: 10.1155/2017/5071740.
10. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2015;45:679–92. doi: 10.1007/s40279-015-0321-z.
11. Alpsoy Ş. Exercise and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:153-67. doi: 10.1007/978-81-15-1792-1\_10.
12. Kresnajati S, Lin YY, Mündel T, Bernard JR, Lin HF, Liao YH. Changes in arterial stiffness in response to various types of exercise modalities: a narrative review on physiological and endothelial senescence perspectives. *Cells.* 2022;11:3544. doi: 10.3390/cells11223544.
13. Küng CF, Moreau P, Takase H, Lüscher TF. L-NAME hypertension alters endothelial and smooth muscle function in rat aorta. Prevention by trandolapril and verapamil. *Hypertension.* 1995;26:744-51. doi: 10.1161/01.hyp.26.5.744.
14. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central reninangiotensin system in hypertension. *Int J Mol Med.* 2021;47:95. doi: 10.3892/ijmm.2021.4928
15. Veerappan R, Malarvili T. Chrysin pretreatment improves angiotensin system, cgmp concentration in L-NAME induced hypertensive rats. *Indian J Clin Biochem.* 2019;34:288-95. doi: 10.1007/s12291-018-0761-y.
16. Pechanova O, Vrankova S, Cebova M. Chronic L-Name-treatment produces hypertension by different mechanisms in peripheral tissues and brain: role of central eNOS. *Pathophysiology.* 2020;27:46-54. doi: 10.3390/pathophysiology27010007.
17. Figueroa-Guillén ES, Castro-Moreno P, Rivera-Jardón FF, Gallardo-Ortiz IA, Ibarra-Barajas M, et al. Angiotensin II pressor response in the L-NAME-induced hypertensive pithed rat: role of the AT1 receptor. *Proc West Pharmacol Soc.* 2009;52:54-6.
18. Goessler K, Polito M, Cornelissen VA. Effect of exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2016;39:119-26. doi: 10.1038/hr.2015.100.
19. Alghadir AH, Gabr SA, Al-Eisa E. Cellular fibronectin response to supervised moderate aerobic training in patients with type 2 diabetes. *J Phys Ther Sci.* 2016;28:1092-9. doi: 10.1589/jpts.28.1092.
20. DuBose DA, Armstrong LE, Kraemer WJ, Lukason M. Modulation of human plasma fibronectin levels following exercise. *Aviat Space Environ Med.* 1989;60:241-5.
21. Padilla J, Ramirez-Perez FI, Habibi J, Bostick B, Aroor AR, et al. Regular exercise reduces endothelial cortical stiffness in western diet-fed female mice. *Hypertension.* 2016;68:1236-44. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07954.
22. Song Y, Jia H, Hua Y, Wu C, Li S, Li K, et al. The molecular mechanism of aerobic exercise improving vascular remodeling in hypertension. *Front Physiol.* 2022;13:792292. doi: 10.3389/fphys.2022.792292.
23. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2015;45:679–92. doi: 10.1007/s40279-015-0321-z.